

12. Danilov A., Mindubaev E., Selishchev S. Space-frequency approach to design of displacement tolerant transcutaneous energy transfer system // Progress in Electromagnetics Research M. 2015. Vol. 44. PP. 91-100.
13. Danilov A.A., Mindubaev E.A., Selishchev S.V. Methods for Compensation of Coil Misalignment in Systems for Inductive Transcutaneous Power Transfer to Implanted Medical Devices // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 51. Iss. 1. PP. 56-60.
14. Zierhofer C.M., Hochmair E.S. Geometric approach for coupling enhancement of magnetically coupled coils // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1996. Vol. 43. № 7. PP. 708-714.
15. Данилов А.А., Миндубаев Э.А., Селищев С.В. Влияние размеров передающей катушки на оптимальную глубину имплантации приемника при чрескожной индуктивной передаче энергии // Медицинская техника. 2017. № 5. С. 38-41.

Константин Олегович Гуров,  
инженер,  
Эдуард Адитович Миндубаев,  
ассистент,  
Сергей Васильевич Селищев,  
д-р физ.-мат. наук, профессор,  
зав. кафедрой,  
Олег Алексеевич Сурков,  
инженер,  
кафедра биомедицинских систем,  
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,  
г. Москва, г. Зеленоград  
e-mail: constantinegurov@yandex.ru

С.В. Белов, Ю.К. Данилейко, В.В. Осико, В.А. Салюк

## Суспензия водная для лазерного управляемого ударно-волнового воздействия на кожные покровы и слизистые оболочки

### Аннотация

Приведено описание водной суспензии частиц активированного угля, содержащих несвязанную воду, предназначенной для лечения дистрофических заболеваний в гинекологии методом управляемой ударно-волновой деструкции патологических тканей с использованием лазерного излучения, слабо поглощаемого биологическими тканями. Дано описание технологии насыщения внутренних микропор частиц активированного угля несвязанной водой и приготовления водной суспензии. Приведены результаты гистологических исследований зоны некроза, обусловленного ударно-волновым воздействием *in vitro* на модельных объектах биологической ткани (слизистая оболочка влагалища минипига). Показано, что с увеличением интенсивности лазерного излучения толщина зоны некроза уменьшается.

### Введение

В настоящее время в клинической практике для деструктивного воздействия на кожные покровы и слизистые оболочки с целью хирургического лечения дистрофических заболеваний с поверхностной локализацией успешное применение находят высокоэнергетические СО<sub>2</sub>-лазеры, механизм действия которых заключается в преобразовании поглощенной в биоткани энергии лазерного излучения в тепловую [1]-[5]. В зависимости от интенсивности лазерного излучения эффект при деструктивном воздействии проявляется в термическом некрозе биоткани либо в поверхностном ее выпаривании (абляции). К недостаткам воздействия СО<sub>2</sub>-лазерного излучения для этих целей следует отнести сложность контролирования глубины воздействия и степени термического поражения в процессе облучения обширных очагов патологии. Это связано прежде всего с неизменно высоким и постоянным в процессе облучения коэффициентом поглощения излучения биотканями, следствием чего является повышенная вероятность возникновения неконтролируемого перегрева биоткани, ведущего в дальнейшем к возможности развития рубцовых процессов [2]. Для устранения возникновения таких осложнений предложен, теоретически обоснован и экспериментально апробирован принципиально новый метод управляемого ударно-волнового лечебного воздействия на патологически измененные покровные ткани с использованием лазерного излучения, слабо поглощаемого биотканями, и с мощностью излучения недостаточной для прямого деструктивного их лазерного повреждения [6]-[8]. В этом случае деструктивное воздействие осуществляется за счет упругих волн, распространяющихся вглубь биоткани, что и обеспечивает лечебный эффект. Генерация упругих волн возникает за счет тепловых микровзрывов поглощающих лазерное излучение специально приготовленных мелкодисперсных частиц, объемные поры которых заполнены несвязанной водой. В процессе лазерно-

го воздействия происходит разогрев несвязанной воды внутри микропор в частицах. Нагрев происходит до тех пор, пока давление насыщающих паров не превысит порог разрушения частиц. Разрушение носит взрывной характер с генерацией упругих волн в окружающих средах. При этом происходит очищение поверхности биоткани от разрушенных частиц, и лазерное излучение, слабо поглощаемое биотканью, более не приводит к ее деструкции. Этим обеспечивается возможность осуществления мягкого, тканесберегающего, по сравнению с существующими деструктивными методами, лечебного воздействия на патологически измененные ткани. Его применение гарантирует сохранение функций подлежащих тканей, обеспечение высокой эффективности лечения при минимальной вероятности послеоперационных рецидивов и последующего развития рубцовых процессов [8], [9]. Глубина ударно-волнового воздействия на биоткани слабо зависит от интенсивности лазерного излучения.

**Цель статьи:** обоснование выбора материала частиц и способа их получения для осуществления поверхностной лазерной ударно-волновой деструкции биотканей, а также подтверждение эффекта ударно-волнового воздействия с поверхностной локализацией на биологических тканях *in vitro*.

### Выбор материала частиц

Выбор материала для поглощающих лазерное излучение частиц осуществлялся исходя из следующих требований, перечисленных в порядке их важности для организации процесса ударно-волнового воздействия на биологические ткани:

- 1) биологическая инертность материала;
- 2) атоксичность материала;
- 3) коэффициент поглощения лазерного излучения в диапазоне относительной прозрачности биоткани 0,8...1,2 мкм должен иметь величину в диапазоне  $10^3...10^4$  см<sup>-1</sup>;
- 4) нерастворимость материала в воде и водосодержащих гелях;

- 5) наличие в продуктах разрушения частиц в процессе их лазерного облучения только низкомолекулярных газообразных атоксичных продуктов;
- 6) наличие подходящих механических свойств, позволяющих использовать дешевые методы размельчения исходного материала;
- 7) дешевизна и рыночная доступность исходного материала.

Каждое из вышеперечисленных требований исходит из следующих соображений. Первое и второе – это условия отсутствия развития патологических изменений в биотканях в результате неполного удаления частиц при неправильно проведенном процессе облучения. Третье условие обеспечивает эффективное поглощение лазерного излучения отдельными частицами и, как следствие, всем поглощающим слоем толщиной до 300 мкм при рекомендованных размерах частиц и их концентрации. Четвертое условие обеспечивает фазовую стабильность частиц при их длительном хранении. Пятое условие означает отсутствие токсичности у продуктов испарения и распада частиц под действием лазерного излучения. Шестое условие – возможность использования в процессе производства поглощающих частиц дешевых методов размельчения, например, с помощью шаровых, бисерных или другого типа мельниц. Седьмое – это условие эффективного удаления частиц при лазерном воздействии через механизм теплового микровзрыва.

Проведенный анализ вышеперечисленных условий позволил выделить в качестве исходного материала для производства частиц углерод (активированный уголь). Активированный уголь удовлетворяет всем вышеперечисленным требованиям. Отметим еще одно, дополнительное положительное качество активированного угля – это низкая усредненная плотность частицы из-за развитой пористой структуры, что обеспечивает достаточно большой процент объема несвязанной воды от объема частицы. Для удобства нанесения частиц на поверхность биоткани было предложено использовать их водную эмульсию. В работе [6] были получены оценки для интенсивности лазерного излучения на облучаемом объекте в модели усредненного поглощения. Было показано, что наиболее длительной фазой процесса инициирования теплового взрыва частиц в составе водной эмульсии является испарение ее водной составляющей. При интенсивности лазерного излучения  $\approx 100 \text{ Вт/см}^2$  это время составляет величину  $\approx 0,25 \text{ с}$ . Исходя из вышеизложенного были выбраны следующие параметры поглощающих частиц:

- диаметр частиц – не более 20 мкм;
- концентрация частиц в буферной субстанции –  $10^7 \dots 10^8 \text{ см}^{-3}$ ;
- буферная субстанция – вода или водосодержащий гель;
- интенсивность лазерного излучения, активирующего ударно-волновой процесс,  $\approx 100 \text{ Вт/см}^2$ .

Это позволило рекомендовать в качестве исходного материала для производства частиц активированный уголь медицинского назначения, например марки ОУ-А или ОУ-Б [10], с адсорбционной активностью по метиленовому голубому 225 мг/г и пористостью 1,5 см<sup>3</sup>/г. Условием выбора материала для матрицы, связывающей поглощающее лазерное излучение частицы (водная эмульсия), являлась полная биологическая безопасность, которой в максимальной степени удовлетворяет дистиллированная вода [11]. Однако взвесь твердых частиц с плотностью больше единицы склонна к осаждению во времени. Скорость осаждения частиц зависит от их усредненной плотности, размера и концентрации. Что касается усредненной плотности, то она сильно зависит от марки активированного угля и технологической особенности его размельчения. Обычно насыпная плотность активированного угля составляет величину 0,2...0,3 г/см<sup>3</sup>, объем внутренних пор – 1,5 см<sup>3</sup>/г, а удельная плотность может меняться в пределах 0,5...0,8 г/см<sup>3</sup> в сухом виде. При насыщении активированного угля водой его усредненная плотность может быть доведена до величины 1,2...1,5 г/см<sup>3</sup>. Такая невысокая плотность делает взвесь частиц в воде достаточно устойчивой к оседанию при размере частиц до 20 мкм и концентрации  $10^7 \dots 10^8 \text{ см}^{-3}$ . Скорость оседания может быть заметно уменьшена увеличением вязкости

матрицы с помощью добавления водорастворимого геля в составляющую матрицу. В качестве такого геля может быть взят полиакриламидный гель ПААГ [12], используемый в восстановительной эстетической хирургии и имеющий медицинский сертификат. ПААГ представляет собой прозрачный бесцветный материал желеобразной консистенции, состоящий из 3...5 % полимера и 95...97 % воды. Для повышения вязкости используемой водной матрицы в ее состав может быть добавлено от 3 до 5 % полиакриламидного геля. В дальнейших исследованиях в качестве материала носителя (матрицы) поглощающих лазерное излучение частиц использовалась дистиллированная вода.

Схема изготовления водной эмульсии мелкоизмельченных частиц активированного угля, отвечающей вышеприведенным требованиям, представлена на рис. 1.

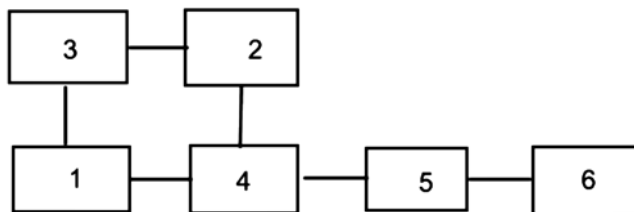


Рис. 1. Схема процесса получения водной эмульсии мелкоизмельченных частиц активированного угля для ударно-волновой деструкции биотканей: 1 – исходное сырье (активированный уголь марки ОАУ, ГОСТ 4453–75); 2 – вода дистиллированная (ГОСТ 6709–72); 3 – весы лабораторные электронные GAS MWP; 4 – мельница вибрационная «Retsch MM 400»; 5 – автоклав высокого давления «BergHOFF BR-100»; 6 – конечный продукт

Последовательность выполняемых действий в процессе приготовления водной эмульсии следующая:

- 1) на весах электронных лабораторных отмеривают в весовых долях дистиллированную воду и активированный уголь в соотношении 1:3;
- 2) заливают воду и засыпают активированный уголь в размольный стакан мельницы вибрационной;
- 3) включают мельницу вибрационную на 1...5 мин в зависимости от тонины помола;
- 4) полученную смесь из мельницы перекладывают в колбу Эрленмейера;
- 5) помещают колбу Эрленмейера в камеру автоклава высокого давления и доводят температуру в автоклаве до  $(180 \pm 5) \text{ }^\circ\text{C}$ , после чего выдерживают смесь в течение 15 мин при заданной температуре;
- 6) после охлаждения рабочей камеры автоклава до температуры не выше  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  вынимают колбу из автоклава;
- 7) проводят удаление мелкой фракции помола методом двукратного отмучивания.

#### Экспериментальные исследования на модельных объектах биоткани (*in vitro*)

В качестве биологической модели объекта исследования использовали слизистую оболочку влагалища мини-свиньи. В качестве микрочастиц, поглощающих лазерное излучение, использовали приготовленную по схеме (рис. 1) водную суспензию активированного угля с характерным размером частиц до 20 мкм. Толщина слоя водной суспензии, нанесенной на поверхность биоткани, находилась в диапазоне 200...300 мкм. Для инициации ударно-волнового воздействия был использован непрерывный диодный лазер (длина волны излучения – 0,97 мкм) мощностью 25 Вт.

Результаты гистологических исследований по ударно-волновому воздействию с поглощающей суспензией и без нее представлены на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что эффект воздействия отмечается только при использовании поглощающей суспензии. Механизм воздействия комплексный, со значительным преобладанием механико-акустического компонента, приводящего к радикальному взрывному разрушению поверхностных структур

слизистой. При отсутствии водной суспензии частиц активированного угля эффект ударно-волнового воздействия отсутствует. Эффект ударно-волнового деструктивного воздействия на поверхностные и более глубоко расположенные тканевые структуры подтверждается наличием уплотненных, обезвоженных тканей, вытянутой узкой формой ядер и овальной вакуолизированной цитоплазмы в поперечном направлении, а также уменьшением указанных проявлений от поверхности в глубину ткани.

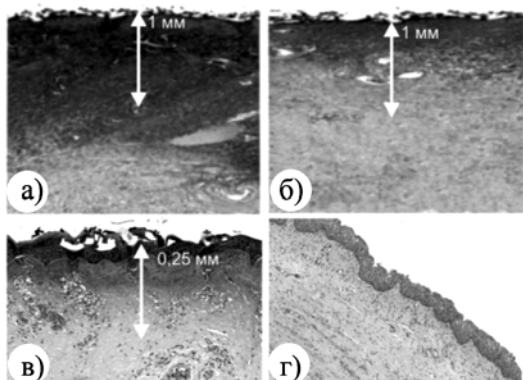


Рис. 2. Результат ударно-волнового воздействия на модельные объекты биоткани (время облучения – 0,3 с). При наличии поглощающей суспензии: а) плотность мощности излучения 100 Вт/см<sup>2</sup>; б) плотность мощности излучения 160 Вт/см<sup>2</sup>; в) плотность мощности излучения 350 Вт/см<sup>2</sup>. Без поглощающей суспензии: г) плотность мощности излучения 350 Вт/см<sup>2</sup>

На рис. 3 представлена зависимость толщины зоны некроза от интенсивности лазерного излучения при наличии поглощающей суспензии.

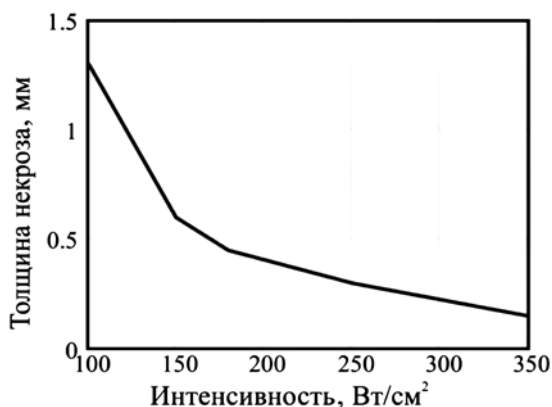


Рис. 3. Зависимость толщины зоны некроза от интенсивности лазерного излучения

Как видно из рис. 3, толщина зоны некроза существенно уменьшается при увеличении интенсивности излучения на облучаемой поверхности, что позволяет эффективно управлять процессом ударно-волнового воздействия на кожные покровы и слизистые оболочки с целью хирургического лечения дистрофических заболеваний с поверхностной локализацией. В этом заключается существенное отличие предложенного механизма лазерного ударно-волнового воздействия от традиционного теплового лазерного воздействия.

## Заключение

В качестве микрочастиц с большим содержанием внутренних микропор для реализации механизма управляемого ударно-волнового воздействия на покровные ткани были выбраны частицы мелкодисперсного активированного угля с большим количеством микропор.

Разработана технология для насыщения внутренних микропор частиц активированного угля несвязанной водой и приготовления водной суспензии.

Проведены экспериментальные исследования ударно-волнового воздействия на модельных объектах биоткани (*in vitro*).

Показано, что значимый эффект воздействия отмечается только при использовании водной суспензии частиц активированного угля, внутренние поры которых заполнены несвязанной водой. Механизм воздействия комплексный, со значительным преобладанием механико-акустического компонента, приводящего к некрозу поверхностных структур биоткани.

Показано, что с увеличением интенсивности лазерного излучения толщина зоны ударно-волнового воздействия уменьшается.

*Работа выполнена в рамках госконтракта № 14.579.21.0014 от 05.06.2014 г. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEI57914X0014.*

## Список литературы:

1. Адамян Л.В., Киселев С.И. Использование углекислотного лазера в оперативной гинекологии // Акушерство и гинекология. 1991. № 6. С. 62-69.
2. Higgins R.V. The efficacy of laser therapy treatment of cervical intraepithelial neoplasia // Gynecol. Oncol. 1990. Bd. 36. № 1. PP. 79-81.
3. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis // American Journal of Clinical Dermatology. 2013. № 1. PP. 15-17.
4. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин. – М.: МИА, 2002.
5. Дамиров М.М. Лазерные технологии в гинекологической практике. Учебное пособие. – М., 2003. 92 с.
6. 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.
7. Вторенко В.И., Ежов В.В., Торчинов А.М., Елканова Е.Е. Случай применения метода ударно-волновой деструкции в лечении плоскоклеточной гиперплазии вульвы // Лазерная медицина. 2015. № 19 (2). С. 36-37.
8. 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.
9. Белов С.В., Торчинов А.М., Ежов В.В., Елканова Е.Е., Данилейко Ю.К., Дымковец В.П., Салюк В.А., Полухова Е.В. Дистрофические заболевания вульвы и место лазерной ударно-волновой деструкции в лечении плоскоклеточной гиперплазии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14. № 8. С. 23-26.
10. ГОСТ 4453–74 Активированный уголь медицинского назначения.
11. ГОСТ 6709–72 Вода для инъекций.
12. Регистрационное свидетельство МЗ РФ № 97/17-65 от 26.01.98 г.

Сергей Владимирович Белов,  
д-р техн. наук, ст. научный сотрудник,  
Юрий Константинович Данилейко,  
д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией,  
Вячеслав Васильевич Осико,  
д-р физ.-мат. наук, академик,  
руководитель научного центра  
лазерных материалов и технологий,  
Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,  
Виктор Афанасьевич Салюк,  
д-р техн. наук, ст. научный сотрудник,  
ООО «ТехноМикрон»,  
г. Москва,  
e-mail: dyuk42@list.ru