

09;14

## Лазерный модуль для фотодинамической терапии и робот-ассистированной микрохирургии в стоматологии

© А.А. Чунихин<sup>1</sup>, Э.А. Базилян<sup>1</sup>, Н.А. Пихтин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург  
E-mail: docca74@yandex.ru

Поступило в Редакцию 27 декабря 2016 г.

Изложены результаты фотохимических экспериментов с использованием лазерного ИК-модуля для микрохирургии и фотодинамической терапии в стоматологии. Исследована эффективность прямой генерации синглетного кислорода в модельных органических средах в непрерывном и импульсных наносекундных режимах. Модуль может быть как самостоятельным прибором, так и частью комплекса для робот-ассистированной хирургии в стоматологии.

DOI: 10.21883/PJTF.2017.11.44691.16636

Сложные хирургические вмешательства в последние годы не обходятся без использования лазерного излучения. Применение лазеров в медицине открывает широкие возможности в минимально инвазивной терапии сложной хирургической патологии. Фокусировка лазерного излучения в узкие пучки микронных размеров обеспечивает высокую плотность энергии на малой площади, что позволяет избежать повреждения здоровых тканей. Возможность бесконтактного воздействия лазерного излучения обеспечивает стерильность операционного поля [1].

Множество тонких анатомических образований челюстно-лицевой области — сосуды, нервы, воздухоносные синусы — требуют высокой точности в работе врача стоматолога — хирурга [2]. Различные заболевания слизистой оболочки полости рта требуют математической систематизации и компьютерного расчета в лечении [3]. Создание современного роботизированного комплекса для челюстно-лицевой хирургии и стоматологии на основе лазерного генератора является перспективным направлением развития медицинского приборостроения в России.

Фотомолекулярные реакции, возбуждаемые в клетках под воздействием лазерного излучения, являются важными факторами терапевтического воздействия на ткани. Фотохимические процессы в клетке протекают с выделением синглетного кислорода. Синглетный кислород обладает очень высокой химической активностью: участвует в образовании свободных радикалов, окислении аминокислот, инициирует перекисное окисление липидов [4]. Светокислородные эффекты, при которых происходит переход растворенного в тканях молекулярного кислорода в синглетное состояние, т. е. происходит прямое возбуждение экзогенного кислорода в тканях лазерным инфракрасным излучением, доказаны [5]. Усиление светокислородного эффекта возможно при увеличении интенсивности лазерного излучения [6]. Разработка компактного лазерного излучателя с необходимыми параметрами для проведения минимально инвазивной хирургии с реакцией прямого возбуждения синглетного кислорода в тканях является перспективным направлением развития лазерной медицинской техники.

На сегодняшний день создано множество медицинских лазерных аппаратов, генерирующих ультракороткие импульсы, основными преимуществами которых являются высокая пиковая и малая средняя мощности, что позволяет предполагать отсутствие выраженных термических эффектов. Однако данные аппараты имеют большие габаритные размеры и в основном импортного производства [7,8]. Исследовательской группой кафедры хирургии полости рта МГМСУ им. А.И. Евдокимова осуществлена разработка модуля с необходимыми параметрами на основе полупроводниковых лазеров. Построенный модуль имеет компактные размеры, что позволит провести его интеграцию в разрабатываемый роботизированный комплекс для челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Целью работы явилось исследование технических параметров модуля и изучение эффективности прямой генерации синглетного кислорода в модельных средах.

В работе использовался лазерный аппарат для медицинского применения с сенсорным дисплеем управления, имеющий основной лазерный ИК-излучатель с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения кислорода (1265–1275 nm), и излучатель в красном спектре с длиной волны 660 nm. Излучатели монтировались в герметичном корпусе с термостабилизацией на основе элемента Пельтье. Излучение фокусировалось в оптическом световоде диаметром 400  $\mu\text{m}$  (рис. 1).

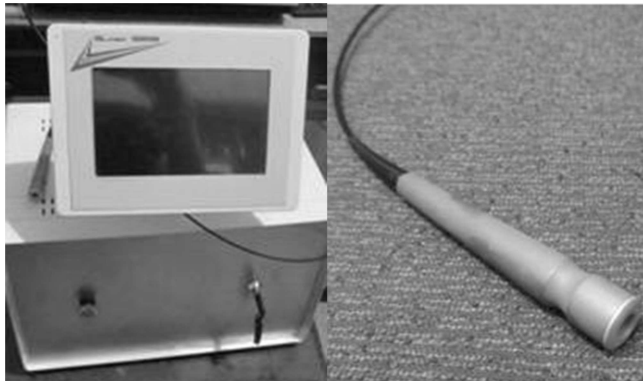


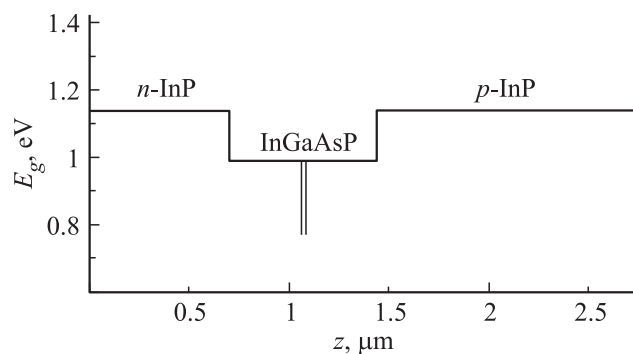
Рис. 1. Внешний вид лазерного модуля и световода.

ИК-излучатель представляет собой полосковый диодный лазер на основе квантоворазмерной двойной гетероструктуры отдельного ограничения [9,10] с расширенным волноводом [11,12]. Гетероструктура состояла из двух квантовых ям (КЯ) из твердого раствора InGaAsP (толщиной  $50\text{ \AA}$  каждая). КЯ помещены в нелегированный волновод (шириной  $0.74\text{ }\mu\text{m}$ ) из InGaAsP (рис. 2);  $n$ - и  $p$ -эмиттеры изготовлены из InP, легированного до  $n = 4 \cdot 10^{17}\text{ cm}^{-3}$  и  $p = 5 \cdot 10^{17}\text{ cm}^{-3}$  соответственно. Длина резонатора Фабри–Перо составляла  $L = 2\text{ mm}$ , ширина полоскового контакта, обеспечивающего апертуру излучения,  $W = 100\text{ }\mu\text{m}$ .

ИК-излучатель имеет непрерывный режим работы и четыре импульсных режима. Длительность импульса в каждом из режимов составляла  $1\text{ }\mu\text{s}$ , а частота повторения импульсов составляла 0.5, 1, 1.5 и 2 MHz для режимов 1–4 соответственно (см. таблицу).

Мощность лазерного излучения определяли с помощью измерителя мощности Ophir ORION-TN с измерительной головкой Ophir 20C-SH. С помощью ИК-спектрометра с фотоумножителем С-1, охлаждаемым жидким азотом, были измерены спектры излучения лазера.

Для регистрации синглетного кислорода использовались модельные среды — водные детергентные растворы — ловушки синглетного кислорода 1.3 дифенилизобензофурана (ДФИБФ). Максимум поглощения ловушки расположен у  $414\text{ nm}$  (в  $\text{CCl}_4$ ). При реакции с синглетным



**Рис. 2.** Схематическая зонная энергетическая диаграмма лазерной структуры, использованной в исследуемом модуле.  $z$  — координата вдоль направления роста структуры.

кислородом ДФИБФ образует бесцветную эндоперекись. Для точности определения ответственности синглетного кислорода за убыль субстрата в раствор добавляли азид натрия ( $\text{NaN}_3$ ), который является селективным тушителем синглетного кислорода в спиртовых и водных системах. Для освобождения растворов от растворенного кислорода проводили барботации растворов азотом.

В экспериментах контролировали температуру проб при их облучении лазером. Для этого использовали мультиметр Mastech M-838 с термопарой.

В работе использовались квадратные кварцевые кюветы с длиной оптического пути 1 см. Объем проб в кюветах всегда составлял 1.5 ml, а концентрация в них химической ловушки подбиралась так, чтобы оптическая плотность в максимуме поглощения (414 nm) входила в интервал от 0.1 до 0.5 W. Световод лазера размещали вплотную к кювете с раствором ДФИБФ. Продолжительность сеанса облучения пробы зависела от растворителя, для каждого режима работы лазера проводили не менее трех измерений. Суть измерения состояла в том, что оптическую плотность растворов (при 414 nm) измеряли до и после облучения. Для этого использовался однолучевой спектрофотометр СФ-56. Скорость выцветания ДФИБФ определяли как отношение изменения оптической плотности за сеанс облучения к продолжительности-

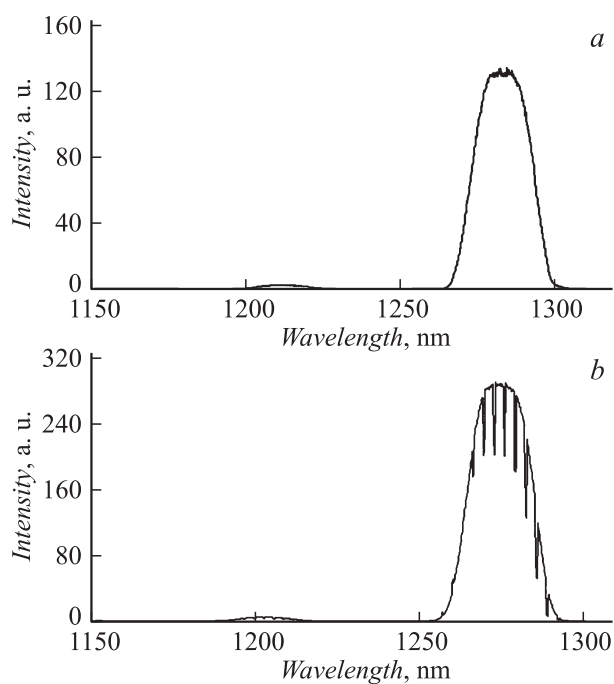
Влияние растворителей на эффективность фотодеструкции ловушки синглетного кислорода при ИК-лазерном возбуждении растворенных кислородных молекул

Среда	Скорость выцветания ДФИБР (а.у), нормированная на среднюю мощность лазерного излучения при различных режимах работы лазера				
	Непрерывный режим	Импульс			
		режим 1	режим 2	режим 3	режим 4
Четыреххлористый углерод	0.174	0.212	0.201	0.216	0.204
Гексафторбензол	0.257	0.318	0.328	0.345	0.334
Ацетон	0.065	0.078	0.079	0.081	0.087
Этанол	0.033	0.039	0.039	0.040	0.042

сти этого сеанса в минутах. Измерения проводили в четырех различных средах, таких как четыреххлористый углерод, гексафторбензол, ацетон, этанол, в которых, как известно, время жизни синглетного кислорода различно и составляет от 14 до 30 ns [1–3].

Измерения мощности излучения позволили установить, что диапазон регулирования мощности возможен в пределах от 0.05 до 0.7 W с шагом 0.01 W. Уровень мощности во всех режимах стабилен. Фотохимические эксперименты проводили с мощностью излучения 0.25 W. Измерения спектров излучения лазерного аппарата показали, что в непрерывном и импульсном режимах излучения спектральные параметры не зависели от мощности излучения. Максимум излучения находится в пределах  $1270 \pm 2$  nm и не смещается даже при длительной работе более 1 h (рис. 3).

В таблице приведены относительные скорости выцветания ловушки в разных средах при действии ИК-лазера. Цифры, указанные в таблице, соответствуют скорости падения оптической плотности ловушки, нормированной на 1 W/min лазерного облучения. Каждая цифра — среднее из 3–5 независимых измерений (статистическая погрешность  $\pm 5\%$ ). Из таблицы видно, что в импульсных микросекундных режимах лазерное излучение на  $\sim 20\%$  более эффективно, чем в непрерывном режиме. Частота повторения импульса в пределах доступного диапазона



**Рис. 3.** Спектры излучения лазера в непрерывном (*a*) и импульсном (*b*) режимах при длительной работе (1 h). Максимум спектра соответствует длине волны  $1270 \pm 2$  nm.

(0.5–2 MHz) оказывала слабое влияние на исследуемые процессы, хотя и наблюдалось некоторое усиление эффекта с увеличением частоты повторения.

В четыреххлористом углероде, гексафторбензоле и ацетоне, которые не поглощают ИК-излучение лазера, температура в процессе облучения (до 1 h) не изменялась. Этанол немного поглощает ИК-излучение на длине волны  $\sim 1270$  nm, поэтому при облучении соответствующих проб температура возрастала максимум на  $1^\circ\text{C}$ .

Таким образом, на основании результатов, полученных в данном исследовании, и результатов, полученных нами ранее [13,14], можно сделать вывод о том, что тестируемый модуль во всех режимах

генерирует ИК-излучение, близкое по спектру к спектру поглощения кислорода. В непрерывном и импульсном режимах термостабилизация лазерного излучателя достаточна для устойчивой работы. Спектр излучения имеет максимум на длине волны  $1270 \pm 2$  nm.

На всех режимах возбуждение растворов ловушки (ДФИБФ) синглетного кислорода вызывало окисление этой ловушки за счет прямого лазерного возбуждения растворенных кислородных молекул. При этом молекулы ловушки имеют максимум поглощения в области 414 nm и не имеют ИК-полос поглощения в области поглощения молекул кислорода. Эффективность окисления ловушки в органических растворителях разной природы резко уменьшалась с уменьшением времени жизни синглетного кислорода в использованной среде.

Совокупность данных показывает, что прототипированный ИК-лазерный модуль пригоден для эффективного возбуждения кислородных молекул в органических средах; при этом импульсные микросекундные режимы эффективнее для генерации синглетного кислорода на  $\sim 20\%$ , чем непрерывный режим. Частота повторения импульса в диапазоне 0,5–2 МГц оказывала слабое влияние на исследуемые процессы. ИК-излучение на использованной мощности практически не вызывает нагревания органических сред.

Созданный прототип может быть самостоятельным хирургическим лазерным комплексом с возможностью фотодинамических эффектов, а также может быть интегрирован в роботический медицинский комплекс для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Работа выполнена при поддержке в рамках субсидии по государственному заданию Министерства здравоохранения РФ № 056-00139-16.

## Список литературы

- [1] Генинг Т.П., Воронова О.С., Абакумова Т.В. и др. // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 6. С. 1146–1149.
- [2] Робустова Т.Г., Базилян Э.А., Ушаков А.И., Даян А.В. // *Российская стоматология*. 2008. № 1. С. 61–67.
- [3] Борисенко Г.Г., Лукина Г.И., Базилян Э.А., Ковалева А.М. // *Клиническая медицина*. 2009. Т. 87. № 6. С. 36–38.
- [4] Захаров С.Д., Иванов А.В. Светоокислородный эффект — физический механизм активации квазимонохроматическим излучением. Препринт. М., 2006. 50 с.

- [5] *Krasnovsky A.A., Kozlov A.S.* // *Biophysics*. 2014. V. 59. № 2. P. 199–205.
- [6] *He H., Chan K.T., Kong S.K.* // *Appl. Phys. Lett.* 2009. V. 95. P. 233702.
- [7] *Чунихин А.А., Базикян Э.А., Красновский А.А.* и др. // *Российская стоматология*. 2015. Т. 8. № 2. С. 71–74.
- [8] *Базикян Э.А., Чунихин А.А.* // *Российский стоматологический журнал*. 2016. Т. 20. № 5. С. 228–231.
- [9] *Голикова Е.Г., Курешов В.А., Лешко А.Ю.* и др. // *ФТП*. 2000. Т. 34. В. 7. С. 886–889.
- [10] *Слипченко С.О., Лютецкий А.В., Пихтин Н.А.* и др. // *Письма в ЖТФ*. 2003. Т. 29. В. 3. С. 65–73.
- [11] *Слипченко С.О., Подоскин А.А., Винокуров Д.А.* и др. // *ФТП*. 2013. Т. 47. В. 8. С. 1082–1086.
- [12] *Веселов Д.А., Шашкин И.С., Пихтин Н.А.* и др. // *Письма в ЖТФ*. 2015. Т. 41. В. 6. С. 10–16.
- [13] *Чунихин А.А., Базикян Э.А., Сырникова Н.В., Чобанян А.Г.* // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015. Т. 5. № 11. С. 1368–1370.
- [14] *Чунихин А.А., Саакян М.Ю., Базикян Э.А.* // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8. № 4. С. 30–35.