

Двухволновая лазерная система с обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи

© В.Ю. Чучин^{1,2}, А.В. Беликов¹

¹ Университет ИТМО,
Санкт-Петербург, Россия

² ООО „Научно-производственное предприятие волоконно-оптического и лазерного оборудования“,
Санкт-Петербург, Россия

e-mail: treasure_planet@mail.ru

Поступила в редакцию 27.11.2025 г.

В окончательной редакции 26.01.2026 г.

Принята к публикации 27.03.2026 г.

Предложена оригинальная оптическая схема двухволновой лазерной системы с длинами волн излучения 450 и 980 nm и обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи. Разработан алгоритм управления двухволновой лазерной системой для повышения эффективности лечения сосудистых поражений кожи, основанный на измерении отражения кожи на длинах волн как чувствительных к концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина в сосудах кожи, так и нечувствительных к изменению состава крови. Численно методом Монте-Карло исследовано влияние оксигенации крови человека и содержания в ней метгемоглобина на спектры отражения кожи человека в диапазоне длин волн 400–1100 nm. В рамках семислойной модели кожи человека исследовано отражение нормальной кожи, кожи с увеличенным сосудом, а также кожи с коагулированным сосудом. Установлено, что для контроля трансформации $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$ необходимо анализировать интенсивность отраженного кожей света на длинах волн, лежащих вблизи изобестических точек дезоксигемоглобина и метгемоглобина, например на 660 nm, а для контроля трансформации $\text{Hb} \rightarrow \text{MetHb}$ необходимо анализировать интенсивность отраженного света на длинах волн, лежащих вблизи изобестических точек оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, например на 810 nm.

Ключевые слова: спектры, отражение, алгоритм, кожа, сосуды, лазер, кровь, оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, метгемоглобин, обратная связь, двухволновая лазерная система.

DOI: 10.61011/OS.2026.05.63346.75-25

Введение

В нормальной коже человека диаметр кровеносных сосудов обычно варьируется в зависимости от типа сосудов. Типичный диаметр капилляров составляет приблизительно 8 – 12 μm . Артериолы (прекапиллярные и терминальные) обычно имеют диаметр 17–26 μm , а диаметр более глубоких артериол достигает 40 μm [1]. Сосудистые заболевания кожи, к числу которых относятся телеангиэктазии, винные пятна (пламенеющий невус) и розацеа, представляют собой группу патологий, связанных с нарушением структуры и функции кровеносных сосудов дермы. Эти заболевания характеризуются различной глубиной залегания поражённых кровеносных сосудов, их диаметром, типом (капиллярные, венозные или артериальные) и особенностями кровотока [2–9].

Эффективное лазерное лечение сосудистых заболеваний кожи (лазерное склерозирование) основано на принципе селективного фототермолиза, при котором энергия лазерного излучения определённых длин волн избирательно поглощается гемоглобином в патологически изменённых кровеносных сосудах, вызывая коагуляцию их стенки при минимальном повреждении окружающих тканей, слипание и последующее рассасывание и замещение дермальной тканью с нормальной капилляр-

ной сетью [10–12]. Для лечения различных сосудистых патологий кожи в основном используют одноволновое лазерное воздействие. Для лечения розацеа широко используются лазеры с длинами волн излучения 532 nm (неодимовые лазеры с генерацией второй гармоники, KTP), 585–595 nm (импульсный лазер на красителях, PDL), 980 и 1064 nm (диодные и Nd:YAG-лазеры) и интенсивный импульсный свет (IPL) в диапазоне длин волн излучения 500 – 1200 nm [10,13,14]. Лазерное излучение с длинами волн 532 и 585 nm эффективно воздействует на поверхностные кровеносные сосуды, уменьшая покраснение и выраженность розацеа, тогда как диодные и Nd:YAG-лазеры обеспечивают более глубокое проникновение лазерной энергии и применяются при обработке крупных и глубоко расположенных кровеносных сосудов и у людей с темным типом кожи (фототипы V и VI по Фицпатрику) [10,15]. При лечении винных пятен наиболее клинически эффективным методом остаётся склерозирование излучением импульсного лазера на красителях (PDL, 585–595 nm), оптимально поглощаемым оксигемоглобином, что позволяет проводить селективный фототермолиз патологически изменённых кровеносных сосудов без повреждения окружающих тканей [16,17]. Для устойчивых или глубоких поражений применяются Nd:YAG-лазеры (1064 nm) и

александритовые лазеры (755 nm), способные воздействовать на кровеносные сосуды, залегающие на глубине более 1 mm [18,19]. Лечение телеангиэктазий включает воздействие на аномальные поверхностные кровеносные сосуды лазерным излучением, поглощаемым гемоглобином, для их селективного разрушения. Применяются КТР-лазеры, импульсные лазеры на красителях, диодные лазеры (980 nm) и Nd:YAG-лазеры (1064 nm). Коротковолновые лазеры (532, 595 nm) наиболее эффективны при поверхностных телеангиэктазиях, а длинноволновые (980, 1064 nm) используются для склерозирования более глубоких кровеносных сосудов на ногах. В большинстве случаев для полного удаления сосуда требуется несколько сеансов лазерного склерозирования [20]. Следует отметить, что одноволновое воздействие неэффективно воздействует на глуболежащие кровеносные сосуды и в ряде случаев приводит к негативным последствиям для окружающих кровеносный сосуд тканей.

Двухволновое лазерное воздействие позволяет значительно повысить эффективность и снизить возможные негативные последствия лазерного лечения сосудистых заболеваний кожи [21]. Применение двухволновых лазерных систем представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в лечении сосудистых заболеваний кожи благодаря возможности комбинированного терапевтического воздействия лазерным излучением двух различных длин волн на кровеносные сосуды различного типа, диаметра и глубины залегания. В отличие от одноволновых лазеров, которые эффективно воздействуют лишь на кровеносные сосуды ограниченной локализации, двухволновые установки обеспечивают более гибкий и контролируемый фототермолиз, адаптированный к анатомическим и физиологическим особенностям поражений. Современные системы могут быть оборудованы устройством для охлаждения поверхности кожи, что существенно снижает риск ожогов и повышает безопасность процедуры лазерного склерозирования [21–23]. Наиболее часто двухволновые лазерные установки представляют собой комбинацию длин волн излучения 532 и 1064 nm, что позволяет одновременно воздействовать на поверхностные и глуболежащие кровеносные сосуды, обеспечивая более выраженный клинический эффект и сокращая количество необходимых процедур [24]. Другие установки сочетают в себе PDL- и Nd:YAG-лазеры, где импульс излучения первого лазера (585–595 nm) поглощается оксигемоглобином, нагревает кровь в кровеносных сосудах и превращает гемоглобин в метгемоглобин, обладающий более высоким коэффициентом поглощения для излучения в ближнем ИК-диапазоне. Второй импульс Nd:YAG-лазера (1064 nm) эффективно завершает коагуляцию кровеносного сосуда, при этом снижается используемая для коагуляции кровеносного сосуда плотность энергии, что снижает риск термического повреждения эпидермиса [21,22]. Существуют другие комбинации длин волн лазерного излучения: например 532 и 940 nm, где излучение первой длины волны воздействует на капиллярные

и артериальные образования, а излучение второй — на более крупные венозные сосуды [25], а также 980 и 1470 nm [26] или 450 и 980 nm [27]. Вместе с тем для получения оптимального с точки зрения достижения высокой эффективности и малой травматичности терапевтического эффекта необходимо контролировать результат действия излучения с каждой из двух длин волн, своевременно изменяя его параметры. В этой связи очевидно, что повышение эффективности двухволнового лазерного воздействия на кровеносные сосуды кожи невозможно без разработки системы обратной связи с адекватным алгоритмом работы, в том числе основанным на измерении оптических характеристик биоткани.

В настоящее время наиболее известны лазерные системы с обратной связью по температуре нагретого торца световодного инструмента, что в реальном времени позволяет обнаруживать перегрев ткани и автоматически корректировать параметры лазера или полностью прекращать воздействие [28–30]. Однако температурная обратная связь не позволяет определить, какая именно структура биоткани подвергается лазерному воздействию, в каком состоянии она находится в данный момент, в связи с чем не может определить факт достижения желаемого эффекта именно в нужной для оптимального лечения структуре [31]. В этой связи перспективно создание обратной связи, отслеживающей изменение оптических свойств в биотканях в режиме реального времени, основанная на анализе состояния маркера — вещества, изменения оптических свойств которого указывают на то, какие процессы происходят в биоткани под действием лазерного излучения [31]. Контроль интенсивности отражённого от биоткани света на длинах волн, на которых происходит наибольшее изменение оптических свойств биоткани в результате её лазерного нагрева, может быть положен в основу механизма работы такой обратной связи.

Известно, что нагрев гемоглобина, в том числе и лазерный, приводит к его трансформации [32, 33], которая начинается с преобразования оксигемоглобина (HbO₂) в дезоксигемоглобин (Hb) при достижении кровью температуры 46–48°C [34], а дальнейший нагрев до температуры 65–70°C приводит к образованию метгемоглобина (MetHb). При нагреве до температур около 80°C протекают необратимые реакции, вызывающие денатурацию и коагуляцию гемоглобина [35]. HbO₂, Hb и MetHb, обладая уникальными оптическими свойствами, в процессе трансформации будут изменять отражение, поглощение и пропускание крови. Ранее в рамках разработанной оптической модели крови было показано, что при замещении HbO₂ на Hb (снижении сатурации крови кислородом) поглощение увеличивается в области длин волн 590–780 nm, а в диапазоне 780–1100 nm — уменьшается, замещение Hb на MetHb приводит к увеличению поглощения в области 590–1100 nm, а области длин волн 520–590 nm к его снижению. Описанные

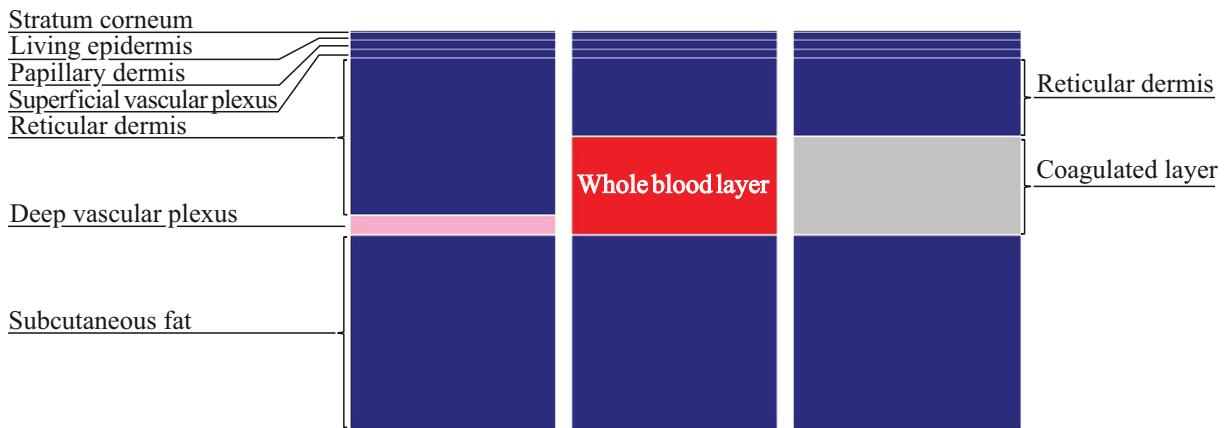


Рис. 1. Семислойная компьютерная модель: нормальной кожи человека (а), кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом в дерме (b), кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом (с).

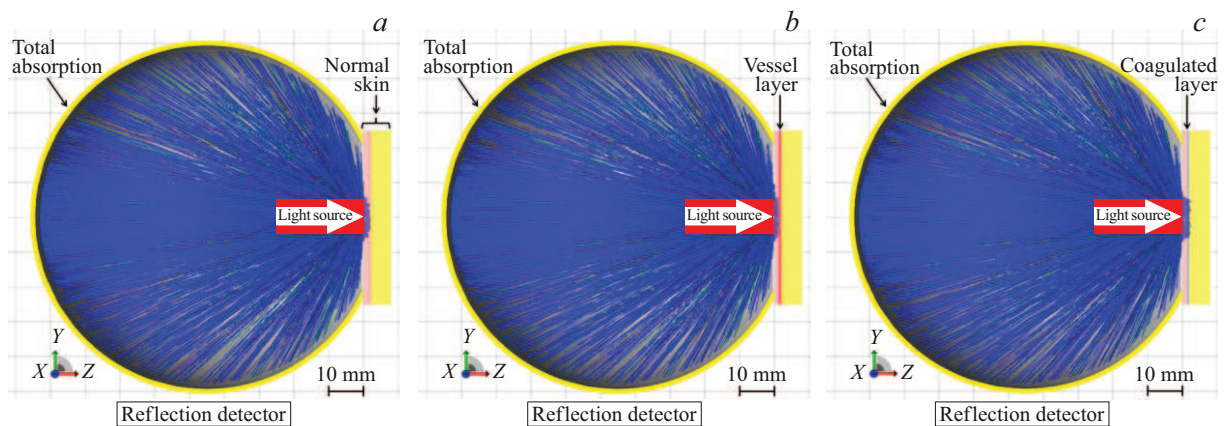


Рис. 2. Пример хода лучей в схеме компьютерной модели стенда для оценки мощностей отраженного (reflection) света от слоя нормальной кожи человека (а), кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом (b) и кожи с коагулированным кровеносным сосудом (с) (расчет выполнен для комбинации № 1 согласно табл. 1, длина волны излучения источника света 532 nm). Красные лучи — для каждого такого луча доля от 1/10000 мощности источника света составляет от 100.0 до 66.6%, зеленые лучи — от 66.6 до 33.3%, синие лучи — от 33.3 до 0.1% в каждом луче соответственно.

изменения означают обратно пропорциональные поглощению изменения в отражении и пропускании крови человека [36].

В ряде экспериментов по измерению отражения как цельной крови [31, 33], так и кожи человека [37] и животного [38] было показано, что после одноволнового и двухволнового лазерного воздействия наблюдается изменение отражения в спектральных диапазонах, свойственных трансформации HbO_2 в Hb и MetHb . Однако численное обоснование результатов этих исследований до сих пор отсутствует.

Таким образом, целью настоящего исследования была разработка численной оптической модели, позволяющей оценить отражение нормальной кожи, кожи с увеличенным кровеносным сосудом и кожи с коагулированным кровеносным сосудом, а также численно методом Монте-Карло исследовать влияние оксигенации крови человека и содержания в ней метгемоглобина на спек-

тры отражения кожи человека в диапазоне длин волн 400–1100 nm и на основе результатов этого численного моделирования предложить оптическую схему двухволновой лазерной системы с длинами волн лазерного излучения 450 и 980 nm с обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи, а также разработать алгоритм управления этой двухволновой лазерной системой.

Материалы и методы

Выбор параметров двухволновой лазерной системы с оптической обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи производился на основании результатов численного моделирования процесса взаимодействия лазерного излучения с кожей человека, учитывающего изменение оптических свойств крови при трансформациях оксигемоглобина в дезоксигемоглобин и метгемоглобин. По результатам моделирования выбирались

Таблица 1. Комбинации концентраций оксигемоглобина (C_{HbO_2}), дезоксигемоглобина (C_{Hb}) и метгемоглобина (C_{MetHb}) в крови в составе кожи, используемые при численном моделировании

№	$C_{HbO_2}, \%$	$C_{Hb}, \%$	$C_{MetHb}, \%$
1	100	0	0
2	80	20	0
3	60	40	0
4	40	60	0
5	20	80	0
6	0	100	0
7	0	80	20
8	0	60	40
9	0	40	60
10	0	20	80
11	0	0	100

длины волн рабочего лазерного излучения, используемого непосредственно для терапевтического воздействия на кровеносный сосуд с целью его склерозирования и диагностического лазерного излучения, используемого для оценки изменения концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина в кровеносных сосудах кожи с целью оптимизации процесса склерозирования кровеносного сосуда рабочим лазерным излучением.

Для моделирования процесса взаимодействия света с нормальной кожей человека использовалась представленная в работе [39] численная оптическая модель нормальной кожи человека, состоящая из семи слоев (рис. 1, *a*). Исходя из данных о строении и глубине залегания кровеносных сосудов в телеангиэктазиях [2,3], была предложена численная оптическая модель кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом (рис. 1, *b*), в которой слой глубокого сплетения сосудов заменяется слоем цельной крови толщиной $1000 \mu m$, что сопоставимо с размерами крупных телеангиэктазий в коже человека [20]. Суммарная толщина кожи оставалась неизменной и равной $2100 \mu m$, при этом толщина сетчатого слоя уменьшалась до $820 \mu m$. Факт коагуляции сосуда (рис. 1, *c*) моделировался заменой оптических свойств слоя цельной крови в численной оптической модели кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом оптическими свойствами коагулированной куриной грудки [40].

Коэффициенты поглощения, рассеяния и фактор анизотропии крови в составе кровенаполненных слоев кожи (сосочковый слой, поверхностное сплетение сосудов, сетчатый слой и слой цельной крови) изменялись в зависимости от концентраций в ней оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина (табл. 1 и [36]).

Компьютерные модели стенда для оценки мощности отраженного светового потока от нормальной кожи человека, от кожи человека с увеличенным кровеносным

сосудом, а также кожи с коагулированным кровеносным сосудом представлены на рис. 2.

Численное 3D-моделирование выполнялось в программе „TracePro 7.0.1“ (Lambda Research Corporation, США) методом Монте-Карло. Источник света излучал в диапазоне длин волн $400-1100 \text{ nm}$. Он представлял собой круг диаметром 10 mm , который располагался на расстоянии 20 mm от обращенной к нему поверхности кожи (рис. 2). Свет от источника падал нормально к поверхности участка кожи диаметром 50 mm и представлял собой параллельный пучок лучей диаметром 10 mm . Диаметр пучка выбирался в соответствии с данными о параметрах излучения для лазерного склерозирования телеангиэктазий, представленными в работе [20]. Спектральное и пространственное распределение излучения в пучке источника было равномерным. При расчете было использовано 10000 лучей, суммарная мощность которых равнялась 1 W . Отраженный после взаимодействия со слоем кожи световой поток перехватывался приемником (сфера „Total absorption“ диаметром 100 mm , рис. 2) и с помощью встроенных программных средств „TracePro 7.0.1“ оценивалась его мощность в результате интегрирования по площади пространственного распределения мощности светового потока, достигшего и полностью поглотившегося приемником.

В результате численного моделирования были получены спектры мощности света $R(\lambda)$, отраженного от участка кожи, в диапазоне длин волн $400-1100 \text{ nm}$ при различных комбинациях концентраций оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина. Далее определялся параметр $dR(\lambda)$:

$$dR(\lambda)_{var} = R(\lambda)_{var} - R(\lambda)_1, \tag{1}$$

где $R(\lambda)_{var}$ — рассчитанная мощность отраженного от кожи света, кровь, в составе которой имела концентрации C_{HbO_2} , C_{Hb} и C_{MetHb} согласно представленным в табл. 1, $R(\lambda)_1$ — рассчитанная мощность отраженного от кожи света для комбинации № 1.

Для контроля концентрации HbO_2 , Hb , и $MetHb$ в составе кожи в контексте выбора алгоритма работы двухволновой лазерной системы с оптической обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи предлагается измерять мощность отраженного кожей света в диапазонах длинах волн, отвечающих следующим критериям: критерий № 1 I — мощность отраженного света при трансформации $HbO_2 \rightarrow Hb \rightarrow MetHb$ изменяется незначительно (менее 5%); критерий № 2 — мощность отраженного света при трансформации $HbO_2 \rightarrow Hb$ изменяется незначительно (менее 10%), а при трансформации $Hb \rightarrow MetHb$ изменяется существенно (более 25%); критерий № 3 — мощность отраженного света при трансформации $HbO_2 \rightarrow Hb$ изменяется существенно (более 25%), а при трансформации $Hb \rightarrow MetHb$ изменяется незначительно (менее 10%).

Таблица 2. Диапазоны длин волн (nm) отраженного кожей света, удовлетворяющие критериям № 1–3

Биоткань	Критерий № 1	Критерий № 2	Критерий № 3
Нормальная кожа человека	520–550	786–816	598–607 658–666 739–764
Кожа человека с увеличенным кровеносным сосудом	522–532	810–820	594–610 654–676 710–774

Диапазоны длин волн, удовлетворяющие критерию № 1, определялись как

$$S_I(\lambda) \leq 0.05 \times S_{I\max}, \quad (2)$$

где $S_I(\lambda) = \sum_{var=1}^{11} |dR_{var}(\lambda)|$ для $500 \text{ nm} \leq \lambda \leq 1100 \text{ nm}$, $S_{I\max}$ — максимальное значение $S_I(\lambda)$.

Диапазоны длин волн, удовлетворяющие критерию № 2, определялись как

$$S_{II}(\lambda) \leq 0.1 \times S_{II\max}, \quad (3)$$

где $S_{II}(\lambda) = \sum_{var=1}^6 |dR_{var}(\lambda)|$ для $500 \text{ nm} \leq \lambda \leq 1100 \text{ nm}$, $S_{II\max}$ — максимальное значение $S_{II}(\lambda)$.

$$S_{III}(\lambda) \geq 0.25 \times S_{III\max}, \quad (4)$$

где $S_{III}(\lambda) = \sum_{var=6}^{11} |R_{var}(\lambda) - R_6(\lambda)|$ для $500 \text{ nm} \leq \lambda \leq 1100 \text{ nm}$, $S_{III\max}$ — максимальное значение $S_{III}(\lambda)$.

Диапазоны длин волн, удовлетворяющие критерию № 3, определялись по формулам (5) и (6):

$$S_{II}(\lambda) \geq 0.25 \times S_{II\max}, \quad (5)$$

$$S_{III}(\lambda) \leq 0.1 \times S_{III\max}. \quad (6)$$

Результаты и обсуждение

На рис. 3 приведены спектры $R(\lambda)_{1-11}$, $dR(\lambda)_{1-11}$ для нормальной кожи человека (рис. 3, *a*), кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом с различным содержанием оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина и $R(\lambda)_{12}$, $dR(\lambda)_{12}$ для кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом (рис. 3, *b*). Спектры демонстрируют поведение $R(\lambda)$ и $dR(\lambda)$ кожи, связанное с изменением в ее составе форм гемоглобина. Мы не оценивали поведение спектров $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ в области длин волн 400–500 nm, так как воздействие излучением с этими длинами волн вызывает интенсивную флуоресценцию биотканей [41], что может затруднить анализ вклада изменений форм гемоглобина в спектр отраженного кожей света.

Диапазоны длин волн отраженного света для нормальной кожи человека и кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом, удовлетворяющие критериям № 1–3, определены по формулам (1)–(6) и приведены в табл. 2. Следует отметить, что внутри диапазонов длин волн, удовлетворяющих критериям № 1–3, замена оксигемоглобина на дезоксигемоглобин в кровенаполненных слоях нормальной кожи человека и кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом на длинах волн 530, 571, 584 и 798 nm параметры $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ изменяются незначительно (менее 5%), что хорошо коррелирует с опубликованными ранее данными для изобестических точек крови [42,43]. Наблюдаемое отличие длин волн этих точек в спектрах, представленных на рис. 3, от соответствующих длин волн из работ [42,43] является следствием учёта вклада рассеяния излучения в слоях кожи. Также при замене дезоксигемоглобина на метгемоглобин параметры $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ изменяются незначительно (менее 5%) вблизи известных изобестических точек метгемоглобина [44,45], а именно на длинах волн 516, 603, 660 и 764 nm.

Как было установлено ранее в работе [36], описанные выше тенденции в изменении отражения при трансформации $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$ связаны со снижением поглощения и увеличением пропускания в диапазоне длин волн 780–1100 nm как цельной крови, так и кровенаполненных биотканей, а при трансформации $\text{Hb} \rightarrow \text{MetHb}$ — с увеличением поглощения и снижением пропускания в том же диапазоне длин волн. Данную взаимосвязь можно использовать для оптимизации лазерного склерозирования кровеносных сосудов кожи, инициировав трансформацию $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$ под воздействием лазерного излучения сине-зеленой области спектра (например, с рабочей длиной волны 450 nm) с целью увеличения ее пропускания в ближней инфракрасной области (например, с рабочей длиной волны 980 nm).

Таким образом, по результатам численного моделирования установлено, что диапазоны длин волн диагностического излучения, наиболее подходящие для оценки изменения хромофорного состава крови, должны соответствовать ее изобестическим точкам. Так, для определения трансформации $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$ (критерий № 3) необходимо использовать излучение с длинами волн вблизи изобестических точек дезоксигемоглобина

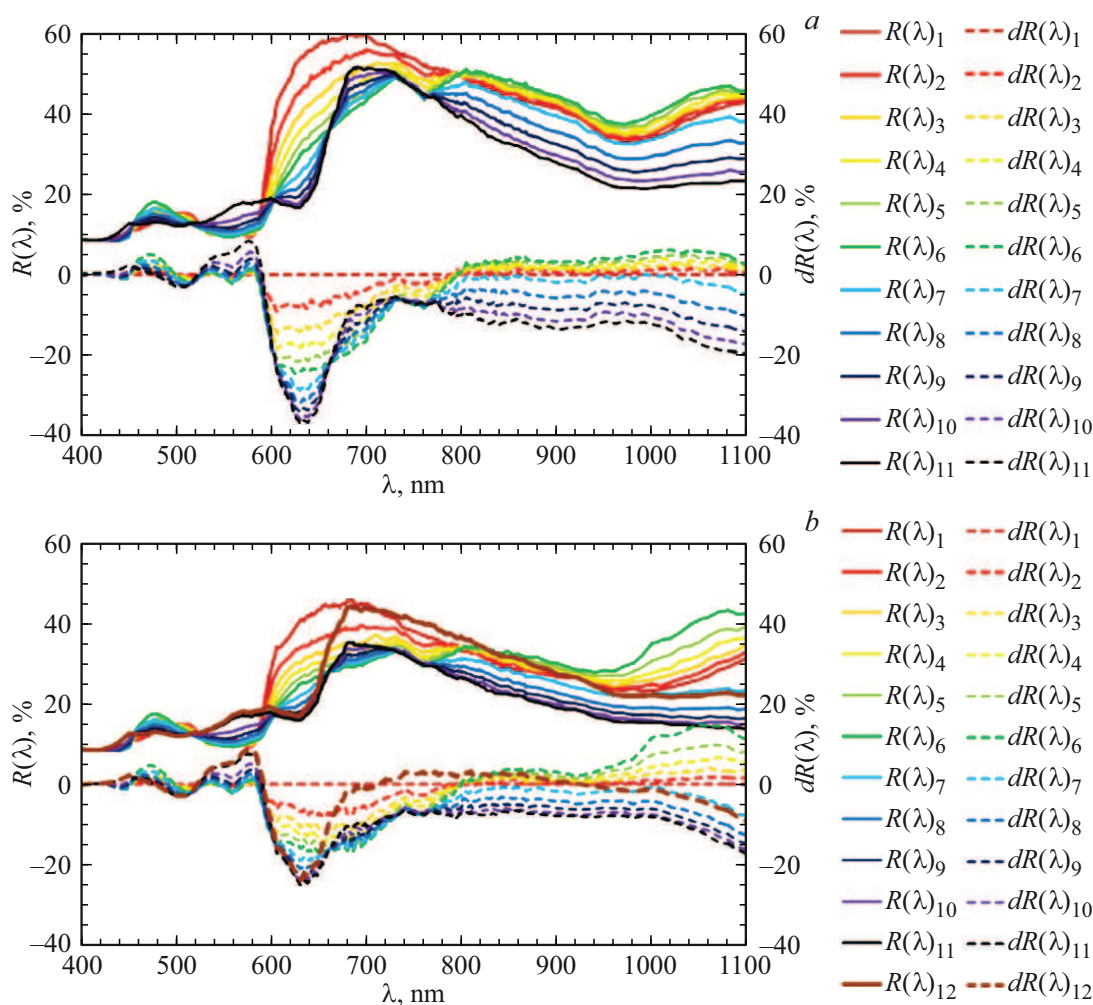


Рис. 3. Спектры $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ нормальной кожи человека (a), кожи человека с увеличенным кровеносным сосудом с различным содержанием оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина и кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом (b), индекс *var* — номер комбинации хромофоров согласно табл. 1, $R(\lambda)_{var}$ — сплошные кривые, $dR(\lambda)_{var}$ — штриховые кривые.

и метгемоглобина, например 660 nm. Для определения трансформации $Hb \rightarrow MetHb$ (критерий № 2) необходимо использовать излучение с длинами волн вблизи изобесчеческих точек оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, например 810 nm.

Для того, чтобы исключить влияние рельефа кожи и неточности в позиционировании рабочего инструмента на результаты измерения $R(\lambda)$, следует обеспечить систему обратной связи опорным сигналом с длиной волны излучения, на которой величины $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ при трансформации $HbO_2 \rightarrow Hb \rightarrow MetHb$ изменяются незначительно (критерий № 1 I), например 532 nm. Значение опорного сигнала всегда принимается постоянным и равным 1 независимо от концентрации хромофоров, положения инструмента и рельефа поверхности кожи человека.

Поведение величины $R(\lambda)$ в зависимости от концентрации хромофоров крови в составе нормальной кожи

человека (normal skin) и кожи человека с расширенным кровеносным сосудом (dilated vessel), а также кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом (coagulated vessel) на длинах волн излучения 660, 810 и 532 nm приведено на рис.4,а. В результате нормирования коэффициентов отражения $R(660 \text{ nm})$, $R(810 \text{ nm})$ и $R(532 \text{ nm})$ на $R(532 \text{ nm})$ получены аналогичные зависимости приведенных коэффициентов отражения $R_{532}(660 \text{ nm})$, $R_{532}(810 \text{ nm})$ и $R_{532}(532 \text{ nm})$ (рис. 4, b), на поведении которых основывается алгоритм управления двухволновой лазерной системы с рабочим лазерным излучением на длинах волн 450 и 980 nm.

Исходя из результатов представленных выше расчетов и опыта лазерного склерозирования кровеносных сосудов кожи, обобщенного в ходе анализа литературы [13,18,20], алгоритм работы лазерной системы с оптической обратной связью для склерозирования рас-

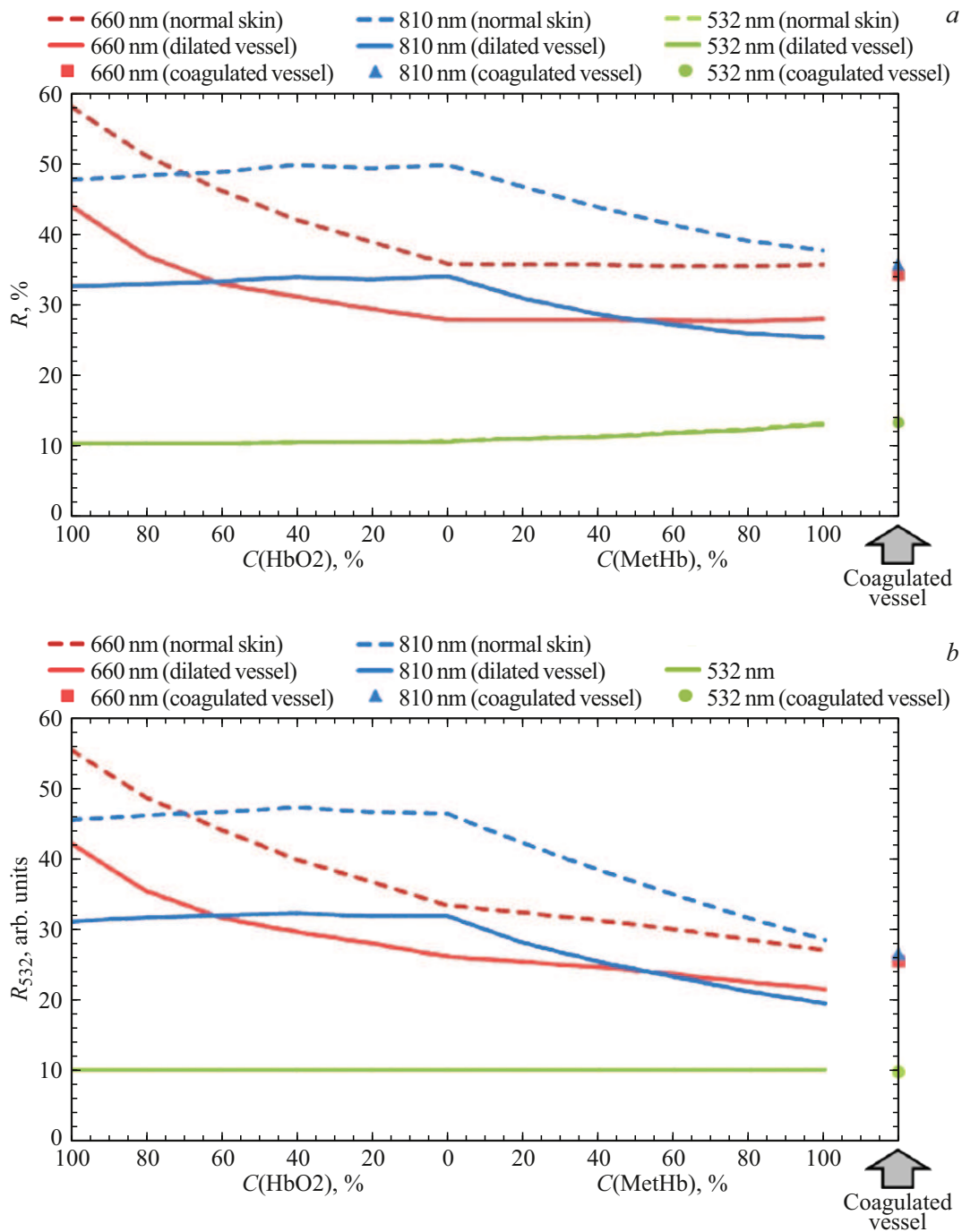


Рис. 4. Поведение величин $R(660\text{ nm})$, $R(810\text{ nm})$, $R(532\text{ nm})$ (a) и $R_{532}(660\text{ nm})$, $R_{532}(810\text{ nm})$, $R_{532}(532\text{ nm})$ (b) в зависимости от концентрации хромофоров крови в составе нормальной кожи человека (normal skin) и кожи человека с расширенным кровеносным сосудом (dilated vessel), а также кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом (coagulated vessel).

ширенных кровеносных сосудов кожи может состоять из следующих шагов.

0.0.1. Шаг 1. Калибровка Определение наличия расширенных кровеносных сосудов в коже. На данном шаге определяются значения переменных OS_1 (oxygen saturation) и MS_1 (methemoglobin saturation) для кожи без расширенных кровеносных сосудов, равные при-

веденным коэффициентам отражения $R_{532}(660\text{ nm})$ и $R_{532}(810\text{ nm})$ соответственно:

$$OS_1 = R_{532}(660\text{ nm}), \tag{7}$$

$$MS_1 = R_{532}(810\text{ nm}). \tag{8}$$

Значение OS_1 должно находиться в диапазоне от 5.3 до 5.7, а MS_1 — в диапазоне от 4.3 до 4.7. Если значения этих переменных удовлетворяют описанному выше

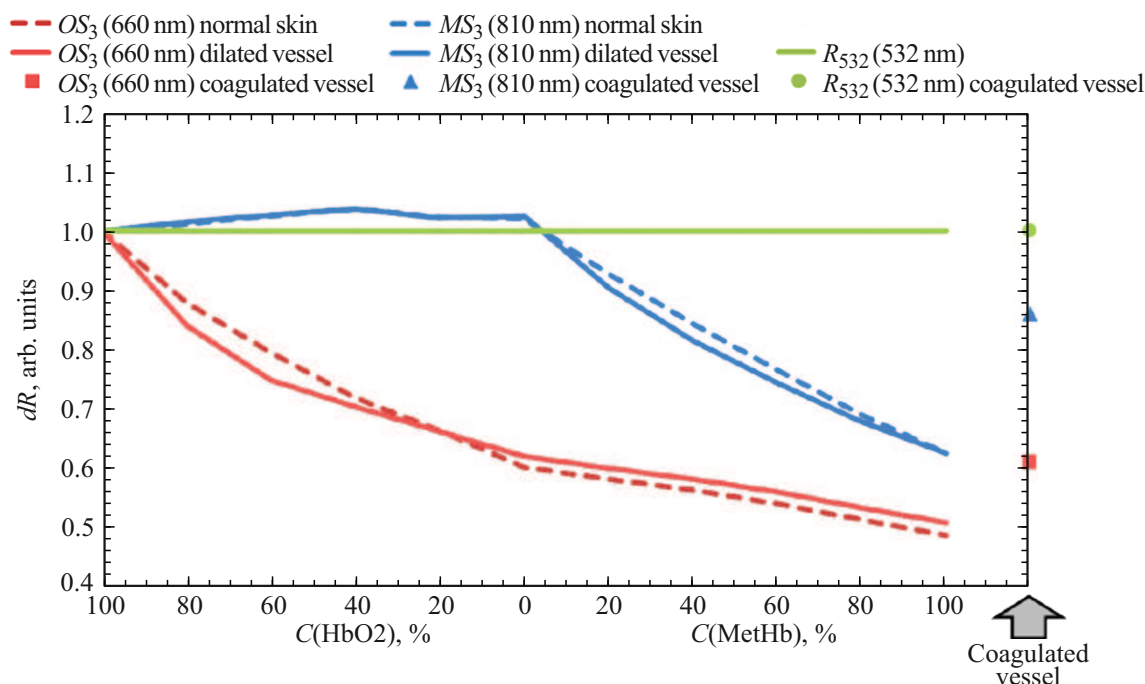


Рис. 5. Поведение OS_3 , MS_3 и $R_{532}(532 \text{ nm})$ в зависимости от концентрации хромофоров крови в составе нормальной кожи человека (normal skin) и кожи человека с расширенным кровеносным сосудом (dilated vessel), а также кожи человека с коагулированным кровеносным сосудом.

условиям, это означает, что расширенных кровеносных сосудов в коже нет, и лазерное воздействие не начинается. Значения переменных OS_1 и MS_1 сохраняются в памяти обратной связи как значения, соответствующие нормальной коже человека (normal skin).

0.0.2. Шаг 2. Поиск расширенного кровеносного сосуда Система не начинает лазерное воздействие рабочим лазерным излучением до тех пор, пока не будет обнаружен расширенный кровеносный сосуд. Обнаружению расширенного кровеносного сосуда соответствует снижение переменных OS_1 и MS_1 до 4.2 ± 0.2 и 3.1 ± 0.2 , значения которых на данном шаге сохраняются в памяти устройства в виде переменных OS_2 и MS_2 как значения, соответствующие коже человека с расширенным кровеносным сосудом (dilated vessel). При обнаружении расширенного кровеносного сосуда начинается воздействие рабочим лазерным излучением с длиной волны 450 nm.

0.0.3. Шаг 3. Просветление кожи Рабочее лазерное излучением с длиной волны 450 nm, эффективно поглощаясь кровью, инициирует процесс снижения сатурации крови кислородом и согласно данным [36] результатом этого становится увеличение пропускания на длине волны 980 nm, что приводит к просветлению кожи. Во время воздействия рабочим лазерным излучением с длиной волны 450 nm выполняется непрерывное измерение переменных OS_3 и MS_3 (рис. 5), рассчитываемых

соответственно как

$$OS_3 = \frac{R_{532}(660 \text{ nm})}{OS_2}, \quad (9)$$

$$MS_3 = \frac{R_{532}(810 \text{ nm})}{MS_2}. \quad (10)$$

При достижении $OS_3 = 0.6$ прекращается воздействие рабочим лазерным излучением с длиной волны 450 nm и начинается воздействие рабочим лазерным излучением с длиной волны 980 nm, при этом в течение воздействия рабочим излучением с длиной волны 450 nm $MS_3 \approx 1$. На этом шаге, если отражение излучения на диагностических длинах волн 660 и 810 nm достигнет исходных значений OS_1 и MS_1 (что означает, что воздействие осуществляется на нормальную кожу), лазерное воздействие немедленно прекращается.

0.0.4. Шаг 4. Коагуляция расширенного кровеносного сосуда Во время воздействия рабочим лазерным излучением с длиной волны 980 nm выполняется непрерывное измерение переменной MS_3 . При $MS_3 = 0.6$ достигается температура, необходимая для коагуляции кровеносного сосуда, а об успешной коагуляции свидетельствует последующее увеличение MS_3 до значения 0.85. В этом случае воздействие лазерным излучением с длиной волны 980 nm прекращается, так как считается, что расширенный кровеносный сосуд успешно коагулирован.

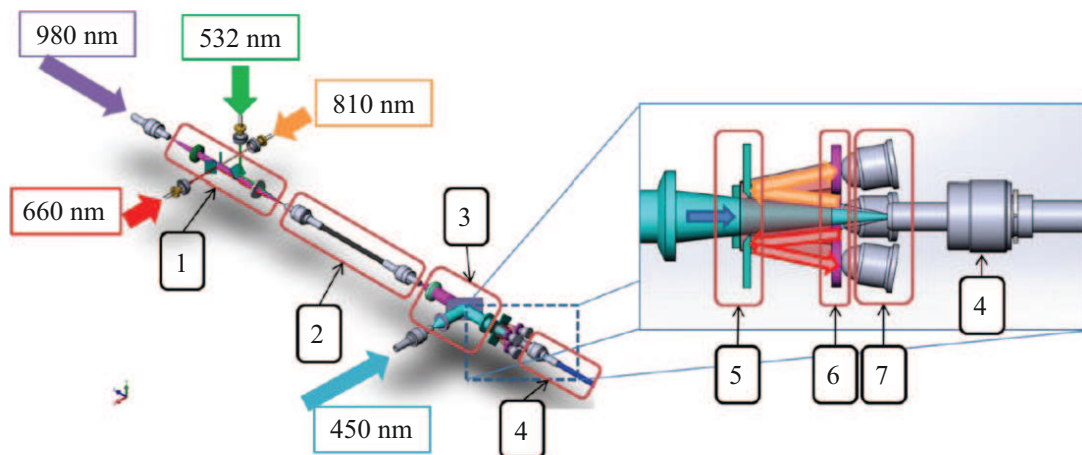


Рис. 6. Принципиальная схема двухволновой лазерной системы с оптической обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи: 1 — первый суммирующий узел; 2 — промежуточный световод; 3 — второй суммирующий узел; 4 — рабочий световод; 5 — блок зеркал ОС; 6 — узкополосные светофильтры; 7 — приемники; 450 nm, 980 nm — источники рабочего лазерного излучения; 532 nm, 660 nm, 810 nm — источники диагностического излучения (заявка на патент №2025126305).

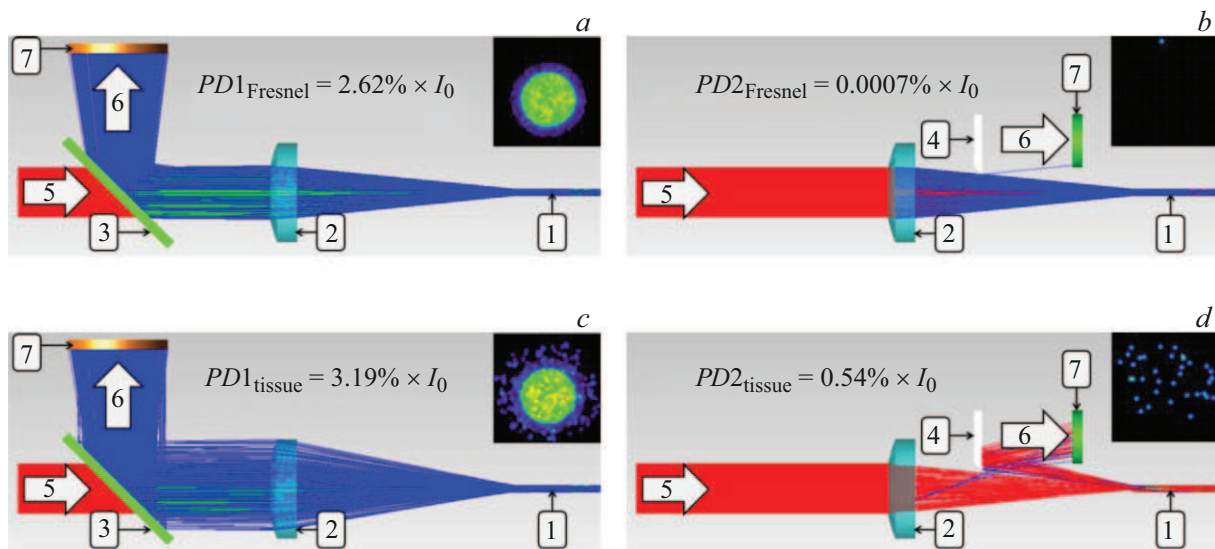


Рис. 7. Ход лучей диагностического излучения с длиной волны 660 nm в численной оптической модели двухволновой лазерной системы с обратной связью для лечения сосудистых заболеваний кожи с различными вариантами совмещения/разделения рабочего лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи: (a) вариант 1, выходной торец световода направлен в воздух; (b) вариант 1, выходной торец световода направлен в нормальную кожу (комбинация хромофоров № 1 согласно табл. 1); (c) вариант 2, выходной торец световода направлен в воздух; (d) вариант 2, выходной торец световода направлен в нормальную кожу (комбинация хромофоров № 1 согласно табл. 1). Красные лучи — для каждого такого луча доля от 1/10000 мощности источника света составляет от 100.0 до 66.6%, зеленые лучи — от 66.6 до 33.3%, синие лучи — от 33.3 до 0.1% в каждом луче соответственно. В верхнем правом квадранте каждого рисунка приведено пространственное распределение мощности светового потока на приемнике. 1 — рабочий световод, 2 — объектив, 3 — спектроделитель, 4 — зеркало, 5 — излучение рабочих или диагностических источников (I_0), 6 — излучение, отраженное как от оптических поверхностей (шум), так и от биоткани (сигнал), 7 — приемник.

При разработке лазерных систем с оптической обратной связью достаточно остро встает вопрос повышения соотношения сигнал/шум. В этой связи можно выделить три основные конфигурации оптических схем регистрации полезного сигнала, каждая из которых основана на разных физических принципах для разделения мощного

рабочего лазерного излучения и слабого полезного сигнала обратной связи от биоткани-мишени.

Наиболее универсальная оптическая схема такого устройства предполагает разделять пути, по которым проходят рабочее лазерное излучение и оптический сигнал обратной связи [46]. Рабочее лазерное излучение

доставляется к биоткани-мишени с помощью одной оптической системы (например, световод с фокусирующей насадкой), а сигнал обратной связи собирается с помощью второй, независимой оптической системы (отдельного световода), расположенной под углом к первой, и направляется на приемник. Следует отметить, что по данной схеме работала экспериментальная установка, предложенная в работе [33]. Обеспечение точного совмещения оптических осей для систем с отдельными каналами представляет значительную сложность. Вследствие этого возникает ограничение по пространственному разрешению, при котором сбор сигнала обратной связи не может быть строго локализован в зоне лазерного воздействия. Данное ограничение становится критичным при нацеливании на малые и переменные по своей анатомии и морфологии структуры, например кровеносные сосуды кожи.

Совмещения/разделения оптических осей рабочего лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи можно добиться в системах со спектроразделителем, с помощью которого осуществляется спектральное разделение оптического сигнала обратной связи от рабочего лазерного излучения (вариант 1) [47]. В этой конфигурации рабочее лазерное излучение направляется, например, на дихроичное зеркало, имеющее высокий коэффициент отражения на длине волны рабочего лазерного излучения и малый на длинах волн оптического сигнала обратной связи (диагностических длинах волн). Отраженное от такого зеркала рабочее лазерное излучение через систему доставки направляется на биоткани-мишень, а сигнал обратной связи возвращается по тому же пути. При этом данная система будет работать, если длина волны оптического сигнала обратной связи находится в диапазоне прозрачности данного зеркала. Возможен вариант такой схемы, когда дихроичное зеркало имеет высокий коэффициент пропускания на длине волны рабочего лазерного излучения, а сигнал обратной связи находится в области с высоким коэффициентом отражения этого зеркала. Однако применение данного метода ограничено в многоволновых лазерных системах, что сопряжено со сложностью согласования полос отражения и пропускания нескольких рабочих длин волн и оптического сигнала обратной связи, особенно в системах с источником широкополосной подсветки.

Другим вариантом совмещения/разделения рабочего лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи является схема с пространственным разделением, в которой используется зеркало с осевым отверстием (вариант 2) [48]. Здесь рабочее лазерное излучение нескольких длин волн и оптический сигнал обратной связи проходят прямо через небольшое отверстие в центре такого зеркала и вводятся в световод с неполным заполнением его числовой апертуры. Отраженный и рассеянный от биоткани-мишени свет проходит по световоду обратно, заполняя всю числовую апертуру световода, после чего, отражаясь от поверхности зеркала, попадает на приемник (например, фотодиод), расположенный за

пределами отверстия, проходя через фильтр, в котором полезный сигнал обратной связи отделяется от отраженного биотканью рабочего лазерного излучения. Этот и предыдущий подходы гарантируют, что анализ проводится именно в точке лазерного воздействия. Основным недостатком заключается в неизбежных оптических потерях, когда часть полезного оптического сигнала теряется и не попадает на приемник.

Исходя из представленного выше анализа, для реализации алгоритма работы лазерной системы с оптической обратной связью для склерозирования расширенных кровеносных сосудов кожи предлагается следующая принципиальная схема двухволновой лазерной системы с оптической обратной связью. В системе рабочее лазерное излучение с длиной волны 980 ± 10 nm объединяется с диагностическим (оптическим сигналом обратной связи) излучением лазерных диодов 532 ± 10 , 660 ± 10 и 810 ± 10 nm в первом суммирующем узле (рис. 6, 1) и вводится промежуточный световод (рис. 6, 2). Во втором суммирующем узле (рис. 6, 3) рабочее лазерное излучение с длиной волны 450 ± 10 nm суммируется с рабочим лазерным излучением с длиной волны 980 ± 10 nm и диагностическим лазерным излучением и затем вводится в рабочий световод (рис. 6, 4) объективом с апертурой меньшей, чем числовая апертура этого световода. С выхода рабочего световода рабочее и диагностическое излучение направляются на кожу. Отраженные кожей диагностическое и рабочее излучение попадают обратно в рабочий световод, полностью заполняя его числовую апертуру. Отраженное от кожи излучение с большей апертурой попадает на блок зеркал ОС (рис. 6, 5), расположенный во втором суммирующем узле, отражается от них и, проходя через узкополосные светофильтры (рис. 6, 6), пропускающие только диагностическое излучение индивидуально для каждой длины волны, попадает на приемники (рис. 6, 7), также регистрирующие сигнал индивидуально для каждой длины волны. Работу оптической обратной связи обеспечивает микроконтроллер с записанным в него представленным выше алгоритмом работы лазерной системы с оптической обратной связью для склерозирования расширенных кровеносных сосудов кожи.

В рамках данного исследования в программе „TracePro 7.0.1“ (Lambda Research Corporation, США) была создана численная оптическая модель двухволновой лазерной системы с обратной связью, и методом Монте-Карло был выполнен расчет хода лучей. На рис. 7 представлен ход лучей диагностического излучения с длиной волны 660 nm в этой модели с различными вариантами совмещения/разделения рабочего лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи.

По результатам численного моделирования рассчитано соотношение сигнал/шум для вариантов 1 и 2 совмещения/разделения рабочего лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи (N_1 и N_2 соответ-

ственно):

$$N_1 = \frac{PD1_{\text{tissue}}}{PD1_{\text{Fresnel}}} = 1.23, \quad (11)$$

где $PD1_{\text{Fresnel}}$ — мощность светового потока, отраженного от оптических поверхностей и попавшего на приемник (шум) (рис. 7, а), $PD1_{\text{tissue}}$ — мощность светового потока, попавшего на приемник, отраженного как от оптических поверхностей, так и от биоткани (сигнал) (рис. 7, б).

$$N_2 = \frac{PD2_{\text{tissue}}}{PD2_{\text{Fresnel}}} = 771.43, \quad (12)$$

где $PD2_{\text{Fresnel}}$ — мощность светового потока, отраженного от оптических поверхностей и попавшего на приемник (шум) (рис. 7, с), $PD2_{\text{tissue}}$ — мощность светового потока, попавшего на приемник, отраженного как от оптических поверхностей, так и от биоткани (сигнал) (рис. 7, д).

В результате сравнения величин N_1 и N_2 очевидно, что многократно лучшим соотношением сигнал/шум обладает схема с пространственным разделением прямого и обратно отраженного излучения (вариант 2).

Заключение

Таким образом, в настоящей работе исследовано влияние оксигенации крови человека и содержания в ней метгемоглобина на спектры отражения кожи человека. Установлено, что для контроля трансформации $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$ в коже необходимо анализировать интенсивность отраженного кожей света на длинах волн, лежащих вблизи изобестических точек дезоксигемоглобина и метгемоглобина, например на 660 нм, а для контроля трансформации $\text{Hb} \rightarrow \text{MetHb}$ необходимо анализировать интенсивность отраженного излучения на длинах волн лежащих вблизи изобестических точек оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, например на 810 нм. Предложена двухволновая лазерная система с оптической обратной связью, предназначенная для селективной фотокоагуляции расширенных кровеносных сосудов в коже, отслеживающая состояние этих сосудов по анализу отражения света на длинах волн ключевых для трансформации гемоглобина, индуцированной лазером. В системе используются источники рабочего лазерного излучения с длинами волн 450 и 980 нм, а также источники диагностического излучения с длинами волн „чувствительными“ (660, 810 нм) и „нечувствительными“ (532 нм) к изменению концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина в кровеносных сосудах кожи. Разработан алгоритм управления этой двухволновой лазерной системой для повышения эффективности лечения сосудистых поражений кожи, основанный на измерении отражения кожи на длинах волн как чувствительных к концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина в кровеносных сосудах кожи, так и нечувствительных к изменению состава крови. Проанализированы варианты совмещения/разделения рабочего

лазерного излучения и оптического сигнала обратной связи. Численно показано, что размещение приемников диагностического излучения, контролирующих содержание окси-, дезокси- и метгемоглобина в коже, размещенных в кольцевой зоне, примыкающей ко входу в рабочий световод в области пространства с апертурой, превышающей апертуру ввода рабочего лазерного излучения в рабочий световод, но не превышающей его числовую апертуру, позволяет добиться соотношения сигнал/шум выше 700 и тем самым практически исключить негативное влияние излучения, отраженного от оптических поверхностей системы, на регистрируемые приемниками сигналы. Результаты численного моделирования, представленные в настоящей работе и основанные на широко известных литературных данных, нуждаются в дополнительной экспериментальной проверке, запланированной авторами на ближайшее время.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Университета ИТМО (проект № 620169).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] I.M. Braverman. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., **5** (1), 3–9 (2000). DOI: 10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x
- [2] J.L. Bologna, J.V. Schaffer, L. Cerroni (eds.). *Dermatology* (Elsevier, China, 2018). DOI: 10.1111/pde.13439
- [3] J.W. Patterson. *Weedon's Skin Pathology* (Elsevier Health Sciences, 2024).
- [4] A. Sommer, P.L.H. Van Mierlo, H.A.M. Neumann, A.G.H. Kessels. *Dermatol. Surg.*, **23** (1), 55–59 (1997). DOI: 10.1111/j.1524-4725.1997.tb00009.x
- [5] L. Liu, L. Zhou, Q. Zhao, X. Li., L. Yang, E. Li, D. Wei, Jiang X. *Indian J. Dermatol., Venereol. Leprol.*, **89** (2), 204–212 (2023). DOI: 10.25259/IJDVL_730_2021
- [6] C. Shajil, J.M. Das. *Nevus Flammeus* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563254/>
- [7] B. Chen, Y. Zhang, S. Gao, D. Li. *Sensors*, **21** (11), 3745 (2021). DOI: 10.3390/s21113745
- [8] D. Chen, Y. Wang, H. Zhao, H. Qiu, Y. Wang, J. Yang, Y. Gu. *Annals of translational medicine*, **9** (3), 214 (2021). DOI: 10.21037/atm-20-3210
- [9] C. Perrigouard, B. Peltre, B. Cribier. *Annal. Dermatol. Venereol.*, **140** (1), 21–29 (2012). DOI: 10.1016/j.annder.2012.10.592
- [10] E. Berna-Rico, J.J. Lluch-Galcera, B. Pérez-García, J. Naharro-Rodríguez, C. Azcárraga-Llobet, J. Company-Quiroga, P. Boixeda. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. **116** (7), 781–783 i] (2025). DOI: 10.1016/j.ad.2024.01.027
- [11] I.V. Ponomarev, S.B. Topchiy, A.E. Pushkareva. *J. Las. Med. Sci.*, **13**, e11 (2022). DOI: 10.34172/jlms.2022.11

- [12] J. Hercogova, B. Brazzini, G. Hautmann, I. Ghersetich, T. Lotti. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **16** (1), 12–18 (2002). DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00355.x
- [13] Q. Zhai, S. Cheng, R. Liu, J. Xie, X. Han, Z. Yu. *J. Cosm. Dermatol.*, **23** (12), 3821–3827 (2024). DOI: 10.1111/jocd.16549
- [14] L. Nguyen, C. Dierckxsens, M. Kerscher, A. Hartjen, S.W. Schneider, K. Herberger. *J. Cosm. Dermatol.*, **23** (7), 2443–2449 (2024). DOI: 10.1111/jocd.16300
- [15] M.K. Hora, N. Choudhary, S. Agrawal, S. Gupta, J. Gandhi, A. De, G. Chatterjee. *Cureus*, **14** (6), (2022). DOI: 10.7759/cureus.25742
- [16] L. Nguyen, A. Kleeborg, N. Seeber, W. Kimmig, S.W. Schneider, K. Herberger. *J. Deutsch. Dermatol. Gesell.*, **21** (10), 1218–1220 (2023). DOI: 10.1111/ddg.15181
- [17] W. Shi, J. Wang, Y. Lin, J. Geng, H. Wang, Y. Gong, H. Liu, F. Zhang. *Drug Design, Development and Therapy*, **8**, 2531–2538 (2014). DOI: 10.2147/DDDT.S71710
- [18] S.X. Zhong, Y.Y. Liu, L. Yao, Y. Song, J.F. Zhou, J.J. Zu, S.S. Li. *J. Cosm. Las. Therapy*, **16** (6), 279–283 (2014). DOI: 10.3109/14764172.2014.946052
- [19] E. Grillo, P. González-Muñoz, P. Boixeda, A. Cuevas, S. Vañó, P. Jaén. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, **107** (7), 591–596 (2016). DOI: 10.1016/j.adengl.2016.04.005
- [20] Goldman M. P., Weiss R. A. *Sclerotherapy E-Book: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins (Expert Consult)* (Elsevier Health Sciences, 2016).
- [21] M.A. Trelles, R. Weiss, J. Moreno-Moragas, C. Romero, M. Vélez, X. Álvarez. *Las. Surg. Med.*, **42** (9), 769 (2010). DOI: 10.1002/lsm.20972
- [22] J. Alcántara-González, P. Boixeda, B. Pérez-García, M.T. Truchuelo-Díez, P. González-Muñoz, P. Jaén-Olasolo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **27** (6), 727–733 (2013). DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04548.x
- [23] F. Urdiales-Gálvez, A. Castellano-Miralla. *J. Cosm. Dermatol.*, **22**, 8–15 (2023). DOI: 10.1111/jocd.15772
- [24] J.K. Barton, G. Frangineas, H. Pummer, J.F. Black. *Photochem. Photobiol.*, **73** (6), 642–650 (2001). DOI: 10.1562/0031-8655(2001)0730642CPIPT2.0.CO2
- [25] E. Tierney, C.W. Hanke. *Las. Surg. Med.*, **41** (8), 555–562 (2009). DOI: 10.1002/lsm.20811
- [26] U. Wollina, A. Goldman. *Dermatologic Therapy*, **33** (4), e13558 (2020). DOI: 10.1111/dth.13558
- [27] D.N. de Luca, R.C. Guerra, L.A. Lopes, H. Pretel. *Latin Amer. J. Oral and Maxill. Surg.*, **1** (1), 14–17 (2021). DOI: 10.35366/101912
- [28] A. Zajac, D. Podniesiński, D. Kècik, M. Kècik, J. Kasprzak. *Bull. Polish Acad. Sci.: Techn. Sci.*, **56**(2), 139–146 (2008).
- [29] A.V. Belikov, F.I. Feldchtein, G.B. Altshuler. US Patent 2012/0123399 A1, No. 13/379,916 (17 May 2012).
- [30] G.E. Romanos, A.V. Belikov, A.V. Skrypnik, F.I. Feldchtein, M.Z. Smirnov, G.B. Altshuler. *Las. Surg. Med.*, **47** (5), 411 (2015). DOI: 10.1002/lsm.22360
- [31] J.W. Spliethoff, E. Tanis, D.J. Evers, B.H. Hendriks, W. Prevo, T.J. Ruers. *J. Biomed. Opt.*, **19** (9), 097004 (2014). DOI: 10.1117/1.JBO.19.9.097004
- [32] S. Kimel, B. Choi, L.O. Svaasand, J. Lotfi, J.A. Viator, J.S. Nelson. *Las. Surg. Med.*, **36** (4), 281–288 (2005). DOI: 10.1002/lsm.20154
- [33] V.Y. Chuchin, A.A. Masharskaya, A.V. Belikov. *J. Biophot.*, e202400251 (2024). DOI: 10.1002/jbio.202400251
- [34] W. Verkruyse, A.M. Nilsson, T.E. Milner, J.F. Beek, G.W. Lucassen, M.J. van Gemert. *Photochem. Photobiol.*, **67** (3), 276–281 (1998). DOI: 10.1111/j.1751-1097.1998.tb05199.x
- [35] H. Jia, B. Chen, D. Li. *Las. Med. Sci.*, **32**, 513–525 (2017). DOI: 10.1007/s10103-017-2143-8
- [36] В.Ю. Чучин, А.А. Машарская, А.В. Беликов. *Опт. и спектр.*, **133** (5), 551–559 (2025). DOI: 10.61011/OS.2025.05.60795.34-25 [V.Yu. Chuchin, A.A. Masharskaya, A.V. Belikov. *Opt. Spectrosc.*, **133** (5), 526–534 (2025). DOI: 10.61011/EOS.2025.05.61653.34-25].
- [37] A.V. Belikov, V.Y. Chuchin. *J. Biomed. Photonics Eng.*, **10** (2), 020303 (2024). DOI: 10.18287/JBPE24.10.020303
- [38] V. Chuchin, A. Belikov, A. Masharskaya, P. Panchenko. *Китайско-российский семинар по биофотонике и биомедицинской оптике — 2024*, **1**, 9–14 (2024).
- [39] А.В. Беликов, В.Ю. Чучин. *Научно-техн. вестн. информ. технологий, механики и оптики*, **23** (4), 685–695 (2023). DOI: 10.17586/2226-1494-2023-23-4-685-695
- [40] N. Honda, T. Nanjo, K. Ishii, K. Awazu. *Proc. SPIE Optical Interactions with Tissue and Cells XXIII*, **8221**, 246–253 (2012). DOI: 10.1117/12.907704
- [41] N. Ramanujam. *Neoplasia*, **2** (1–2), 89–117 (2000). DOI: 10.1038/sj.neo.7900077
- [42] Д.А. Рогаткин. *Мед. физ.*, (2), 97 (2012).
- [43] W. Karlen, J. Lim, J.M. Ansermino, G. Dumont, C. Scheffer. *2012 Ann. Int. Conf. IEEE Engineer. Med. Biol. Soc.*, 2448–2451 (2012). DOI: 10.1109/EMBC.2012.6346459
- [44] M. Nagai, A. Tomoda, Y. Yoneyama. *J. Biol. Chem.*, **256** (17), 9195 (1981). DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52527-3
- [45] F. Khatun, Y. Aizu, I. Nishidate. *J. Biomed. Opt.*, **26** (3), 033708 (2021). DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52527-3
- [46] S.J. Rehse, H. Salimnia, A.W. Miziolek. *J. Med. Engineer. Technol.*, **36** (2), 77–89 (2012). DOI: 10.3109/03091902.2011.645946
- [47] A. Kumar, F.Y. Yueh, J.P. Singh, S. Burgess. *Appl. Opt.*, **43** (28), 5399–5403 (2004). DOI: 10.1364/AO.43.005399
- [48] H. Abbasi, R. Guzman, P.C. Cattin, A. Zam. *Opt. Las. Engineer.*, **148**, 106765 (2022). DOI: 10.1016/j.optlaseng.2021.106765