

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕПЛООВОГО МЕХАНИЗМА ЛОКАЛЬНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ БЛИЖНЕГО ИК ДИАПАЗОНА

Н.Ф. Стародубцев<sup>1</sup>, В.И. Денисенко<sup>2</sup>, К.Р. Каримуллин<sup>1,3</sup>, М.С. Курдоглян<sup>1</sup>,  
С.А. Лысенко<sup>1</sup>, А.В. Наумов<sup>1,3</sup>, Д.Г. Тагабилев<sup>2</sup>, Н.Н. Юрьшев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН,

Троицкое обособленное подразделение, Москва, Троицк

<sup>2</sup> Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,  
Научно-клинический центр № 3, Москва, Троицк

<sup>3</sup> Московский педагогический государственный университет, Москва

Проанализированы возможные тепловые механизмы фотодинамического воздействия на биологические ткани низкоинтенсивным квазимонохроматическим оптическим излучением в ближнем ИК диапазоне спектра с целью разработки метода локальной неинвазивной оксигенации.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, биологическая ткань, оксигенация, инфракрасное излучение

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-100-4-78-83

Известно, что при патологиях различных органов происходит снижение концентрации кислорода в тканях ниже значения, обеспечивающего нормальный уровень метаболизма клеток [1]. Одним из важных направлений клинической медицины по устранению пониженного содержания кислорода в организме или отдельных органах и тканях (гипоксии) является разработка и повышение эффективности методов локальной тканевой оксигенации. Эти методы могут найти широкое практическое применение для лечения заболеваний, требующих повышения концентрации кислорода в пораженных органах, а также для развития технологий терапии протяженных или глубоко расположенных патологических зон.

В физиотерапии используются различные методы оксигенации. Прежде всего, это оксигенотерапия [2]. Разделяют неингаляционную оксигенотерапию, при которой не затрагиваются дыхательные пути (энтерально-кислородный коктейль, парентеральный, включая инъекции в раневой канал, подкожное введение кислорода, кислородная ванна и т.д.) и ингаляционную оксигенотерапию (кислородная маска, носовой катетер, интубационная трубка, трахеостомическая трубка, кислородная подушка и другие). Кроме этого, существуют такие методы, как экстракорпоральная мембранная оксигенация на основе системы искусственного кровообращения [3]; применение искусственных заменителей крови с функцией

переноса кислорода [4]; использование композитных средств, например мазей и гелей, обогащенных кислородом [5]. К фотоиницируемым методам оксигенации относятся лазерно-индуцированный светокислородный эффект [6] и лазерная фотодиссоциация оксигемоглобина [7].

Неинвазивные методы локальной оксигенации биоткани занимают в этом перечне существующих на сегодняшний день лечебных методов не первое место. При этом они обладают рядом особенностей, которые ограничивают их физиотерапевтическое применение: неопределенная пространственная область тканевой оксигенации, в ряде случаев увеличенные габариты оборудования, возможность кислородного отравления организма при длительном воздействии кислорода, опасность взрыва воздушно-кислородной смеси и, как следствие, – низкая доступность пациентов к лечебному оборудованию или доступность лечения лишь в стационарных условиях.

Таким образом, проблемы повышения эффективности неинвазивной локальной оксигенации биоткани, связанной с увеличением концентрации кислорода в ткани, являются весьма актуальными. Важной и практически значимой задачей является разработка методов и устройств для эффективной локальной оксигенации биоткани, а также методов неинвазивного оптического контроля этих процессов в живых тканях.

Известно, что в соответствии с законом действующих масс, степень оксигенации в крови  $\text{HbO}_2$  зависит от напряжения кислорода  $\text{pO}_2$  (см. рис. 1) [8]. Важным параметром, влияющим на степень сродства гемоглобина к кислороду, является температура. При термическом разогреве биоткани кривая диссоциации оксигемоглобина в облучаемой зоне смещается вправо. При этом происходит дополнительное увеличение количества транспортируемого в ткань кислорода. При прекращении облучения кривая диссоциации оксигемоглобина будет смещаться влево. Периодически повторяющийся процесс “облучение–пауза” будет вызывать изменение теплового состояния облучаемого участка и, следовательно, приводить к дополнительной локальной оксигенации биоткани. Для увеличения эффективности тепловой диссоциации оксигемоглобина можно реализовать управляемое (имитирующее лабильный вариант облучения) изменение интенсивности излучения матричной светоизлучающей по-

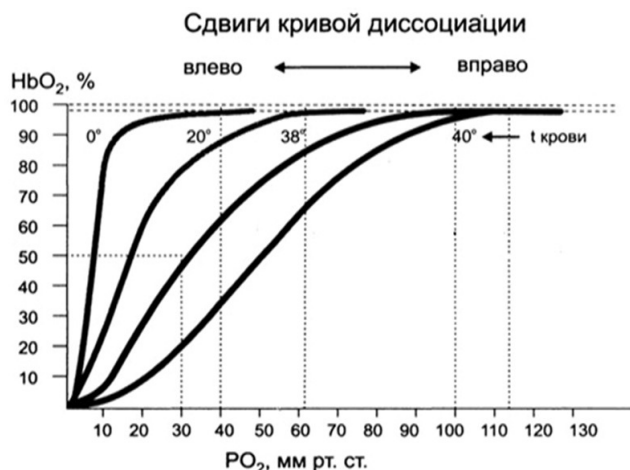


Рис. 1. Кривая диссоциации оксигемоглобина. Сдвиг влево означает насыщение кислородом, вправо – высвобождение кислорода [8]

верхности осветительного устройства по типу “бегущей” световой волны в направлении движения фронта волны от неповрежденной ткани в сторону патологической зоны (или обратно). При этом в клетки тканей проникает только физически растворенный в плазме крови кислород.

Источники оптического излучения находят широкое применение в фототерапии. При этом лечебное воздействие осуществляется низкоинтенсивным лазерным или светодиодным излучением в видимом и ближнем ИК диапазоне спектра. В соответствии с принятыми нормами безопасности, верхний уровень плотности мощности непрерывного световых потоков, применяемых в фототерапии, не должен превышать  $100 \text{ мВт/см}^2$ , и на практике он составляет  $60\text{--}70 \text{ мВт/см}^2$  [9]. В результате многочисленных экспериментальных и теоретических исследований показано, что лечебные свойства низкоинтенсивного светового воздействия в значительной мере связаны с активацией процессов микроциркуляции крови [10]. Однако механизмы воздействия на живой организм света низкой интенсивности до конца не изучены. В частности, весьма противоречивой является оценка эффективности светового воздействия непрерывного ИК излучения ближнего диапазона спектра (диапазон длин волн  $0,8\text{--}1,0 \text{ мкм}$ ).

Из анализа опубликованных работ следует, что стимуляция микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии, скорее всего, обусловлена тепловыми механизма-

ми утилизации поглощенной энергии [11, 12]. Кроме того, установлено, что:

- ✓ усиление микроциркуляции крови (МЦК) имеет идентичный характер как для случаев контактного термического нагрева, так и для воздействия на ткани излучением;
- ✓ характер теплового воздействия и ускорения МЦК не зависит от того, подвергается облучению здоровый человек или страдающий каким-либо заболеванием;
- ✓ параметрами, определяющими терапевтическое воздействие, являются плотность мощности и продолжительность облучения, и они не зависят от состояния здоровья пациента;
- ✓ величина температуры кожи, при которой проявляется воздействие, является пороговой и составляет  $0,8^{\circ}\text{C}$  от начального значения температуры;
- ✓ тепловой механизм воздействия оптического излучения на биоткань может быть предпочтительным в оценке эффективности фототерапевтических методов лечения.

В работе [13] были представлены результаты исследования восстановления травмированных профессиональных спортсменов после проведения реабилитационной светодиодной фототерапии. Для воздействия использовался светодиодный фототерапевтический аппарат для Healite II (Lutronic Corp, Бостон (США) и Соуанг (Южная Корея)). Плотность мощности светодиодного облучения на длине волны 830 нм достигала  $50 \text{ мВт/см}^2$ , время облучения составляло 20 минут, количество светоизлучающих светодиодов – 1600 штук. Длительность испытания составила 15 месяцев, количество травм – 395, в т.ч. количество травм костномышечной системы различной степени сложности – 14. В результате было получено более чем двукратное сокращение среднего времени реабилитации: ожидаемое время вылечения (RTP, return-to-play) сократилось с 19,23 до 9,62 суток.

На сегодняшний день существует несколько российских разработок матричных светодиодных фототерапевтических устройств, излучающих в ближнем ИК диапазоне спектра с площадью облучения до  $1900 \text{ см}^2$  (например, аппарат “Дюна-Т”, АДФТ-4 “Радуга” для офтальмотерапии, “Тера-Фот” и другие). Однако указанные приборы обладают принципиально отличающимся от Healite II свойством – уровень плотности мощности оптического излучения отечественных приборов не превы-

шает  $5\text{--}6 \text{ мВт/см}^2$ , что на порядок меньше, чем у зарубежных аналогов.

При облучении кожной ткани низкоинтенсивным оптическим излучением ближнего ИК диапазона температура может обнаруживать сложную динамику из-за реакции микроциркулярного русла кровеносной системы на локальный разогрев. Рост перфузии крови может привести к замедлению роста температуры ткани или даже ее кратковременному снижению, несмотря на неизменные условия облучения. Знание этих особенностей может оказаться важным для оптимизации режимов облучения.

Качественно сложную динамику температуры в биологической ткани можно описать на основе уравнения теплового баланса в облучаемой области. Для простоты будем считать, что кровь и ткань быстро приходят в тепловое равновесие. Такое предположение находит подтверждение в теоретических оценках характерного времени теплопроводности. Так, согласно [14], для кровеносных сосудов диаметром от 2 до 10 мкм время выравнивания температуры крови и ткани изменяется в пределах от  $4,6 \cdot 10^{-6}$  до  $7,5 \cdot 10^{-5}$  с. Скорость крови в капиллярном русле при диаметре капилляра порядка 10 мкм оценивается в районе  $0,3 \text{ мм/с}$  [8]. При такой скорости крови время ее пребывания в облучаемой зоне при диаметре пучка  $\sim 10 \text{ мм}$  будет составлять величину  $\sim 30$  с, что на несколько порядков превышает вышеприведенную оценку времени выравнивания температур крови и ткани. Поэтому правомерно использование единой температуры  $T$  в расчетах для крови и ткани.

Уравнение теплового баланса имеет следующий вид:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = -\kappa \nabla^2 T + Q_{\text{опт}} + Q_{\text{к}}. \quad (1)$$

Здесь  $\rho$  – средняя плотность ткани,  $C$  – теплоемкость ткани,  $\kappa$  – коэффициент объемной теплопроводности,  $Q_{\text{опт}} = \alpha I$  – мощность поглощаемого оптического излучения в единице объема ( $\alpha$  – показатель поглощения ткани;  $I$  – интенсивность излучения),  $Q_{\text{к}}$  – количество тепла, уносимого кровью из единицы объема за единицу времени. В численных расчетах делается предположение, что термические параметры ткани совпадают со значениями соответствующих параметров воды:  $C_p = 4,2 \cdot 10^6 \text{ Дж/(м}^3\text{К)}$ ,  $\kappa/C_p = 1,4 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$  [15]. На-

чальные и краевые условия здесь не приводим, так как не ставим целью найти точное решение уравнения. Для расчета  $Q_k$  обычно используют выражение  $Q_k = P_k \rho_k C_k (T_k - T)$ , где  $P_k$ ,  $\rho_k$ ,  $C_k$  – перфузия крови, плотность и удельная теплоемкость крови соответственно [15]. Очевидно, что если в течение облучения происходит рост перфузии, то это приводит к замедлению роста температуры, поскольку температура входящей в ткань крови ниже температуры облучаемой области.

В настоящее время разработаны и апробированы различные методики расчета оптических полей при их взаимодействии с кожной тканью (см., например, [14]). Оптические свойства мягких тканей также хорошо известны (см, например, [15, 16]). Эти известные параметры можно использовать для вычисления  $Q_{opt}$  и  $Q_k$ . Мы выполнили расчет показателя поглощения  $\alpha$  для дермы на длине волны 860 нм (при разработке концепции устройства мы выбрали длину волны 860 нм, соответствующую первому окну прозрачности биологической ткани) при значениях объемной доли крови в дерме  $f=0,08$  и значении гематокрита 50 % и степени оксигенации гемоглобина 70 %, используя данные из [16]. Полученное значение  $\alpha=0,47 \text{ см}^{-1}$  находится в разумном согласии с данными [14]. Не будем приводить здесь решение уравнения (1), поскольку для этого нужно знать точное решение уравнения переноса излучения. Ограничимся лишь качественными оценками роста напряжения свободного кислорода, используя типичные значения изменения температуры ткани, полученные в [17].

Согласно расчетам [17], при облучении непрерывным излучением с интенсивностью, равной  $2 \text{ Вт/см}^2$ , увеличение температуры непосредственно в верхних слоях дермы может составлять от нескольких единиц до десятка и более градусов Цельсия. В разрабатываемом нами устройстве предполагается использование светодиодов с интенсивностью свечения от 40 до  $70 \text{ Вт/см}^2$ , но с диаметром пучка  $\sim 10 \text{ мм}$ . В таком случае также можно ожидать заметного роста температуры. Для оценок верхней границы прироста температуры будем пренебрегать теплопроводностью ткани. В этом случае прирост температуры можно оценить как  $\alpha I t / C_p$ , что при длительности облучения  $\sim 100 \text{ с}$  и  $I=50 \text{ мВт/см}^2$  даст величину около  $0,6^\circ\text{C}$ . Очевидно, что если интенсивность облучения ограничена указанными выше значениями, то для

достижения прироста температуры более  $1$  градуса необходимо увеличивать длительность облучения или коэффициент поглощения.

Учитывая вышесказанное, оценим рост напряжения свободного кислорода в крови здорового человека, в предположении, что поведение тканевой температуры такое же, как и у наконечной температуры, когда прирост температуры составляет несколько градусов. Пусть начальная температура ткани (до облучения)  $T_0=31^\circ\text{C}$ , максимально достижимая температура  $T_{\max}=36^\circ\text{C}$ , степень оксигенации гемоглобина без учета влияния кислотности и углекислого газа  $S_0=0,97$ . В расчетах будем использовать уравнение Хилла [18] (важно отметить, что уравнение Хилла удовлетворительно описывает оксигенацию гемоглобина в области высоких значений S):

$$S = \frac{(p / p_{50})^{2,7}}{1 + (p / p_{50})^{2,7}}. \quad (2)$$

Здесь  $p_{50}$  – напряжение кислорода при  $S=0,5$ . Значения  $p_{50}$  вычислили, используя данные из работы [19] о зависимости этой величины от температуры при фиксированных значениях напряжения углекислого газа  $p\text{CO}_2$  и кислотности крови pH. Расчеты дают  $p_{50}=20,6 \text{ мм рт. ст.}$  при  $T=31^\circ\text{C}$  и  $p_{50}=26,6 \text{ мм рт. ст.}$  при  $T=36^\circ\text{C}$ . Используя эти значения, найдем напряжение кислорода при  $S=0,97$ . Следует отметить, что известны модификации уравнения Хилла, позволяющие учитывать также напряжение углекислого газа в крови и ее кислотность (см., например [20]). Решая (2) относительно  $p$ , получим  $p=96,4 \text{ мм рт. ст.}$ , при  $T_{\max}=36^\circ\text{C}$  и  $p=74,5 \text{ мм рт. ст.}$  при  $T_{\max}=31^\circ\text{C}$ . Результаты вычислений напряжения крови в нагретой области сведены в табл. 1.

Таким образом, рост напряжения кислорода при локальном разогреве биоткани на несколько градусов может достигать внушительной величины до  $20 \text{ мм рт. ст.}$  Очевидно, что при таком напряжении кислорода он будет интенсивно диффундировать в ткань, вследствие чего степень оксигенации гемоглобина будет заметно снижаться.

Проведенный анализ предпосылок, лежащих в основе проектирования и разработки макета фототерапевтического устройства для локальной оксигенации, показывает, что лазерная терапия и терапия на базе сверхъярких светодиодов в предположении теплового меха-

Таблица 1

## Напряжение кислорода в крови при разных температурах

S	0,97					
$T_{\max}$ , °C	31	32	33	34	35	36
p, мм рт. ст.	74,5	78,4	82,6	87,0	91,5	96,4
S	0,95					
$T_{\max}$ , °C	31	32	33	34	35	36
p, мм рт. ст.	61,2	64,4	67,8	71,4	75,2	79,1

низма светового воздействия на биоткань может быть реализована на практике. Учитывая низкую стоимость ярких светодиодных источников света по сравнению с лазерными, можно значительно расширить область их практического фототерапевтического применения.

При разработке протоколов лечения с применением предлагаемого устройства могут быть использованы и существенно улучшены с высоким уровнем убедительности доказательств их эффективности разработанные за последние десятилетия методы лазеротерапии, которые включают лечение широкого перечня заболеваний [10]: заболевания костно-мышечной системы; неврологические заболевания (остеоартроз, артрит, энтезопатии, остеохондроз позвоночника, нейропатии); хирургические заболевания (раны, пролежни, диабет, ожоги, травмы); заболевания бронхолегочной системы (пневмония, бронхиты, трахеиты, астма).

Фототерапевтическое устройство на основе матрицы светодиодов, излучающих в ближнем ИК диапазоне спектра, может найти применение в лечении различных заболеваний, связанных с гипоксией (например, коронавирусной инфекции), и для обеспечения требований к оксигенации, возникающих в различных областях практической деятельности человека. Среди них: работа в условиях пониженного содержания или недостатка кислорода, высоких психоэмоциональных и физических нагрузок, в спорте, в подводном флоте, на космических станциях, а также для ускорения лечения заболеваний специалистов травмоопасных профессий, например, военнослужащих.

Авторы статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Список литературы

1. Литвицкий ПФ. Гипоксия. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 45-58. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1499.
2. Палеев НР. Болезни органов дыхания. Руководство для врачей в 4 томах. Т. 2. Частная пульмонология. Ханой: Медицина. 2003. 287 с.
3. Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH (eds). ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. 4th ed. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization. 2012. 537 p.
4. Русак СН, Ефанова ЕН, Русак МЮ, Горшкова АВ. Влияние кислородсодержащих субстанций на жизнеспособность культуры клеток в эксперименте. Вестник СурГУ. Медицина. 2018; 2 (36): 74-9. DOI: 10.34822/2304-9448-2020-2-98-102.
5. Богданова ЛА, Маевский ЕИ, Иваницкий ГР, Пушкин СЮ, Аксенова ОГ. Краткий обзор применения перфторана в клинике. В кн.: Иваницкий ГР, Жибурт ЕБ, Маевский ЕИ (ред.). Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Сборник материалов XIII Международной конференции. Пущино. 2004. С. 18-32.
6. Захаров СД, Иванов АВ. Светокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей. Квантовая электроника. 1999; 29 (3): 192-214.
7. Асимов ММ, Асимов РМ, Рубинов АН, Мамилов СА, Плаксий ЮС. Оценка терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения по величине локального насыщения ткани кислородом. Журнал прикладной спектроскопии. 2006; 73 (4): 516-20 [Asimov MM, Asimov RM, Rubinov AN, Mamilov SA, Plaksii YuS. Assessment of the therapeutic action of low-intensity laser radiation from the extent of local tissue saturation with oxygen. Journal of Applied Spectroscopy.

- 2006; 73 (4): 583-87. DOI: 10.1007/s10812-006-0122-0 (In Russian)].
8. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека в 3 томах. Москва: Мир. 2007. 680 с.
  9. Поддубная ОА. Низкоинтенсивная лазеротерапия в клинической практике (Часть № 1). Вестник восстановительной медицины. 2020; (6): 92-9. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-100-6-92-99.
  10. Герасименко МЮ, Гейниц АВ. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных профилактических программах. Клинические рекомендации. Москва. 2015. 69 с.
  11. Рогаткин ДА, Дунаев АВ. Стимуляция микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии. Часть 1. История вопроса и методы исследований. Врач. 2015; (7): 18-23.
  12. Рогаткин ДА, Дунаев АВ. Стимуляция микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии. Часть 2. Результаты и обсуждение. Врач. 2015; (8): 16-23.
  13. Foley J, Vasily DB, Bradle J, Rudio C, Calderhead RG. 830 nm light-emitting diode (led) phototherapy significantly reduced return-to-play in injured university athletes: a pilot study. Laser Therapy. 2016; 25 (1): 35-42. DOI: 10.5978/islsm.16-OR-03.
  14. Барун ВВ, Иванов АП. Аналитический подход к описанию нагрева многокомпонентных биологических тканей лазерным пучком. Квантовая электроника. 2004; 34 (11): 1069-76 [Barun VV, Ivanov AP. Analytic description of the laser-beam heating of multi-component biological tissues. Quantum Electronics. 2004; 34 (11): 1069-76. DOI: 10.1070/QE2004v034n11ABEH002922 (In Russian)].
  15. Barun VV, Ivanov AP. A simple model to study heat transfer in two-component biological tissues under laser irradiation. Proceedings of SPIE. 2003; 5254: 44-51. DOI: 10.1117/12.546091.
  16. Jacques SL. Skin optics. Oregon Medical Laser Center News. 1998 (<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>).
  17. Hristov J. Bio-heat models revisited: concepts, derivations, nondimensionalization and fractionalization approaches. Frontiers in Physics. 2019; 7: 189. DOI: 10.3389/fphy.2019.00189.
  18. Страйер Л. Биохимия. Т. 1. Москва: Мир. 1984. 71 с.
  19. Sameja M, Melotti D, Rovida E, Rossi-Bernardi L. Effect of temperature on the p50 value for human blood. Clinical Chemistry. 1983; 29 (1): 110-4. DOI: 10.1093/clinchem/29.1.110.
  20. Sharan M, Singh MP, Aminataei A. A mathematical model for the computation of the oxygen dissociation curve in human blood. Biosystems. 1989; 22 (3): 249-60. DOI: 10.1016/0303-2647(89)90066-X.

**ON THE THEORETICAL BASIS OF THE THERMAL MECHANISM OF LOCAL OXYGENATION OF BIOLOGICAL TISSUE UNDER THE INFLUENCE OF LOW-INTENSITY RADIATION IN THE NEAR-IR RANGE**

*N.F. Starodubtsev<sup>1</sup>, V.I. Denisenko<sup>2</sup>, K.R. Karimullin<sup>1,3</sup>, M.S. Kurdoglyan<sup>1</sup>, S.A. Lysenko<sup>1</sup>, A.V. Naumov<sup>1,3</sup>, D.G. Tagabilev<sup>2</sup>, N.N. Yuryshev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *P.N. Lebedev Physical Institute, Branch in Troitsk, Moscow, Troitsk, Russia*

<sup>2</sup> *B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Scientific and Clinical Center No. 3, Moscow, Troitsk, Russia*

<sup>3</sup> *Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russia*

Possible thermal mechanisms of photodynamic effects on biological tissues of low-intensity quasi-monochromatic optical radiation in the near-IR spectral range are analyzed with the aim of developing a method of local non-invasive oxygenation.

Key words: *photodynamic therapy, biological tissue, oxygenation, infrared radiation*

E-mail: [kamil\\_karimullin@mail.ru](mailto:kamil_karimullin@mail.ru)