

Методом МТТ-теста установлено влияние наноматериала на пролиферативную способность мезенхимальных стволовых клеток. Наименьшее влияние на рост и развитие клеток наблюдалось при разведении наноматериала до концентраций 1/20, 1/160 и 1/320 относительно исходной концентрации дисперсии. При дальнейшем разведении было замечено снижение пролиферативной активности клеток в присутствии наноматериала.

*Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Фонд содействия инновациям)» (соглашение № 9724 ГУ/2015 от 15.02.2016 г.).*

#### Список литературы:

1. *Soni A. et al.* Comparing cyanoacrylate tissue adhesive and conventional subcuticular skin sutures for maxillofacial incisions – A prospective randomized trial considering closure time, wound morbidity, and cosmetic outcome // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013. Vol. 71. № 12. PP. 2152-e1-2152-e8.
2. *Coulthard P. et al.* Tissue adhesives for closure of surgical incisions // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. 12. № 5. 48 p.
3. *Su Y.L. et al.* Experiment and simulation of biotissue surface thermal damage during laser surgery // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part E: Journal of Process Mechanical Engineering*. 2015. PP. 581-589.
4. *Matteini P. et al.* In vivo carotid artery closure by laser activation of hyaluronan-embedded gold nanorods // *Journal of Biomedical Optics*. 2010. Vol. 15. № 4. PP. 041508-1-041508-6.
5. *Esposito G. et al.* Present status and new perspectives in laser welding of vascular tissues // *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2011. Vol. 25. № 2. PP. 145-152.
6. *Simhon D. et al.* Laser Soldering of Rat Skin, Using Fiberoptic Temperature Controlled System // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2001. Vol. 29. PP. 265-273.

7. *Züger B.J., Ott B., Mainil-Valter P.* Laser Solder Welding of Articular Cartilage: Tensile Strength and Chondrocyte Viability // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2001. Vol. 28. PP. 427-434.
8. *Азеева С.А. и др.* Применение органических красителей при лазерной сварке биологических тканей / Сб. научн. трудов «Лазеры в науке, технике, медицине». Под ред. В.А. Петрова. – М.: МНТОРЭС, 2007. Т. 18. С. 96-100.
9. *Gobin A.M. et al.* Near infrared laser-tissue welding using nanoshells as an exogenous absorber // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005. Vol. 37. № 2. PP. 123-129.
10. *Gerasimenko A.Yu., Glukhova O.E., Savostyanov G.V., Podgaetsky V.M.* Laser structuring of carbon nanotubes in the albumin matrix for the creation of composite biostructures // *Journal of Biomedical Optics*. 2017. Vol. 22 (6). PP. 065003-1-065003-8.
11. *Jenny P., Bernard M.* The aqueous composition used in the treatment of fibrous repair connective tissue by laser / FR Patent № 2952306, 13.05.2011.

*Ирина Борисовна Римшиан,*

*инженер,*

*Наталья Николаевна Журбина,*

*инженер,*

*Ульяна Евгеньевна Курилова,*

*инженер,*

*Дмитрий Игоревич Рябкин,*

*аспирант, инженер,*

*Александр Юрьевич Герасименко,*

*канд. физ.-мат. наук, доцент,*

*ст. научный сотрудник,*

*кафедра биомедицинских систем,*

*Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,*

*г. Москва, г. Зеленоград,*

*e-mail: natalia93zhurbina@gmail.com*

**С.В. Белов, Ю.К. Данилейко, В.В. Ежов, В.В. Осико, Э.Г. Османов, В.А. Салюк**

## **Лазерная ударно-волновая деструкция как метод эффективного воздействия на патологические покровные биоткани**

### **Аннотация**

Описан принципиально новый высокоэффективный вид воздействия на патологические покровные биоткани методом управляемой ударно-волновой деструкции, возникающей в процессе генерации лазерным излучением тепловых микровзрывов мелкодисперсных частиц лазерноконтрастного вещества, нанесенного на патологические участки биоткани. Метод реализуется при использовании лазерного излучения в области прозрачности биотканей (0,6...1,1 мкм) совместно с поглощающим его лазерноконтрастным веществом. Деструкция биоткани в результате термохимической реакции в зоне облучения за счет выделения тепловой и механической энергии полностью совпадает с областью нанесения лазерноконтрастного вещества, не затрагивая свободные области. Механизм воздействия комплексный, со значительным преобладанием механико-акустического компонента, приводящего к радикальному взрывному разрушению поверхностных структур биоткани. Принципиальным отличием метода является возможность управления глубиной ударно-волнового воздействия с помощью изменения интенсивности излучения, и, в отличие от известных лазерных методов, она уменьшается с увеличением интенсивности лазерного излучения.

### **Введение**

В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических гинекологических заболеваний наружных половых органов. С возрастом доля этих заболеваний в общем количестве гинекологических заболеваний увеличивается и возрастает вероятность развития их злокачественной трансформации. В настоящее время не существует консервативного метода лечения дистрофических заболеваний наружных половых органов, который мог бы предотвратить рецидив заболевания и развитие злокачественных процессов. Более того, несмотря на широкий арсенал применяемых методов консервативного ле-

чения этой патологии, эффективность их остается относительно невысокой [1], [2]. Хирургическое лечение, несмотря на более высокую эффективность в сравнении с другими методами, отличается драматичностью и высокой частотой послеоперационных осложнений [2].

В последние десятилетия в гинекологической практике достаточно успешное применение находят высокоэнергетические лазеры [3]-[7], среди которых чаще всего применяют CO<sub>2</sub>-лазеры, механизм действия которых заключается в преобразовании поглощенной в биоткани энергии лазерного излучения в тепловую. Наряду с высокой эффективностью лечения с применением CO<sub>2</sub>-лазера существует опасность возникновения

повышенной кровоточивости при удалении обширных очагов патологии с выраженной пролиферацией железистого эпителия. Кровотечение часто возникает и при испарении тканей на глубину более 2 мм. Помимо этого, имеющее место неконтролируемое термическое воздействие в процессе лазерного облучения может оказаться нежелательным из-за угрозы развития рубцовых процессов. В связи с этим оперирующему хирургу в процессе проведения лазерной процедуры приходится применять повышенные меры безопасности.

Таким образом, анализ современной научно-технической литературы [8]-[16] показывает, что практически все из существующих до настоящего времени методов лечения дистрофических заболеваний в гинекологии имеют свои недостатки, что обуславливает необходимость разработки и внедрения в широкую клиническую практику новых медицинских технологий, существенно повышающих эффективность лечения. Это особенно актуально для женщин репродуктивного возраста.

### Возбуждения ударно-волнового процесса деструкции биотканей

В статье представлен обзор результатов разработки принципиально нового эффективного метода ударно-волнового (сочетанного механического и термического) деструктивного воздействия на биоткани [17]-[22]. Существенным и принципиальным отличием предложенного воздействия от известных является применение для этих целей лазерного излучения с длиной волны в области прозрачности биотканей ( $\lambda = 0,97$  мкм) с энергетическими параметрами, недостаточными для деструктивного воздействия при непосредственном облучении. Активация процесса деструкции запускается в момент лазерного облучения мелкодисперсных частиц активированного угля, нанесенных на поверхность биоткани. В работах [19]-[21] сформулированы требования к таким частицам. Показано, что их оптимальный размер составляет величину порядка  $2 \cdot 10^{-8}$  м и они содержат большое количество микропор с характерным размером до 50 нм с объемной долей пор  $8 \cdot 10^{-4}$  м<sup>3</sup>/кг. Микропоры частиц по специальной технологии [22] заполняют несвязанной водой до достижения средней плотности, превышающей единицу. Из этих частиц готовят водную суспензию со средней плотностью  $(1,2...1,3) \cdot 10^3$  кг/м<sup>3</sup>, которую перед лазерным облучением наносят на биоткань.

Схематический процесс ударно-волнового воздействия представлен на *рис. 1*.

Динамику развития процесса лазерной ударно-волновой деструкции биотканей можно представить в виде следующих этапов. На первом этапе лазерного облучения происходят нагрев и испарение воды из водной суспензии, в которой находятся частицы активированного угля. Время полного испарения воды на этом этапе зависит от интенсивности лазерного излучения и толщины слоя суспензии. В течение всего этого времени тепловой фронт от нагретой водной составляющей эмульсии распространяется вглубь биоткани, обуславливая чисто термическую составляющую деструкции. В момент пол-

ного испарения водной составляющей суспензии резко возрастает тепловое сопротивление между отдельными частицами активированного угля, что способствует их последующему быстрому разогреву до температуры порядка 200 °С [19], когда давление насыщающих паров воды внутри микропор достигает порога прочности частиц [19]. В этот момент происходит разрушение частиц, которое носит взрывной характер с генерацией ударных волн, распространяющихся вглубь биоткани. Давление в очаге взрыва достигает величины порядка  $10^6$  Па [19], [20]. При взрыве фрагменты разрушенных частиц разлетаются и очищают поверхность. С этого момента термическое и механическое воздействия на биоткань прекращаются. Очищенный от частиц активированного угля участок биоткани далее не подвергается деструктивному лазерному воздействию. Расчеты и экспериментальные исследования показывают [19]-[21], что при интенсивности лазерного излучения порядка  $4 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup> и толщине слоя водной эмульсии в диапазоне 0,4...0,5 мм время до удаления нанесенного слоя частиц активированного угля за счет взрывного механизма составляет величину порядка 0,2 с (время, в течение которого тепловой фронт от нагретой водной суспензии распространяется вглубь биоткани). При этом к моменту полного удаления суспензии толщина слоя термической деструкции биоткани, определяемая по формуле  $Z = 2 \cdot \sqrt{13} \cdot t$  см, составляет  $Z \approx 0,3$  мм. Заметим, что величина  $Z$  является оценкой толщины прогретого слоя биоткани сверху. При заданной толщине слоя водной эмульсии она зависит только от интенсивности лазерного излучения, уменьшаясь с ее ростом, в то время как при обычном нагреве за счет поверхностного поглощения величина  $Z$  ведет себя противоположным образом, т. е. растет с увеличением интенсивности лазерного излучения. Глубина механической составляющей деструкции биоткани практически не зависит от интенсивности излучения. Таким образом, регулируя интенсивность лазерного излучения, можно сравнительно просто управлять соотношением между термической и механической составляющими деструкции биоткани.

### Материалы и методы исследования

Для проведения экспериментально-клинических исследований метода ударно-волновой деструкции был разработан опытный образец аппарата с параметрами лазерного излучения:

- длина волны излучения 0,97 мкм;
- интенсивность лазерного излучения на объекте облучения регулируется ступенчато:  $1,2 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup>;  $3,3 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup>;  $30 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup>.

Фотография аппарата представлена на *рис. 2*.

Водная эмульсия мелкодисперсных частиц активированного угля была приготовлена по технологии [22] с использованием дистиллированной воды. В качестве мелкодисперсных частиц использовали активированный уголь марки ОУ-А медицинского назначения с адсорбционной активностью по метиленовому голубому 225 мг/г и пористостью 1,5 см<sup>3</sup>/г.

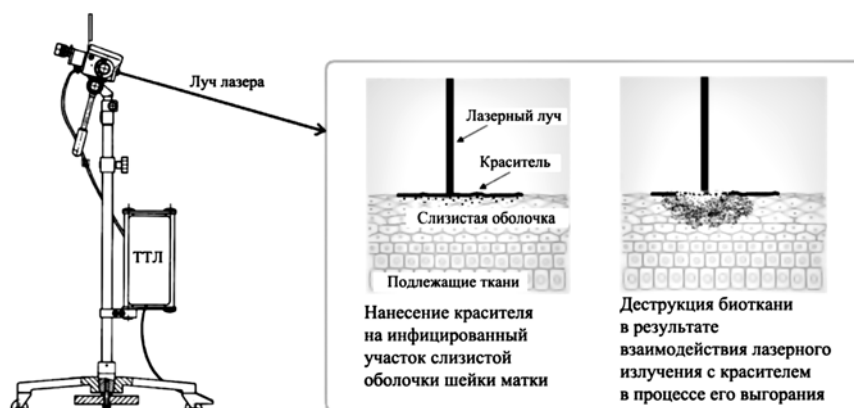


Рис. 1. Схематическое представление процесса лазерной ударно- волновой деструкции биотканей



Рис. 2. Фотография опытного образца аппарата для проведения экспериментально-клинических исследований ударно-волновой деструкции биотканей

### Результаты гистологического и клинического исследований

Для гистологического исследования были использованы модельные биологические объекты (печень свиньи). В качестве моделей экспериментальных биологических объектов были выбраны лабораторные животные – мини-свиньи.

Сравнительный анализ результатов макроскопических и гистологических исследований [21] показал следующее.

1. При выбранных параметрах лазерного излучения эффект воздействия отмечается только в случае наличия на поверхности биоткани водной эмульсии частиц активированного угля.

2. Механизм деструкции тканевых структур обусловлен сочетанным термическим и механическим воздействиями. Механическая деструкция подтверждается наличием уплотненных обезвоженных тканей, вытянутой узкой формой ядер и овальной вакуолизированной цитоплазмы в поперечном направлении, уменьшением указанных проявлений от поверхности в глубину ткани.

3. Глубина термической деструкции биоткани при выбранной толщине слоя водной эмульсии частиц активированного угля зависит от интенсивности лазерного излучения и составляет порядка 0,3 мм при интенсивности порядка  $4 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup>, уменьшаясь с ростом ее интенсивности. В то же время при традиционном нагреве за счет поверхностного поглощения лазерного излучения толщина термического воздействия растет с увеличением интенсивности лазерного излучения.

4. Глубина механической деструкции под действием ударных волн при выбранной толщине слоя водной эмульсии не зависит от интенсивности лазерного излучения.

Таким образом, предложенный механизм ударно-волновой деструкции биотканей является принципиально новым, ранее не используемым в медицинской практике. Он позволяет сравнительно просто управлять по глубине соотношением между термической и механической составляющими деструкции биоткани. Экспериментальные результаты зависимости толщины зоны некроза от интенсивности лазерного излучения представлены на рис. 3.

Результаты клинического применения метода ударно-волнового воздействия в гинекологической практике [1], [2] показали его высокую эффективность и стойкий положительный эффект. Метод отличается простотой применения, более коротким периодом реабилитации по сравнению с фотодинамической терапией и воздействием СО<sub>2</sub>-лазера, а также минимальным риском развития рубцовых процессов.

Наряду с гинекологией, методика лазерной ударно-волновой деструкции может применяться в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, в частности в ходе проведения некрэктомии у пациентов с пролежнями, хроническими гнойно-некротическими ранами, трофическими язвами различной этиологии – в первой фазе раневого процесса.

Многофакторное воздействие данной технологии будет востребовано в военно-полевой хирургии, комбустиологии при лечении ожоговых ран, а также в онкологической и дерматологической практике.

Отличительные особенности лазерной ударно-волновой деструкции: отсутствие «химизма» и очевидных побочных эффектов, безопасность и абсолютная контролируемость процедур, полная совместимость с топическими лекарственными средствами, различного рода раневыми покрытиями и другими физическими методиками.

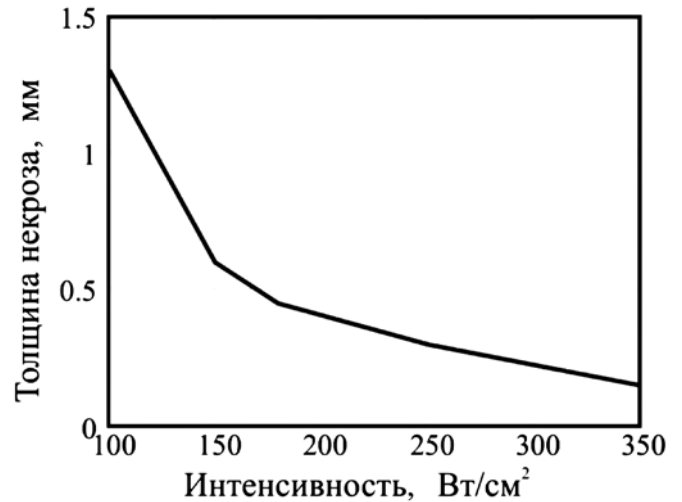


Рис. 3. Зависимость толщины зоны некроза от интенсивности лазерного излучения

### Заключение

Предложенная ударно-волновая деструкция обеспечивает возможность управления соотношением между механической и термической составляющими воздействия на биоткани. С увеличением интенсивности излучения глубина термического воздействия уменьшается.

Эффект деструктивного воздействия отмечается только при совместном применении лазерного излучения с поглощающей излучение водной суспензией мелкодисперсных частиц активированного угля с большой долей микропор, заполненных несвязанной водой.

Толщина термической деструкции биоткани при реализации ударно-волнового воздействия зависит от интенсивности облучения, уменьшаясь с ее ростом, в то время как при обычном нагреве за счет поверхностного поглощения величина толщины термической деструкции ведет себя противоположным образом, т. е. растет с увеличением интенсивности лазерного излучения.

Метод отличается простотой применения, более коротким периодом реабилитации по сравнению с фотодинамической терапией и воздействием СО<sub>2</sub>-лазера, а также минимальный риск развития рубцовых процессов.

*Работа выполнена в рамках Госконтракта № 14.579.21.0014 от 05.06.2014 г. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEE157914X0014.*

### Список литературы:

1. Neill S.M. et al. Guidelines for the management of lichen sclerosus / British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. 2010. PP. 12-14.

2. *Smith S.D., Fischer G.* Paediatric vulval lichen sclerosis // *Australasian Journal of Dermatology.* 2009. № 50 (4). PP. 21-22.
3. *Дамиров М.М.* Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в гинекологии. – М., 2004. С. 17-161.
4. *Дамиров М.М.* Лазерные технологии в гинекологической практике / Уч. пособие. – М., 2003. 92 с.
5. *Ковалев М.И.* Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии. – М., 2000. 173 с.
6. *Левченко Р.Г., Минкина Г.Н., Рыбаченко Э.А.* Использование CO<sub>2</sub>-лазера для лечения заболеваний шейки матки / Пробл. хирург., в акушер. и гинекол. Тез. докл. I съезда Российской ассоциации акушеров-гинекологов, Москва, 17-18 апреля, 1995 г. С. 198-199.
7. *Higgins R.V.* The efficacy of laser therapy treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol. Oncol.* 1990. Bd. 36. № 1. S. 79-81.
8. *Ваганова Е.* Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 5.
9. *Клиньщикова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудов И.Б.* Оценка взаимосвязи степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии и возраста женщин // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 8.
10. *Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // *Онкогинекология.* 2012. № 1. С. 18-23.
11. *Савичева А.М.* Лечение острого кандидозного вульвовагинита: современные тенденции // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 5.
12. *Олиниченко С.А.* Опыт лечения урогенитального кандидоза // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 7-1.
13. *Matytsina L., Greydanus D., Gurkin Y.* Vaginalmicro biocoenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: Their role in health and disease // *Wld. J. Pediatr.* 2010. Vol. 6. № 1. PP. 32-37.
14. *Салиев А.А.* Повышение эффективности лечения патологии шейки матки с применением диодного инфракрасного лазера / Дис... канд. мед. наук. ГОУВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» (ГОУВПО «МГМСУ»). 2012. 105 с.
15. *Стамболиева А.В.* Лазерная терапия хронических дистрофических заболеваний вульвы / Дис... канд. мед. наук. ГОУВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» (ГОУВПО «МГМСУ»). 2009. 161 с.
16. *Van der Avoort I.A., Tiemes D.E., van Rossum M.M., van der Vleuten C.J., Massuger L.F., de Hullu J.A.* Lichen sclerosis: Treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2010. Vol. 14 (2). PP. 118-123.
17. *Ежов В.В., Салюк В.А., Вторенко В.И., Дымковец В.П., Манькин А.А.* Контрастная термолазерная терапия ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (КТЛТ) // *Лазерная медицина.* 2011. Т. 15. Вып. 2. С. 80.
18. *Вторенко В.И., Ежов В.В., Елканова Е.Е., Салюк В.А.* Случай применения лазерной ударно-волновой деструкции в лечении гиперпластической дистрофии // *Лазерная медицина.* 2015. Т. 19. Вып. 2. С. 42-43.
19. *Белов С.В., Данилейко Ю.К., Ежов В.В., Лебедева Т.П., Нефедов С.М., Осико В.В., Салюк В.А.* Тепловой взрыв поглощающих включений как механизм деструктивного воздействия на биологические ткани // *Доклады Академии наук.* 2013. Т. 452. № 5. С. 503.
20. *Белов С.В., Данилейко Ю.К., Ежов В.В., Нефедов С.М., Осико В.В., Салюк В.А., Сидоров В.А.* Ударно-волновое воздействие на патологические ткани – новый метод лазерного хирургического лечения дистрофических заболеваний влагалища и вульвы // *Доклады Академии наук.* Январь 2015. Т. 460. № 6. С. 1-5.
21. *Белов С.В., Данилейко Ю.К., Ежов В.В., Елканова Е.Е., Салюк В.А.* Метод лазерного ударно-волнового воздействия на ткани слизистых оболочек и кожных покровов при лечении патологических процессов в гинекологии // *Медицинская техника.* 2016. № 6. С. 8-10.
22. *Данилейко Ю.К. и др.* Устройство для насыщения несвязанной водой активированного угля, используемого в лазерной ударно-волновой деструкции биотканей / Патент РФ № 165 620 U1 от 27.10.2016 г. Бюл. № 30.

*Сергей Владимирович Белов,*  
 д-р техн. наук, профессор, ст. научный сотрудник,  
*Юрий Константинович Данилейко,*  
 д-р физ.-мат. наук, профессор,  
 зав. лабораторией,  
*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,*  
*Виктор Владимирович Ежов,*  
 канд. мед. наук, врач,  
*ГБУЗ городской клинической*  
*больницы № 52,*  
*Вячеслав Васильевич Осико,*  
 академик, д-р физ.-мат. наук,  
 руководитель научного центра  
*лазерных материалов и технологий,*  
*Институт общей физики*  
*им. А.М. Прохорова РАН,*  
*Эльхан Гаджиханович Османов,*  
 д-р мед. наук, профессор,  
*кафедра факультетской хирургии № 2,*  
*ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,*  
*Виктор Афанасьевич Салюк,*  
 д-р техн. наук, профессор,  
 зам. заведующего лабораторией,  
*ООО «ТехноМикрон»,*  
 г Москва,  
 e-mail: dyuk42@list.ru

\* \* \* \* \*