

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
"КІЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО"
ПРИЛАДОБУДІВНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ВИРОБНИЦТВА ПРИЛАДІВ

«На правах рукопису»
УДК 615.84: 615.032

До захисту допущено

Завідувач кафедри

10 " 12 2019 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі спеціальності 151-Автоматизація і комп'ютерно-інтегровані технології

на тему: "Автоматизований лазерний терапевтичний опромінювач"

Студента групи ПБ-382мп Лоєнко Євгена Олександровича

Керівник роботи д.т.н, професор Тимчик Г.С.

Консультант з розроблення стартап-проекту:
д.е.н., доцент Бояринова К.О.

Консультант

з експериментальної частини: Сорока С.О.

Рецензент: к. т. н. Нечай С.О.

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає
запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студент

Київ-2019

Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”

Факультет

Приладобудівний

Кафедра

Виробництва приладів

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність – **151-Автоматизація і компютерно-інтегровані технології**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри



“10” 09 2019 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту

студенту Лоєнко Євгену Олександровичу

Тема роботи “Автоматизований лазерний терапевтичний опромінювач”
затверджена наказом по університету від 08 листопада 2019р. № 3867 -с

2. **Термін здачі** студенткою закінченої роботи “10” грудня 2019 р.

3. **Вихідні дані до роботи** :Періодична та наукова література за тематикою роботи; друковані праці наукових галузевих конференцій; патенти на винаходи та корисні моделі, а також технічна документація на Пульсоксиметр «ЮТАСОКСИ-200», лазер газовий ЛГН-208А, лазер імпульсний ультрафіолетовий ЛПИ-21.

4. **Перелік питань, які мають бути розроблені:**

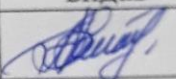
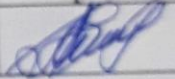
1. Провести аналіз анатомічної будови серцево-судинної і дихальної систем і побудувати математичну модель транспорту кисню в залежності від концентрації гемоглобіну в крові.
2. Провести аналіз видів оптичного випромінювання видимого діапазону та їх впливу на біологічні структури.
3. Обґрунтувати біомедичне застосування лазерного випромінювання.
4. Оптимізувати існуючі методики дозиметрії оптичного випромінювання.
5. Розробити алгоритм визначення оптимальної дози лазерного випромінювання.
6. Розробити модель впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на оксигенацію крові та частоту пульсу і встановити залежності зміни цих показників від типу шкіри .

5. Перелік графічного (ілюстративного матеріалу)

Презентація магістерської роботи в Microsoft Office PowerPoint:

1. Плакати «Методика визначення оптимальної дози лазерного опромінення на основі аналізу оксигенації крові і частоти пульсу».
2. Плакати «Моделювання проникнення лазерного опромінення у тканини, класифікація типів шкіри».
3. Плакати: «Дослідження впливу He-Ne лазера ЛГН-208А ($\lambda=632,8\text{нм}$, $P=2\text{ мВт}$) на оксигенацію крові і частоту пульсу для різних типів шкіри».
4. Плакати «Вплив лазера на молекулярному азоті ЛГН-21 ($\lambda=337\text{нм}$, $P=3\text{ мВт}$) на оксигенацію крові і частоту пульсу».
5. Плакат «Аналіз отриманих результатів».
6. Плакат «Висновки».
7. Плакат «Рекомендації».
8. Плакат «Перелік публікацій».

6. Консультанти розділів дисертації*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Стартап	Д.е.н, доцент Бояринова К.О.		

. Консультант

з експериментальної частини Сорока С.О., асистент

7. Дата видачі завдання “ 10 “ вересня 2019 р.

Керівник магістерської дисертації

 Г.С. Тимчик

Завдання прийняв до виконання

 Є.О. Лосенко

* Якщо визначені консультанти. Консультантом не може бути зазначено наукового керівника магістерської дисертації.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Керівник

Магістерської дисертації

Г.С. Тимчик

“10” вересня 2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН-ГРАФІК

виконання магістерської дисертації

студентом Лоєнко Євгеном Олександровичем

№ п/п	Назва етапів роботи та питань, які мають бути розроблені відповідно до завдання	Термін виконання	Позначки керівника про виконання завдань
1.	Огляд літературних джерел по темі дипломної роботи та постановка науково-технічної задачі	18.09.2019	Виконано
2.	Аналіз анатомічної будови серцево-судинної і дихальної систем	24.09.2019	Виконано
3.	Моделювання транспорту кисню в залежності від концентрації гемоглобіну в крові	6.10.2019	Виконано
4.	Аналіз видів оптичного випромінювання видимого діапазону	12.10.2019	Виконано
5.	Класифікація видів лазерного опромінення крові	18.10.2019	Виконано
6.	Фізика механізмів впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на біологічні структури	25.10.2019	Виконано
7.	Порівняльний аналіз методик дозиметрії оптичного випромінювання	03.11.2019	Виконано
8.	Побудова алгоритму визначення оптимальної дози лазерного опромінення і проведення досліджень	15.11.2019	Виконано
9.	Моделювання впливу оптичного випромінювання на кров в залежності від типу шкіри	22.11.2019	Виконано
10.	Проведення досліджень впливу оптичного випромінювання з різними довжинами хвиль на оксигенацію крові і частоту пульсу	02.12.2019	Виконано
11.	Виявлення закономірностей проведених досліджень та їх оцінка	04.12.2019	Виконано
12.	Формулювання висновків та рекомендацій до роботи	06.12.2019	Виконано
13.	Оформлення пояснювальної записки	10.12.2019	Виконано

Студент

АНОТАЦІЯ

Магістерська атестаційна робота складається зі 162 аркушів. До неї входять 128 ілюстрацій, 14 таблиць, 4 додатки, 60 бібліографічних найменувань за переліком посилань.

Мета і задачі роботи: дослідити вплив опромінювання крові оптичним випромінюванням видимого діапазону на оксигенацію крові і частоту пульсу в залежності від типу шкіри, побудувати модель транспорту кисню в залежності від вмісту гемоглобіну в крові та встановити функціональні закономірності зміни відсоткового значення оксигенації в залежності від дози опромінення.

Об'єкт дослідження: зміна оксигенації крові і частоти пульсу при опроміненні крові оптичним випромінюванням видимого діапазону. Предмет дослідження: оксигенація крові і частота пульсу.

Результати проведених досліджень дозволили визначити час досягнення ефекту впливу оптичного випромінювання на показники крові в залежності від типу шкіри.

Результати роботи можуть бути впроваджені у виробництво медичної апаратури та практику її експлуатації, а також використані студентами, що спеціалізуються в області розробки медичних приладів.

За результатами досліджень опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 1 стаття у наукових виданнях та 6 патентів України.

Ключові слова: ЛАЗЕРНЕ ОПРОМІНЕННЯ КРОВІ, ОКСИГЕНАЦІЯ КРОВІ, ЧАСТОТА ПУЛЬСУ, ЩІЛЬНІСТЬ ДОЗИ ОПРОМІНЕННЯ, ГЕМОГЛОБІН, ПУЛЬСОКСИМЕТРІЯ, ТИП ШКІРИ, БІОЛОГІЧНА ТКАНИНА, КОЕФІЦІЄНТ ВІДБИТТЯ.

THE SUMMARY

Master's degree work consists of 162 pages. It includes 128 illustrations, 14 tables, 4 enclosures, 60 bibliographical names by list of references.

Goal and problems of this work are: to investigate influence of blood irradiation by optical radiation of visible range for blood oxygenation and pulse frequency depending on type of skin, to build model of oxygen transport according to blood saturation of hemoglobin and establish functional patterns of changes in percentage value of oxygenation depending on irradiation dose.

Object of investigation: changes of blood oxygenation and pulse frequency under blood irradiation by optical radiation of visible range. Subject of investigation: blood saturation and pulse frequency.

The results of conducted researches permitted to define time of effect achievement of optical radiation influence to blood results depending on type of skin.

The results of this paper could be established into medical apparatus production and practice of its exploitation and applied by students, who specialize in development of medical devices.

7 scientific transactions, which include 1 articles in publications from list of State Commission for Academic Degrees and Titles and 6 patents of Ukraine, were published on the investigations' results.

Key words: LASER BLOOD IRRADIATION, BLOOD IRRADIATION, BLOOD OXYGENATION, PULSE FREQUENCY, DENSITY OF IRRADIATION DOSE, HEMPGLOBIN, PULSOXYMETRY, TYPE OF SKIN, BIOLOGICAL TISSUE, COEFFICIENT OF REFLECTION

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	10
Вступ.....	11
1. Аналіз анатомічної будови серцево-судинної і дихальної систем.....	13
1.1. Будова серця, серцевий цикл.....	13
1.2. Зв'язок між дихальною і серцево-судинною системами.....	14
1.3. Біофізика транспорту речовин крізь біологічні мембрани.....	17
1.4. Моделювання транспорту кисню в залежності від концентрації гемоглобіну в крові.....	21
1.4.1 Постановка математичної задачі.....	23
1.4.2. Опис рішення.....	24
1.4.3. Отримані результати.....	25
1.4.4. Аналіз адекватності моделі.....	31
Висновки до розділу 1.....	32
2. Аналіз видів оптичного випромінювання видимого діапазону.....	33
2.1. Електромагнітна природа світла. Шкала електромагнітних хвиль..	33
2.2. Видиме випромінювання.....	34
2.3. Сприйняття видимого випромінювання	35
Висновки до розділу 2.....	39
3. Біомедичне застосування лазерного випромінювання	40
3.1. Властивості лазерного випромінювання.....	40
3.1.1. Когерентність випромінювання.....	40
3.1.2. Монохроматичність випромінювання.....	41
3.1.3. Напрявленість випромінювання	42
3.1.4 Висока густина потужності і енергії випромінювання.....	42
3.2. Модуляція лазерного випромінювання.....	44
3.3. Види лазерного опромінення крові.....	46
3.3.1. Внутрішньовенне лазерне опромінення крові	46
3.3.2. Черезшкірне (транскутанне) лазерне опромінення крові.....	49

3.3.3 Екстракорпоральне опромінення крові.....	50
Висновки до розділу 3.....	51
4. Аналіз механізмів впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на біологічні структури.....	52
4.1. Загальна класифікація механізмів впливу лазерного випромінювання на біологічні тканини.....	52
4.2. Біофізичний механізм взаємодії видимого випромінювання з біологічною тканинною.....	54
4.3. Зміна характеристик крові при її опроміненні оптичним випромінюванням видимого діапазону.....	55
Висновки до розділу 4.....	67
5. Аналіз існуючих методик дозиметрії оптичного випромінювання.....	68
5.1. Загальні відомості про щільність дози.....	68
5.2. Методики визначення оптимальної дози оптичного випромінювання в залежності від фізіологічних параметрів.....	71
5.2.1. Індивідуальна дозиметрія на основі визначення зв'язувальної спроможності альбуміну.....	72
5.2.2. Визначення оптимальної дози з використанням інтерференційованої спектроскопії сироватки крові.....	75
5.2.3. Визначення індивідуального дозового навантаження на основі дослідження лазерної деформованості еритроцитів.....	76
5.2.4. Обґрунтування оптимальної експозиції лазерного опромінення крові на підставі визначення динаміки показників про- й антиоксидантної системи крові.....	78
5.2.5. Методика визначення оптимальної дози на основі вимірювання індексу заломлення плазми крові.....	80
5.2.6. Визначення індивідуальної дози шляхом контролю функціональних показників стану пацієнта.....	81
5.3. Спосіб визначення оптимальної дози оптичного опромінювання на основі моніторингу оксигенації крові	

і частоти пульсу.....	82
Висновки до розділу 5.....	92
6. Моделювання впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на кров в залежності від типу шкіри.....	93
Висновки до розділу 6.....	106
7. Аналіз впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на оксигенацію крові і частоту пульсу.....	107
7.1. Дослідження впливу He-Ne лазеру з довжиною хвилі $\lambda=632,8$ нм на оксигенацію крові і частоту пульсу.....	107
7.2. Дослідження впливу лазеру на молекулярному азоті з довжиною хвилі $\lambda=337$ нм на оксигенацію крові і частоту пульсу.....	120
7.3. Аналіз отриманих результатів.....	124
Висновки до розділу 7.....	126
РОЗДІЛ 8. РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП ПРОЕКТУ.....	127
8.1 Мета та завдання підрозділу.....	127
8.2. Зміст розділу.....	128
Висновки до розділу 8.....	147
Висновки.....	148
Рекомендації.....	150
Перелік посилань.....	151
Додаток А: Методики визначення оптимальної щільності дози при проведенні процедур лазеротерапії.....	157
Додаток Б: Акт про можливість впровадження у початковому процесі	158
Додаток В: Список наукових та навчально-методичних праць.....	160
Додаток Г: Слайди презентації роботи в Microsoft Office PowerPoint.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛВ – лазерне випромінювання

НЛВ – низькоінтенсивне лазерне випромінювання

ЧЛОК – черезшкірне лазерне опромінення крові

ВЛОК – внутрішньовенне лазерне опромінення крові

ІЧ – інфрачервоний

УФ – ультрафіолетовий

SpO_2 – оксигенація крові

ЧСС – частота серцевих скорочень

Hb – оксигемоглобін

HbO_2 – оксигемоглобін

MetHb – метгемоглобін

HbCO - карбоксигемоглобін

ССС – серцево – судинна система

ВСТУП

Високий рівень захворюваності населення України, обумовлений погіршенням екологічної й економічної ситуацій з одного боку, особливостями клініки хвороб і великого числа побічних реакцій на традиційну лікарську терапію з іншого, визначає актуальність розробки і впровадження немедикаментозних методів лікування і профілактики найбільш поширених і небезпечних захворювань людини.

У цьому аспекті лазерне випромінювання ставиться до розряду високоефективних і найбільш природних, а отже, найбільш безпечних методів лікування хвороб людини. Застосування лазерної терапії в медицині засновано на використанні великого числа різноманітних явищ, пов'язаних із взаємодією електромагнітного випромінювання з біотканинами і клітинами. В основі дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання на біологічні об'єкти лежать фотофізичні, фотохімічні і фотобіологічні процеси (В.П.Кожем'яко).

З початку 80-х років у клінічній практиці почали застосовувати лазерне опромінення крові, яке здійснюється у вигляді внутрішньосудинної, неінвазивної транскутанної та екстракорпоральної методик. Дані методики застосовуються для лікування захворювань різної етіології.

Досягнення сучасної техніки і медицини потребують вдосконалення існуючих і побудови нових методик і критеріїв оптимізації параметрів лазерних випромінювачів. Зазвичай параметри опромінювання (потужність випромінювання, площа опромінюваної ділянки, час впливу тощо) встановлюються перед початком процедури і таким чином неможливо контролювати зміни, які проходять в організмі. Система біологічно – зворотного зв'язку дозволяє проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час проведення процедур лазерної терапії і, в разі настання небажаного ефекту, негайно припинити опромінення. Таким чином можна знайти індивідуальний підхід до кожного пацієнта в залежності від його фізіологічних характеристик.

Світло у видимій області спектру зазвичай поглинається хроматоформними групами у білкових молекулах, зокрема киснем. Найбільш важлива роль тут

належить гемоглобіну, меланіну ряду ферментів і пігментів (В.І.Козлов і співавтори). Завдяки наявності у кисню смуги поглинання в діапазоні, близькому до 640нм, він активно поглинає червоне світло і таким чином переходить у синглетний стан, ініціюючи у тканинах окислювальні процеси (С.Д.Захаров). Саме тому важливим є питання оцінки ступеню оксигенації при визначенні лазерного впливу на організм.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що проникна спроможність випромінювання від ультрафіолетового до оранжевого діапазону поступово збільшується від 20 мкм до 2.5 мм з різким збільшенням глибини проникнення у червоному діапазоні (до 20-30 мм), з піком проникаючої спроможності у ближньому інфрачервоному (при $\lambda=0.95$ мкм – до 50 мм) і різким зниженням до долі міліметра далі (С.В.Москвин).

При транскутанному опроміненні крові 43-55% енергії відіб'ється від поверхні шкіри, коефіцієнт відбиття залежить від різних причин: температури ділянки впливу, віку, статі тощо. Але поряд з вищеперерахованими параметрами важливим є колір шкіри пацієнта і її чутливість до світла, які залежать від пігменту меланіну. Так, чим більше меланіну виробляється меланоцитами, тим темнішою буде шкіра і тим коефіцієнт відбиття буде менший.

Саме тому питання вивчення зміни насичення крові киснем і частоти пульсу при опромінюванні крові оптичним випромінюванням видимого діапазону є актуальною задачею медичного приладобудування, вирішення якої дозволяє, по – перше, визначити час настання ефекту від лазеротерапії в залежності від типу шкіри і, по – друге, знайти індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

Магістерська робота пов'язана з науково – дослідною роботою кафедри виробництва приладів приладобудівного факультету Національного технічного університету «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

1. АНАЛІЗ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ СЕРЦЕВО – СУДНИННОЇ І ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМ

Для дослідження впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на оксигенацію крові і частоту пульсу необхідно проаналізувати будову двох взаємопов'язаних систем організму – серцево-судинної і дихальної.

1.1. Будова серця, серцевий цикл

Серце – центральний орган серцево-судинної системи, основна функція якого – насосна. Воно ритмічно накачує в артерії кров що надходить до нього з вен, чим забезпечує її безперервний плин великими і малими кровоносними судинами та безперебійне постачання клітин організму киснем і поживними речовинами. Розміщується серце в грудній порожнині між правою та лівою легеньми, на 2/3 у лівій половині грудної клітки. Знизу до нього прилягає сухожильно-м'язова перегородка – діафрагма, яка відокремлює грудну порожнину від черевної. Будову серця зображено на рисунку 1.

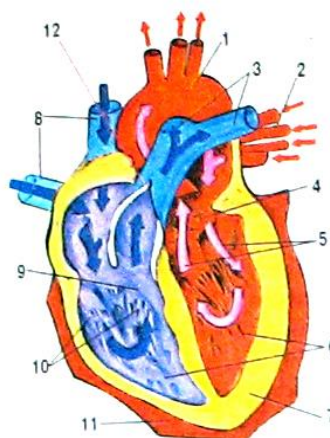


Рисунок 1 - Будова серця (синіми стрілками позначений напрямок плину венозної крові, червоними – артеріальної): 1. Аорта та її судини, 2. Легеневі вени, 3. Легеневі артерії, 4. Клапан аорти, 5. Стулки і сухожильні нитки двостулкового клапана, 6. Сосочкоподібні м'язи, 7. Серцевий м'яз, 8. Порожнисті вени, 9. Клапан легеневої артерії, 10. Стулки і сухожильні нитки тристулкового клапана, 11. Осердя, 12. Легеневий стовбур.

У правій половині тече венозна кров, у лівій – артеріальна. Розрізняють малий (через легені) і великий (через органи і тканини) кола кровообігу [1].

У спокійному стані серце людини скорочується приблизно 60-85 разів за хвилину. Протягом року воно скорочується до 40 млн разів, перекачуючи 300 – 400 тис тонн крові. Усі чотири камери серця скорочуються не одночасно. Крім скорочень, є ще періоди відпочинку. Послідовність скорочень і відпочинку серця називають серцевим циклом [2].

1.2. Зв'язок між дихальною і серцево-судинною системами

Кисень у складі повітря через дихальні шляхи потрапляє в легені. Кінці найдрібніших бронхів в легенях закінчуються безліччю тонкостінних легеневих бульбашок альвеол – це 500 мільйонів бульбашок діаметром 0,2 мм. Тут і відбувається газообмін шляхом дифузії (рис. 2). Кисень через тонкі стінки альвеол і капілярів потрапляє з повітря в кров, а вуглекислий газ з крові у повітря. Дифузія газів відбувається у результаті різниці їх концентрацій у крові і в повітрі. Кисень проникає в еритроцити - найбільш багаточисельні з формених елементів крові, де він з'єднується з залізовмісним білком гемоглобіном, кров стає артеріальною і направляється до тканин. У тканинах відбувається зворотній процес: кисень шляхом дифузії переходить з крові у тканини, а вуглекислий газ, навпаки, переходить з тканин у кров. Це відбувається до тих пір, поки їх концентрації не зрівняються (рис.3).

Організм виконує регулювання вмісту кисню і вуглекислого газу в крові регуляцією інтенсивності дихання, яка завжди направлена на кінцевий результат – оптимізацію газового складу внутрішнього середовища організму [3].

Частота і глибина дихання регулюється дихальним центром. У дихальному центрі, розташованому в довгастому мозку, є центр вдиху і центр видиху.

За нормального дихання центр вдиху посиляє ритмічні сигнали до м'язів грудної клітини і діафрагми, стимулюючи їх скорочення. Скорочення дихальних

м'язів призводить до збільшення об'єму грудної порожнини, внаслідок чого повітря входить в легені.

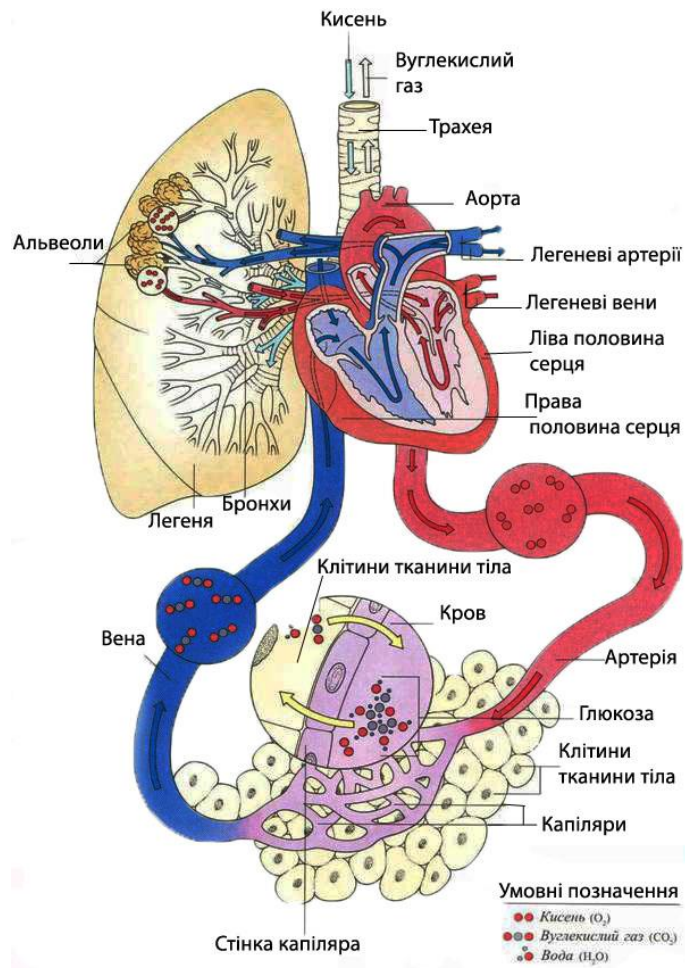


Рисунок 2 – Зв'язок між дихальною і серцево-судинною системами

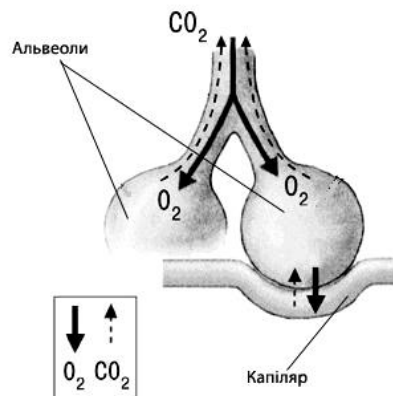


Рисунок 3 – Газообмін в легенях

У міру збільшення об'єму легенів збуджуються рецептори, розташовані в стінках легень, вони посилають сигнали в центр видиху, який пригнічує активність центру вдиху, і дихальні м'язи розслабляються, об'єм грудної порожнини зменшується, і повітря з легенів витісняється назовні (рис. 4).

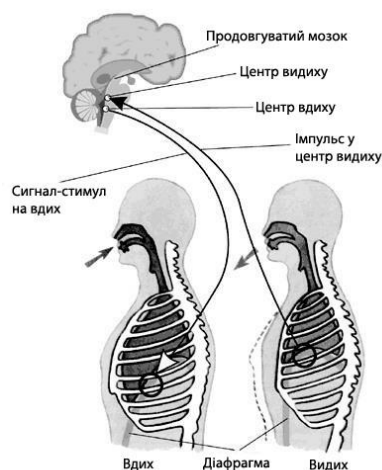


Рисунок 4 – Регуляція дихання

Людина вдихає повітря, яке містить більшу частку кисню, у складі ж повітря, яке людина видихає, більше вуглекислого газу. Виходячи з цього поверхневого аналізу, медичною наукою тривалий час робився простий висновок, що в процесі дихання організм позбавляється від "шкідливого і непотрібного" вуглекислого газу. [4]. Але накопичення експериментального матеріалу і подальший прогрес науки показав, що вміст вуглекислого газу в крові у певній кількості покращує засвоєння кисню організмом. При недостатній концентрації вуглекислого газу в крові, кисень надмірно міцно зв'язується з гемоглобіном і вже не може в потрібний момент "відірватися" від еритроцитів. В цьому випадку проникнення кисню в клітини тканин з крові зменшується у декілька разів. Клітини починають відчувати значний кисневий голод при високій насиченості крові киснем. У цей момент починає спрацьовувати захисний ефект Веріго-Бору. Суть його полягає в тому, що організм для припинення кисневого голодування починає робити інтенсивні дії з утримання вуглекислого газу, оскільки він необхідний клітинам для нормального засвоєння кисню. Для цього здійснюється рефлекторний спазм (стискування) судин, з метою

зменшення кровотоку і, відповідно, втрату вуглекислого газу, який кров відносить до газообмінних поверхонь легень і шкіри.

Коли ж, навпаки, вуглекислий газ в крові опиняється в надлишку і подальше нарощування його концентрації починає гальмувати активність передачі гемоглобіном кисню в клітини, то судинні русла різко розширюють свої просвіти, щоб щонайшвидше винести надлишки вуглекислого газу до газообмінних поверхонь шкіри і легень і видалити їх з організму. [5].

Окрім спазматичних судинних реакцій на порушення оптимального балансу кисень - вуглекислий газ, у всьому організмі змінюється ще і кислотно-лужний баланс (РН). В результаті цього всі біохімічні реакції починають спотворюватися і протікати невірно, при цьому кінцеві продукти життєдіяльності клітин стають більш токсичними і видаляються з тканин неповністю. Через це клітини накопичують токсичні продукти спотвореного метаболізму і спричиняють хвороби, пов'язані з порушенням обміну речовин (діабет, важкі алергії тощо) [6].

Отже, дихання – це складний і безперервний біологічний процес, в результаті якого організм із зовнішнього середовища споживає вільні електрони і кисень, а виділяє вуглекислий газ і воду, насичену водневими іонами.

1.3. Біофізика транспорту речовин крізь біологічні мембрани

Більшість процесів життєдіяльності пов'язані з переносом речовин через мембрани. Такий перенос в біологічних системах отримав назву транспорту. Якщо він відбувається зі зменшенням електрохімічного потенціалу, тобто не потребує затрат енергії, то такий транспорт називається пасивним. Його різновидами є дифузія (переміщення речовин в сторону меншої концентрації) і фільтрація (проходження речовин через пори в бік менших значень тиску). Саме за допомогою дифузії в клітини проникають молекули кисню і вуглекислого газу.

Транспорт речовин через біліпідний шар з допомогою простої дифузії здійснюється з малою швидкістю, особливо у випадку заряджених часток, і майже

зовсім не контролюється. Тому в процесі еволюції для деяких речовин з'явилися специфічні мембранні канали і мембранні переносники, завдяки яким збільшується швидкість переносу, крім того, вони виконують селективний транспорт. Пасивний транспорт речовин з допомогою переносників називається полегшеною дифузією.

Коли кисень проникає в еритроцити, такий вид транспорту називається ендцитозом, тобто проникнення у клітину, коли він виходить зовні, це вже буде екзоцитоз. У першому випадку на зовнішньому боці мембрани утворюється вп'ячування, яке поступово перетворюється на бульбашку і відривається від мембрани всередині клітини. Така бульбашка містить всередині транспортовану речовину, обмежену біліпідною оболонкою (везикулою). Потім везикула зливається з клітковою органелою і випускає у неї свій вміст. У випадку екзоцитозу процес відбувається у зворотній послідовності: везикула підходить до мембрани з внутрішнього боку клітини, зливається з нею і викидає свій вміст у міжклітинний простір.

За наявності градієнта концентрацій речовини здійснюється дифузія речовини з області з більшою концентрацією в область з меншою концентрацією. Це явище відбувається без затрат енергії до тих пір, поки концентрації не вирівнюються і сумарний потік речовини не перетвориться на нуль.

Дифузія можлива у всіх напрямках простору, і в кожному напрямку швидкість її може бути різною. Пасивний перенос речовин вздовж осі x описується рівнянням Фіка:

$$J = -D \frac{dc}{dx}, \quad (1.1)$$

де J – потік речовини, D - коефіцієнт дифузії, $\frac{dc}{dx}$ - градієнт концентрації c у напрямі x .

Знак «-» означає, що потік направлений в бік менших значень концентрації, тобто призводить до зменшення величини концентраційного градієнта.

Потік чисельно дорівнює кількості перенесеної речовини за одиницю часу через одиницю площі поверхні, перпендикулярній до напрямку переносу:

$$J = \frac{1}{S} \cdot \frac{dM}{dt}, \quad (1.2)$$

де dM - кількість перенесеної речовини за час dt через поверхню площею S .

Оскільки $\frac{dM}{dt}$ - це швидкість переносу речовини, то потік прямопропорційний даній величині.

Розглянемо пасивний транспорт незаряджених часток через мембрану. Якщо концентрація c_{M1} часток на одній стороні мембрани на її внутрішній стороні відрізняється від концентрації c_{M2} на іншій стороні, то на мембрані утворюється градієнт концентрацій (рис.5).

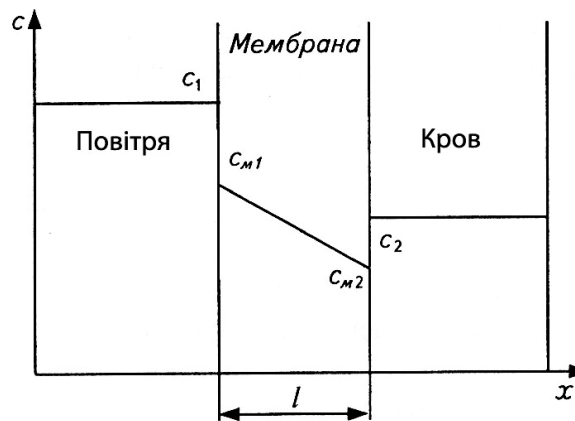


Рисунок 5 – Перенос речовин через мембрану

У деякому наближенні вказаний градієнт можна вважати постійною величиною. За умови, що $c_{M1} > c_{M2}$, отримаємо:

$$\frac{dc}{dx} = \frac{c_{M2} - c_{M1}}{l}, \quad (1.3)$$

де l – товщина мембрани. Підставивши (1.3) у рівняння Фіка (1.1), отримаємо:

$$J = -D \frac{c_{M2} - c_{M1}}{l}. \quad (1.4)$$

Розглянемо коефіцієнт розподілення речовини між мембраною і зовнішнім середовищем:

$$K = \frac{c_{M1}}{c_1} = \frac{c_{M2}}{c_2}, \quad (1.5)$$

де c_1 і c_2 – концентрація речовини у середовищі 1 і середовищі 2 відповідно (рис.1).

Різниця у значеннях c_{M1} і c_1 , c_{M2} і c_2 пояснюється різною розчинністю речовини у полярних і неполярних розчинниках. Значення K може бути як більше, так і менше одиниці. Виразимо c_{M1} і c_{M2} з формули (1.5):

$$c_{M1} = Kc_1, c_{M2} = Kc_2 \quad (1.6)$$

і підставимо їх у формулу (1.4):

$$J = -DK \frac{c_2 - c_1}{l} \quad (1.7)$$

Введемо позначення коефіцієнта проникнення:

$$P = \frac{DK}{l} \quad (1.8)$$

Тоді отримаємо:

$$J = -P(c_2 - c_1). \quad (1.9)$$

Вираз (1.9) називається законом Фіка для пасивного транспорту речовин через мембрану. З формул (1.8) і (1.9) видно, що величина потоку, а, відповідно, і швидкість транспорту речовини крізь мембрану прямопропорційна коефіцієнту розподілення, який кількісно відображає ступінь ліпофільності речовини. Величину K можна визначити по формулі:

$$K = \frac{c_l}{c_r}, \quad (1.10)$$

де c_l – концентрація речовини у ліпофільному середовищі, c_r – концентрація цієї ж речовини у гідрофільному середовищі.

Чим більшим є значення K , тим краще речовина розчиняється у мембрані і з тим більшою швидкістю переноситься крізь неї. Для нейтральних речовин з приблизно однаковими молекулярними масами і діаметром молекули, але з різним значенням коефіцієнта розподілення, це доведено експериментально.

При переносі одного моля речовини з області, де концентрація цієї речовини дорівнює c_1 , в область, де концентрація дорівнює c_2 , проходить зміна вільного осмотичного тиску:

$$\Delta G = RT(\ln c_2 - \ln c_1). \quad (1.11)$$

Для нескінченно малих вимірювань концентрацій можна записати:

$$dG = RTd(\ln c) = RT \frac{dc}{c}. \quad (1.12)$$

Розділимо вираз (1.12) на dx :

$$\frac{dG}{dx} = RT \frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx}. \quad (1.13)$$

Виразимо

$$\frac{dc}{dx} = \frac{c}{RT} \cdot \frac{dG}{dx} \quad (1.14)$$

і підставимо у рівняння Фіка (1.1):

$$J = -\frac{Dc}{RT} \cdot \frac{dG}{dx} = -uc \frac{dG}{dx}, \quad (1.15)$$

де коефіцієнт

$$u = \frac{D}{RT} \quad (1.16)$$

називається рухливістю частинок.

Таким чином, потік, прямопропорційний концентрації і градієнту вільної енергії, а рухливість часток грає роль коефіцієнта пропорційності [7].

1.4. Моделювання транспорту кисню в залежності від концентрації гемоглобіну в крові

Кисень переноситься кров'ю у двох формах. Більша частина (99%) зв'язується з гемоглобіном, але також існує невелика кількість кисню (1%), розчиненого у плазмі. Кожен грам гемоглобіну при повному насиченні може переносити 1,38мл кисню. Таким чином, кожен літр крові з концентрацією гемоглобіну 15 г/дл (150 г/л) може переносити близько 200мл кисню при повному насиченні ($P_{aO_2} > 100$ мм Нг – парціальний тиск O_2 в артеріальній крові). При такому тиску лише 3 мл кисню розчиниться у кожному літрі плазми [6, 5].

Концентрація гемоглобіну може змінюватися в залежності від віку. Так, у дорослої людини концентрація гемоглобіну в нормі дорівнює 120-140 г/л для жінок і

130-160 г/л для чоловіків, в той самий час, як у новонароджених у перші 13 днів життя вміст гемоглобіну складає 195 ± 50 г/л, у немовлят з другого тижня до трьох місяців - 140 ± 33 г/л, з трьох місяців до десяти років - 122 ± 23 г/л, з десяти до п'ятнадцяти років - 132 ± 24 г/л незалежно від статі [5].

На вміст гемоглобіну в крові впливають такі хвороби, як еритрометрія – хронічний лейкоз, що відноситься до групи доброякісних пухлин системи крові, за якої гемоглобін підвищується до 220 г/л у чоловіків і до 180 г/л у жінок, а також анемії – патологічні стани, які характеризуються зниженням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові нижче нормальних показників [6]. Розрізняють три види анемії: легка (середнє значення для жінок - 85 г/л, для чоловіків - 110 г/л), середньої тяжкості (для жінок - 66 г/л, для чоловіків - 82 г/л) і тяжка анемія (для жінок - 50 г/л, для чоловіків - 65 г/л) (таблиця 1.1).

Подібні зміни можуть викликати і обезводнення організму, за якого порушується водно-сольовий баланс, а концентрація гемоглобіну підвищується. А от до зниження гемоглобіну може призвести також гіпергідратація – збільшення об'єму плазми відносно об'єму сукупності формених елементів. Але такі стани можуть абсолютно по різному впливати на кількісний вміст гемоглобіну, тому побудову математичної моделі будемо проводити в залежності від захворювання на еритремію та анемії різних форм [6].

Таблиця 1.1 – Залежність вмісту гемоглобіну в крові від статі і наявності хвороб

Стать	Норма / Хвороба		Насичення крові гемоглобіном (г/л)
Жіноча	Норма		125
	Еритремія		180
	Анемія	легкої форми	85
		середньої форми	66
		тяжкої форми	50
Чоловіча	Норма		150
	Еритремія		220
	Анемія	легкої форми	110
		середньої форми	82
		тяжкої форми	65

1.4.1 Постановка математичної задачі

Дано наступні значення:

Hb – вміст гемоглобіну в крові (див. табл.1)

SpO_2 – сатурація оксигемоглобіну в артеріальній крові = 98%

PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові = 100 мм Hg

1,38 – коефіцієнт Гуфнера

0,0031 – коефіцієнт Бунзена (кількість кисню у мл, яка розчинена у плазмі 100 мл крові)

CO – серцевий викид = 5 л/хв

SvO_2 – насичення киснем змішаної венозної крові (такою вважається кров з легеневої артерії) = 75%

Необхідно розрахувати залежність вмісту кисню в крові (CaO_2), доставку кисню (DO_2), споживання кисню у тканинах (VO_2) і коефіцієнт утилізації (KUO_2) від концентрації гемоглобіну.

1. Вміст кисню в крові визначається наступним чином:

$$CaO_2 = (1,38 \cdot SpO_2 \cdot Hb) + (0,0031 \cdot PaO_2) \quad (1.17)$$

2. Кисень, що знаходить у крові в процесі циркуляції розноситься до всіх органів і тканин організму, де проходить його утилізація в залежності від метаболічної необхідності. Загальна кількість кисню, що доставляється до тканин організму, визначається з формули:

$$DO_2 = 1,38 \cdot CO \cdot Hb \cdot SpO_2 \quad (1.18)$$

3. Споживання кисню тканинами визначається різницею між доставкою кисню артеріальною кров'ю і насиченням киснем змішаної венозної крові:

$$VO_2 = 1,38 \cdot CO \cdot Hb \cdot (SpO_2 - SvO_2) \quad (1.19)$$

4. Частина загальної кількості кисню утилізується для забезпечення метаболічних процесів у тканинах і органах. Коефіцієнт утилізації розраховується з формули[6] :

$$KVO_2 = \frac{VO_2}{DO_2} \cdot 100\% \quad (1.20)$$

1.4.2. Опис розв'язання

Вміст кисню в крові визначаємо з формули (1.17)

Для жінок:

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 180) + (0,0031 \cdot 100) = 243,74 \text{ мл / л} - \text{при еритремії}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 125) + (0,0031 \cdot 100) = 169,36 \text{ мл / л} - \text{норма}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 85) + (0,0031 \cdot 100) = 115,26 \text{ мл / л} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 66) + (0,0031 \cdot 100) = 89,57 \text{ мл / л} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 50) + (0,0031 \cdot 100) = 67,93 \text{ мл / л} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Для чоловіків:

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 220) + (0,0031 \cdot 100) = 297,84 \text{ мл / л} - \text{при еритремії}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 150) + (0,0031 \cdot 100) = 203,17 \text{ мл / л} - \text{норма}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 110) + (0,0031 \cdot 100) = 149,07 \text{ мл / л} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 82) + (0,0031 \cdot 100) = 111,21 \text{ мл / л} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$CaO_2 = (1,38 \cdot 98 \cdot 65) + (0,0031 \cdot 100) = 88,22 \text{ мл / л} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Доставку кисню розраховуємо з формули (1.18)

Для жінок:

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 180 \cdot 98 = 1217,16 \text{ мл / хв} - \text{при еритремії}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 125 \cdot 98 = 845,25 \text{ мл / хв} - \text{норма}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 85 \cdot 98 = 574,77 \text{ мл / хв} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 66 \cdot 98 = 446,29 \text{ мл / хв} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 50 \cdot 98 = 338,1 \text{ мл / хв} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Для чоловіків:

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 220 \cdot 98 = 1487,64 \text{ мл / хв} - \text{при еритремії}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5.0 \cdot 150 \cdot 98 = 1014,3 \text{ мл / хв} - \text{норма}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 110 \cdot 98 = 743,82 \text{ мл/хв} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 82 \cdot 98 = 554,48 \text{ мл/хв} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$DO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 65 \cdot 98 = 439,53 \text{ мл/хв} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Споживання кисню тканинами визначаємо з формули (1.19)

Для жінок:

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 180 \cdot (98 - 75) = 285,66 \text{ мл/хв} - \text{при еритремії}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 125 \cdot (98 - 75) = 198,38 \text{ мл/хв} - \text{норма}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 85 \cdot (98 - 75) = 134,9 \text{ мл/хв} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 66 \cdot (98 - 75) = 104,74 \text{ мл/хв} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 50 \cdot (98 - 75) = 79,35 \text{ мл/хв} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Для чоловіків:

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 220 \cdot (98 - 75) = 349,14 \text{ мл/хв} - \text{при еритремії}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 150 \cdot (98 - 75) = 238,05 \text{ мл/хв} - \text{норма}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 110 \cdot (98 - 75) = 174,57 \text{ мл/хв} - \text{при анемії легкої форми}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 82 \cdot (98 - 75) = 130,13 \text{ мл/хв} - \text{при анемії середньої форми}$$

$$VO_2 = 1,38 \cdot 5,0 \cdot 65 \cdot (98 - 75) = 103,16 \text{ мл/хв} - \text{при анемії тяжкої форми}$$

Коефіцієнт утилізації кисню визначаємо з формули (1.20)

$$KVO_2 = \frac{198,38}{845,25} \cdot 100\% = 23,47\% - \text{при еритремії для жінок}$$

$$KVO_2 = \frac{349,14}{1487,64} \cdot 100\% = 23,47\% - \text{при еритремії для чоловіків}$$

Як бачимо, даний коефіцієнт є постійною величиною незалежно від статі, вмісту гемоглобіну або наявної хвороби.

1.4.3. Отримані результати

Отримані результати розрахунків наведено на графіках залежності отриманих величин від концентрації гемоглобіну. На рисунку 6 розглядається залежність вмісту кисню в крові від концентрації гемоглобіну для жінок, а на рисунку 7 – та сама залежність для чоловіків. На рисунку 1.8 наведено залежність доставки кисню

від концентрації гемоглобіну для жінок, а на рисунку 1.9 – для чоловіків. Залежність споживання кисню від концентрації гемоглобіну наведено на рисунку 1.10 – для жінок і на рисунку 1.11 – для чоловіків.

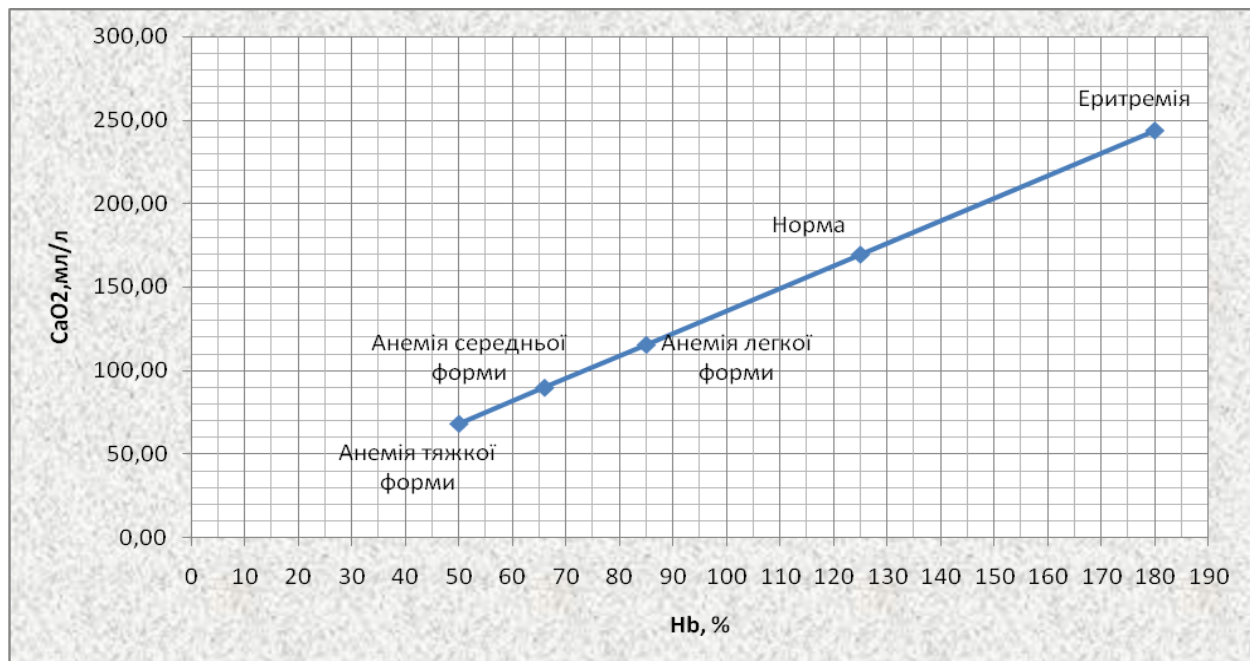


Рисунок 1.6 – Залежність вмісту кисню в крові від кількості гемоглобіну
(для жінок)

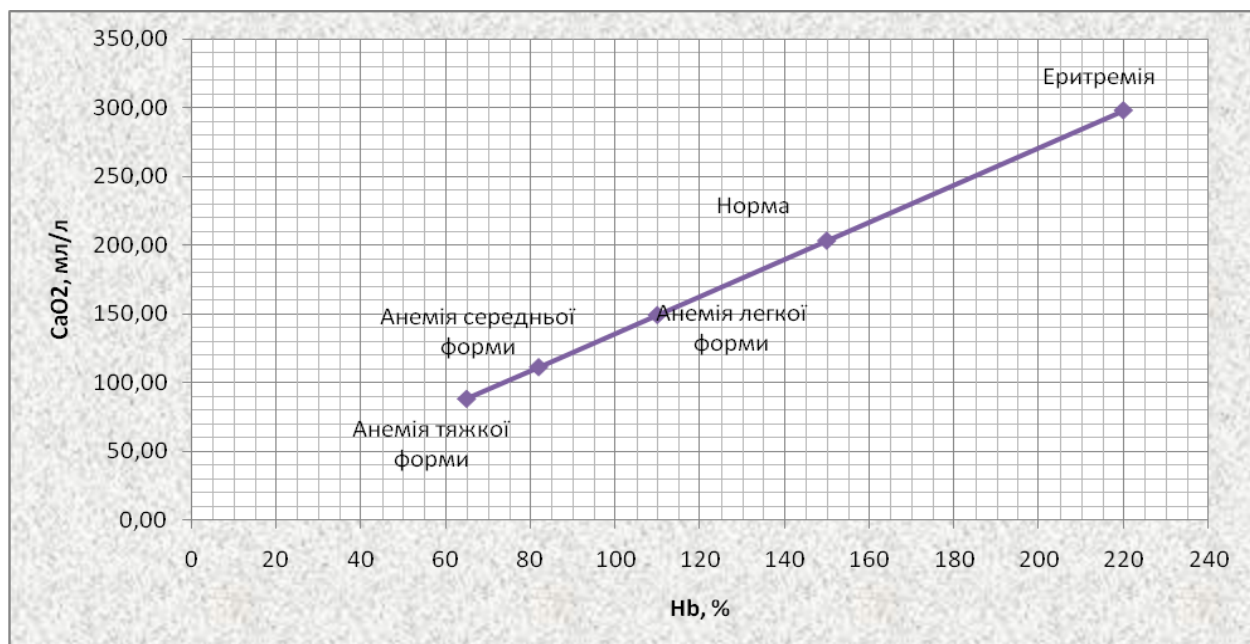


Рисунок 1.7 – Залежність вмісту кисню в крові від кількості гемоглобіну
(для чоловіків)

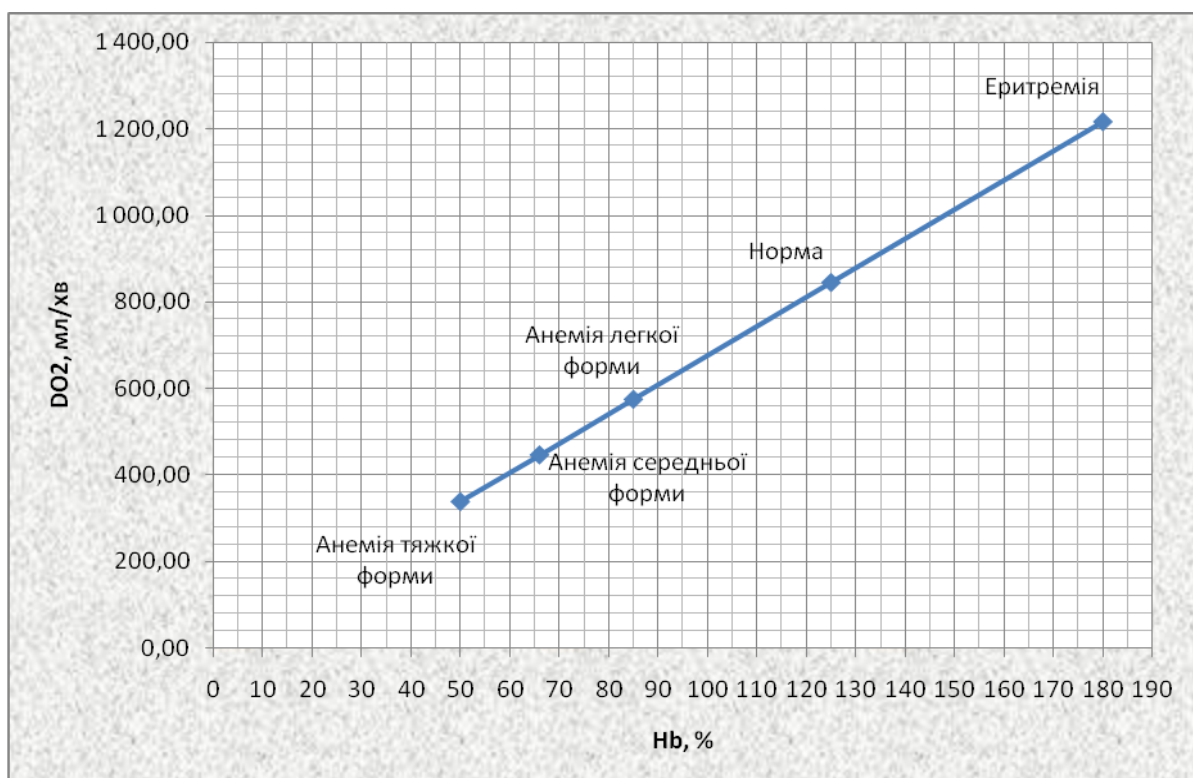


Рисунок 1.8 – Залежність доставки кисню в тканини від кількості гемоглобіну
(для жінок)

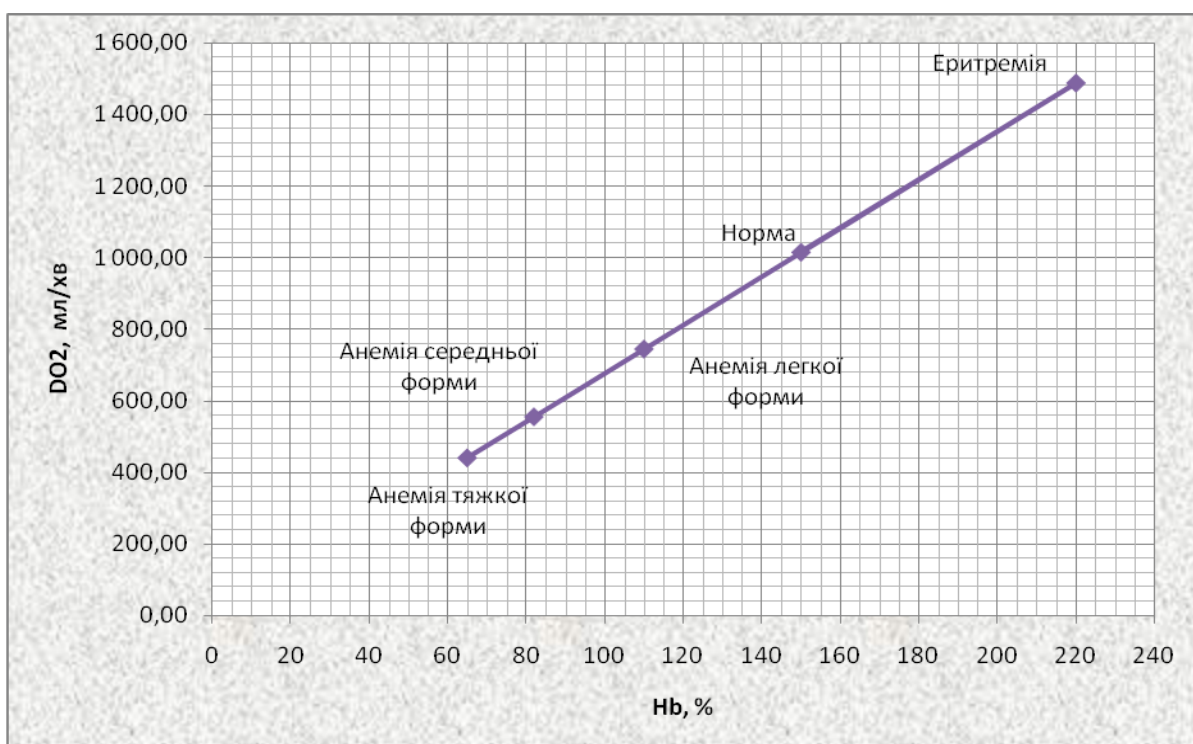


Рисунок 1.9 – Залежність доставки кисню в тканини від кількості гемоглобіну
(для чоловіків)

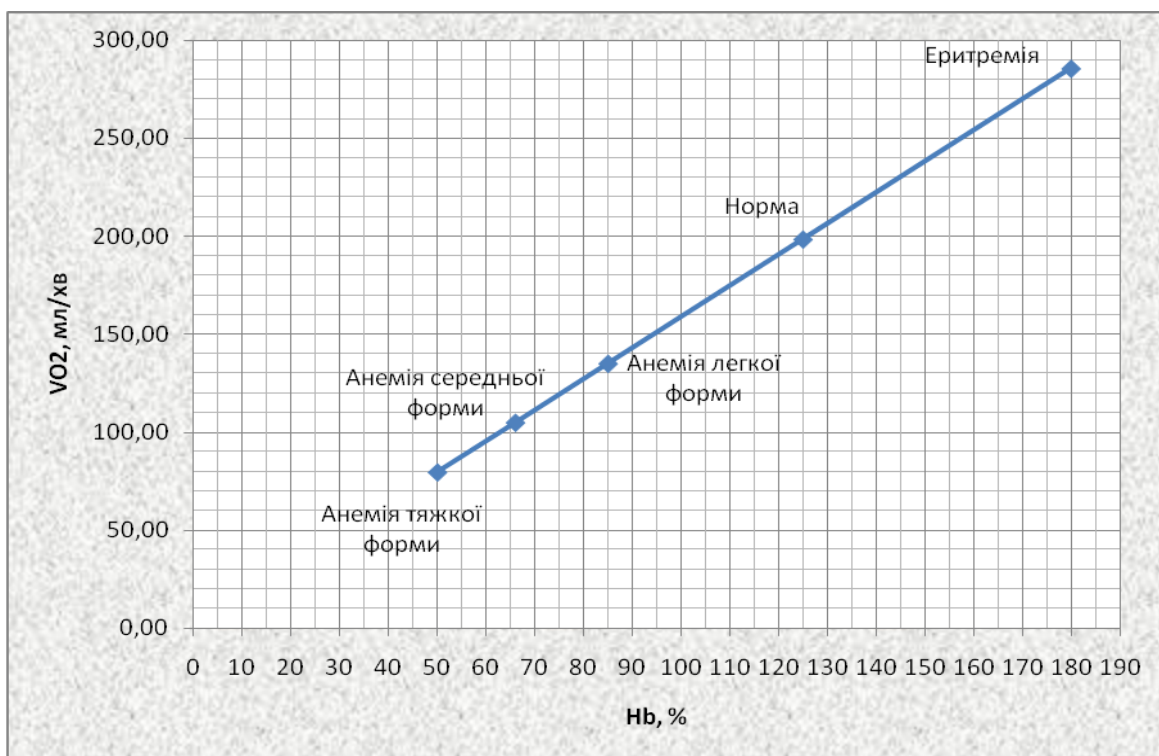


Рисунок 1.10 – Залежність споживання кисню від кількості гемоглобіну
(для жінок)

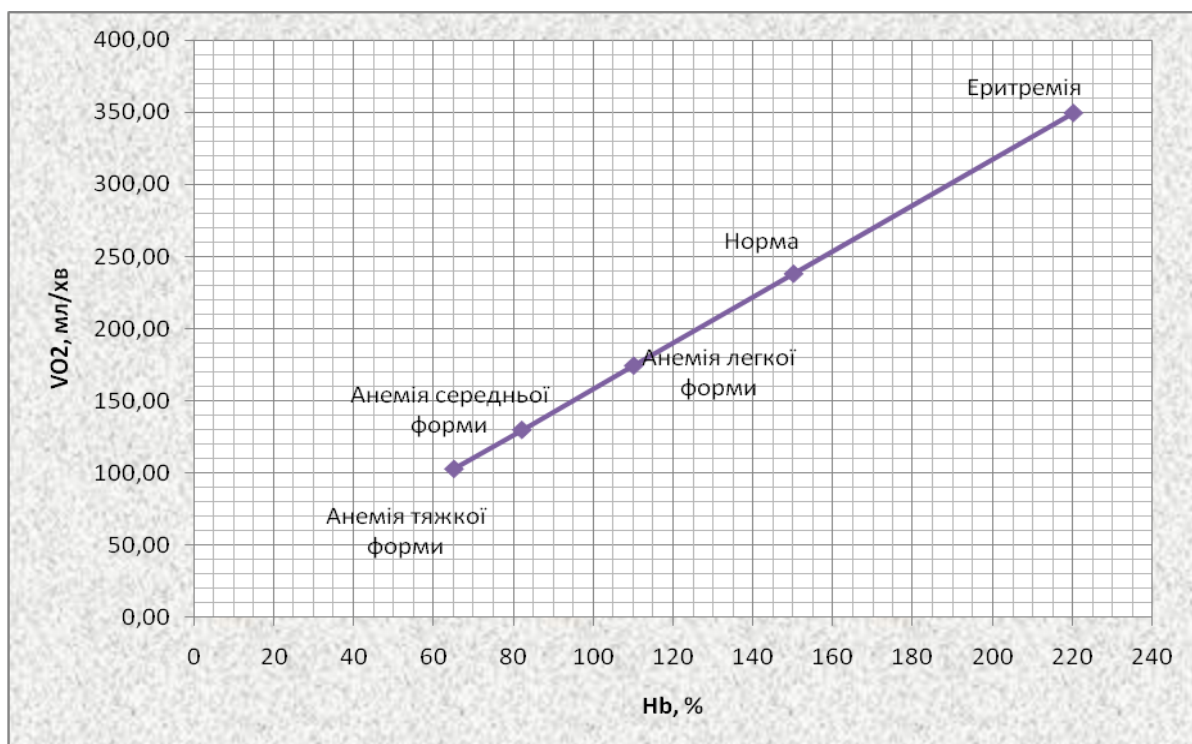


Рисунок 1.11 – Залежність споживання кисню від кількості гемоглобіну
(для чоловіків)

Оскільки отримані графіки – лінійні функції, загальне рівняння можна записати у вигляді:

$$y = kx + b, \quad (1.21)$$

де y – це значення по осі ординат (вміст кисню в крові, доставка і споживання кисню); x – кількість гемоглобіну; k, b – коефіцієнти інтерполяції.

Щоб визначити коефіцієнти інтерполяції для першого випадку (рис.1.6) – вмісту кисню в крові (для жінок), складемо систему рівнянь:

$$\begin{cases} 243,74 = 180k_1 + b_1 \\ 115,26 = 85k_1 + b_1 \end{cases} \quad (1.22)$$

Розв'язавши систему рівнянь, отримаємо: $k_1=1,35, b_1=0,74$.

Відповідно, рівняння (1.21) для вмісту кисню в крові для жінок можна записати у вигляді:

$$CaO_2 = 1,35 \cdot Hb + 0,74 \quad (1.23)$$

Систему рівнянь для рисунку 1.7 – вміст кисню в крові (чоловіки) запишемо у вигляді:

$$\begin{cases} 149,07 = 110k_2 + b_2 \\ 111,21 = 82k_2 + b_2 \end{cases} \quad (1.24)$$

Розв'язавши систему, отримаємо: $k_2=1,35, b_2=0,47$.

Відповідно, рівняння (1.21) вмісту кисню в крові для чоловіків можна записати у вигляді:

$$CaO_2 = 1,35 \cdot Hb + 0,47 \quad (1.25)$$

Для визначення коефіцієнтів інтерполяції (рис.1.8) – доставка кисню (жінки), запишемо систему рівнянь:

$$\begin{cases} 446,29 = 66k_3 + b_3 \\ 574,77 = 85k_3 + b_3 \end{cases} \quad (1.26)$$

Розв'язавши систему, отримаємо: $k_3=6,76, b_3=0,17$.

Таким чином, рівняння (1.21) для доставки кисню для жінок можна записати у вигляді:

$$DO_2 = 6,76 \cdot Hb + 0,17 \quad (1.27)$$

Систему рівнянь для рисунку 1.9 – вміст кисню в крові (чоловіки), запишемо у вигляді:

$$\begin{cases} 439,53 = 65k_4 + b_4 \\ 554,48 = 82k_4 + b_4 \end{cases} \quad (1.28)$$

Розв'язавши систему, отримаємо: $k_4=6,76$, $b_4=0,13$.

Таким чином, рівняння (1.21) для доставки кисню для чоловіків можна записати у вигляді:

$$DO_2 = 6,76 \cdot Hb + 0,13 \quad (1.29)$$

Для розрахунку коефіцієнтів інтерполяції для рисунку 1.10 – споживання кисню (жінки) запишемо систему рівнянь:

$$\begin{cases} 134,9 = 85k_5 + b_5 \\ 104,74 = 66k_5 + b_5 \end{cases} \quad (1.30)$$

Розв'язавши систему, отримаємо: $k_5=1,59$, $b_5=-0,25$.

Таким чином, рівняння (1.21) споживання кисню для жінок можна записати у вигляді:

$$VO_2 = 1,59 \cdot Hb - 0,25 \quad (1.31)$$

Систему рівнянь для рисунку 1.11 – споживання кисню (чоловіки) запишемо систему рівнянь:

$$\begin{cases} 349,14 = 220k_6 + b_6 \\ 238,05 = 150k_6 + b_6 \end{cases} \quad (1.32)$$

Розв'язавши систему, отримаємо: $k_6=1,58$, $b_6=1,54$.

Таким чином, рівняння (1.21) для споживання кисню для чоловіків запишемо наступним чином:

$$VO_2 = 1,58 \cdot Hb + 1,54 \quad (1.33)$$

З допомогою отриманих рівнянь значно спростилися розрахунки таких показників, як вміст кисню в крові, його доставка до тканин і споживання.

1.4.4. Аналіз адекватності моделі

Проаналізувавши отримані графіки і співставивши розраховані значення з формул, видно, що математична задача вирішена вірно. Наприклад, з рисунку 1.10 вмісту гемоглобіну, що дорівнює 140 г/л відповідне споживання кисню дорівнює 222 мл/хв. Підставивши значення $Hb=140$ у формулу (1.31), отримаємо:

$$VO_2 = 1,59 \cdot 140 - 0,25 = 222,35 \quad (1.34)$$

Яв видно, значення відрізняються на 0,35. Для звичайних досліджень така похибка незначна, однак, якщо необхідно її усунути, можна обрати більш щільні лінії сітки.

Адекватність вирішення фізичної задачі

Отримані значення вмісту кисню в крові в нормі: 169мл/л і 203 мл/л, доставку кисню: 845 мл/хв і 1014 мл/хв і споживання кисню 198 мл/хв. і 238 мл/хв для жінок і чоловіків відповідно входить у допустимий діапазон.

Підтверджено, що утилізація кисню дорівнює $\approx 23\%$ незалежно від того, у яких межах знаходиться вміст гемоглобіну.

Висновки до розділу 1:

1. Кисень транспортується до тканин і органів завдяки взаємопов'язаній будові серцево – судинної і дихальної систем. Спочатку він через тонкі стінки альвеол потрапляє з повітря в еритроцити крові, а вуглекислий газ – з крові в повітря завдяки дифузії. В еритроцитах кисень з'єднується з гемоглобіном і переноситься до органів, де відбувається зворотній процес: кисень переходить у тканини, а вуглекислий газ – з тканин у кров. Це відбувається до тих пір, поки їх концентрації не зрівняються.

2. Пасивний транспорт речовин через мембрану описується законом Фіка, згідно якого швидкість транспорту речовин крізь біологічні мембрани прямо пропорційна коефіцієнту розподілення, який відображає ступінь ліпофільності речовини.

3. Побудовано математичну модель транспорту кисню в залежності від насичення крові гемоглобіном. Показано, що концентрація гемоглобіну в крові змінюється в залежності від віку, статі і наявності деяких хвороб.

4. Встановлено, що в нормі показник вмісту кисню в крові дорівнює 169 мл/л та 203 мл/л для жінок і чоловіків відповідно, доставка кисню у тканини дорівнює 845 мл/хв. (ж) і 1014 мл/хв. (ч), а споживання кисню - 198 мл/хв. (ж) і 238 мл/хв. (ч).

5. Доведено, що коефіцієнт утилізації кисню дорівнює $\approx 23\%$ незалежно від того, у яких межах знаходиться вміст гемоглобіну.

2. АНАЛІЗ ВИДІВ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВИДИМОГО ДІАПАЗОНУ

2.1. Електромагнітна природа світла. Шкала електромагнітних хвиль

Світлом називають такий вид електромагнітного випромінювання, який викликає зорове відчуття. Крім того, у поняття світло, світлове випромінювання входить і такі невидимі для ока випромінювання, як ультрафіолетове і інфрачервоне.

Світло характеризується одночасно корпускулярними і хвильовими властивостями. Таким чином явища дифракції, інтерференції, поляризації світла виникають завдяки його хвильовій природі, а поглинання, фотоелектричний ефект Столетова – завдяки корпускулярній теорії. Обидві теорії взаємопов'язані і доповнюють одна одну при вивченні законів оптики.

Електромагнітні хвилі характеризуються коливаннями двох векторів: електричної напруженості E і магнітної напруженості H . Напрямок руху потоку енергії електромагнітної хвилі визначається напрямком вектора Умова-Пойнтинга, перпендикулярного до векторів електричної і магнітної сили. Чисельна величина вектора Умова-Пойнтинга дорівнює

$$P = \frac{c}{4\pi} EH, \quad (2.1)$$

де c – швидкість світла у вакуумі, тобто кількості електромагнітної енергії. Яка протікає за одиницю часу через ділянку в 1см^2 . В ізотропних середовищах напрямок вектору Умова - Пойнтинга приймають за напрямок променю світла.

Відношення між довжиною хвилі λ_0 у вакуумі і частотою коливання ν :

$$\nu = \frac{c}{\lambda_0} \quad (2.2)$$

Довжина хвилі λ у середовищі, показник заломлення якого дорівнює n :

$$\lambda = \frac{\lambda_0}{n} \quad (2.3)$$

Показник заломлення середовища – це відношення швидкості розповсюдження світла у вакуумі до швидкості у даному середовищі:

$$n = \frac{c}{v} \quad (2.4)$$

При проходженні світла крізь різні середовища довжина хвилі змінюється зворотно пропорційно n , але частота коливань ν при цьому залишається постійною.

За допомогою оптичних методів найбільш ефективно досліджуються електромагнітне випромінювання, яке характеризується довжинами хвиль в діапазоні від 5 нм до 1 см. Такий діапазон випромінювань прийнято називати оптичним випромінюванням і його поділяють на три області з наступними межами довжин хвиль: ультрафіолетову – від 50 Å до 380 нм, видиму (видиме світло) – від 380 до 780 нм, інфрачервону – від 780 нм до 1 см. Також до електромагнітного випромінювання відносять рентгенівське з довжиною хвилі від 0,1 до 50 Å, γ -випромінювання, у якого довжина хвилі менша 0,1 Å і радіохвилі з $\lambda > 1$ см. Вказані межі діапазонів є умовними, а самі довжини хвиль вказані для вакууму [8].

2.2. Видиме випромінювання

Діапазон видимого випромінювання найвужчий у всьому спектрі – довжина хвилі в ньому змінюється менше, ніж в два рази. Видимий спектр не має чітких меж, оскільки вони залежать від потужності випромінювання, яке надходить до сітківки, властивостей приладів реєстрації електромагнітних хвиль і від чутливості ока спостерігача [9].

Якщо пропустити біле світло через тригранну скляну призму, воно розкладеться на сім кольорів: червоний, оранжевий, жовтий, зелений, блакитний, синій і фіолетовий (рис.2.1).



Рисунок 2.1 – Розкладання білого світла

На рисунку 2.2 наведено класифікацію кольорів, які складають діапазон видимого випромінювання, їх довжини хвиль, частоти і енергії фотонів. Серед них червоний, зелений і синій прийнято вважати основними кольорами, оскільки у

результаті оптичного складання цих променів ми отримаємо білий колір. Внутрішньовенне опромінення крові видимим випромінюванням червоного, синього і зеленого кольору є найбільш перспективним у медичній практиці.

Колір	Діапазон довжин хвиль, нм	Діапазон частот, ТГц	Діапазон енергії фотонів, еВ
Червоний	625—740	480—405	1,68—1,98
Оранжевий	590—625	510—480	1,98—2,10
Жовтий	565—590	530—510	2,10—2,19
Зелений	500—565	600—530	2,19—2,48
Блакитний	485—500	620—600	2,48—2,56
Синій	440—485	680—620	2,56—2,82
Фіолетовий	380—440	790—680	2,82—3,26

Рисунок 2.2 – Класифікація випромінювання видимого діапазону

Аналізуючи формулу (2.3), можна зробити висновок, що чим більшою є довжина хвилі, тим меншим буде показник заломлення, тобто фіолетові промені заломлюються сильніше синіх, а червоні мають найменший показник заломлення ($n_{\text{ч}} < n_{\text{ф}}$). Оскільки $n_{\text{ч}} < n_{\text{ф}}$, то, підставивши відповідні значення у формулу (2.4):

$$n_{\text{ч}} = \frac{c}{v_{\text{ч}}}, \quad n_{\text{ф}} = \frac{c}{v_{\text{ф}}} \quad (2.5)$$

отримаємо, що

$$v_{\text{ч}} > v_{\text{ф}} \quad (2.6)$$

Таким чином, можна зробити висновок, що швидкість розповсюдження червоних променів вища, ніж у фіолетових. Тому червоні промені розсіюються менше, ніж фіолетові [10].

2.3. Сприйняття видимого випромінювання

Для сприйняття світла в оці знаходиться 2 типи рецепторів – колбочки і палички.

Колбочки (загальна кількість їх на сітківці - 6,5 мільйонів) забезпечують сприйняття основних кольорів (денний зір) з максимальною світлочутливістю у

жовто-зеленому діапазоні при довжині світлової хвилі $\lambda=555$ нм (рис.2.3, графік денного зору) і вони з успіхом працюють і при високих рівнях освітленості сітківки. Колбочкове бачення (фотопічне) є багатшим з точки зору переносу просторових та часових деталей образу і, перш за все, надає інформацію про тон та насиченість кольорів.

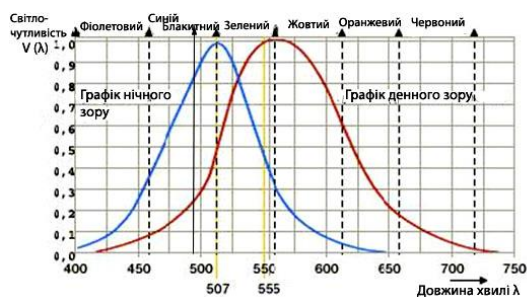


Рисунок 2.3 – Спектральна світлочутливість ока

Для одержання комірної інформації на сітківці людини є три види колбочок, їхні клітини містять пігмент, який поглинає падаюче світло лише у визначеній області довжин хвиль. У нижній частині рисунку 2.4 наведено відносні спектральні характеристики поглинання колбочок з максимумами на 440, 535 та 565 нм.

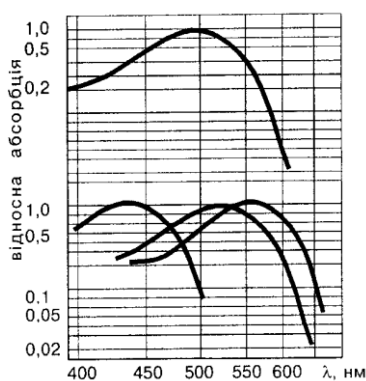


Рисунок 2.4 - Відносна спектральна залежність поглинання (абсорбції) для паличок (верхня частина графіка) та колбочок (нижня частина графіка)

Стимули, які зумовлюють поглинання однакової кількості фотонів, викликають ідентичні реакції. З відношення рівнів реакцій збуджених трьох сукупностей колбочок система зору сама вираховує тон та насиченість кольору стимулу (цей факт підтверджує вірність теорії триколірного кольорового бачення).

Кожному кольору відповідає притаманний йому поріг інтенсивності освітленості сітківки, при перевищенні якого людина може сприймати відповідний колір.

Палички працюють в умовах скотопічного (сутінкового) бачення з максимальною світлочутливістю у зеленому діапазоні при довжині хвилі $\lambda=507$ нм (рис.2.3, графік нічного зору) Вони настільки чутливі, що при звичайному денному світлі насичені і не можуть переносити сигнали. Мінімальний світловий поріг визначають мінімальною світловою енергією, яка викликає зорову реакцію. Цьому відповідає мінімальна яскравість стимулу близько $0,75 \cdot 10^{-6}$ кд/м². Палички містять червоний пігмент — родопсин. Відносну спектральну залежність абсорбції (поглинання) паличок наведено на рис. 2.4.

Палички можуть реагувати на світло тільки тоді, коли в них є родопсин. Під впливом світла родопсин розкладається на ретинал (або зорну жовтизну) та білок скотопсип. У кінцевій фазі ретинал перетворюється у вітамін А (ретинол).

Цей процес хімічних перетворень, описаний тут дуже спрощено, проходить в окремих фазах з різною швидкістю (від 10 до 500 нс); загальний час усіх електрохімічних змін — після поглинання фотона – складає близько 600 нс.

Також варто зазначити, що між скотопічною смугою (сутінкового бачення) та фотопічною смугою є ще вузька мезопічна смуга, в якій одночасно працюють обидва види фоторецепторів. На рис.2.5 наведено межі поля зору для трьох кольорів — червоного і синього і білого [7].

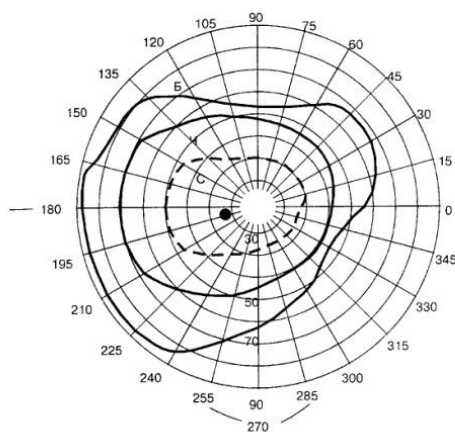


Рисунок 2.5 – Межі поля зору для білого, червоного та синього

Будь-яке джерело світла – це скупчення множини збуджених або неперервно збуджуваних атомів. Генератор світлової хвилі – це кожний окремий атом речовини. Збуджений атом випромінює цуг майже монохроматичних хвиль кінцевої довжини. Характерною особливістю кожного елементарного джерела є його самостійність, незалежність від інших атомів. Тому навіть в тому випадку, коли окремі цуги можна характеризувати однією й тією ж довжиною хвилі λ , відношення фаз між цугами хвиль, випромінених різними атомами, мають абсолютно випадковий характер і безперервно змінюються. Тільки у лазері, де використовується вимушене випромінювання, всі збуджені атоми можуть випромінювати електромагнітні хвилі узгоджено, подібно тому, як це відбувається в антені радіопередавача. У результаті утворюється світлова хвиля, близька за своїми властивостями до ідеальної монохроматичної – когерентна електромагнітна хвиля [9].

Висновки до розділу 2:

1. Показано, що за допомогою оптичних методів найбільш ефективно досліджується електромагнітне випромінювання, яке характеризується довжинами хвиль в діапазоні від 5 нм до 1 см. Такий діапазон випромінювань прийнято називати оптичним випромінюванням.

2. Діапазон видимого випромінювання найвужчий у всьому спектрі, він не має чітких меж, оскільки вони залежать від потужності випромінювання, яке надходить до сітківки, властивостей приладів реєстрації електромагнітних хвиль і від чутливості ока спостерігача. Вважають, що видимий діапазон знаходиться у межах 380-780 нм.

3. БІОМЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

3.1. Властивості лазерного випромінювання

Лазер – квантовий посилювач або генератор когерентного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону (світла). Основними властивостями лазерного випромінювання, які відрізняють його від випромінювання інших джерел (лампа розжарювання, газова горілка, сонце тощо) і забезпечують внаслідок цього найширше застосування лазерів у різних областях науки і техніки є:

- висока когерентність;
- монохроматичність;
- надзвичайно мале розходження;
- висока густина потужності і енергії випромінювання.

Розглянемо більш детально наведені вище властивості лазерного випромінювання.

3.1.1. Когерентність випромінювання

Випромінювання звичайних джерел світла складається з випромінювання величезної кількості збуджених атомів (іонів і молекул) в результаті їх спонтанних переходів «вниз». При цьому внаслідок випадкового характеру спонтанних переходів окремі атоми випромінюють неодноразово і незалежно один від одного, тобто електромагнітні коливання, генеровані окремими атомами, ніяк не узгоджені між собою [11].

Абсолютно іншим є випромінювання лазера. Воно також складається з випромінювання окремих атомів (іонів, молекул), але в результаті їх вимушених переходів «вниз». Іншими словами, когерентність – це розповсюдження фотонів в одному напрямку, при цьому вони мають одну частоту коливань, тобто енергію випромінювання, що складається з таких фотонів, називається когерентним [12].

По відношенню до коливань розрізняють два типи когерентності: часова і просторова. Часова описує поведінку хвиль в часі, відноситься до однієї точки поля,

але в різні моменти часу і тісно пов'язана з поняттям монохроматичності. Характеризується таким параметром, як час когерентності. Просторова когерентність відноситься до хвильових полів, які вимірюються в один і той самий момент часу в двох різних точках простору. Якщо за час спостереження, яке рівне двом періодам коливання, фаза зміниться не більше, ніж на π , то поля називаються когерентними [11, 12].

Просторова когерентність визначається геометричними розмірами джерела випромінювання, часова – спектральним складом випромінювання, тобто залежності енергії випромінювання від довжини хвилі (спектра) [11].

Більшість лазерів, які застосовуються в сучасній лазерній терапії, - діодні і мають надзвичайно малу дозу когерентності. Для імпульсних напівпровідникових лазерів довжина когерентності (відстань, на якій зберігається когерентність) складає доли міліметра. Іншими словами, на невеликій відстані від біологічного об'єкта випромінюване поле поводить себе як некогерентне джерело [12].

3.1.2. Монохроматичність випромінювання

Відомо, що ідеальне монохроматичне випромінювання (випромінювання з однією і тією ж самою частотою $\nu = \text{const}$) є нереальним і в реальних випадках енергія випромінювання сконцентрована, в основному, в деякому інтервалі частот $\Delta\nu$ (спектральна частота випромінювання) в околі середнього значення ν_0 . При цьому співвідношення $\Delta\nu/\nu_0$ характеризує міру немонахроматичності реального випромінювання.

Якщо $\Delta\nu/\nu_0 \ll 1$, дану електромагнітну хвилю називають майже монохроматичною, тобто квазімонохроматичною [11]. Умовно за монохроматичне можна приймати випромінювання з шириною спектра менше 5 нм. Саме таку ширину спектральної лінії мають напівпровідникові лазери. В одномодових неперервних лазерів ширина спектру випромінювання не більше 0,3 нм [12].

3.1.3. Напрявленість випромінювання

Напрявленість випромінювання — важлива властивість лазерного випромінювання, що характеризується малим розходженням випромінювання. Під розходженням пучка випромінювання розуміють плоский або тілесний кут Θ при вершині конуса, всередині якого розповсюджується більша частка енергії або потужності випромінювання. Чим ближчим до нуля є кут Θ , тим більш напрямленим і ближчим до паралельного буде випромінювання.

Звичайні випромінювачі світла мають слабку напрямленість (великий кут Θ), і найчастіше ці джерела випромінюють однаково в усіх напрямках. Пояснюється це тим, що випромінювання звичайних джерел є некогерентним, і тому створене ними електромагнітне поле має хаотичний характер: всі атоми випромінюють у різних фазах і різних напрямках.

Лазерне випромінювання, яке характеризується гострою напрямленістю вже внаслідок того, що генеруються лише ті електромагнітні хвилі (фотони), напрямком яких є паралельним до осі оптичного резонатора лазера.

Однак неможливо одержати ідеальне паралельне лазерне випромінювання. Кутове розходження лазерного випромінювання обмежується явищем дифракції когерентних хвиль на вихідному напівпрозорому дзеркалі лазера:

$$\Theta_{\min} \geq \lambda / D, \quad (3.1)$$

де D — діаметр дзеркала, $\Theta_{\min}$ має порядок кількох одиниць або десятків кутових секунд. Також слід відзначити, що одержане на практиці розходження лазерів усіх типів значно перевищує теоретичну величину і знаходиться в межах кількох одиниць (у газових) або кількох десятків кутових хвилин (у твердотільних та рідинних) [11].

3.1.4 Густина потужності і енергії випромінювання

Внаслідок когерентності і напрямленості лазерне випромінювання можна сконцентрувати у вузьконаправленому промені з великою густиною потужності.

Густина потужності випромінювання дорівнює відношенню потужності P випромінювання до площі S поперечного перерізу лазерного пучка:

$$P_s = P / S, (Вт/м^2) \quad (3.2)$$

Відповідно густина енергії E_s випромінювання дорівнює відношенню енергії до площі S перерізу лазерного пучка:

$$E_s = E / S, (Дж/м^2) \quad (3.3)$$

Когерентне випромінювання лазера з допомогою оптичної системи лінз можна сфокусувати на малу, порівняно з довжиною хвилі, площу поверхні об'єкта. Густина потужності лазерного випромінювання у фокусі, внаслідок підсумовування енергії величезної кількості когерентних випромінювань окремих атомів, які приходять у дану точку простору в однаковій фазі, досягає величезного значення. Наприклад, густина потужності лазера потужністю $P=1\text{ мВт}$ і довжиною хвилі $\lambda=0,69\text{ мкм}$ у фокусі дорівнює $3 \cdot 10^{18}\text{ Вт/м}^2$, тобто перевищує густину потужності випромінювання біля поверхні Сонця (яка дорівнює приблизно 10^{12} Вт/м^2) більше ніж у мільйон разів. Існують лазери, в яких густина потужності досягає 10^{24} Вт/м^2 [11].

Наряду з основними властивостями лазерного випромінювання варто також виділити *інтерференцію світла* – явище, яке виникає при накладенні двох або більше когерентних хвиль, лінійно поляризованих в одній площині, яке складається з постійного у часі посилення або послаблення інтенсивності результуючої світлової хвилі в залежності від відношення між фазами цих хвиль; і *поляризацію* – симетрія (або порушення симетрії) в розподіленні орієнтації вектора напруги електричного і магнітного полів в електромагнітній хвилі відносно напрямку її поширення. Якщо дві взаємноперпендикулярні складові вектора напруженості електричного поля ($\vec{E}$) виконують коливання з постійною у часі різницею фаз, то хвиля називається

поляризованою. Якщо зміни відбуваються хаотично, то хвиля буде неполяризованою [12].

3.2. Модуляція лазерного випромінювання

Модуляція випромінювання – процес зміни у часі потужності випромінювання (амплітудна), частоти (частотна), фази (фазова). На практиці в лазерній терапії використовується тільки амплітудна модуляція, яка описується наступними параметрами (рис.3.1): тривалість імпульсу ($\tau_{\text{и}}$) – час, коли відбувається випромінювання (визначають на рівні половини максимальної амплітуди); темновий період ($T_{\text{темн}}$) – час відсутності випромінювання; період і частота; а також скважність (Q) – відношення періоду до тривалості імпульсу випромінювання.

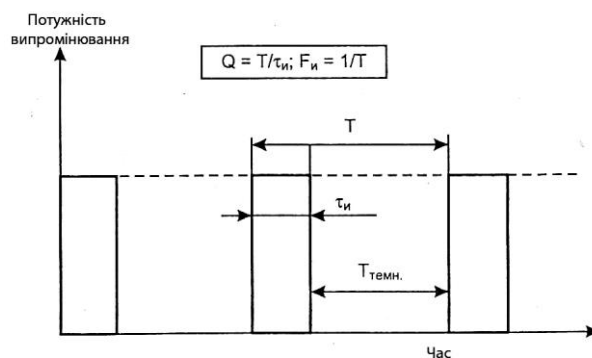


Рисунок 3.1 – Основні параметри модульованого випромінювання

Розрізняють три основні режими випромінювання (рис.3.2):

- *неперервний (немодульований)* – коли потужність не змінюється під час дії і середня потужність дорівнює максимальній;
- *модульований* – коли змінюється амплітуда випромінювання (потужність) по деякому закону, при цьому середня потужність ($P_{\text{ср}}$) в Q раз менше максимальної ($P_{\text{макс}}$) або $P_{\text{ср}} = P_{\text{макс}}/Q$;
- *імпульсний* – коли випромінювання проходить за дуже короткий відрізок часу у вигляді імпульсів, що рідко повторюються.

Щодо режимів випромінювання, необхідно зазначити наступне:

1. Випромінювання неперервних лазерів можна модулювати у межах потужності, яку вони забезпечують у неперервному режимі (або з незначним перевищенням).

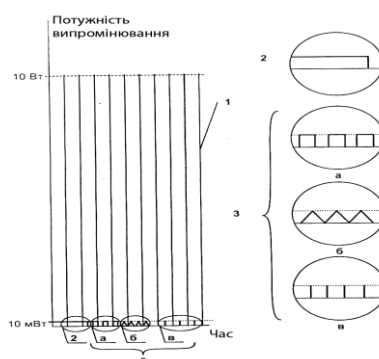


Рисунок 3.2 – Режимы випромінювання: 1 – імпульсний, 2 – неперервний, 3 – модульований: а – прямокутний, б – «пила», в – короткі імпульси

2. Модуляція може мати різну форму (прямокутник, трикутник та ін.) і бути багаточастотною.
3. Неперервні лазери можуть мати середню потужність у десятки ват і при відповідній модуляції забезпечувати імпульсний режим, але імпульсні лазери не можуть працювати у неперервному режимі. Сам механізм роботи імпульсних лазерів передбачає накопичення енергії протягом відносно тривалого проміжку часу.
4. Умовно імпульсним можна вважати таке модульоване випромінювання, тривалість імпульсу якого не перевищує 1 мкс при скважності більше 100. Саме ці межові умови розрізняють імпульсні і неперервні лазери (як перехідні – квазінеперервні). У імпульсних лазерних діодів перевищення цих меж призводить до їх різкої деградації за рахунок теплового руйнування.

При модульованому режимі роботи неперервних лазерів середня потужність зменшується у два рази, оскільки частіше за все випромінювання модулюється прямокутними імпульсами зі скважністю Q , яка дорівнює 2. Вимірювачі потужності

при цьому автоматично показують реальне значення середньої потужності, яке і приймається у розрахунках [12].

3.3. Види лазерного опромінення крові

Розрізняють чотири основні способи надходження НІЛВ до організму пацієнта: зовнішній чи транскутанний вплив, вплив на точки акупунктури, внутрішньочеревний вплив і лазерне опромінення крові [13]. Опромінення крові може бути внутрішньовенне, транскутанне і екстракорпоральне.

3.3.1. Внутрішньовенне лазерне опромінення крові

Внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК) використовується в клінічній практиці з початку 80-х років, воно є ефективною і універсальною методикою лазерної терапії. На відміну від місцевих процедур лазерної терапії, лікувальний ефект ВЛОК обумовлений активацією системних лікувальних механізмів всього організму, підвищенням ефективності функціонування систем кровопостачання, імунної, інших органів і систем.

Загальний вигляд пристрою для лазерного опромінювання крові зображено на рис. 3.3, який містить гнучкий світловод 1, біля першого кінця якого жорстко закріплений тримач 2 голки 3. На другий кінець світловода коаксіально надягнутий і жорстко закріплений пластмасовий наконечник 4.

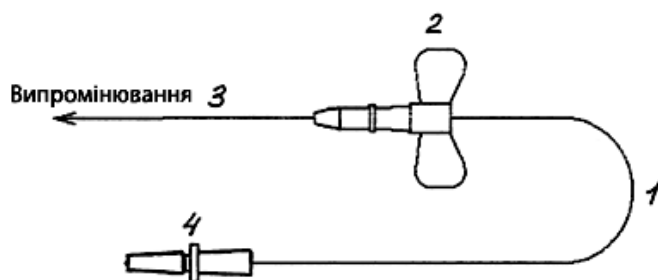


Рисунок 3.3 – Загальний вигляд пристрою для ВЛОК

До пластмасового наконечника зазвичай кріпиться випромінювач з фіксатором. Перед початком опромінення готують вену, зсувають глу 3 з тримача 2 на 2-3 мм так, щоб кінець світловода перемістився у голку. Потім проводять пункцію вени і після появи крові висувають голку у тримач до упору, після чого фіксують тримач 3 на руці пластирем [14].

Для проведення ВЛОК рекомендується використовувати напівпровідникові лазерні діоди (довжина хвилі 0,63 мкм, потужність випромінювання на кінці світловода у вені від 1 до 3 мВт, експозиція до 30 - 45 хв.). Лікування проводять щодня або через день, курс - від 3 до 8 сеансів [15]. В даний час ведуться роботи по вивченню і впровадженню в практичну медицину методів опромінення крові світлом синього і зеленого лазера, а також світлом від світлодіодів різних довжин хвиль. Показано, що світло різних довжин хвиль поглинається кров'ю по-різному, активує різні клітини крові і ферментні системи. Вельми перспективним представляється метод лікування із застосуванням опромінення крові світлом синього або зеленого лазера з подальшим використанням червоного лазерного випромінювання (рис.3.4) [16].



Рисунок 3.4 – ВЛОК червоним, зеленим і синім світлом

Показано, що ВЛОК стимулює імунну відповідь організму, покращує деформованість мембран еритроцитів, надає антигіпоксичну дію на тканинам і загальне антитоксичний вплив на організм при різних патологічних процесах. Під впливом ВЛОК відмічені підвищення фагоцитарної активності макрофагів, зниження запальних проявів захворювання, активація мікроциркуляції [16]. На думку Н.Ф. Гамалєї, використання ВЛОК показане при цукровому діабеті, захворюваннях щитовидної залози, розсіяному склерозі, колагенозах, хронічному

бронхіті, бронхіальній астмі, захворюваннях органів травлення (гіперацидний гастрит, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, неспецифічний виразковий коліт), гострому серозному пієлонефриті, гнійно-септичних ускладненнях в хірургічній практиці, хронічному кохлеїті, захворюваннях пародонту. З врахуванням досвіду інших авторів, перелік свідчень до застосування ВЛОК може бути істотно розширений. Дія лазерного випромінювання на кров супроводжується активацією неспецифічних механізмів протиінфекційного імунітету, про що свідчить посилення бактерицидної активності сироватки крові і системи комплементу, зниження рівня середніх молекул і токсичності плазми, а також зміни рівню циркулюючих імунних комплексів. Є дані про стимулюючий вплив ВЛОК на клітинну ланку імунітету: збільшується кількість лімфоцитів і змінюється їх функціональна активність, збільшується ДНК-синтетична активність лімфоцитів [17].

Лікувальний ефект ВЛОК обумовлений його здатністю надавати імунокоригуючу дію шляхом нормалізації міжклітинних взаємин субпопуляції Т-лімфоцитів і збільшення кількості імунокомпетентних клітин в крові. Це у свою чергу підвищує функціональну активність В-лімфоцитів, підсилює імунну відповідь, знижує тягар інтоксикації і покращує стан хворих .

ВЛОК сприяє поліпшенню реологічних показників крові, підвищенню текучості і активізації транспортних функцій, що супроводжується підвищенням вмісту кисню, а також зменшенням парціальної напруги вуглекислого газу. Збільшується артеріо-венозна різниця по кисню, що свідчить про ліквідацію тканинної гіпоксії і поліпшення оксигенації, а це є ознакою нормалізації тканинного метаболізму. В основі лікувального ефекту ВЛОК лежить, з одного боку, дія на гемоглобін і переведення його у стан, який полегшує транспортування кисню. Збільшення перенесення кисню підвищує метаболізм тканин організму [15].

Не дивлячись на те, що круг показань до застосування ВЛОК в клінічній практиці визначений ще далеко не остаточно, а механізми, що лежать в основі терапевтичних ефектів даного методу ЛТ, залишаються неясними, накопичені дані

свідчать про безумовну перспективність подальшого розвитку експериментальних і клінічних робіт в цьому напрямі [17].

3.3.2. Черезшкірне (транскутанне) лазерне опромінення крові

Поряд з внутрішньовенним інвазивним опроміненням крові в даний час широко застосовується також метод черезшкірного (транскутанного) лазерного опромінення крові (ЧЛОК). Можливість місцевої черезшкірної дії на кров базується на тому, що лазерне випромінювання в ІЧ області порівняно добре проникає через шкірний покрив на глибину до 50—70 мм і може досягти кров, що протікає у вені, артерії або мікроциркуляторному руслі. Проникаюча здатність червоного лазерного випромінювання набагато менша, проте, при використанні лазерного випромінювання з потужністю більше 10 мВт контактним методом по проекції крупної вени створюються умови, що дозволяють проводити неінвазивне опромінення крові.

Багато дослідників підтверджують високу ефективність методу при лікуванні цілого ряду патологій. Деякі пропонують відмовитися від інвазивних методик лазерної терапії і повністю перейти на застосування черезшкірного опромінення крові. Проте, не дивлячись на простоту методу і повну відсутність больових відчуттів, виключення контакту з кров'ю і інші переваги, даний метод не зміг повністю замінити собою метод інвазивного внутрішньовенного лазерного опромінення крові. Можливо, причина полягає в більшій ефективності інвазивної методики, принаймні, в частини хворих [18].

При всій схожості метод внутрішньовенного і транскутанного опромінення крові далеко не ідентичні. При внутрішньовенному опроміненні крові відбувається опромінення крові і судинної стінки. Лазерна енергія, поглинена тканинами за межами судинного русла, мінімальна. При транскутанному опроміненні крові ситуація зворотна. До крові доходить лише мала частина світлової енергії від лазерного апарату. Внаслідок відбиття у тканинах лазерний промінь швидко втрачає когерентність і поляризованість, стає розфокусованим. Крім того, лазерному

опроміненню піддається певний об'єм тканин, що включають всі шари шкіри, судини, нерви, лімфатичні вузли. Необхідно відзначити, що опромінення різних ділянок шкіри може призводити до опромінення різних структур [19].

3.3.3 Екстракорпоральне опромінення крові

Процедуру проводять по вено-венозному контуру, для чого пункціюють або одну з периферичних вен або катетеризують центральну вену. Такий вид опромінення крові передбачає вплив на кров крізь стінку прозорих серійно випускаємих для апаратів «штучна нирка» кровопрвідних магістралей.

При цьому відсутня необхідність введення світловоду у судинне русло хворого, опромінення проходить без впливу на судинну стінку і навколишні тканини. Також такий вигляд опромінення крові можна використовувати разом з методиками екстракорпоральної детоксикації, що усуває деякі побічні негативні ефекти.

Даний вид терапії має ряд недоліків і використовується рідше, ніж внутрішньовенне і транскутанне опромінення [20].

Висновки до розділу 3:

1. Показано, що основними властивостями лазерного випромінювання є його висока когерентність, монохроматичність, напрямленість і висока густина потужності енергії випромінювання.

2. Описано три основні режими лазерного випромінювання: неперервний, модульований і імпульсний. Модуляція може мати різну форму (прямокутник, трикутник тощо) і бути багаточастотною.

3. Опромінювання крові може бути трьох видів: внутрішньовенне, транскутанне і екстракорпоральне. Так, внутрішньовенне опромінення крові проводиться шляхом інвазивного введення у вени гнучкого світловоду, такий вид опромінення є досить ефективним внаслідок невеликого розсіювання лазерної енергії.

4. Транскутанне (черезшкірне) опромінення крові є неінвазивною методикою, але до крові надходить набагато менше лазерної енергії через високий коефіцієнт відбиття.

4. Екстракорпоральне (за допомогою системи переливання крові) опромінення проходить без впливу на судинну стінку і навколишні тканини.

5. Виявлено, що найбільш розповсюдженим є саме транскутанне лазерне опромінення крові через відносну легкість проведення процедури і неможливості інфікування пацієнта.

4. АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВИДИМОГО ДІАПАЗОНУ НА БІОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ

4.1. Загальна класифікація механізмів впливу лазерного випромінювання на біологічні тканини

Процеси, що проходять в біологічних системах при впливі випромінювання оптичного діапазону, називаються фотобіологічними. Виділяють наступні їх стадії: фотофізичну – поглинання кванта світла і перенос енергії збудженого стану; фотохімічну – хімічне перетворення молекул і фізіологічну – відповідь організму на випромінювання.

Вплив, який чинить ЛВ на складні біологічні структури (клітини, тканини та організм в цілому), можна класифікувати наступним чином:

- **термічний (тепловий)** – при фокусуванні ЛВ відбувається швидке нагрівання тих структур, які добре поглинають енергію ЛВ; виділяється значна кількість тепла в невеликому об'ємі за короткий проміжок часу (тривалість в межах 1 мс) в опромінених тканинах, це тепло розповсюджується та впливає на досить великий об'єм тканин, викликаючи в них появу фазових переходів, кавітацію у фізіологічних рідинах та ушкодження, що мають характер термічного опіку;
- **електроенергетичний** – великий градієнт електричного поля, обумовлений високою щільністю потужності; може викликати поляризацію молекул, електрострикцію (деформацію молекул в електричному полі ЛВ, пропорційну квадрату напруженості електричного поля), утворення в межах клітини мікрохвильового електромагнітного поля, іонізація атомів і молекул, збудження й перехід електронів з валентних рівнів у зону провідності, рекомбінацію збуджених атомів, резонансні та інші ефекти;
- **механічний** – вище описані (термічний та електроенергетичний) впливи ЛВ призводять до виникнення різних фізичних неоднорідностей та

градієнтів у біологічному об'єкті, що опромінюється, їх енергія може частково перетворюватися у механічну енергію коливань;

- **фотохімічний** – випромінювання лазера може викликати хемілюмінесценцію та пігментацію деяких біологічних структур, каталізацію (прискорення, або сповільнення) хімічних реакцій, що протікають в опромінюваних клітинах, розщеплення білків та генетичний розпад молекул РНК і ДНК, поступове відмирання клітин зі зміненим генетичним кодом і, як наслідок, отруєння трупною отрутою (вплив продуктів розпаду) сусідніх клітин;
- **квантовий** – при впливі неперервного низькоінтенсивного ЛВ мають місце квантові ефекти, які проявляються при поглинанні випромінювання й переносі енергії у всіх структурах, що входять до складу біологічної тканини [21].

В основі біологічної дії будь-якого випромінювання лежить ступінь поглинання енергії біологічними структурами, що визначається величиною кванта. Так, енергія одного кванта рубінового лазера з $\lambda = 690$ нм визначається за формулою:

$$E = h\nu, \quad (4.1)$$

де E – енергія кванта; $h = 6,626176 \cdot 10^{-34}$ Дж·с; ν – частота випромінювання, та дорівнює $2,6 \cdot 10^{19}$ Дж.

Таке випромінювання добре поглинається пігментними утвореннями, молекулами гемоглобіну та ін.

Під дією НІЛВ виникають різні функціональні зміни, при цьому найбільш реагуючими на цю дію є зоровий аналізатор, центральна нервова, ендокринна й серцево-судинна системи. Характер і виразність функціональних змін залежить від параметрів ЛВ (довжина хвилі, експозиція, тривалість і частота повторення імпульсу, рівень або інтенсивність випромінювання й частота впливу), а також від реактивності організму, характеру й локалізації впливу.

Однократний імпульс ЛВ високого рівня впливає сильніше на організм, ніж серія імпульсів з тією ж сумарною енергією. Так, при рівні енергії $20 - 25$ Дж/см²

однократне опромінення лазером викликає такі ж самі видимі зміни на шкірі, як і багаторазове (5 імпульсів з енергією близько $4 - 5 \text{ Дж/см}^2$ протягом 2 с). Слабкий вплив випромінювання на шкіру супроводжується змінами функціонального характеру. Ефект впливу на шкіру визначається, з однієї сторони, параметрами ЛВ, з іншої, – ступенем пігментації шкіри та станом кровообігу [21, 22].

4.2. Біофізичний механізм взаємодії видимого випромінювання з біологічною тканинною

Поглинання кванта світла випромінювання оптичного діапазону призводить до збудження молекули, а відповідно, до підвищення її реакційної спроможності, в результаті чого можуть проходити хімічні реакції, які були б неможливі у темноті. Такі реакції називають фотохімічними, а продукти, що виникають у них – фото продуктами. Безпосередній вплив на хімічну величину частіше за все призводить до утворення нестабільних продуктів, які у ланцюгу наступних реакцій перетворюються у стабільні. Ці реакції, як правило, вже не потребують дії світла, і тому називаються темновими.

В ультрафіолетовому і видимому діапазонах випромінювання проходять π - π^* та n - π^* - електронні переходи. π -електрон – це електрон, який приймає участь в утворенні π -зв'язку, а n -електрон – це неспарений p -електрон, який не створює хімічний зв'язок, але може переходити на збуджений рівень (π^*) π -орбіталі. Тому в ультрафіолетовій і видимій областях спектру світло інтенсивно поглинають хімічні з'єднання, які мають у своєму складі спряжені подвійні зв'язки і кільцеві групи та π -електронні системи.

Чим більше в молекулі спряжених подвійних зв'язків N , тим більшою є довжина хвилі λ , на яку приходить максимум поглинання світла. Приблизно цю величину можна визначити за формулою:

$$\lambda = \frac{4mcl^2}{h} N, \quad (4.2)$$

де m – маса електрону, c – швидкість світла, l – довжина одного елемента ланцюга спряжених подвійних зв'язків, h – стала Планка.

Наприклад, максимум поглинання ненасичених жирних кислот приходить на $\lambda=220$ нм, а максимум поглинання ретина, який має 11 спряжених подвійних зв'язків, переміщується вже у видиму область [7].

4.3. Зміна характеристик крові при її опроміненні оптичним випромінюванням видимого діапазону

В сучасній медицині значну увагу приділяють дослідженням впливу ЛВ на кров. Вона достатньо точно відображає загальний стан організму. З іншого боку зміни, які виникають у крові під дією ЛВ, можуть істотно впливати на тканини, органи та організм в цілому. Багата мережа кровоносних судин у шкірі розташовується у два шари: поверхневий шар, розташований близько до епідермісу, та глибокий, на границі із внутрішньошкіряною клітковиною (рис.4.1).



Рисунок 4.1 - Розміщення кровоносної судини у підшкірних тканинах

Кров – одна з найбільш важливих біологічних рідин. На її долю доводиться приблизно 6,8% загальної ваги тіла, що відповідає у дорослої людини 4,6 л. Кров складається з рідкої частини – плазми (складає 57% всього об'єму крові) і зважених в ній клітинних (ферментних) елементів (47%) [41]. Плазма складається на 90.91% з води, 8,0% складають білкові молекули, останні 2% - низькомолекулярні речовини.

Розрізняють червоні і білі кров'яні тіลця (клітини) – еритроцити і лейкоцити. Крім того, в крові містяться кров'яні пластинки – тромбоцити, 99% кров'яних тілець складають еритроцити, і 1% - лейкоцити і тромбоцити.

Еритроцити мають форму двоввігнутого диска діаметром близько 7 мкм і товщиною, що змінюється від 1 мкм в центрі до 2 мкм по краях. Клітина містить молекули гемоглобіну (Hb), які, легко приєднуючи кисень, перетворюються на молекули оксигемоглобіну (HbO₂). Відповідно, розрізняють венозну і артеріальну кров. Об'ємний відсоток еритроцитів в цілісній крові носить назву гематокрит. В нормі у дорослого чоловіка гематокрит дорівнює 44,46%, а у жінки – 41,43%. Важливим параметром є насичення крові киснем (SpO₂) - відношення оксигемоглобіну до загального гемоглобіну. Унаслідок вищесказаного, поглинання крові визначається в основному поглинанням води, гемоглобіну і оксигемоглобіну. Спектри поглинання даних пігментів представлені на рисунку 4.2.

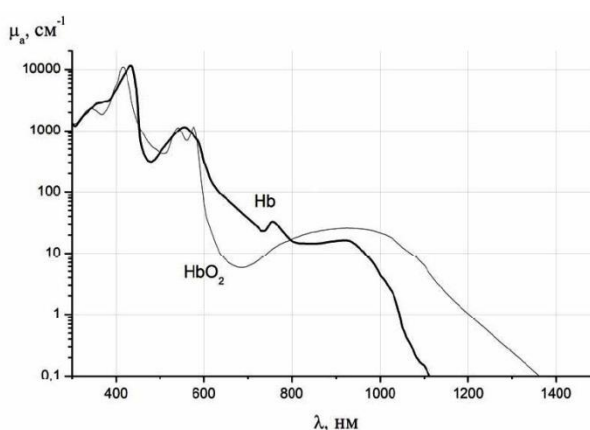


Рисунок 4.2 – Спектри поглинання гемоглобіну і оксигемоглобіну

Спостерігається сильна смуга поглинання з центром в області близько 414,5 нм і слабші піки поглинання в області 550 нм. В порівнянні з гемоглобіном, оксигемоглобін менше поглинає в червоній області спектру. При довжинах хвиль 548, 568, 587 і 805 нм величини поглинання Hb і HbO₂ рівні. Ці довжини хвиль називаються ізобестичними крапками.

Відмічено, що цілісна кров, в якій гемоглобін знаходиться в еритроцитах, загалом, поглинає більше, ніж гемолізована кров. Зростання поглинання пов'язане з ефектом розсіяння на еритроцитах. На рисунку 4.3, а показано отриману в

експериментах залежність від кута розсіяння θ відносної інтенсивності світла, розсіяного вперед ізольованими еритроцитами. Виступ на кривій біля 8° належить вторинному дифракційному максимуму. Також отримано дані по розсіянню цілісної крові (рис.4.3, б)

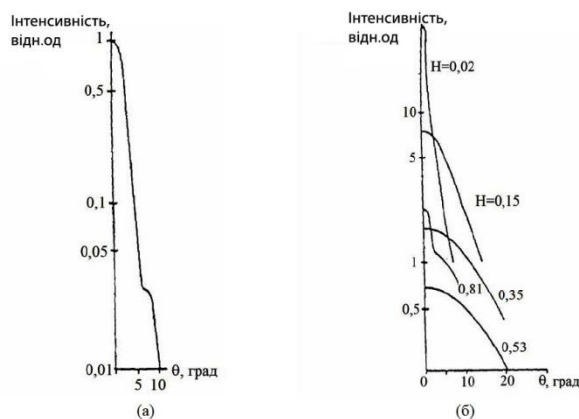


Рисунок 4.3 – Залежність інтенсивностей розсіяння вперед на еритроцитах від кута розсіяння θ : а – ізольовані еритроцити, б – цілісна кров з різними значеннями гематокриту; товщина зразка 75 мкм

При низькому гематокриті H (об'ємний відсоток еритроцитів в цілісній крові) пропущене світло являє собою дуже вузький пучок – це вказує на слабе розсіяння. При зростанні гематокриту пучок пропущеного світла розширюється, тобто зростає розсіяння. При $\theta=0^\circ$ інтенсивність зменшується із зростанням H через збільшення поглинання і розсіяння.

На кривій при високому гематокриті $H=0,81$ чітко видно нерозсіяний вузький пучок на вершині більш широкого розсіяного пучка, обумовлений зростаючим пропусканням. Цей ріст пропускання пов'язаний із зниженням розсіяння, оскільки поглинання повинно обов'язково зростати. Розсіяння при низьких значеннях гематокриту проходить в основному на еритроцитах. Підвищення гематокриту означає підвищення кількості еритроцитів і зростання розсіяння. При більш високих значеннях гематокриту $H > 0.5$ еритроцити злипаються разом, утворюючи гомогенну масу поглинаючого гемоглобіну і розсіяння проходить на плазменних порожнинах, які розміщені між масами червоних кров'яних тілець. Із зростанням

гематокриту зменшуються плазменні порожнини, що призводить до зменшення розсіяння при великих H .

Є дані про вимірювання коефіцієнтів пропускання T і віддзеркалення R тонкими шарами цілісної крові. На рис. 4.4,а представлено залежність оптичної щільності OD від товщини зразка d при $\lambda=0,8$ мкм.

$$OD = \lg \frac{1}{T} \quad (4.3)$$

Згідно закону Ламберта-Бера мали б отримати пряму лінію, але вона викривлена. Це пов'язано з ефектами розсіяння. На рисунку 4.4, б видно збільшення і подальше зменшення оптичної щільності залежно від величини H при різних d . Схожі результати для віддзеркалення зразками різної товщини представлені на рис. 9, в.

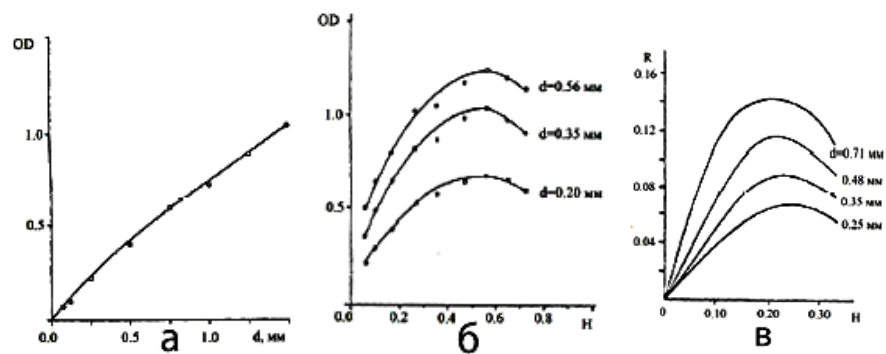


Рисунок 4.4 – Залежність оптичної щільності крові від товщини шару d (а), від гематокриту (б), залежність коефіцієнта віддзеркалення повністю окисленої крові від гематокриту при різній товщині d зразка (в), $\lambda=0,63$ мкм.

Подібна поведінка оптичної щільності і віддзеркалення залежно від величини гематокриту пов'язана з розсіянням на еритроцитах.

Оптичні властивості цільної крові в залежності від довжини випромінювання можуть бути представлені за допомогою наступних виразів:

$$\mu_a^{blood}(\lambda) = P^{Oxy} \mu_a^{HbO_2}(\lambda) + (1 - P^{Oxy}) \mu_a^{Hb}(\lambda) \quad (4.4)$$

$$\mu_s^{blood}(\lambda) = 440.72H(1-H)(1.4-H)\left(\frac{685}{\lambda}\right) \quad (4.5)$$

$$g^{blood}(\lambda) = 0.995, \quad (4.6)$$

де λ – довжина хвилі в нм, μ_a^{blood} , μ_s^{blood} – коефіцієнти поглинання і розсіювання відповідно, P^{Oxy} – міра насичення крові киснем (наприклад значення 0,8 означає, що в крові міститься 80% HbO_2 і 20% Hb), $\mu_a^{Hb_2}$, $\mu_a^{HbO_2}$ коефіцієнти поглинання, відповідно, гемоглобіну і оксигемоглобіну, H – гематокрит, g – фактор анізотропії [23].

Лазерне випромінювання впливає на металопротеїди (гемоглобін, трансфери і церуплазмін) крові людини. На рис. 4.5 представлено зміну спектру поглинання плазми при опроміненні крові аргоновим лазером з довжиною хвилі $\lambda = 488$ нм і He-Cd з $\lambda = 441,6$ нм, що відповідає синьому кольору спектра.

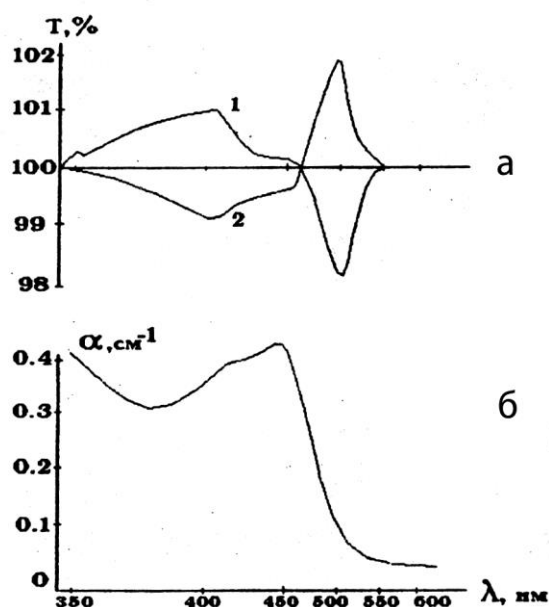


Рисунок 4.5 – Зміна спектра поглинання плазми (Т-коефіцієнтів проходження світла) (а) і спектр поглинання плазми (б) в результаті опромінення протягом 5 хвилин (1 – зелене світло, 2 – фіолетове світло)

Як видно з рисунку 4.5,б максимум області спектру поглинання плазми знаходиться при довжині хвилі $\lambda=455-460$ нм, що обумовлене присутністю в плазмі залізонасиченого трансферину. Рисунок 4.5,б ілюструє, що під дією світла спектр поглинання змінюється, причому світло фіолетової та зеленої областей має різнонаправлену дію. На рисунку 4.6 наведено криві зміни коефіцієнта поглинання

в процесі опромінення та після припинення дії світла, видно, що часи розвитку ефектів – порядку десятків секунд (вони залежать від інтенсивності діючого світла), а часи релаксації – порядку десятків хвилин (вони залежать від фракційного складу плазми).

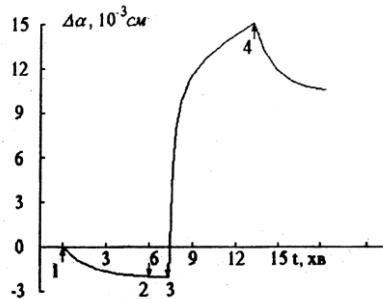


Рисунок 4.6 – Зміна коефіцієнта поглинання плазми при $\lambda=490$ нм під дією світла з інтегральною інтенсивністю $I=40 \text{ мкВт/см}^2$ в момент вмикання (1,3) і вимикання (2,4) світла

З допомогою вузькосмугового джерела світла зі змінною довжиною хвилі одержано залежність (рис. 4.7) швидкості зміни коефіцієнта поглинання на 490 нм від довжини хвилі діючого світла.

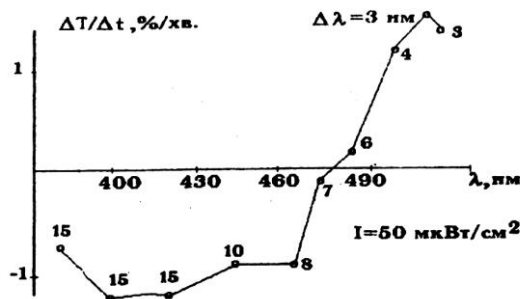


Рисунок 4.7 - Залежність швидкості зміни коефіцієнта поглинання на 490 нм від довжини хвилі спектра

Залежність одержано при фіксованій інтегральній інтенсивності діючого світла ($I=50 \text{ мкВт/см}^2$), тому ширина спектра випромінювання для зеленої та фіолетової областей є різною внаслідок нерівномірності спектральної характеристики освітлювача [24]. Зміни спектра поглинання при переході до

інтенсивностей порядку десятків мВт\см² зростають і мають якісно інший вигляд (рис. 4.8).

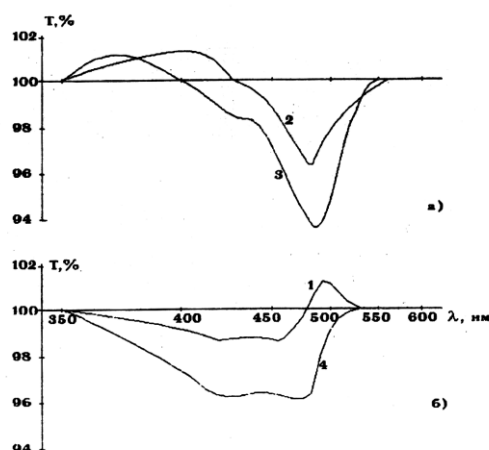


Рисунок 4.8 – Зміна спектра поглинання під дією світла Ar-лазера ($\lambda=488$ нм) (а) і He-Cd лазера ($\lambda=441,6$ нм) (б) після опромінення протягом 0,5 (1), 1 (2), 4 (3) і 5 (4) хвилин

Таким чином, під дією світла малої інтенсивності (порядку сотень мкВт\см²) зменшується пікове поглинання на 455 нм і зростає – на 430 нм (або навпаки) в залежності від довжини хвилі діючого світла. При збільшенні інтенсивності діючого світла спостерігається зміна знака в зміні поглинання в області 490 нм [11, 25].

Використання ширини динамічного спектра флуктуацій інтенсивності розсіяного світла $\Delta\omega$ дає інформацію як про коефіцієнт дифузії і морфології, так і про здатність еритроцитів до поглинання. Слід відзначити при цьому, що дані про $\Delta\omega$ разом з коефіцієнтом дифузного відбивання R

$$R = \exp(-4\sqrt{kq/\varepsilon}) , \quad (4.7)$$

де k – відносний показник поглинання, значення якого залежить від співвідношення форм гемоглобіну (окси-, деокси-, мет- і т.д.) та їх концентрацій і від стану інших білків; q – показник заломлення еритроцитів ($q=1/3(1-x)$, де x – середній косинус індикатриси розсіяння, який залежить від морфології частинок та оптичних констант; ε – показник ослаблення, що визначається відносним показником заломлення n , розміром, формою і станом поверхні еритроцитів.

На рис. 4.9 наведено три найтиповіших випадки зміни спектральної залежності R від λ для зразків крові до і після опромінення.

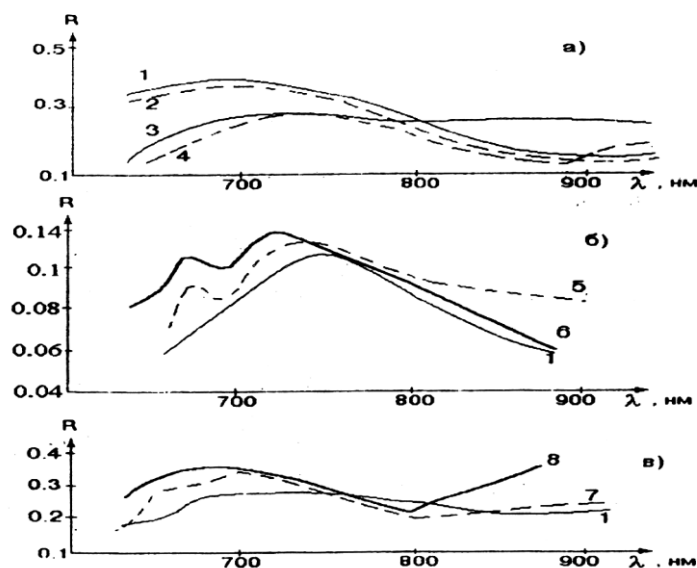


Рисунок 4.9 – Спектральна залежність коефіцієнтів дифузного поглинання R .

Час опромінення $t = 0$ (1,3), 8 (2), 10 (5), 20 (6), 4 (7), 15 (4) і 9 хвилин

Проаналізувавши одержані експериментальні залежності, можна відзначити: загальний хід залежності R від λ : якщо час дії менший 10 хвилин, то R у всьому спектральному діапазоні зростає, при більшому часі дії R спадає (рис.5, в, таблиця 4.1).

Таблиця 4.1–Оптичні параметри еритроцитів при різних λ та часах опромінення t

t , хв.	λ , нм	k , см^{-1}	$q/\varepsilon \cdot 10^{-2}$, см	k , см^{-1}	ε , см	$q/\varepsilon \cdot 10^{-2}$, см
0	633	3,1	3,4	0,95	710	4,7
	700	1,5	4,0	0,75	620	7,3
8	633	4,0	4,0	-	-	-
	700	2,4	3,8	-	-	-
22	633	3,7	4,7	0,85	900	5,9
	700	3,4	4,0	0,51	960	6,0

Зменшення $R^* = R_{650}/R_{850}$ свідчить про детоксикацію, а збільшення – про оксигенацію, тобто про зростання кількості оксигемоглобіну. Відзначимо, що

величина R^* добре корелює з величиною k , що визначається в експерименті. Зміна R у всьому спектральному інтервалі підтверджує наявність морфологічних змін під дією лазерного випромінювання.

Розглянемо детальніше зміну величин, що входять в R , тобто k , q/ε , ε для двох випадків відносної об'ємної концентрації еритроцитів N . Зміна показника поглинання k в усьому спектральному діапазоні свідчить про біохімічні процеси в еритроцитах, пов'язані не лише з оксигенацією та деоксигенацією. Істотно менші зміни в q/ε і ε свідчать про морфологічні деформації еритроцитів. А також про можливі зміни показників заломлення еритроцитів відносно навколишнього середовища [11].

При вимірюванні ширини часового спектра розсіяного випромінювання $\Delta\omega_t$, в напрямку, близькому напрямку лазерного випромінювання, що падає на зразок ($\lambda=0,6328$ мкм), виявилось, що $\Delta\omega_t$ має аналогічну до R тенденцію до змін в залежності від часу опромінення t , пов'язану зі зміною показників поглинання еритроцитів k і ослаблення ε . Причому, залежність для «товщинного» (тобто при сильному багатократному розсіюванні) режиму у випадку слабого поглинання просто зв'язана з $\Delta\omega_t$, для випадку однократного розсіювання:

$$\Delta\omega_r = 4\sqrt{\varepsilon/kq\Delta\omega_0}; \quad \Delta\omega_0 = 2g^2 \cdot D; \quad g = \frac{4\pi n}{\lambda} \cdot \sin \gamma/2; \quad D = \frac{KTB}{6^\pi \eta a};$$

$$B = \frac{p}{p^2 - 1} \arctg \sqrt{p^2 - 1}, \quad (4.8)$$

де K – стала Больцмана, T – абсолютна температура, η – динамічна в'язкість середовища.

Таким чином, ширина спектра $\Delta\omega_t$ залежить від геометричних розмірів еритроцитів і від поглинальної здатності k , а отже, і від міри оксигенації еритроцитів, яка змінювалась, як було показано раніше, під дією лазерного випромінювання.

НІЛВ впливає на зміну спектра поглинання плазми крові людини, воно має значний біостимуляційний ефект. Навіть у випадку разової дії He-Ne лазера протягом 1 години на кров в крові збільшується вміст паличкоядерних нейтрофілів на 192%, еозинофілів на 111%, базофілів на 80%, лімфоцитів на 19% при одночасному зменшенні кількості моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів (на 62% і 19% відповідно). Значно підвищується фагоцитарна активність лімфоцитів – фагоцитоз прискорюється в 1,5 – 2 рази, при цьому не помічено негативних змін в лейкоцитах. Окрім того, НІЛВ впливає на згортання крові шляхом зміни її структурних параметрів – в'язкості і поверхневого натягу.

Залежність $\gamma = f(P)$ характеризується швидким зниженням залишкової активності зі збільшенням ефективності випромінювання на початковому етапі та відносно малим зниженням у при дальшому збільшенні P (рис.4.10). При цьому, як свідчать дані рис.7, зі зміщенням довжини хвилі діючого випромінювання у від 441,6 до 514,5 нм залежність залишкової ферментативної активності від густини потужності стає менш вираженою [27].

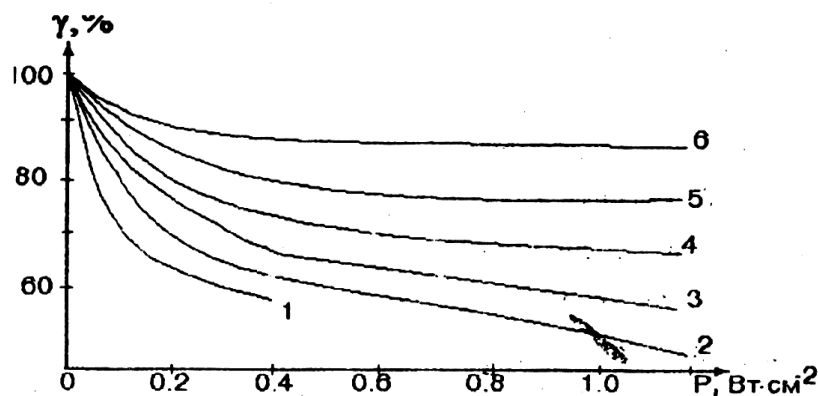


Рисунок 4.10 – Залежність швидкості ферментативної реакції (в процентах від контролю) від густини потужності випромінювання, що діє на аеробні розчини пірувату: $\lambda=441,6$ (1), $457,2$ (2), $476,5$ (3), 488 (4), 501 (5), $514,5$ (6) нм

Враховуючи, що світлопоглинання - це молекулярний процес, який в кінцевому результаті залежить від концентрації поглинаючих випромінювання молекул, величина поглинання на клітинному і субклітинному рівні може суттєво змінюватись навіть від органели до органели. Нарешті, поглинання є функцією

довжини хвилі, і тому коефіцієнт поглинання широко змінюється для лазерів, які випромінюють у різних областях спектра.

Внаслідок неоднорідності структури тканини велике значення з точки зору терапії має прецизійне локальне підведення світлової енергії до даної тканини [24].

Абсорбція і трансмісія на окремих глибинах тканини залежить від наявності в них фотоакцепторів, таких як частинки води, меланін і гемоглобін. На рис. 4.11 показано типовий спектр трансмісії і поглинання випромінювання для цих фотоакцепторів. На ньому виразно видно важливі для лазерної біостимуляції розміри оптичного вікна, де трансмісія випромінювання стабільна. Видно, що вода і тканини, багаті на воду, будуть найбільше поглинати випромінювання з довжиною хвилі, меншою ніж 400нм і більшою ніж 1200нм. Особливо висока абсорбція спостерігається для довжини хвилі 2940нм. Максимальну абсорбцію має гемоглобін для 500-590 нм, тому лазерне випромінювання з $\lambda=632,8$ нм має біостимуляційний вплив на елементи крові.

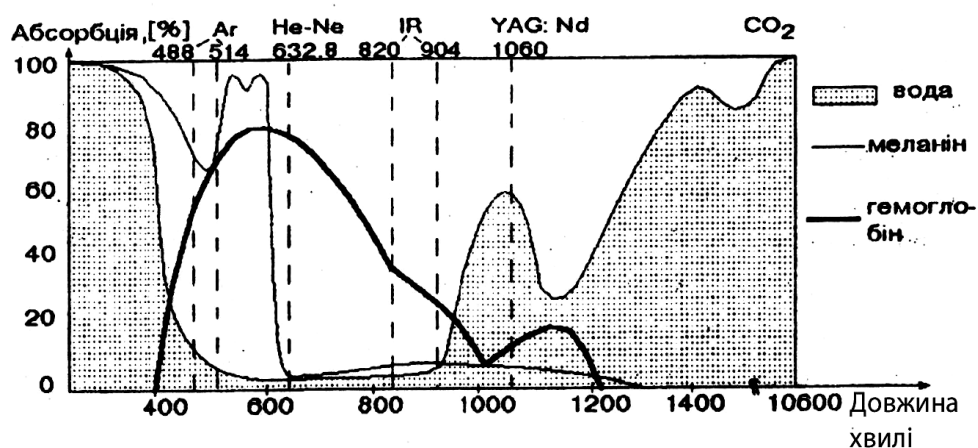


Рисунок 4.11 – Абсорбція випромінювання в типових фотоакцепторних тканинах

Найкраще для біостимуляційних процесів використовувати довжини хвиль від 550нм до 950нм. Світло лазера з довжиною хвилі, яка лежить поза даними межами, абсорбується в поверхневих шарах тканини і не викликає стимуляційного ефекту шарів тканини, що лежать глибше.

Трансмісія самого світла в тканині залежить від його довжини хвилі і потужності, але не залежить від того, як довго буде освітлюватися дана точка. Наприклад, якщо використовувати лазерне джерело з середньою потужністю виходу 30мВт, то з лазера емітується близько 10^{16} фотонів на секунду. Це означає, що кожної секунди до тканини проникає 10^{16} фотонів, і в даний момент часу в тканині не може бути більше, ніж 10^{16} фотонів. Тому не має значення, чи пункт освітлюється протягом однієї секунди, чи однієї хвилини.

На рис. 4.12 показано вплив фоторецепції видимого та інфрачервоного випромінювання на рівні хімічних зв'язків і іонів (рис. 4.12, а) або на рівні клітини (рис. 4.12, б). Суцільними стрілками позначено підтверджені рівні дії фоторецепційного випромінювання (видимого і ІЧ), пунктирними – ймовірні рівні фоторецепції.

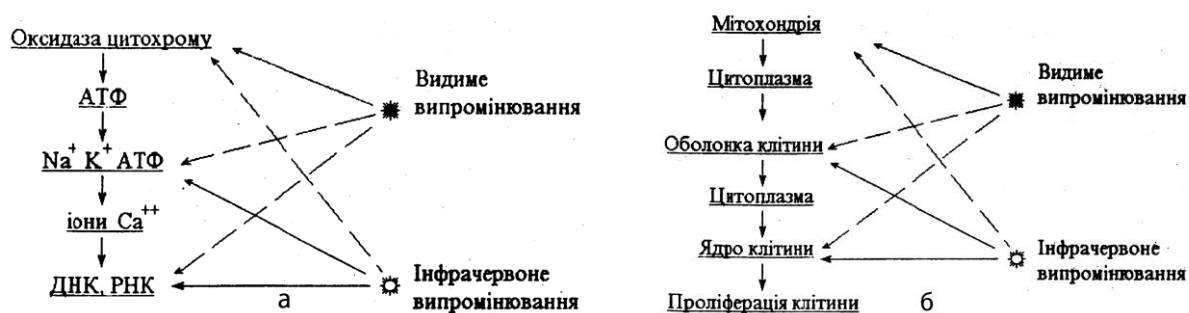


Рисунок 4.12 - Схема фоторецепції випромінювання на рівні зв'язків і біохімічних змін (а) і клітинних організмів (б)

Слід також зазначити, що енергетичні процеси або фотоактивація значно прискорюють перебіг фагоцитозу (поглинання і знешкодження шкідливих бактерій) і поділу клітин (поліферація).

Практика лазерної терапії показує, що випромінювання в діапазоні 0.4 - 1 мкм приводить до активації імунної системи, регенераційних процесів клітин фагоцитарної системи, збільшення гемоглобіну в крові, покращення властивостей клітинних мембран і т.д. [11].

Висновки до розділу 4:

1. Виявлено, що процеси, які проходять в біологічних системах при впливі випромінювання оптичного діапазону поділяються на три стадії: фізичну, фізико-хімічну та хімічну. На першій стадії відбуваються елементарні взаємодії випромінювання з речовиною. На другій і третій – фотохімічні та хімічні реакції відповідно, які спричинені дією ЛВ на біологічні об'єкти.

2. Показано, що у видимому діапазоні випромінювання проходять π - π^* та n - π^* - електронні переходи. Тому хімічні з'єднання, які мають у своєму складі спряжені подвійні зв'язки, кільцеві групи і π -електронні системи, інтенсивно поглинають світло видимого діапазону.

3. В сучасній медицині значну увагу приділяють дослідженням впливу ЛВ на кров. Вона достатньо точно відображає загальний стан організму. З іншого боку зміни, які виникають у крові під дією ЛВ, можуть істотно впливати на тканини, органи та організм в цілому.

4. Встановлено, що НІЛВ впливає на зміну спектра поглинання плазми крові людини, воно має значний біостимуляційний ефект. Навіть у випадку разової дії He-Ne лазера протягом 1 години на кров в ній збільшується вміст паличкоядерних нейтрофілів на 192%, еозинофілів на 111%, базофілів на 80%, лімфоцитів на 19% при одночасному зменшенні кількості моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів (на 62% і 19% відповідно).

5. Також показано, що найкраще для біостимуляційних процесів використовувати довжини хвиль від 550 нм до 950 нм. Світло лазера з довжиною хвилі, яка лежить поза даними межами, абсорбується в поверхневих шарах тканини і не викликає стимуляційного ефекту шарів тканини, що лежать глибше.

5. АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДИК ДОЗИМЕТРІЇ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

5.1. Загальні відомості про щільність дози

Щільність дози – енергія випромінювання, яка розподілена по площі поверхні дії. Одиниця вимірювання в СІ – Джоуль/м² [Дж/м²]. На практиці більш зручно використовувати одиниці Дж/см², оскільки площі, на яких реально відбувається дія лазерного випромінювання, дорівнює декільком квадратним сантиметрам. Цей параметр визначний, можна навіть сказати – найбільш важливий в біологічних ефектах низько інтенсивного лазерного випромінювання. Щільність дози визначається за формулою:

$$D = P \cdot \frac{T}{S}, \quad (5.1)$$

де D – доза лазерної дії, P – потужність випромінювання, T – час впливу, S – площа дії. Дуже важливо розуміти, що для досягнення найкращого результату (або ефекту взагалі) необхідно задати оптимальну щільність дози (рис. 5.1). Іншими словами, треба забезпечити найоптимальніше значення (іноді цю залежність називають законом Арндта – Шульца). Всі три параметри – середня потужність випромінювання, час дії і площа дії – взаємозалежні, тобто оптимізація дози забезпечується варіацією одного з параметрів. Можна збільшити потужність або час для підвищення щільності дози, а також зменшити площу дії.



Рисунок 5.1 - Умовна дозова залежність впливу лазерного випромінювання низької інтенсивності на біологічні об'єкти

В літературі майже завжди згадується не «щільність дози», а тільки термін «доза». Це пов'язано з тим, що площа частіше всього автоматично задається методикою впливу. Наприклад, при використанні дзеркальної насадки площа приймається рівною 1см^2 і не змінюється в процесі проведення процедури. Тобто, проходить нормування параметрів дії для полегшення роботи. Нажаль, не завжди вдається застосовувати контактний-дзеркальний метод, тоді табличне значення нормованої дози використовується без жодних корекцій. В таблицях 5.1-5.3 представлені приблизні значення площ опромінення в найбільш розповсюджених випадках при дистантній методиці впливу в залежності від діаметру світлової плями або відстані до об'єкта [11, 12].

В таблиці 5.4 представлені відносні (нормовані на площу, яка рівна 1см^2) значення доз опромінення для найбільш розповсюджених значень потужності і часу впливу неперервного лазерного опромінення. Потужність дана у мВт (10^{-3}Вт).

Таблиця 5.1 - Площа опромінення (S) для різних діаметрів світлової плями (d) при використанні He-Ne лазера з лінзою для розширення променя або неперервних лазерів з магістральним світловодом

d, см	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	8	10
S, см^2	0.2	1	2	3	5	7	10	13	16	20	24	28	33	38	50	79

Примітка:

$$S = \pi \cdot \frac{d^2}{4} \quad (5.2)$$

Таблиця 5.2 – Площа опромінення (S) для різних відстаней (l) від неперервних лазерів без оптичного модуля до опромінюваної поверхні

l, см	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	9	10
S, см^2	0.02	0.1	0.2	0.4	0.6	0.9	1.2	1.6	2.0	2.5	3.0	3.6	4.9	6.4	8.1	10

Примітка:

$$S = \pi \cdot l^2 \cdot \text{tg}(5^\circ) \cdot \text{tg}(20^\circ) \quad (5.3)$$

Таблиця 5.3 – Площа опромінення (S) для різних відстаней (l) від імпульсних лазерів без насадок до опромінюваної поверхні

l, см	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	9	10
S, см ²	0.05	0.2	0.4	0.8	1.2	1.7	2.3	3.1	4	5	6	7	9	12	16	19

Примітка:

$$S = \pi \cdot l^2 \cdot \operatorname{tg}(7,5^\circ) \cdot \operatorname{tg}(20^\circ) \quad (5.4)$$

Таблиця 5.4 – Відносна доза лазерного впливу (Дж/см²) при неперервному режимі опромінення

Експозиція		Середня потужність випромінювання, мВт											
хв.	с	0,5	1	1,5	1,8	2	3	5	10	15	20	25	30
–	1	0,001	0,001	0,0015	0,002	0,002	0,003	0,005	0,01	0,015	0,02	0,025	0,03
–	4	0,002	0,004	0,006	0,007	0,008	0,012	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,12
–	8	0,004	0,008	0,012	0,014	0,016	0,024	0,04	0,08	0,12	0,16	0,2	0,24
–	10	0,005	0,01	0,015	0,018	0,02	0,03	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
0.2	15	0,008	0,015	0,023	0,027	0,03	0,045	0,075	0,15	0,23	0,3	0,38	0,45
0.3	20	0,01	0,02	0,03	0,036	0,04	0,06	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
0.5	30	0,015	0,03	0,045	0,054	0,06	0,09	0,15	0,3	0,45	0,6	0,75	0,9
1	60	0,03	0,06	0,09	0,11	0,12	0,18	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8
2	120	0,06	0,12	0,18	0,22	0,24	0,36	0,6	1,2	1,8	2,4	3	3,6
4	240	0,12	0,24	0,36	0,43	0,48	0,72	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2
6	360	0,18	0,36	0,54	0,65	0,72	1,08	1,8	3,6	5,4	7,2	9	10,8
8	480	0,24	0,48	0,72	0,86	0,96	1,44	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4
10	600	0,3	0,6	0,9	1,1	1,2	1,8	3	6	9	12	15	18

Значення потужності випромінювання (E), які можна визначити за часом (T) і дозою (D):

$$E = \frac{D}{T} \cdot 10^{-3} \quad (5.5)$$

Середню потужність для відомої площі впливу (S) визначають за формулою:

$$P_{cp} = E \cdot S \quad (5.6)$$

Як видно, доза може регулюватися широкою варіабельністю вихідних параметрів: можна великою потужністю діяти за короткий проміжок часу і, навпаки,

тривалий час проводити опромінювання невеликою потужністю. На вибір впливають можливості апаратури, стан пацієнта і хвороби [12].

5.2. Методики визначення оптимальної дози оптичного випромінювання в залежності від фізіологічних параметрів

Визначення індивідуальної щільності дози лазерного випромінювання під час терапевтичних процедур є важливою складовою даної терапії, оскільки виключає можливість передозування і виникнення внаслідок цього небажаних ефектів. Існують якісні і кількісні біохімічні способи визначення дози, серед яких визначення стану антиоксидантної системи сироватки крові (Г.М.Капустіна, 1986р.), поява феномену «кармінної крові» при внутрішньовенному методі лазерної терапії (Г.М.Капустіна, 1989р.), слідкування за деформованістю мембран у процесі лазеротерапії (С.В.Захаров, 1989), визначення активності ферментів ксантиноксидази і каталази (Ю.Е.Вельтишев, Е.А.Юр'єва, 1989р.), слідкування за альтерацією рідких кристалів ліпопротеїдів сироватки крові (Б.О.Мінц. 1997). Вищеперераховані методи використовуються рідко через їх складність, високу собівартість, значний час для отримання результатів.

При використанні внутрішньовенного опромінення крові часто використовують формулу визначення сумарної дози опромінення E за сеанс:

$$E = 0,1 \cdot M, \quad (5.7)$$

де M – маса тіла в кг,

а розрахунок часу опромінення T (однієї процедури) проводиться за формулою:

$$T = (0,1 \cdot M) / P, \quad (5.8)$$

де T - час в секундах, P – потужність на торці світловода у Вт [11].

Останнім часом ведуться дослідження, які довели, що на вибір оптимальної дози опромінювання окрім маси тіла впливає ще велика кількість фізіологічних параметрів, і їх необхідно враховувати при призначенні лазеротерапії.

Відомо, що невеликі дози лазерного випромінювання надають біостимуляційний ефект. Дослідники виділяють 3 фази дії лазерної енергії на біооб'єкт: фазу адаптації, фазу терапевтичної дії, фазу зашкоджувальної дії. Тривалість кожної фази індивідуальна для кожного хворого, але в той самий час методичні вказівки для лікарів пропонують від 10 і більше сеансів лазеротерапії на курс. Фаза ушкоджувальної дії має клінічні прояви, однак їй передують зміни на молекулярному рівні, визначення яких дозволить лікарю попередити негативний вплив лазерного випромінювання на хворого.

5.2.1. Індивідуальна дозиметрія на основі визначення зв'язувальної спроможності альбуміну

У даній методиці використовується інтегральна оцінка стану метаболізму хворого на основі визначення зв'язувальної спроможності альбуміну і ступеню заповнення тканинних центрів метаболітами з використанням методів флуоресцентних зондів. Альбумін – найбільш розповсюджений білок в організмі людини, який виконує важливу детоксикаційну функцію. Активні центри альбуміну зв'язують токсини і забезпечують їх елімінацію з тканин з током крові. У печінці відбувається катаболізм цих низькомолекулярних з'єднань. У практично здорової людини альбумін вільний від лігандів, тобто його зв'язувальна спроможність дорівнює $97\% \pm 2,35\%$. Для багатьох патологічних процесів характерна поява в крові різноманітних токсичних метаболітів, які займають центри зв'язку альбуміну, що супроводжується зниженням зв'язування альбуміну з барвниками.

Визначення зв'язувальної спроможності альбуміну до лазеротерапії і декілька разів протягом курсу дозволило визначити момент зменшення або збільшення

токсичних метаболітів і на основі цього зробити висновок про позитивний або негативний вплив лазерного випромінювання.

Дослідження проводиться натщесерце. Спочатку виконують забір крові з пальця пацієнта в кількості 50 мкл, після чого вона вноситься у центробіжну пробірку з 5 мл розчину №1 (рН 7,4), проводиться центрифугування в режимі 1000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Розведена плазма, що утворилася над осадом, відбирається у кількості 2 мл в окрему пробірку, додається 25 мкл високоспецифічного флуоресцентного барвника – зонд К-35 (реактив №2). На флуориметрі вимірюється флуоресценція F_1 , що відповідає показнику вільних центрів альбуміну або ефективної концентрації альбуміну – ЕКА. Потім у цю ж пробірку додається 25 мкл реактиву №3 – льодяної оцтової кислоти (рН 4,0), на флуориметрі вимірюється флуоресценція F_2 – загальна концентрація альбуміну – ЗКА. На основі цих показників $F_1 = \text{ЕКА}$ і $F_2 = \text{ЗКА}$ розраховується ще два показники: резерв зв'язування альбуміну РЗА (5.9) та індекс токсичності ІТ (5.10):

$$\text{РЗА} = F_1 / F_2 \cdot 100\% = \text{ЕКА} / \text{ЗКА} \cdot 100\% \quad (5.9)$$

$$\text{ІТ} = F_2 / F_1 - 1 = \text{ЗКА} / \text{ЕКА} - 1 \quad (5.10)$$

Багаточисельні дослідження, проведені з неперервним і імпульсним випромінюванням, показали, що при використанні неперервного випромінювання спостерігається плавне зниження ІТ і підвищення РЗА. Імпульсне випромінювання завжди викликає підвищення ІТ на початку курсу, відповідно, зниження РЗА, потім воно має ступінчате зниження ІТ і підвищення РЗА до відповідної індивідуальної терапевтичної межі. Перевищення терапевтичної дози лазерного випромінювання викликає підвищення ІТ і, відповідно, зниження РЗА.

Прикладом застосування даного методу є результати лазеротерапії гелій-неоновим дівчинки 13-ти років, хворої на хворобу Дауна. Перед початком лікування у хворої був високий рівень токсичних метаболітів у сироватці крові - ІТ=0,53 (рис.

5.2) і, відповідно, низький рівень РЗА = 71% (рис. 5.2), що свідчило про наявність порушень обміну.

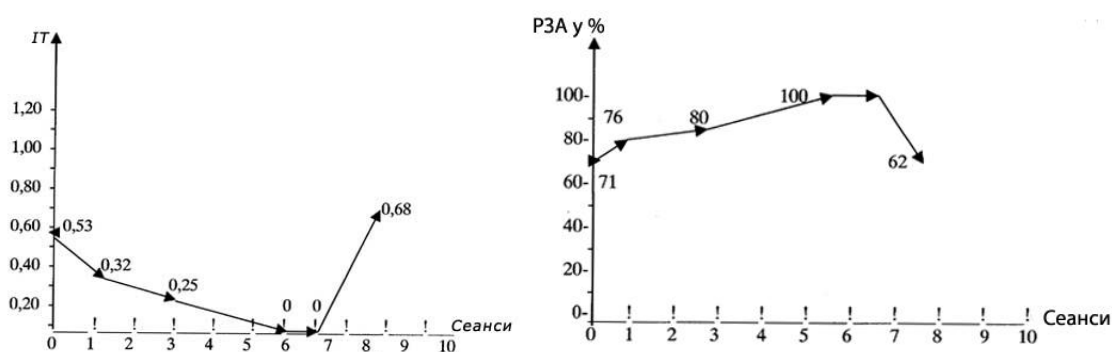


Рисунок 5.2 – Зміна IT і РЗА під впливом гелій-неонового лазера,
доза – 0,4 Дж/см²

Під впливом лазеротерапії IT знизився до 0, відтворилася ефективна зв'язувальна спроможність альбуміну (саногенний ефект). Після сьомого сеансу IT різко виріс, знизився РЗА, тобто в крові хворої зафіксовано появу токсичних метаболітів. У клінічній картині до восьмого сеансу біли відмічені роздратованість, погіршення сну, підвищення сухожильних рефлексів. Лікування було закінчене, IT нормалізувалося через 7 днів після призначення 50 мг вітаміну Е 1 раз в день. Повторні курси були проведені через 1 і 2 роки. Альбуміновий тест показав аналогічну динаміку IT і РЗА. Таким чином було зроблено висновок, що даній хворій необхідно проводити не більше 7 сеансів лазеротерапії.

Подібні тести показали, що для інших хворих аналогічною хворобою оптимальним є курс лазеротерапії, який містить 5, 9 сесій тощо [28]. Дана методика підбору індивідуальної оптимальної дози показала свою ефективність, але вона займає не менше 25 хвилин, вимагає інвазивного втручання, до того ж, важко контролювати зміну вищенаведених параметрів безпосередньо під час лазерної терапії і, у випадку настання небажаних ефектів, швидко припинити лікування. Крім того, вартість необхідного обладнання складає більше 150 000 грн. [29].

5.2.2. Визначення оптимальної дози з використанням інтерференційованої спектроскопії сироватки крові

Менш затратною по часу є методика визначення оптимальної дози шляхом проведення спектрального аналізу структури сироватки крові з допомогою інтерференційованої спектроскопії з Фур'є - перетворенням в інтервалі $80\text{-}550\text{ см}^{-1}$ з наступним співставленим аналізом спектрограми після впливу з вихідною. Зміну спектрограми після лазерного впливу у порівнянні з вихідною оцінюють як індивідуальну чутливість до лазерного випромінювання. Зміною спектрограми вважають зміну форми фонові (базові) лінії і (або) кількості і (або) розмірів піків. Лазерний вплив і спектроскопію проводять при температурі 37°C – температура внутрішнього середовища організму, що підвищує точність вимірювань. Проведення опромінення сироватки крові лазерним опромінюванням в інтерферометрі підвищує точність результатів спектрального аналізу.

Для ілюстрації наведемо практичний приклад застосування даного методу. Пацієнт 45-років, хворий на гострий катаральний бронхіт[30].. Для проведення дослідження беруть 1 мл крові з вени у суху центрифужну пробірку, проводять центрифугування зі швидкістю 2000 об/хв протягом 5 хвилин, після чого 0,8 мл сироватки поміщають в інтерферометр і проводять інтерференційну спектроскопію з Фур'є - перетворенням сироваткою крові та реєструють спектрограму (рис.5.3, а). Після цього кров опромінюють лазером у двох режимах: 5 хвилин з частотою 80 Гц і 10 хвилин з частотою 600 Гц, потім знову проводять інтерференційну спектроскопію і реєструють спектрограму (рис. 5.3, б).

Аналіз отриманих спектрограм показує, що після лазерного впливу з'явилися піки в області $330\text{-}355\text{ см}^{-1}$, зникли піки в області $430\text{-}455\text{ см}^{-1}$, змінилася висота і кількість піків в області $456\text{-}500\text{ см}^{-1}$.

Таким чином, можна зробити висновок, що 10-хвилинний режим опромінення з частотою 600 Гц є оптимальним для даного пацієнта [30].

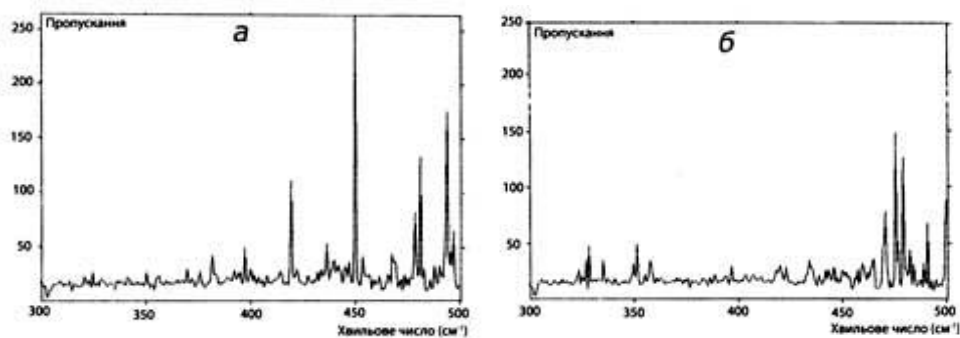


Рисунок 5.3 – Спектрограми сироватки крові до (а) і після (б) лазеротерапії

Дана методика займає менше часу, визначення оптимальної дози проходить перед початком лазерної терапії, оскільки кров опромінюється безпосередньо у пробірці, але вона також інвазивна, до того ж, для забезпечення лабораторної бази необхідні капіталовкладення на суму не менше 18500 грн. [31].

5.2.3. Визначення індивідуального дозового навантаження на основі дослідження лазерної деформованості еритроцитів

При використанні даної методики спочатку впливають лазерним випромінюванням різної потужності на кінці світловода на венозну кров *in vitro* і досліджують зміну деформуючої спроможності еритроцитів шляхом фільтрації еритроцитарної суспензії крізь мікропористі фільтри. Потім визначають втрати лазерного випромінювання при проходженні крізь зморшку шкіри над опромінюваною судиною за допомогою лазерного аналізатора мікроциркуляції крові, і з урахуванням максимального покращення деформуючої спроможності еритроцитів і втрат лазерного випромінювання визначають дозу, необхідну для отримання терапевтичного ефекту. Деформуюча спроможність еритроцитів є інтегральним гемореологічним показником, який змінюється при різноманітних захворювань внутрішніх органів, тобто, може об'єктивно відображати стан реології крові і мікроциркуляції у хворих з різноманітною патологією.

Для наочності даного методу наведемо приклад. Хворому системною червоною вовчанкою III ступеню було призначено над судинне ІЧ опромінення

крові. Була взята кров з кубітальної вени і визначена вихідна деформуюча спроможність еритроцитів, рівна 0,765 умовних одиниць, і деформуюча спроможність еритроцитів після впливу ІЧ лазера потужністю 0,5 - 1, 0 - 1, 5 - 2, 0 - 3, 0 - 4, 0 - 8, 0 мВт на кінці світловода. Були отримані наступні результати (див. таблицю 5.5).

Таблиця 5.5 – Зміна деформуючої спроможності еритроцитів при впливі ІЧ лазера різної потужності

Потужність випромінювання на кінці світловода, мВт	Деформуюча спроможність еритроцитів, в ум.од.
Контроль	0,765
0,5	0,831
1,0	0,862
1,5	0,853
2,0	0,850
3,0	0,842
4,0	0,830
8,0	0,812

Аналізуючи таблицю, видно, що для отримання терапевтичного ефекту (направленого на покращення мікроциркуляції шляхом покращення деформуючої спроможності еритроцитів) є потужність випромінювання на кінці світловода, що дорівнює 1,0 мВт, оскільки цьому значенню відповідає найбільше значення деформуючої спроможності.

Після цього подвійна складка шкіри над опромінюваною судиною розміщується над фотоелементом на лазерному апараті. Оскільки технічно неможливо просвітити одинарну шкірну складку над самою судиною, то на фотоелементі необхідно отримати потужність випромінювання у два рази менше необхідної терапевтичної дози, рівною 1 мВт, тобто 0,5 мВт. Варіюючи потужність випромінювання кінця світловода, отримуємо потужність, що рівна 0,5 мВт, при

цьому потужність на торці складає 5 мВт. Відповідно, щоб до судини дійшло випромінювання потужністю 1 мВт з урахуванням втрат лазерного світла при проходженні складки шкіри над судиною, транскутанне опромінення крові у даного хворого необхідно проводити з потужністю на кінці світловода 5 мВт [32].

Такий метод, безумовно, можна використовувати і при лазеротерапії з довжиною хвилі, яка знаходиться у межах видимого діапазону, крім того, він більш зручний та інформативний, але потребує інвазивного втручання, а лабораторна база коштує більше 19 000 грн. [33]

5.2.4. Обґрунтування оптимальної експозиції лазерного опромінення крові на підставі визначення динаміки показників про- й антиоксидантної системи крові

Дана методика була застосована при визначенні оптимальної дози при ЧЛОК хворих на алергодерматози. Хворі були поділені на 2 групи, у I групі експозиція складала 10 хвилин, у II групі – 20 хвилин. Сеанси проводилися лазерним апаратом з довжиною хвилі 0,65 мкм, потужність випромінювання – 10 мВт. Ефективність визначали на підставі вмісту в еритроцитах малонового альдегіду –МА, вмісту в сироватці крові молекул середньої маси – МСМ, активності церулоплазміну та каталази. Для встановлення показників окисно-відновних процесів під впливом НЛВ забір крові у хворих здійснювався перед початком сеансу ЧЛОК, через 24, 48 та 72 години після процедури опромінення. Отримані результати порівнювали з аналогічними показниками групи контролю. Результати наведено на рисунках 5.4 а, 5.4б, 5.5а, 5.5б.

Як видно з графіків, у трьох випадків з чотирьох показники I-ї групи ближчі до норми, ніж показники другої групи, і ці дані підтверджують повідомлення літератури, що найбільш оптимальною експозицією лазерного опромінення крові є її тривалість впродовж 10 хвилин [34].

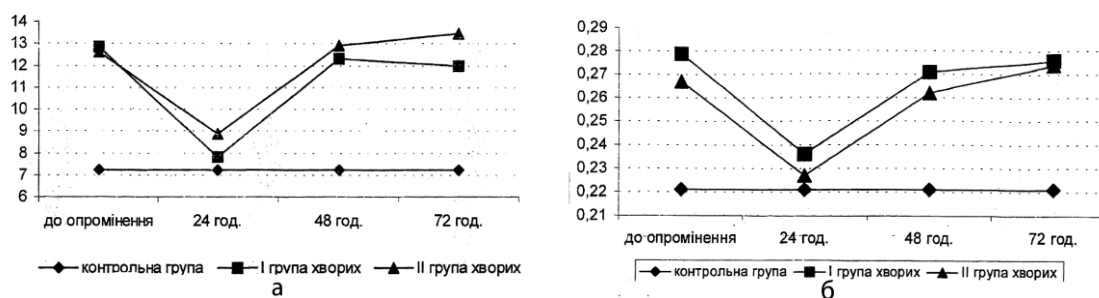


Рисунок 5.4 – Вплив ЧЛОК на показники крові: а – динаміка вмісту малонового альдегіду (в мкм\л) в еритроцитах крові, б – динаміка вмісту молекул середньої маси (в о.о.г\л) в сироватці крові

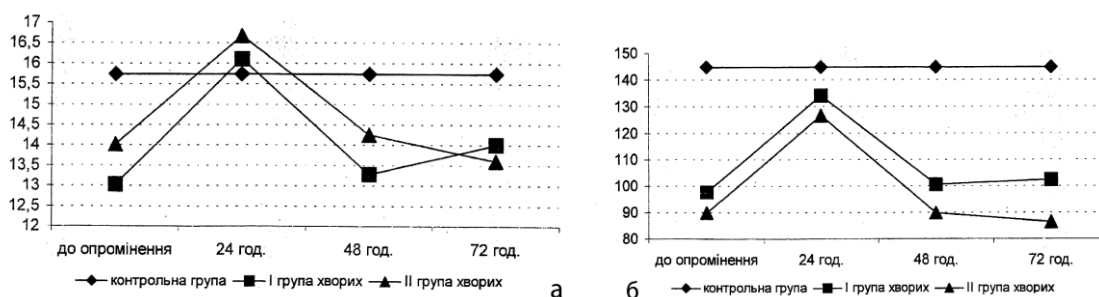


Рисунок 5.5 - Вплив ЧЛОК на показники крові: а – динаміка активності каталази (мКат\л), б – динаміка вмісту церулоплазміну (в мг\л) в сироватці крові

Одним з основних недоліків вищеописаної методики є її інвизивність, до того ж, вона дає змогу визначити оптимальний час опромінення хворих на алергодерматози. Таким чином можна отримати результат і для більш широкого кола захворювань, але це будуть лише рекомендаційні норми, а прослідкувати зміни безпосередньо під час опромінення і вчасно відкоригувати параметри ЧЛОК неможливо. Вартість реактивів для проведення такого дослідження складає від 150 грн. [35, 36]

5.2.5. Методика визначення оптимальної дози на основі вимірювання індексу заломлення плазми крові

Ще одна методика визначення оптимальної дози лазерного опромінення полягає в аналізі вимірювання індексу заломлення (ІЗ) плазми крові (визначається за допомогою внутрішньорезонаторної лазерної рефрактометрії). Згідно цієї методики індекс заломлення змінюється в залежності від тяжкості захворювання, наявності специфічних ускладнень і непроведення лазерної терапії. Динамічне визначення ІЗ дозволяє прогнозувати протікання захворювання, тобто чим вищим є рівень ІЗ, тим кращим є прогноз захворювання. І навпаки, при низьких значеннях ІЗ зростає можливість появи специфічних ускладнень, що потребує призначення додаткових курсів опромінення або збільшення тривалості і кількості сеансів. На рисунку 5.6 проілюстровано динаміку зміни індексу заломлення плазми крові до і після лікування дифтерії методом лазеротерапії.

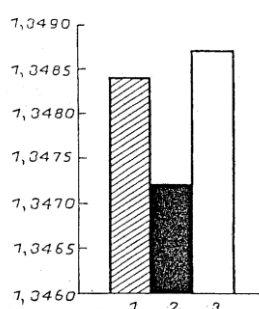


Рисунок 5.6 – Зміна ІЗ плазми крові до - і після лазеротерапії: 1 – до лікування, 2 – після сеансу лазеротерапії, 3 – через 24 години після сеансу

Визначення ІЗ у динаміці захворювання дозволяє визначити оптимальну дозу лазерного опромінення, при цьому курс лазеротерапії повинен проводитися до тих пір, поки показник заломлення не почне збільшуватися [37].

Методика є досить інформативною, але вона потребує інвазивного втручання, а результат можна отримати лише після закінчення сеансу лазеротерапії. Обладнання, необхідне для застосування цього методу коштує від 10000 грн [38].

5.2.6. Визначення індивідуальної дози шляхом контролю функціональних показників стану пацієнта

Розроблено методику визначення оптимальної дози під час черезшкірного лазерного опромінення крові за умови подачі імпульсу синхронно систолічному викиду крові на фоні контролю функціональних показників. Контролюється артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла хворого. При зміні даних показників порівняно з початковими система автоматично вимикає опромінювання блокувальною системою. До конструктивної схеми входять: лазер «Лита», електрокардіограф, термометр, персональний комп'ютер, лазерний комплекс «Плазма». Використання такого методу дозволяє зменшити час лікування на 20-25% [39].

Вищеописана методика є простою, неінвазивною, досить інформативною. Але зміна фізіологічних параметрів, зареєстрована таким чином, може бути викликана не лазерним опроміненням, а, наприклад, стресом, спекою, прийомом судинорозширюючих ліків тощо. Вартість всіх складових даної системи складе більше 15000 грн [40].

Таким чином, провівши аналіз основних методів визначення оптимальної дози опромінення, можна зробити наступні висновки:

1. Більшість методик потребує інвазивного втручання, що підвищує ризик інфікування і ускладнює процес визначення оптимальної дози;
2. Такі методи, як визначення резерву зв'язування альбуміну і індексу токсичності, динаміки показників про- й антиоксидантної системи крові, дають можливість визначити оптимальну дозу опромінення лише після проведення процедури лазеротерапії, а таким чином неможливо вчасно зреагувати на небажані зміни в організмі пацієнта;
3. Обладнання для методик, які дозволяють провести необхідні аналізи до початку опромінення, коштує від 18000 грн. і потребує спеціально навченого персоналу (див. Додаток А).

5.3. Спосіб визначення оптимальної дози оптичного опромінювання на основі моніторингу оксигенації крові і частоти пульсу

Проводити моніторинг стану пацієнта під час лазерного опромінення крові (внутрішньовенного, екстракорпорального або транскутанного) можна з допомогою приладу для вимірювання оксигенації крові і частоти пульсу – пульсоксиметру, персонального комп'ютера і системи зворотного зв'язку.

Пульсоксиметр визначає ступінь насичення артеріальної крові киснем як сатурацію (SpO_2), де величина SpO_2 визначається концентрацією HbO_2 з урахуванням впливу долі гемоглобіну $[Hb]$, метгемоглобіну $[MetHb]$ і карбоксигемоглобіну $[HbCO]$ у крові.

$$SpO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb] + [MetHb] + [HbCO]} \cdot 100\% \quad (5.11)$$

Карбоксигемоглобін утворюється внаслідок оборотного поєднання монооксиду вуглеводу з іонами заліза, він не може переносити кисень [41, 42]. Зазвичай до збільшення процентного вмісту $HbCO$ в крові призводить паління (у курців вміст $HbCO$ може складати 9-10%), вихлопи, пожежі [43]. У випадках гострого впливу карбоксигемоглобіну на рівні 10-30% з'являється головний біль, нудота, запаморочення, біль у грудині. При 30-50% відмічаються сильні головні болі, слабкість, тахікардія, на рівні більше 50% - кома і смерть.

Метгемоглобін утворюється, коли двовалентне залізо окислюється до тривалентного. Причинами надмірного вмісту $MetHb$ можуть бути токсини, хімікати (аніліни, нітротолуоли тощо), лікувальні препарати – саліцилат, катехоламіни, пірацетам та інші. Метгемоглобін не в стані з'єднуватися з киснем, що у результаті призводить до зменшення переносників кисню в крові. Рівні метгемоглобіну більше 10-15% викликають розвиток псевдоціанозу. Метгемоглобенія викликає головний біль, диспное при рівні більше 30% і може закінчитися фатально, особливо при рівні більше 70%. Більшість випадків метгемоглобенії пов'язані з прийомом лікарських засобів або хімічних сполук, які містять нітро- і аміногрупи кисень [41, 42].

За нормальних умов газообміну концентрація MetHb і HbCO у крові складає малу величину (0,2 – 0,6 і 0 – 0,8% відповідно), через це впливом цих компонент можна знехтувати. Таким чином, на практиці величина SpO_2 з формули (5.11) визначається за наступним співвідношенням [44]:

$$SpO_2 = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} \cdot 100\% \quad (5.12)$$

Суть методу полягає у наступному:

1. Обираємо ділянку тіла людини (зазвичай, на руці), яку готуємо до процедури опромінення;
2. За допомогою пульсоксиметру протягом 5 хвилин визначаємо значення SpO_2 і частоти пульсу до початку проведення процедури, дані про середнє значення оксигенації та характер кривої з її змінами записуються у пам'ять;
3. Вмикаємо пристрій лазерного опромінення крові.
4. На моніторі спостерігаємо зміну значень SpO_2 і частоти пульсу, ці дані також надходять до комп'ютера за допомогою системи керування зворотнім зв'язком. Програмне забезпечення, встановлене на комп'ютері, виконує регулювання параметрів опромінення – середньої потужності випромінювання і часу дії [45].

Аналізується середній відсоток оксигенації шляхом порівняння поточного і попередніх значень. Через деякий час значення SpO_2 вирівнюється на позначці, що дорівнює середньому значенню, розрахованому до опромінення, тобто, зміна оксигенації представлятиме собою пряму лінію (можливі короткотривалі стрибки вгору або вниз в межах одного відсотку). Цьому вирівнюванню зазвичай передують різкий стрибок вгору або вниз (приблизно за сто секунд до початку стабілізації). Частота серцевих скорочень може змінюватися в межах не більше 30 уд./хв.

5. Система автоматично зупиняє опромінювання, якщо за 60 секунд крива оксигенації не змінила свого значення або протягом 10 секунд частота пульсу різко змінилася більше, ніж на 30 уд./хв. (що свідчить про початок небажаного впливу лазерного опромінювання) (рис.5.7).

6. Фіксуємо час вимикання опромінювача, знаходимо значення площі опромінення з таблиць 5.1. – 5.3., підставляємо його у формулу (5.1) і розраховуємо оптимальну щільність дози лазерного впливу. Якщо час дії не перевищує 10 хвилин, а площа опроміненої ділянки дорівнює 1cm^2 , можна користуватися таблицею 5.4.

Таким чином для покращення терапевтичного ефекту та визначення оптимальної щільності дози опромінювання проводиться моніторинг кількісних характеристик вмісту кисню і показників частоти пульсу під час опромінювання, що дає можливість знайти індивідуальний підхід до кожного пацієнта в залежності від його фізіологічних характеристик [46]. Блок – схему даного методу наведено на рисунку 5.8.

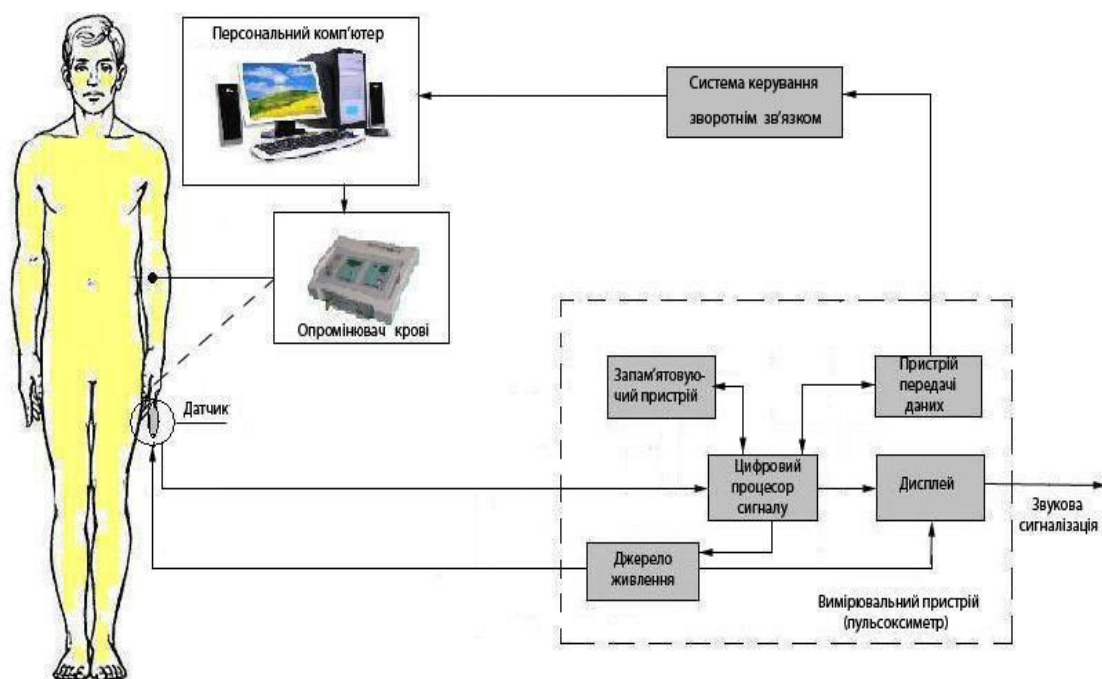


Рисунок 5.7 – Методика визначення оптимальної щільності дози лазерного опромінювання крові на основі аналізу зміни оксигенації крові і частоти пульсу

Така методика є неінвазивною, дозволяє проводити моніторинг зміни показників оксигенації крові і частоти пульсу безпосередньо під час опромінення і у випадку досягнення максимального ефекту швидко припинити опромінення, зменшивши час лікування і уникнувши зайвого лазерного впливу.

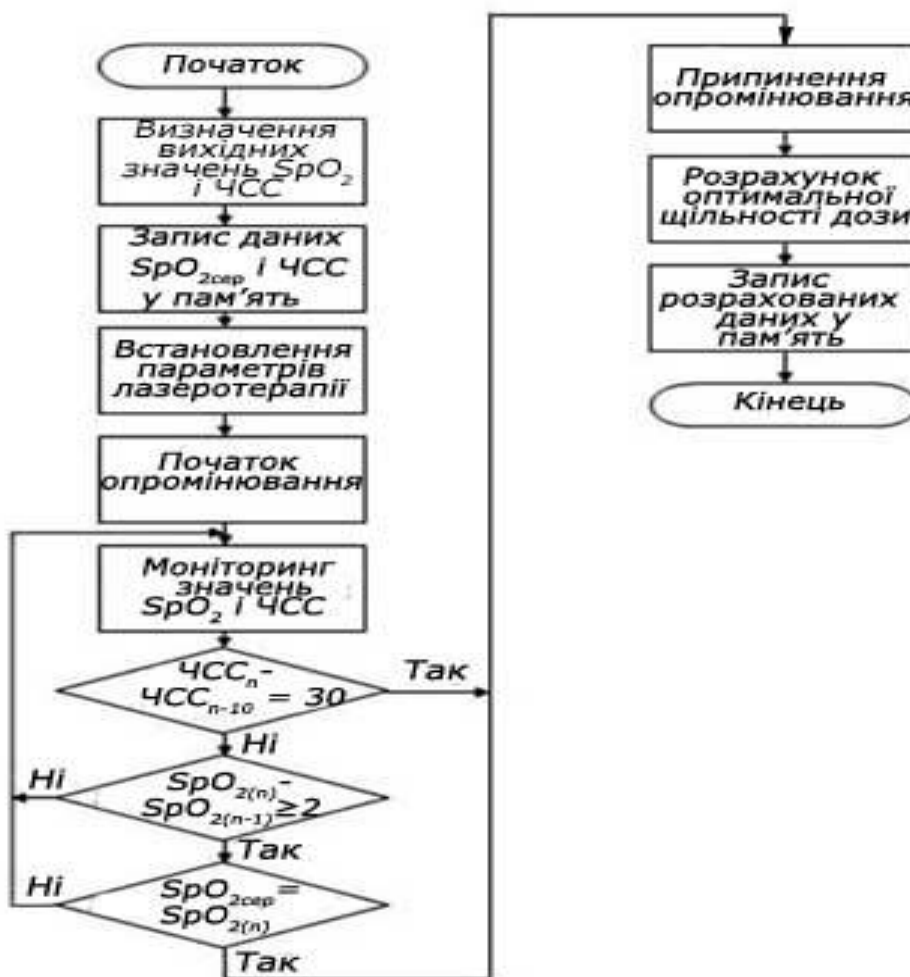


Рисунок 5.8 – Блок-схема алгоритму методики дозиметрії

Для використання такої методики необхідні капіталовкладення на суму від 10000 грн. [47], що є значно дешевше, ніж вартість обладнання для вищеописаних методів.

Опробування даної методики проводили з допомогою пульсоксиметру «ЮТАСОКСИ-200» (рис. 5.9) і гелій – неоновий лазер ЛГН-208А.



Рисунок 5.9 – Загальний вигляд пульсоксиметру «ЮТАСОКСИ-200»

Метод пульсоксиметрії базується на законі Ламберта-Бера. Так, два світлодіоди випромінюють хвилі червоного (660нм) й інфрачервоного (940 нм) спектра, які по-черзі спалахують. Між спалахами існує пауза для компенсації зовнішнього випромінювання. Випромінювання, що пройшло крізь тканини, подається на фотодетектор, а мікропроцесор проводить аналіз змін абсорбції випромінювання протягом артеріального кровотоку (пульсуючого), ігноруючи при цьому сигнал під час відсутності пульсації (венозний кровоток). Насичення киснем артеріальної крові обчислюється по різниці абсорбції випромінювання [6]. Датчик пульсоксиметру встановлюємо на пальці руки (рис.5.10).



Рисунок 5.10 – Розміщення датчика пульсоксиметру

Технічні характеристики пульсоксиметру «ЮТАСОКСИ-200» наведено у табл. 5.6 [48].

Таблиця 5.6 – Технічні характеристики пульсоксиметру «ЮТАСОКСИ-200»

Живлення приладу	220±10% В, 50 Гц, Вбудований акумулятор Бортова мережа автомобіля
Час неперервної роботи приладу	Не менше 5 годин при зарядженому акумуляторі
Потужність	Не більше 10 Вт
Маса приладу	1,2 кг
Габаритні розміри	148*68*190 мм
Цифрова індикація показань	SpO ₂ , ЧСС,
Шкальна індикація	Пульсова хвиля, звуковий супровід

Електричну схему лазера гелій-неонового ЛГН-208А атомарного одномодового з неперервним режимом роботи наведено на рисунку 5.11.

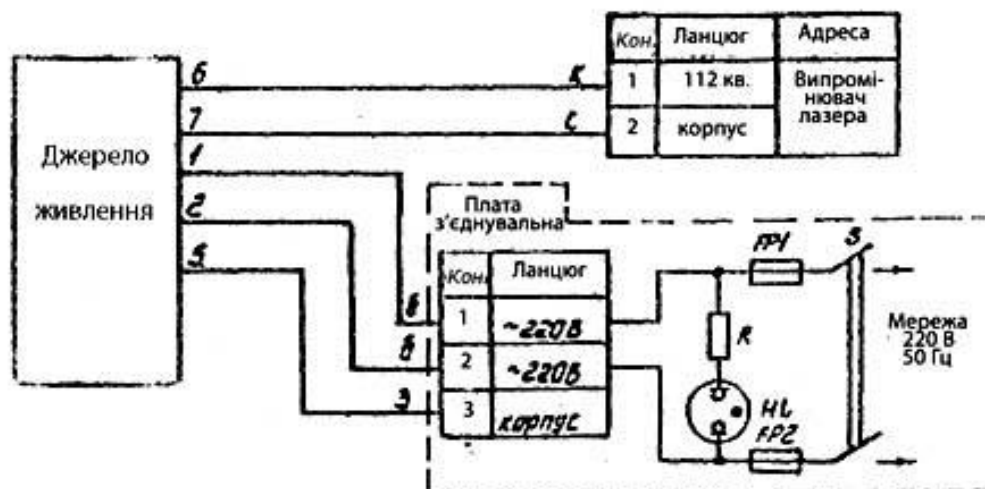


Рисунок 5.11 – Схема електрична лазера ЛГН – 208А: FP1, FP2 – вставки плавкі 0,5 А; HL – індикатор; R – резистор 0,3 Вт; 220 кОм±10%; 3 – вимикач 220 В

Технічні характеристики лазера ЛГН-208А наведено у таблиці 5.7 [49] .

Таблиця 5.7 – Технічні характеристики лазера ЛГН – 208А

Довжина хвилі, мкм	0,6328
Потужність лазерного випромінювання, Вт	$2 \cdot 10^{-3}$
Умовне відхилення площини поляризації випромінювання від мітки на торці випромінювача, град.	-
Модовий склад випромінювання	одномодовий
Відносна нестабільність потужності лазерного випромінювання за 8 годин роботи, %	5
Розходження лазерного випромінювання, мрад	1,85
Діаметр світлової плями на відстані 10мм, см	0,15 – 0,2

При опромінюванні крові у жінки 50 років отримали наступний графік зміни оксигенації (рис. 5.12) і частоти пульсу (рис. 5.13)

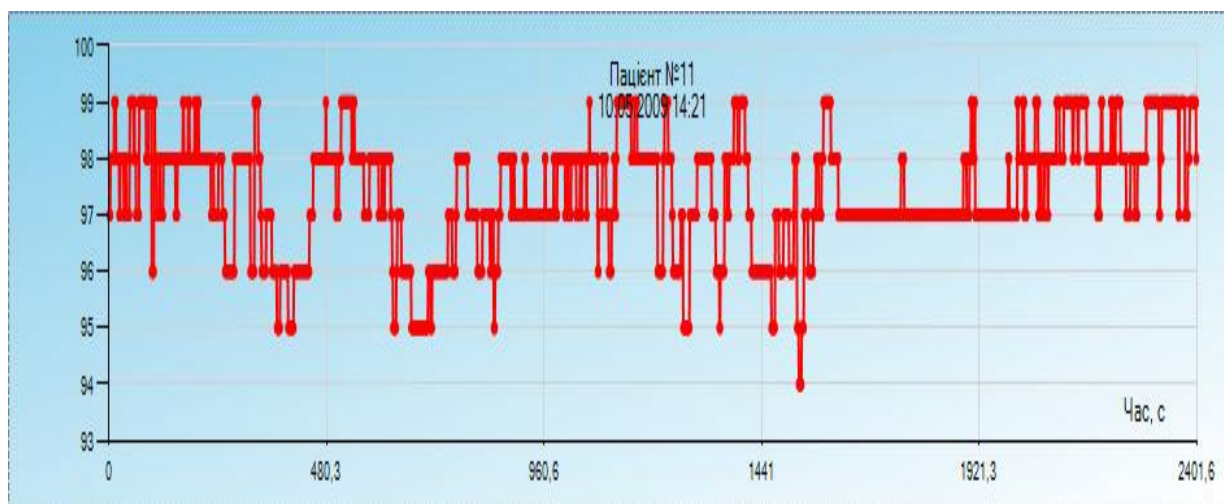


Рисунок 5.12 – Зміна оксигенації крові при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ж., 50 років

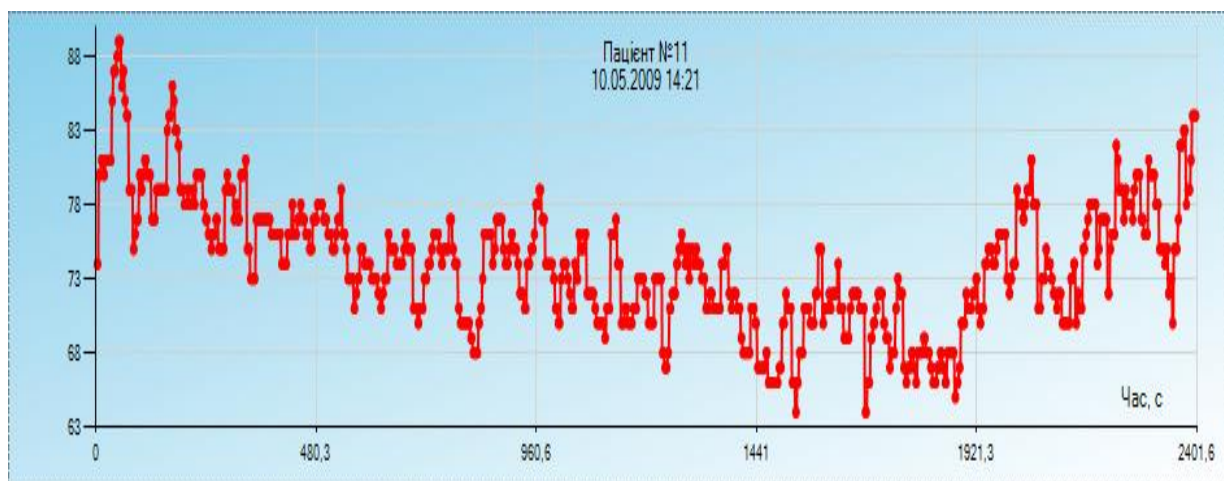


Рисунок 5.13 – Зміна частоти пульсу при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ж., 50 років

Аналізуючи графіки, бачимо, що середнє значення оксигенації до початку опромінювання становило 97%. Коли на 300 секунд ввімкнули лазер, оксигенація різко знизилася з 98% до 96%, а потім почала поступово збільшуватися. Добре видно різкий стрибок на 1527" до 94%, після чого SpO_2 почало підвищуватися, і на 1578" вже дорівнювало 99%. Через 16 секунд оксигенація впала до 98%, і ще через 14 – до 97%, таке значення трималося протягом майже 150 секунд, після чого на декілька секунд стрибнуло до 98%. Таким чином, зміни припинилися приблизно на 1650".

З графіку ЧСС бачимо поступове зниження цього показника після початку опромінення, але різких стрибків більше 30 уд./хв. протягом 10 секунд не зафіксовано. Максимальне значення ЧСС – 89 уд./хв., мінімальне – 64 уд./хв.

Для того, щоб розрахувати оптимальну щільність дози, скористаємося формулою (5.1): діаметр світлової плями дорівнює 2 см, і, оскільки лазер неперервної дії, з таблиці 5.2 знаходимо значення площі опромінення S . Підставляємо необхідні значення у формулу, отримуємо:

$$D = 2 \cdot 10^{-3} \cdot \frac{1650}{0,1} = 33 (\text{Дж} / \text{см}^2) \quad (5.13)$$

Отже, для даної пацієнтки оптимальною є щільність дози 1,1 Дж/см².

У другого пацієнта – чоловіка 31 рік – після початку опромінювання оксигенація спочатку знижується на 307" з 97% до 96%, потім зростає до 99%. Наступний подібний стрибок спостерігаємо після 984", коли SpO₂ почало поступово знижуватися з 99% - на 1042" оксигенація сягнула 96%, на проміжку до 1102" – змінювалась в межах 96% - 97%, а після 1102" почала зростати до 98%. З 1120" до 1327" насичення крові киснем було рівне 98%, і після цього – зросло до 99%. Після 22 хвилини дослідження, графік зміни оксигенації подібний до відрізка 0 - 300" (рис. 5.14).

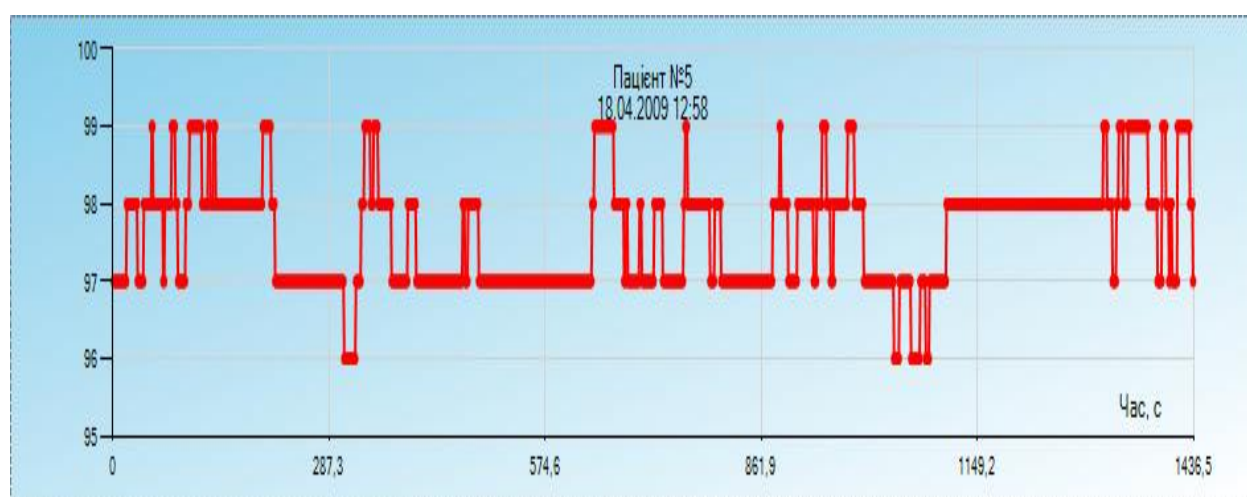


Рисунок 5.14 – Зміна оксигенації крові при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ч., 31 рік

Максимальне значення частоти пульсу під час всього дослідження складало 80 уд./хв., середнє – 67 уд./хв., і мінімальне - 59 уд./хв. (рис.5.15).

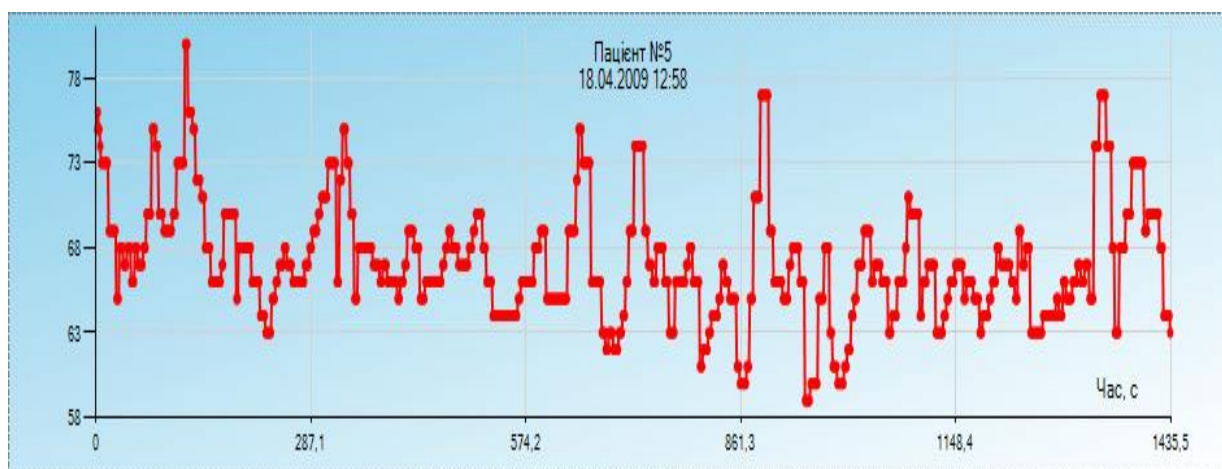


Рисунок 5.15 – Зміна частоти пульсу при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ч., 31 рік

Оскільки різких змін на графіку зміни ЧСС не виявлено, робимо висновок, що оптимальна доза була досягнута на 1120 секунд. Підставивши відповідні значення у формулу (5.1), отримаємо оптимальну щільність дози:

$$D = 2 \cdot 10^{-3} \cdot \frac{1120}{0,1} = 22,4 (\text{Дж} / \text{см}^2) \quad (5.14)$$

У третьої жінки 22 років оксигенація впала на 317" з 99% до 96%, а на 339" – зросла до 98%. Протягом подальшого опромінювання значення насичення крові киснем змінювалось в межах 97% - 99%. На 966" бачимо різке зниження з 98% до 95%, на 979" – зростання до позначки 99%. До 1012" включно оксигенація стрибкоподібно змінювалась між 97% і 98%, після чого стабілізувалась на 98% (рис. 5.16).

З рисунку 5.17 – зміни ЧСС бачимо, що максимальне значення частоти пульсу дорівнює 85 уд./хв., середнє – 65 уд./хв., і мінімальне – 56 уд./хв.

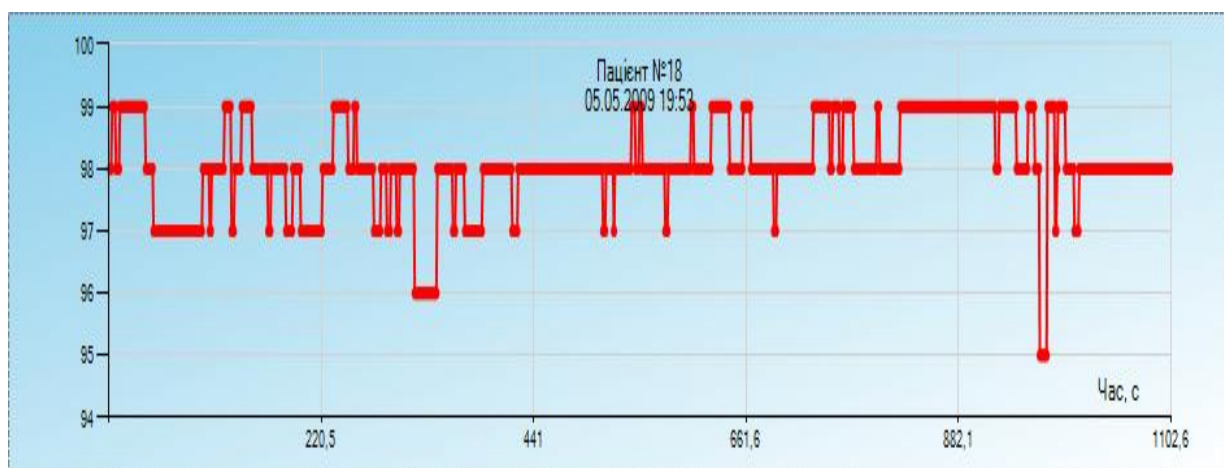


Рисунок 5.16 – Зміна оксигенації крові при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ж., 22 роки

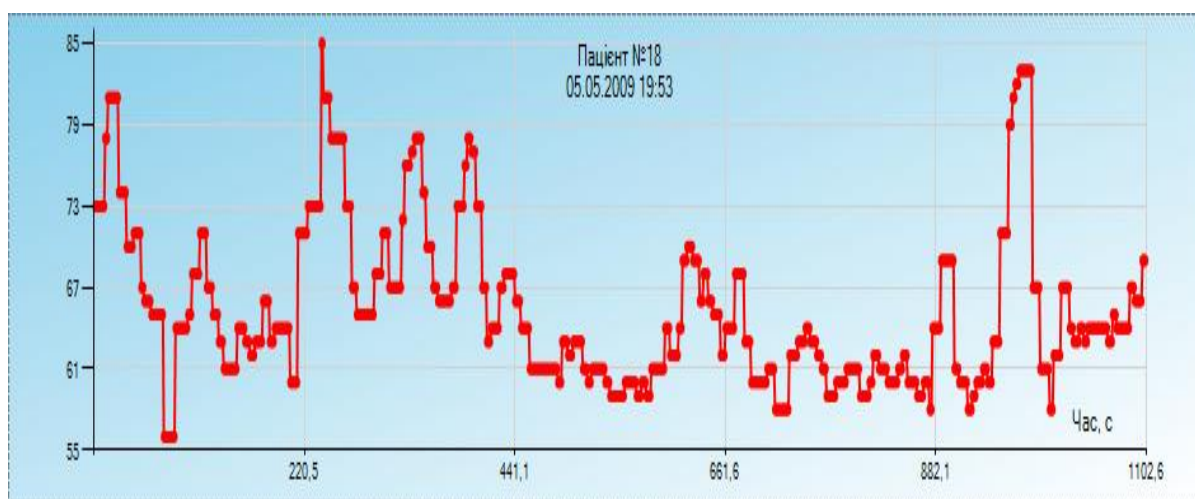


Рисунок 5.17 – Зміна частоти пульсу при опромінюванні лазером ЛГН-208А, ж., 22 роки

Також видно значний стрибок з 60 уд./хв. до 81 уд./хв. у проміжку між 205 і 246 секундами. Але оскільки він не перевищує позначки 30 уд./хв., до того ж, триває 40 секунд, це не є приводом для зупинки опромінювання.

Для розрахунку оптимальної щільності дози підставимо значення $T=1012$ у формулу (5.1) і отримаємо оптимальну щільність дози для даного пацієнта:

$$D = 2 \cdot 10^{-3} \cdot \frac{1012}{0,1} = 20,24 (\text{Дж} / \text{см}^2) \quad (5.15)$$

Висновки до розділу 5:

1. Введено поняття щільності дози опромінення – як енергії випромінювання, розподіленої по площі поверхні дії (вимірюється у Дж/см²). Щільність дози оптимізується варіацією одного з трьох параметрів: потужності випромінювання, часу і площі дії.

2. Встановлено, що визначення індивідуальної щільності дози лазерного випромінювання під час терапевтичних процедур є важливою складовою даної терапії, оскільки виключає можливість передозування і виникнення внаслідок цього небажаних ефектів.

3. Класифіковано основні методики визначення оптимальної щільності дози опромінення. Встановлено, що основними недоліками є їх інвизивність, довготривалість, необхідність застосування складної лабораторної бази високої вартості, неможливість моніторингу стану пацієнта безпосередньо під час сеансу лазеротерапії, і, відповідно, вчасного корегування параметрів випромінювання.

4. Розроблено методику дозиметрії лазерної терапії за допомогою пульсоксиметру «ЮТАСОКСИ-200», системи біологічно-зворотного зв'язку і програмного забезпечення, яке дозволяє регулювати щільність дози опромінення. Встановлено, що по динаміці зміни оксигенації крові і частоти пульсу можна визначити оптимальну щільність дози. Наведено приклади застосування даної методики на трьох пацієнтах.

5. Варто зауважити, що отримані таким чином оптимальні щільності дози для кожного пацієнта в залежності від його фізіологічних характеристик і індивідуального впливу оптичного випромінювання на кров можна досягти більшою потужністю опромінювання і меншим часом дії.

6. МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА КРОВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ШКІРИ

Оптичні характеристики шкіри залежать від багатьох факторів. Для коректної побудови моделі шкіри і опису її оптичних властивостей необхідно розглянути особливості будови шкіри (рис.6.1).

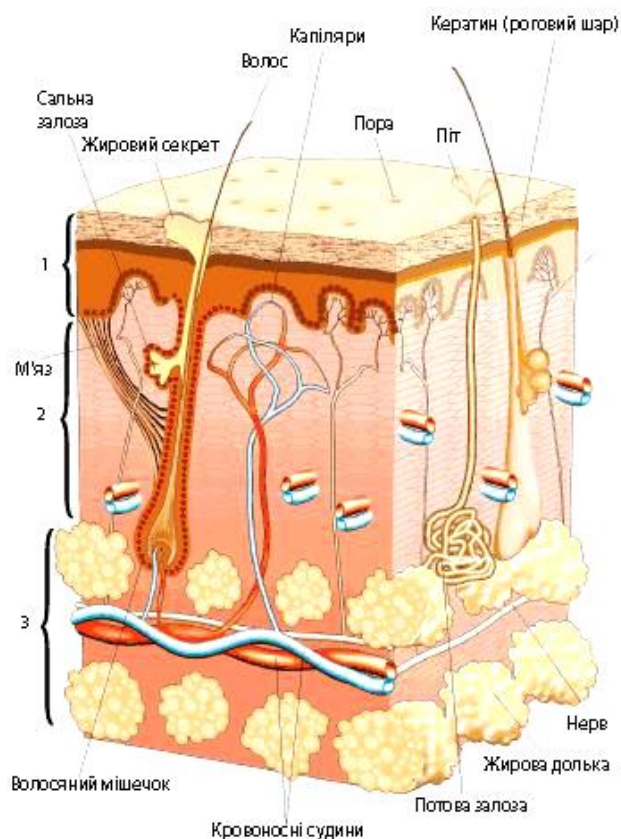


Рисунок 6.1 – Біологічна будова шкіри людини: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – підшкірна жирова клітковина

Товщина шкірного покриву залежить від частині тіла, змінюючись від 1 до 4 мм. У шкірі виділяють три частини: епідерміс – являє собою багатошаровий епітелій, зовнішній шар якого – роговий шар – постійно злущується. Товщина епідермісу різна – від 0,02 – 0,05 мм на шиї і обличчі до 0,5 – 2,4 мм на долонях і підшвах. Нижній шар епідермісу – базальний, лежить на базальній мембрані, розділяючи епідерміс і дерму. У базальному шарі знаходяться клітини – меланоцити, які утворюють пігмент меланін (рис.6.2). Незалежно від типу раси у

шкірі кожної людини знаходиться однакова кількість меланоцитів, але кількість меланіну, яку вони виробляють, різна. Функція меланіну – захист шкіри від шкідливого впливу сонячних променів: чим темніша шкіра, тим краще вона захищена від сонячного опіку.

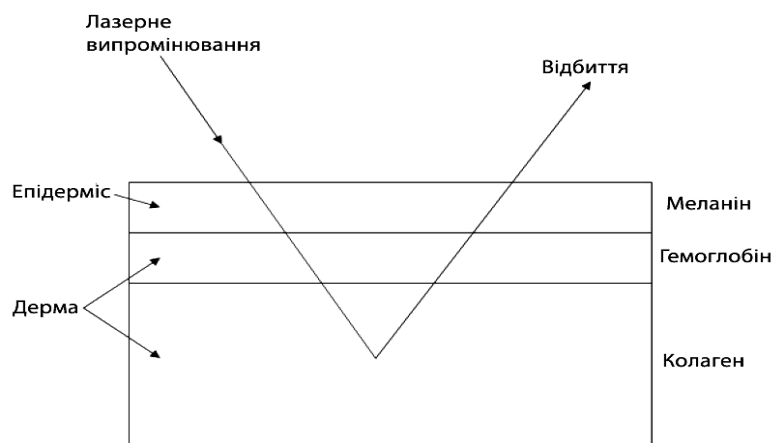


Рисунок 6.2 – Розташування меланіну у шкірі (спрощена тришарова модель шкіри)

Істинна або внутрішня шкіра – дерма – складається з багатої на волокна і відносно бідної клітинами сполучної тканини, яка є опорою для придатків шкіри (волосся, нігтів, потових і сальних залоз), судин і нервів. Волосся і протоки від залоз проходить крізь епідерміс до поверхні шкіри. Товщина дерми варіюється від 0,5 мм до 5 мм. На передпліччі вона не перевищує 1 мм (у жінок) і 1,5 мм (у чоловіків), а в деяких місцях досягає 2,5 мм (шкіра спини у чоловіків). У дермі виділяють два шари: прилеглий до епідермісу сосочковий і сітчастий (ретикулярний). У сосочковому шарі містяться різні волокна, які надають шкірі пружності, а також багаточисельні кровоносні і лімфатичні судини, нервові сплетення і кінчики нервових волокон. Сітчастий шар розміщується під сосочковим шаром. У ньому залягають потові і сальні залози, волосяні сумки. Волокнисті структури дерми складаються з колагенових, еластичних і ретикулярних волокон. Проміжки між волокнами, придатками шкіри й іншими структурними утвореннями займає так звана речовина – аморфна субстанція.

Підшкірна жирова клітковина (гіподерма) складається з рихлої мережі колагенових, еластичних і ретикулярних волокон, у петлях яких розміщені жирові дольки – скупчення великих жирових клітин. Підшкірний шар пронизаний мережею нервів і кровоносних судин, які підтримують і підживлюють дерму і епідерміс. Товщина цього шару різна і залежить від способу життя людини, харчування, обміну речовин [23].

Розглянемо тепер глибину проникнення оптичного випромінювання в шкіру в залежності від довжини хвилі (рис. 6.3). При ЧЛОК приблизно 50% енергії відіб'ється від поверхні шкіри. Коефіцієнт відбиття оптичного випромінювання досягає 43-55% і залежить від різних причин: охолодження ділянки впливу підвищує значення коефіцієнта відбиття на 10-15%, у жінок він на 5-7% вище, ніж у чоловіків; у пацієнтів старших 60 років він нижче, ніж у молодих. Збільшення кута падіння променя веде до збільшення коефіцієнта відбиття у багато разів.

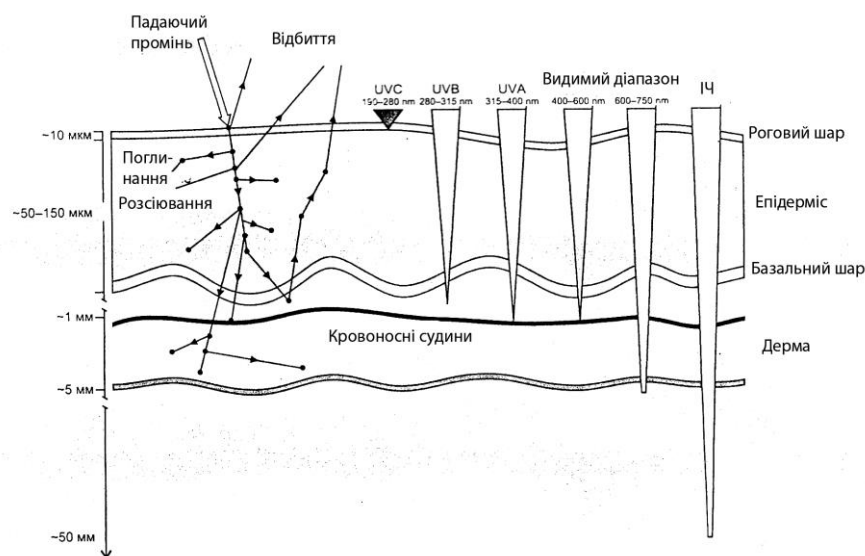


Рисунок 6.3 - Глибина проникнення у шкіру випромінювання різних спектральних діапазонів

Експериментальними дослідженнями встановлено, що проникна спроможність випромінювання від ультрафіолетового до оранжевого діапазону поступово збільшується від 20 мкм до 2.5 мм з різким збільшенням глибини проникнення у червоному діапазоні (до 20-30 мм), з піком проникаючої спроможності у ближньому

інфрачервоному (при $\lambda=0.95$ мкм – до 50 мм) і різким зниженням до долі міліметра далі [50]. Максимум пропускання шкірою електромагнітного випромінювання знаходиться в діапазоні довжин хвиль від 0.8 до 1.2 мкм [12].

На рис. 6.4 представлено порівняння глибини проникнення випромінювання лазерів, які найчастіше застосовуються в медицині [11].

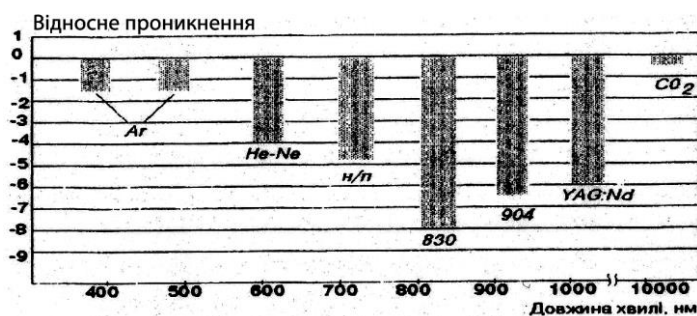


Рисунок 6.4 – Залежність проникнення лазерного випромінювання від довжини хвилі

Від кількості меланіну залежить колір шкіри і її чутливість до впливу світла. Чим більше меланіну, тим темнішою є шкіра, і тим коефіцієнт відбиття нижчий. Так, для пігментованих ділянок він нижчий на 6-8%.

У людей, які живуть у теплих країнах, меланіну у шкірі виробляється дуже багато, тому шкіра у них смаглява; навпаки, у людей, які проживають на півночі, меланіну мало, тому їх шкіра світліша. Колір і чутливість до світлового впливу визначають тип шкіри людини.

Згідно класифікації Томаса Фіцпатріака з гарвардської медичної школи, розрізняють 6 типів:

Тип I: Східноєвропейський. Дуже світла шкіра, мало меланіну, світле волосся, блакитні або зелені очі. Ніколи не засмагає, завжди обгорає.

Тип II: Скандинавський. Шкіра світла, волосся від світло-рудого до світло-русявого, зелені або карі очі. Рідко засмагає, зазвичай обгорає.

Тип III: Середземноморський. Шкіра не біла, але і не смаглява, волосся каштанове, очі карі. Часто засмагає, інколи обгорає.

Tun IV: Азіатський. Більш сильна пігментація, добре сприйняття сонячного опромінення. Шкіра смаглява, волосся чорне, очі чорні.

Tun V: Небілий. Світло-чорний колір шкіри, чорне волосся, чорні очі. Ніколи не обгорає.

Tun VI: Чорний. Дуже темний колір шкіри, чорне волосся, чорні очі. Ніколи не обгорає [23].

Також для роботи з лазерами і іншими приладами, пов'язаними з опромінюванням шкіри, використовують й іншу шкалу, автором якої є Гарольд Ф.Лансер, доктор медицини. У цій шкалі враховується не тільки колір шкіри, але й етнічна приналежність далеких родичів пацієнтів. Було виявлено, що при проведенні лазерного омолодження поверхні шкіри визначення етнічного фототипу шкіри родичів по шкалі Лансера може уникнути ускладнень у вигляді небажаних рубців і пігментних плям [51].

Так, у африканців меланоцити мають великі розміри, тому продукують більше меланіну, що робить шкіру темнішою. В той самий час, дерміс африканців може бути надчутливим (реактивним), що може призвести до утворення келоїдів. Вчені помітили, що у шкірі багатьох африканців волоссяні мішечки погано постачаються кров'ю, в той час як лімфи достатньо. Це явище спостерігається у представників інших рас тільки при змінах гормонального статусу організму.

Азіати мають більше каротину, ніж європейці. Каротин міститься у печінці і перетворюється у вітамін А під дією сонячного світла. Також азіати мають пігмент рутин, багатий на жири, виражений у формі холестерину. Цей тип жиру необхідний для забезпечення рухливості клітин. Він є у представників всіх рас, однак домінує в азіатської раси [23].

У європейців, як правило, дуже невеликі меланоцити, але їх активність дуже змінюється, завдяки чому утворюються родинки і ластовиння. Однак у деяких європейських народів є тенденція до дуже хорошого постачання організму кров'ю, внаслідок чого шкіра може мати рожевий відтінок, через що може біти відсутнім пігмент, поглинаючий тепло. Проникнення світла глибоко у шкіру збільшує кровопостачання, необхідне для стабілізації температури тіла. Існують також різкі

відмінності шкірних систем у чоловіків (у яких епідерміс товстіший) і жінок, головним чином через дію полових гормонів [51].

На колір шкіри також впливають такі фактори, як кров в кровоносних судинах шкіри і природний жовтуватий відтінок тканини шкіри. Стан кровоносних судин у шкірі може сильно змінювати колір шкіри. Так, людина бліднішає від переляку, коли малі судини закриваються, червоніє від гніву, коли збільшується приток крові, і синіє від холоду, коли велика частина кисню в крові відходить до тканин по мірі того, як приток крові уповільнюється.

Постачання шкіри кров'ю у нормі виконується наступним чином. Всі вени в організмі людини локалізуються або поверхово, у підшкірній клітковині близько до епідермісу або у глибині анатомічних областей по ходу артерій, які зазвичай супроводжуються парами вен на межі дерми. Поверхові вени утворюють венозні сплетіння, які у нормі містять основну частину об'єму крові, яка розміщена у шкірі. Для визначення спектру дії оксигемоглобіну необхідно враховувати всі вищеперераховані фактори [23].

Розрахунок спектрів дії проводили по оптичній моделі Кубелки-Мунка для світлої шкіри. Результати моделювання демонструють суттєву різницю у спектрах поглинання компонентів крові *in vitro* і спектрах дії у шкірних покриттях кровоносних судин *in vivo*. На рис 6.5 наведені типові спектри поглинання Hb і HbO₂ (а), а також розрахункові спектри дії цих же компонент крові на глибині 2 мм (б) у шкірній тканині.

Розрахункові дані показують, що ефективне поглинання оксигемоглобіну зміщується у довгохвильову спектральну область з максимумом на довжині хвилі $\lambda=585$ нм (рис 6.5, б) і стає вузьким ($\Delta\lambda=25-30$ нм) у порівнянні з вихідною полосою поглинання *in vitro* (рис. 6.5, а). Отже, у видимому спектральному діапазоні найбільш ефективно взаємодіяти на оксигемоглобін у шкірних кровоносних судинах випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda=585$ нм.

Спектр дії HbO₂, розрахований для червоної і ІЧ області, характеризується широкою смугою – від 600 нм до 1200 нм. Ця полоса має пологі форму з максимумом на довжині хвилі $\lambda\approx 960$ нм і відіграє домінуючу роль у поглинанні

лазерного випромінювання оксигемоглобіном у кровоносних судинах, розміщених на суттєвій глибині.

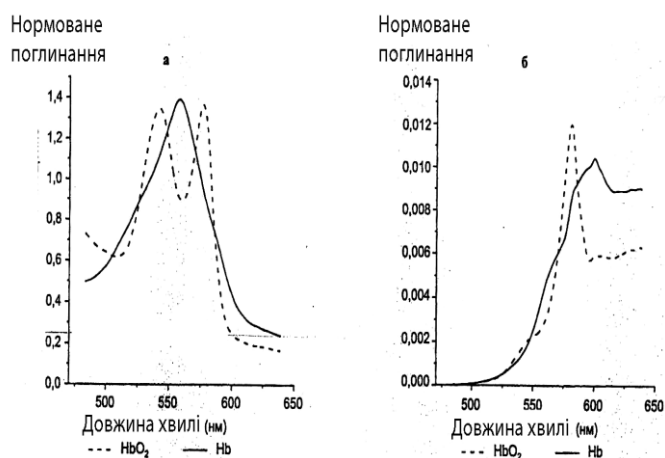


Рисунок 6.5 – Типові спектри поглинання *in vitro* (а) і розрахункові спектри дії (б) гемоглобіну і оксигемоглобіну на глибині 2 мм від поверхні шкіри

На рис. 6.6 наведено залежність ефективності поглинання лазерного випромінювання оксигемоглобіном для довжин хвиль $\lambda \approx 585$ нм і $\lambda \approx 960$ нм від глибини проникнення у шкіру.

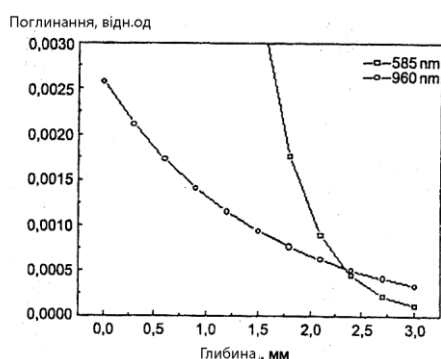


Рисунок 6.6 – Ефективність поглинання лазерного випромінювання оксигемоглобіном у максимумах полос поглинання (585 і 960 нм) на різній глибині шкіри

Як видно з рисунку 6.6, ефективність поглинання оксигемоглобіну на довжині хвилі 585 нм залишається вищою в порівнянні з $\lambda = 960$ нм до глибини 2 мм. На

глибині порядку 2.5 мм випромінювання лазера на обох довжинах хвиль поглинається оксигемоглобіном з однаковою ефективністю. При дії на більш глибоко розташовані судини, ефективніше використовувати випромінювання лазерів в ІЧ діапазоні [44].

Біологічні тканини, такі, як шкіра, є оптично неоднорідними поглинальними середовищами з показником заломлення більшим, ніж у повітря, тому на межі розподілу біооб'єкт – повітря частина випромінювання відбивається, а інша частина проникає в тканину.

Поглинання меланіну є найбільш важливою складовою поглинання епідермісу і рогового шару. Спектр поглинання меланіну, який міститься в епідермісі шкіри людини, представлено на рис. 6.7.

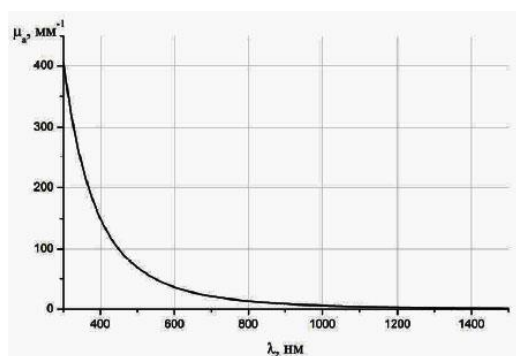


Рисунок 6.7 – Спектр поглинання меланіну

Величина оптичної густини епідермісу розраховується з формули:

$$OD = \mu_{mel} \cdot h_e, \quad (6.1)$$

де μ_{mel} – коефіцієнт поглинання меланіну, h_e – товщина шару епідермісу.

Оптична щільність залежить від кількості меланіну в базальному шарі, що, у свою чергу, залежить від багатьох чинників, основним з яких є тип шкіри. Залежно від нього, процентний вміст меланіну в базальному шарі епідермісу шкіри людини може змінюватися від 1,5% до 43%. Тому оптична щільність епідермісу має сильну залежність від типу шкіри людини. Наприклад, для типу шкіри II оптична щільність

епідермісу на довжині хвилі $\lambda=700$ нм рівна 0,035, а для шостого типу шкіри для даної довжини хвилі оптична щільність епідермісу рівна 0,33 [23].

Як приклад впливу вмісту меланіну в шкірі можна розглянути віддзеркалення від шкіри людини європейського типу і афроамериканця (рис.6.8).



Рисунок 6.8 – Коефіцієнт відбиття шкіри європейця і афроамериканця

Дерма істотно відрізняється від епідермісу і по складу і по структурі. Коефіцієнт розсіювання дерми сильніший при коротших довжинах хвиль. Розсіювання грає головну роль у визначенні глибини проникнення випромінювання різних довжин хвиль в дерму. Тому більш довгі хвилі проникають глибше, ніж короткі. Це пов'язано з наявністю меланіну, який більше поглинає короткі довжини хвиль, ніж довгі. Наприклад, для зразка, що складається з епідермісу і дермісу, глибина проникнення складає 0,15-0,2 см (для довжини хвилі 632,8 нм), 0,21- 0,4 см (для довжини хвилі 675 нм) [12, 23].

На рис.6.9 представлено спектр віддзеркалення шкіри молодого білого чоловіка, отриманий *in vivo*. Стрілками позначені головні смуги поглинання. При довжинах хвиль більш ніж 320 нм, мінімум очікується внаслідок поглинання гемоглобіну і води. Видно слабку ознаку смуги поглинання в області 340 - 350 нм-це смуга поглинання гемоглобіну.

Біологічні тканини є сильно розсіюючими об'єктами, поширення світла через які може вважатися дифузним процесом. Важлива властивість розсіюючої тканини—

анізотропія яка визначається фактором анізотропії g – середній косинус кута розсіювання.

Для більшості непрозорих біологічних тканин значення фактора анізотропії знаходиться в діапазоні (0,7-0,95). Залежність фактора анізотропії шкіри (як дерми, так і епідермісу) від довжини хвилі може бути описана наступним емпіричним співвідношенням:

$$g(\lambda) = 0,7645 + 0,2355 \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{\lambda - 500_{нм}}{72961_{нм}}\right) \right] \quad (6.2)$$

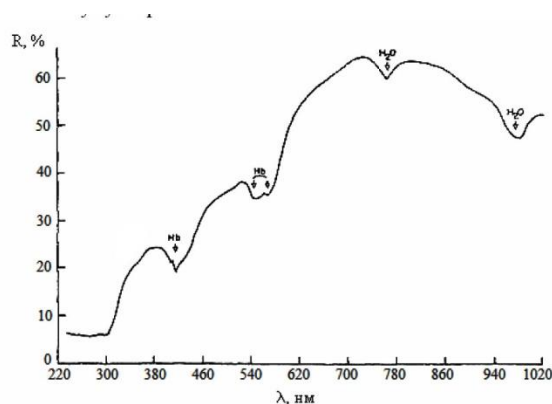


Рисунок 6.9 – Коефіцієнт відбиття шкіри передпліччя молодого білого чоловіка

Коефіцієнти розсіювання епідермісу і дерми розрізняються між собою, але ці відмінності незначні. У першому наближенні вважаємо, що коефіцієнти розсіювання епідермісу і дерми однакові і рівні 10 см^{-1} для $\lambda_0 = 700 \text{ нм}$. Залежність коефіцієнта розсіювання шкіри від довжини хвилі може бути описана наступним виразом:

$$\mu_s(\lambda) = \mu_s(\lambda_0) \cdot \left(\frac{\lambda}{700_{нм}} \right)^{-\frac{3}{2}} \quad (6.3)$$

На рис. 6.10 приведені коефіцієнти розсіювання і поглинання шкіри людини. Видно, що розсіювання шкіри помітно зростає для коротших довжин хвиль. Коефіцієнт поглинання значно менше коефіцієнта розсіювання в області коротких довжин хвиль, але має максимуми в області смуг поглинання води. Розсіювання грає головну роль у

визначенні глибини проникнення випромінювання з довжинами хвиль з діапазону 300-1200 нм в шкіру, для випромінювання з більшою довжиною хвилі глибину проникнення визначає поглинання.

У таблиці 6.1 приведені деякі оптичні коефіцієнти рогового шару, епідермісу і дерми для людини *in vitro* на різних довжинах хвиль [52].

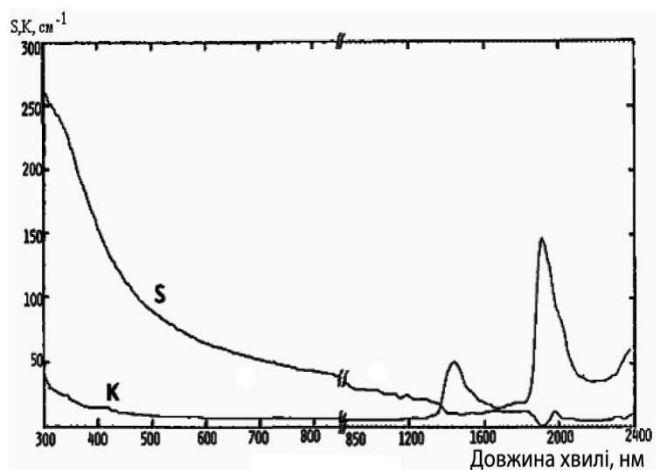


Рисунок 6.10 - Коефіцієнти розсіяння (S) і поглинання (K) для людської шкіри в штучних умовах

Таблиця 6.1 – Оптичні властивості шкіри при дії випромінювання видимого діапазону

Тканина	λ , нм	M_a , cm^{-1}	M_s , cm^{-1}	g
Роговий шар	400	230	2000	0,9
Епідерміс	415	66	800	0,74
	488	50	600	0,76
	514	44	600	0,77
	585	36	470	0,79
	633	35	450	0,80
Дерма	415	3,5	320	0,74
	488	2,6	250	0,76
	514	2,2	250	0,77
	585	2,2	196	0,79
	630	1,8	-	-
	633	2,7	187	0,81
	635	1,8	244	-
	688	2,0	187,5	0,80

Для шкіри в цілому поглинання випромінювання кров'ю грає величезну роль. У шкірі проходять судини, наповнені кров'ю. Відсотковий вміст крові різний для різних людей. Це зумовлено кількістю судин і їх розмірами. Зазвичай вважають, що середній об'ємний вміст крові у шкірі рівний 0,2 %. Однак більша частина крові міститься у поверхневому сплетенні судин на глибині 100-300 мкм, де об'ємний вміст крові у тканині складає приблизно 2-5% [23].

Чим більший вміст крові у дермі, тим більше поглинання нею випромінювання на довжинах хвиль, відповідних поглинанню крові. Тому при розрахунку оптимальних параметрів випромінювання варто враховувати і вміст крові у дермі, і діаметр судин [11]. Оптичний коефіцієнт поглинання дерми в залежності від вмісту крові можна визначити наступною залежністю:

$$\mu_{aD}(\lambda) = f_{blood} \cdot \mu_{aD}(\lambda) + (1 - f_{blood})\mu_{background}, \quad (6.4)$$

де f_{blood} - об'ємний вміст крові в дермі, $\mu_{background}$ - коефіцієнт поглинання дерми за відсутності хромофорів, см^{-1} .

Спектр поглинання дерми для величини об'ємного вмісту крові в дермі, що рівний 0,5, наведено на рис. 6.11.

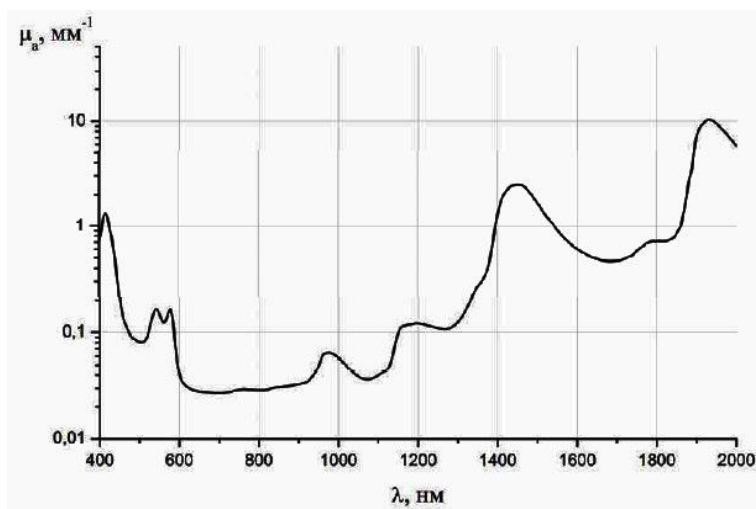


Рисунок 6.11 – Спектр поглинання дерми ($f_{blood}=0,5\%$)

Жирова тканина з точки зору оптичних властивостей являє собою неоднорідне середовище, яке здатне поглинати і розсіювати світло. Розсіюючими об'єктами у жирі можуть бути клітинні мембрани, ядра, мітохондрії, тощо.

Деякі з цих структур, наприклад, мембрани і ядра, зустрічаються у рідкій фазі. При освітленні жирової тканини світлом видимого діапазону розсіювальні світло частинки поступово зменшують його направленість.

Розповсюдження світла крізь сильно розсіювальну біологічну тканину, до якої можна віднести жирову тканину, може вважатися дифузним процесом. Наприклад, показник заломлення жирової тканини шкіри людини дорівнює 1,44 [23].

Висновки до розділу 6:

1. Представлено модель будови шкіри, яка складається з трьох основних шарів – епідермісу, дерми і підшкірної жирової клітковини. Між першими двома шарами знаходиться базальна мембрана, у якій містяться клітини меланоцити – виробники меланіну, основною функцією якого є захист шкіри від шкідливого впливу сонячних променів.

2. Показано, що при ЧЛОК приблизно 50% енергії відіб'ється від поверхні шкіри. Коефіцієнт відбиття оптичного випромінювання досягає 43-55% і залежить від різних причин: температури ділянки впливу, віку, статі, кута падіння променя. Випромінювання видимого діапазону досягає кровоносних судин, а найбільш ефективним є вплив червоного випромінювання. Для довжини хвилі $\lambda=632,8$ нм глибина проникнення складає 1,5 – 2,0 мм.

3. Встановлено залежність між кількістю меланіну і проникною спроможністю оптичного випромінювання: чим темнішою є шкіра, тим коефіцієнт відбиття нижчий. Наведено класифікацію типів шкіри в залежності від її кольору і чутливості до світлового впливу.

4. Наведено залежності поглинання лазерного випромінювання гемоглобіном, оксигемоглобіном і меланіном від довжини хвилі; коефіцієнти розсіяння і поглинання для людської шкіри і спектри поглинання дерми.

7. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ОПТИЧНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ВИДИМОГО ДІАПАЗОНУ НА ОКСИГЕНАЦІЮ КРОВІ І ЧАСТОТУ ПУЛЬСУ

7.1. Дослідження впливу He-Ne лазеру з довжиною хвилі $\lambda=632,8$ нм на оксигенацію крові і частоту пульсу

Дослідження впливу He-Ne лазеру з довжиною хвилі $\lambda=632,8$ нм на оксигенацію крові і частоту пульсу проводили на групі людей з I, II, типами шкіри. I тип – Східноєвропейський: 3 жінки віком 24, 25, 34 роки і 1 чоловік віком 27 років; II тип – Скандинавський: 2 жінки віком 23, 28 років і 3 чоловіків віком 26, 32 і 33 роки. Всі досліджувані фізично здорові, знаходились у стані спокою лежачи або сидячи, дихання спокійне, рівномірне.

Для проведення дослідження використовувалося наступне обладнання: зручне крісло або ліжко, пульсоксиметр «ЮТАСОКСИ-200» (див. рис.5.8, табл. 5.6), He-Ne лазер ЛГН-208А з довжиною хвилі $\lambda=632,8$ нм і потужністю 2 мВт (див. рис.5.10, табл. 5.7), ноутбук з встановленим програмним забезпеченням «Оксиген».

Перед початком опромінення обирали палець, на який краще розмістити датчик пульсоксиметру за наступними параметрами: шкіра у місті діагностики і впливу лазером не повинна мати мозолів і подряпин, нігті не мають бути вкриті лаком, вени і артерії, які знаходяться на згині між другою і третьою фалангами, повинні бути чітко виражені. Відстань між точкою впливу лазером і чутливою зоною датчика пульсоксиметру має бути не більшою 5см. На початку експерименту визначали вихідне значення оксигенації крові і частоти пульсу протягом 5 хвилин, після чого на місце згину між другою і третьою фалангою починали діяти лазером під кутом не більше 45°. Зміну величин SpO_2 і ЧСС спостерігали на моніторі. Через 10 хвилин опромінювання припиняли і спостерігали за стабілізацією показників ще протягом 5 хвилин.

Тип шкіри I - Східноєвропейський

Як видно з графіків, оксигенація крові у всіх чотирьох представників I типу різко падає після початку опромінення лазером. Так, у першого представника – жінки 24 років (світле волосся, світло – зелені очі, ніколи не засмагає, але і не обгорає) (рис.7.1), значення насичення крові киснем падає до 93% на 334 сек., в той самий час як на графіку частоти серцевих скорочень (рис.7.2) не помічено ніяких суттєвих змін на відміну від другої піддослідної – жінки 25 років (волосся світле, очі блакитні, завжди обгорає на сонці), у якої на 328сек. це значення різко зростає до 72 ударів/хвилину (рис.7.4). Оксигенація у цю ж 328сек. падає з 98% до 96% (рис.7.3) і майже одразу повертається у вихідне значення, потім протягом семи хвилин змінюється від 97% до 98%, а на 740 секунді стабілізується на цій позначці і залишається постійною до кінця опромінення, змінивши значення лише після 1000 секунди дослідження.

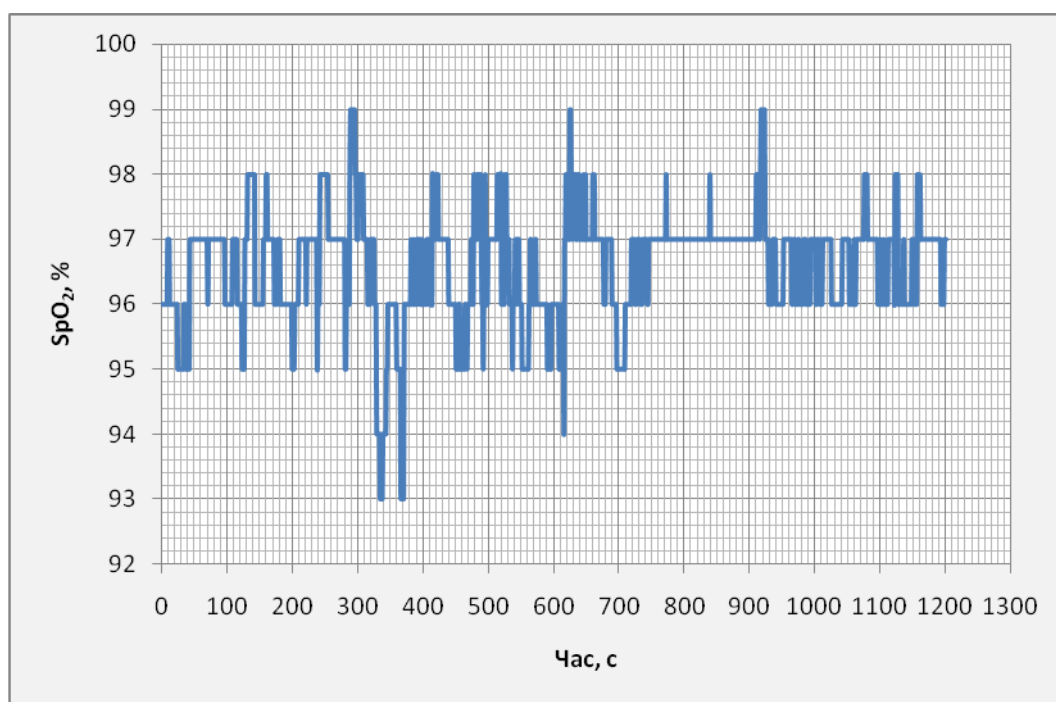


Рисунок 7.1 – Зміна оксигенації крові, ж., 24 роки

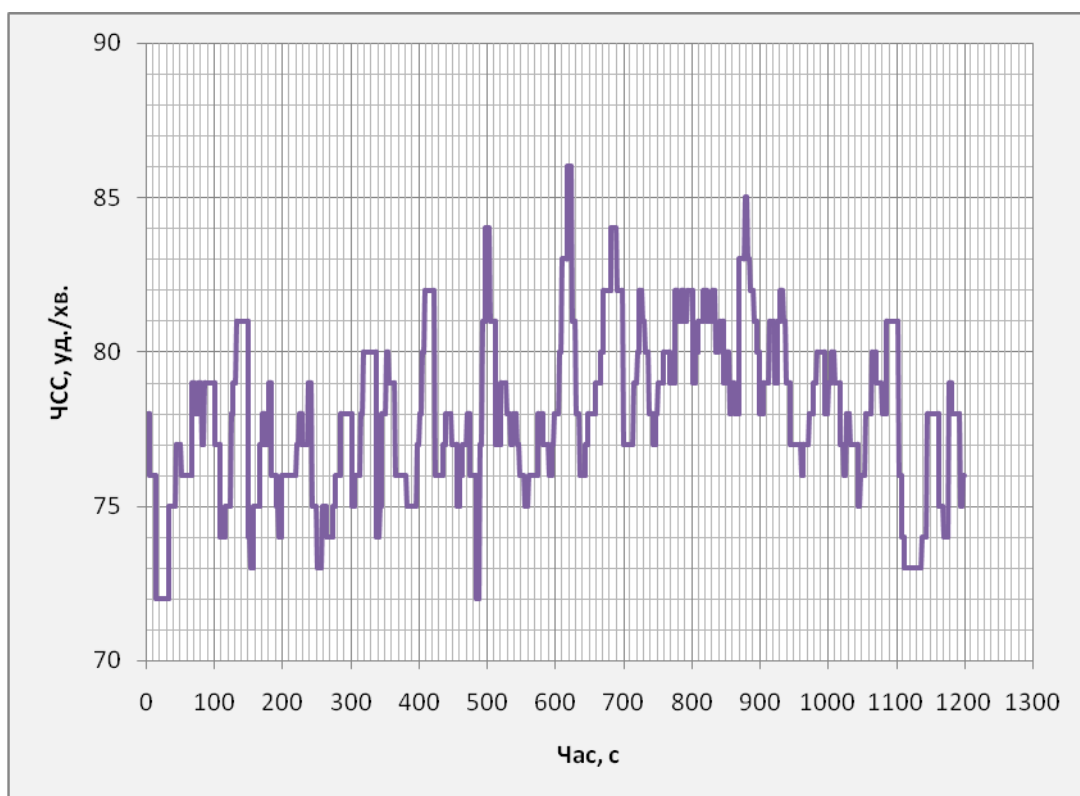


Рисунок 7.2 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 24 роки

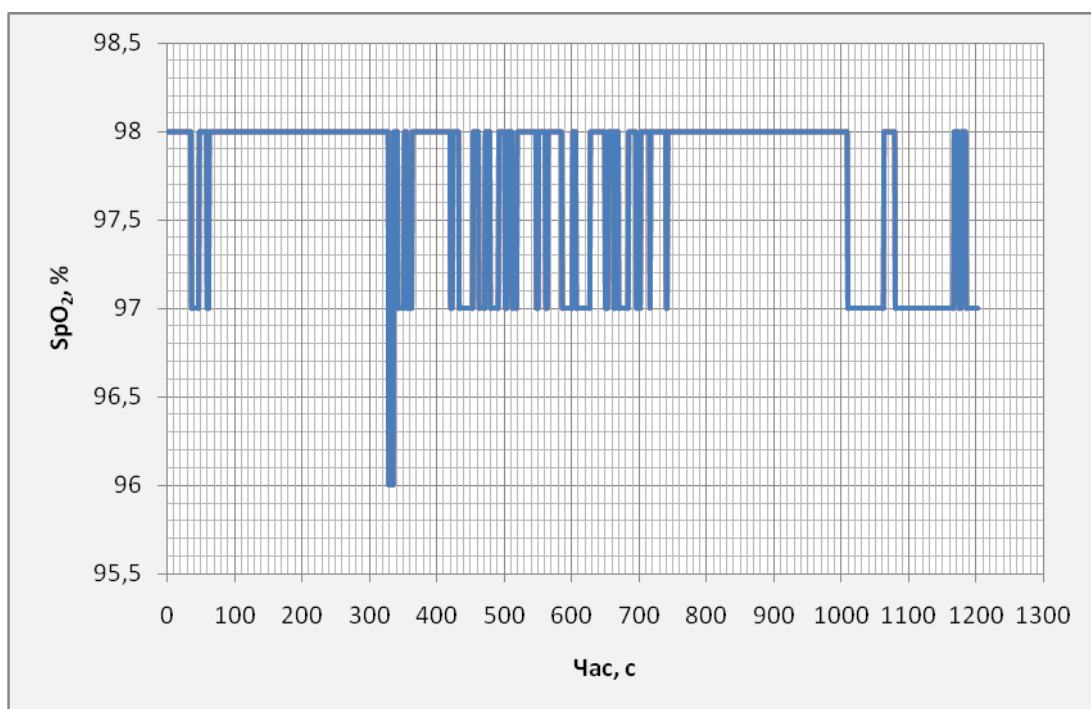


Рисунок 7.3 – Зміна оксигенації крові, ж., 25 років

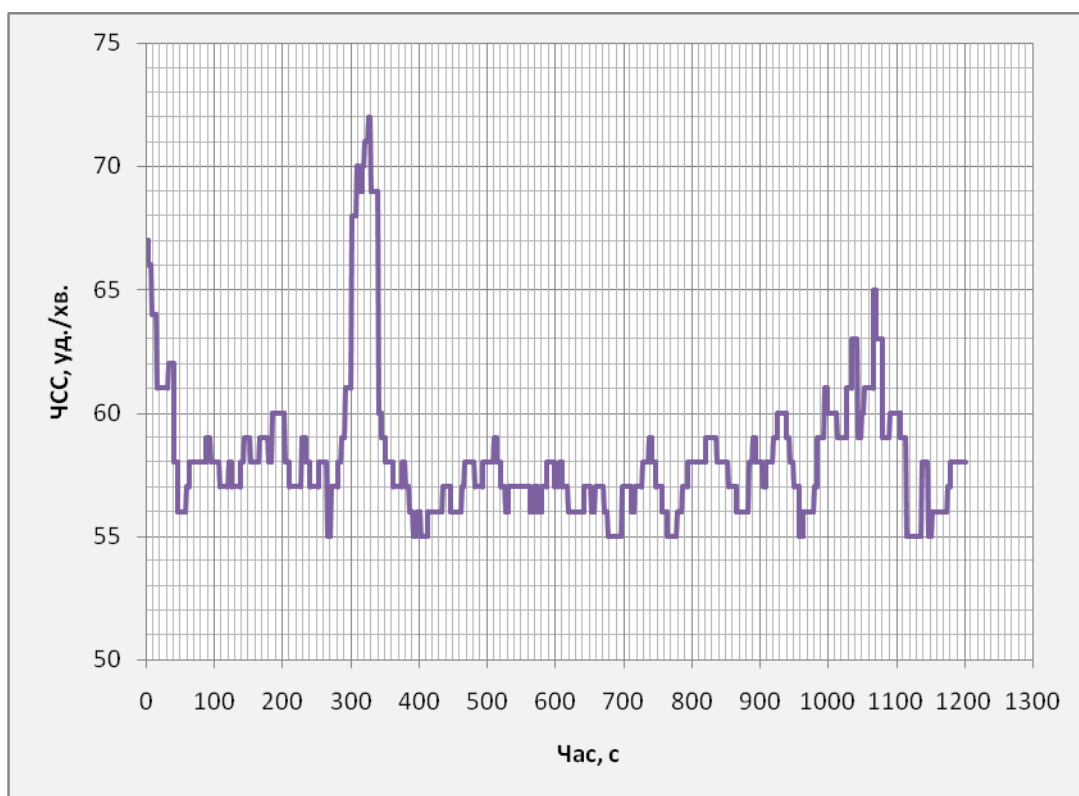


Рисунок 7.4 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 25 років

Зниження оксигенації зумовлено явищем фотодисоціації оксигемоглобіну з вивільненням кисню (O_2) і відновленням гемоглобіну (Hb):



На рисунку 7.5 зображено криву оксигенації третьої піддослідної – жінки 34 років (волосся світле, очі сірі, шкіра дуже світла, зазвичай обгорає під дією сонячних променів). Тут SpO_2 спочатку різко зростає від 96% до 98%, а потім на 321сек. падає до 95%. Стабілізація спостерігається на 430сек. на значенні 97% і триває близько 100 секунд, потім носить змінний характер до 847сек., на якій знову стабілізується на значенні 97%. Вже після закінчення опромінення на 1031сек. спостерігається стрибок до 98%, який триває 5 секунд.

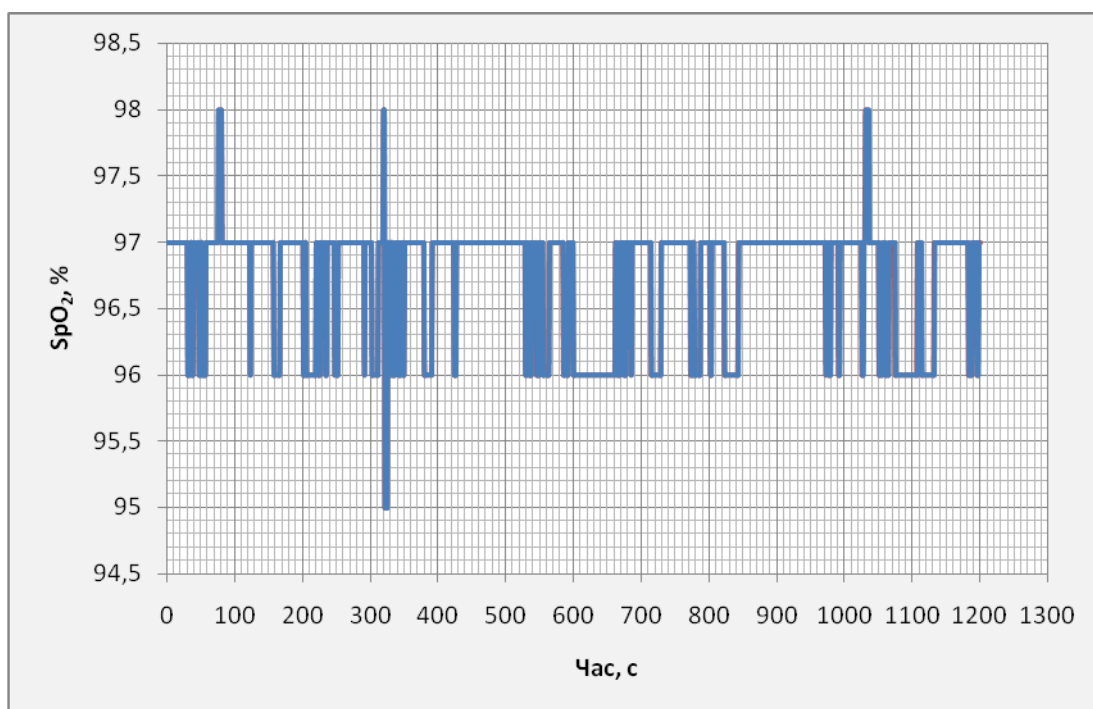


Рисунок 7.5 – Зміна оксигенації крові, ж., 34 роки

З аналізу кривої зміни пульсу (рис.7.6) видно, що його значення досягає 77 ударів/хвилину на 332сек. і 334сек., потім поступово збільшується, після чого стрибкоподібно змінюється протягом всього експерименту.

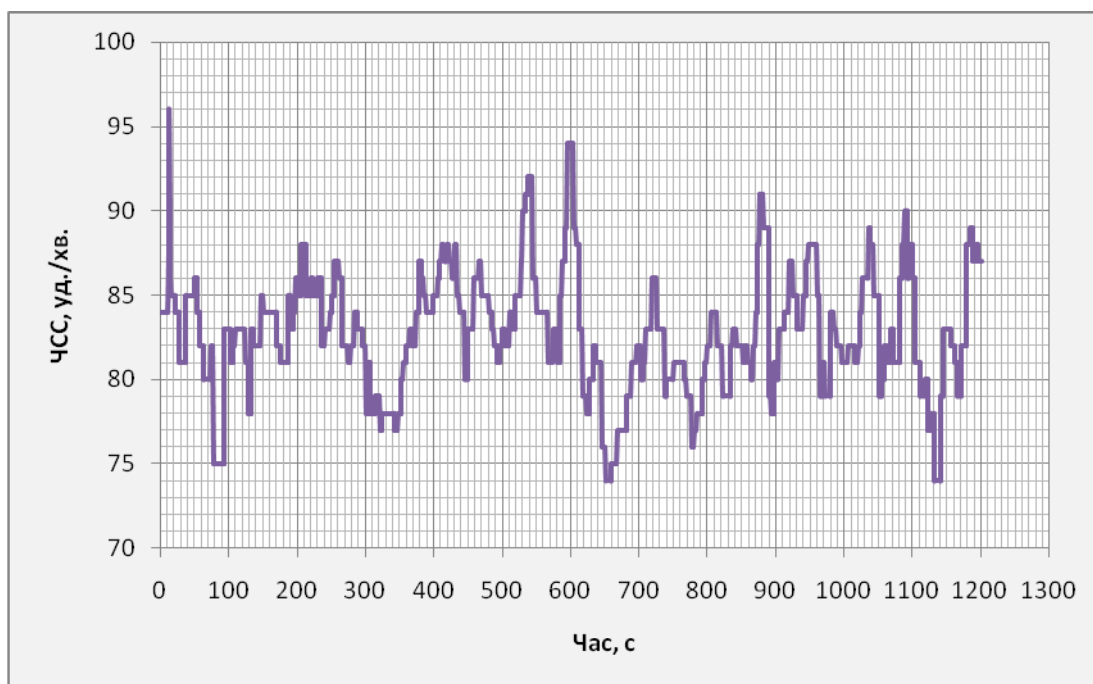
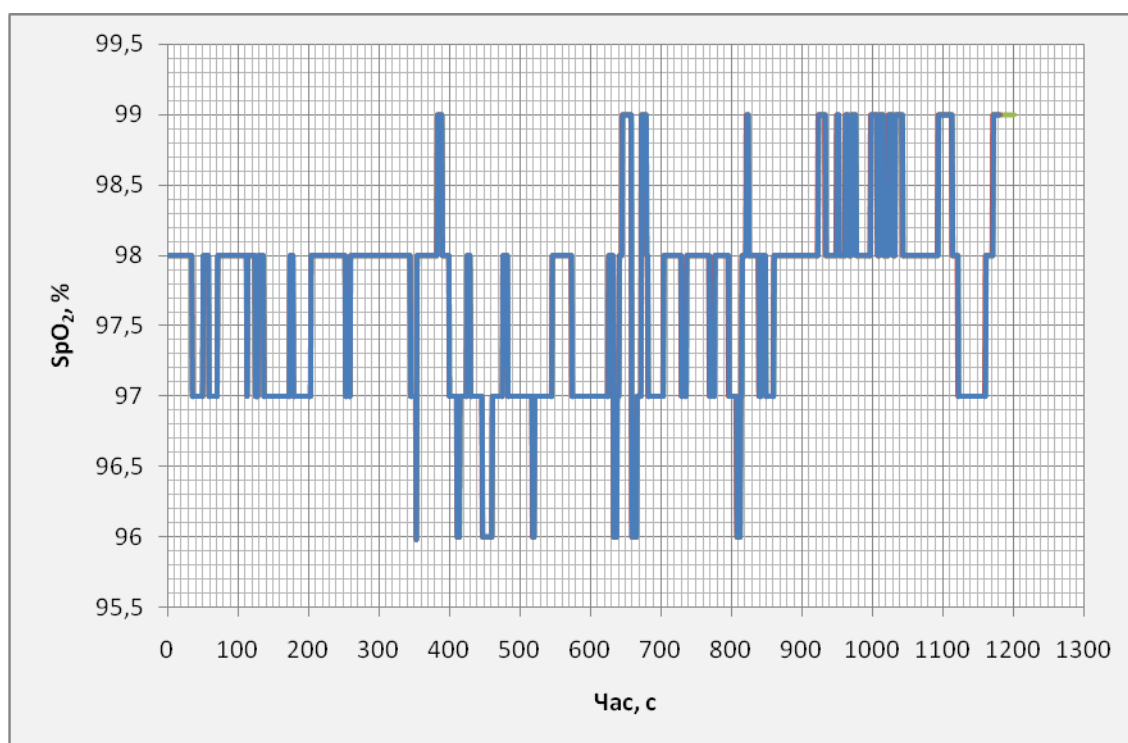


Рисунок 7.6 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 34 роки

У єдиного чоловіка з цієї групи (волосся світле, очі сіро-блакитні, інколи загорає) оксигенація починає поступово знижуватися на 344сек. і досягає мінімального значення – 96% на 352сек. (рис.7.7.). Також видно, що після закінчення опромінення значення оксигенації в середньому підвищилось на 1% і склало 99%. Крива зміни ЧСС (рис.7.8) не зазнала особливих змін під час експерименту, окрім різкого підвищення від 69 до 81 ударів/хвилину на 644".



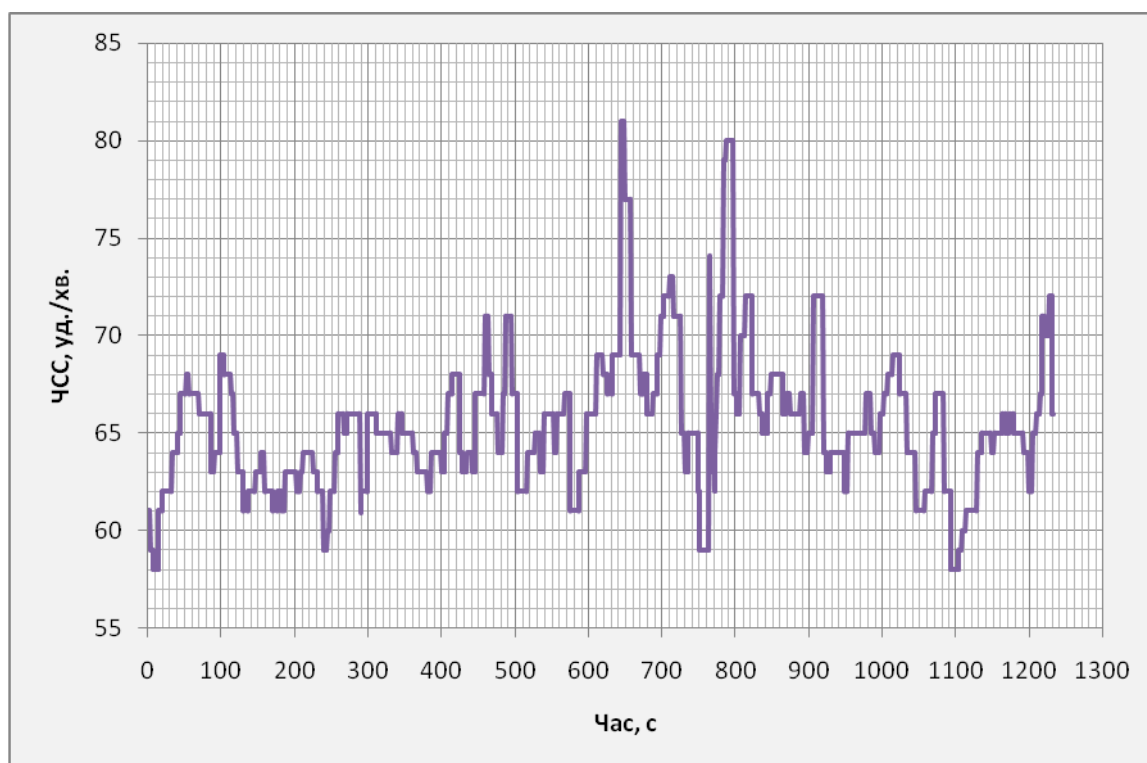


Рисунок 7.8 – Зміна частоти серцевих скорочень, ч., 27 років

З графіків частот серцевих скорочень у двох представників видно різке підвищення ЧСС після 600 секунди дослідження. Після опромінення середнє значення частоти пульсу залишиться таким самим, як і до опромінення у трьох представників, а у одного – збільшиться.

Тип шкіри II – Скандинавський

Цікавий вигляд має графік оксигенації представниці II типу віком 23 роки (волосся світло – русяве, очі зелені, шкіра світла з ластовинням, зазвичай обгоряє на сонці) з якого видно, що, незалежно від впливу лазерного опромінювання, значення насичення крові киснем є постійною величиною – 99% (рис.7.9). Графік ЧСС (рис.7.10) свідчить про низький рівень пульсу – середнє значення дорівнює 57 ударам/хвилину (в порівнянні з іншими графіками, середнє значення дорівнює від 65 до 70 ударам/хвилину). Також видно, що під кінець сеансу лазеротерапії і після нього ЧСС стала вищою.

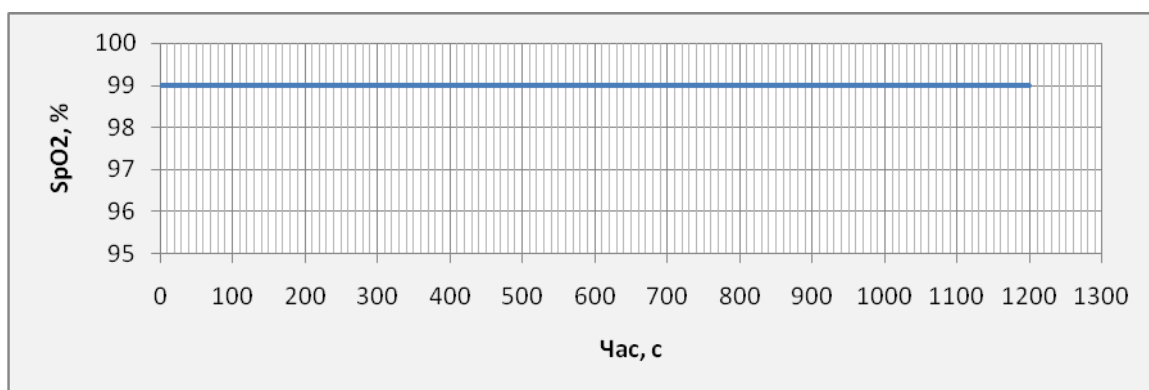


Рисунок 7.9 - Зміна оксигенації крові, ж., 23 роки

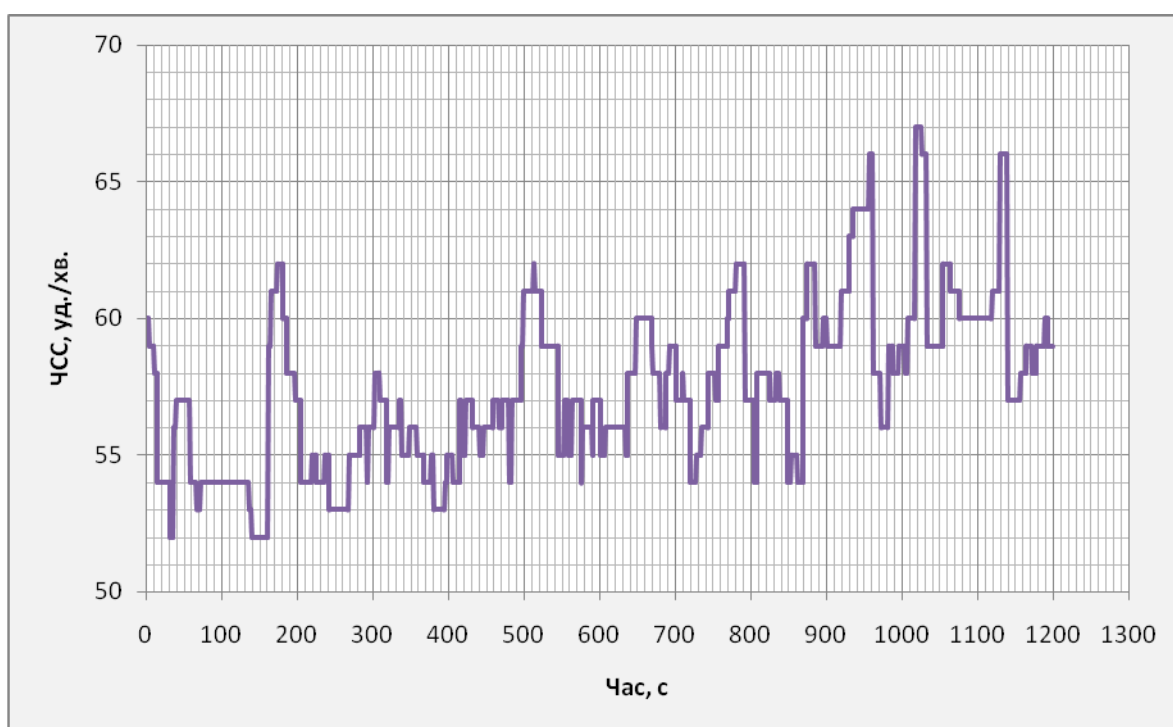


Рисунок 7.10 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 23 роки

У другій жінки з цієї групи (28 років, волосся руде, очі зелені, шкіра з ластовинням, на сонці обгорає) видно, що оксигенація (рис. 7.11), починаючи з 329сек. падає до 94%, а на 334сек. досягає значення 93%, подібний вигляд крива має на проміжку 359 – 370 секунд. На 461сек. крива досягає свого мінімуму – 92%, а потім носить змінний характер до 744сек., починаючи з якої спостерігаємо певну стабілізацію на значенні 97%. Майже одразу після закінчення опромінення – на 909сек. SpO_2 різко падає до 93%, а на 917сек. – вже зростає до 99%. З графіку зміни

ЧСС (рис. 7.12) видно, що особливих змін одразу після початку опромінення не виникло, з 488сек. по 713сек. піки досягають екстремальних значень 72 і 86 ударів/хвилину і після цього вирівнюються до початкових.

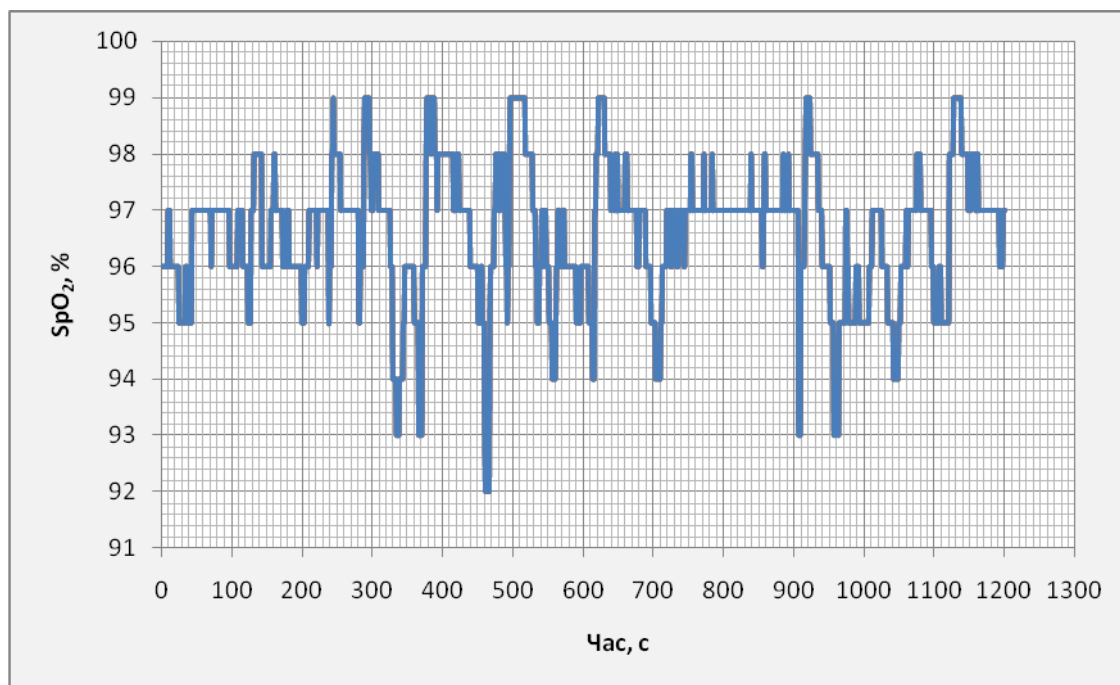


Рисунок 7.11 - Зміна оксигенації крові, ж., 28 років

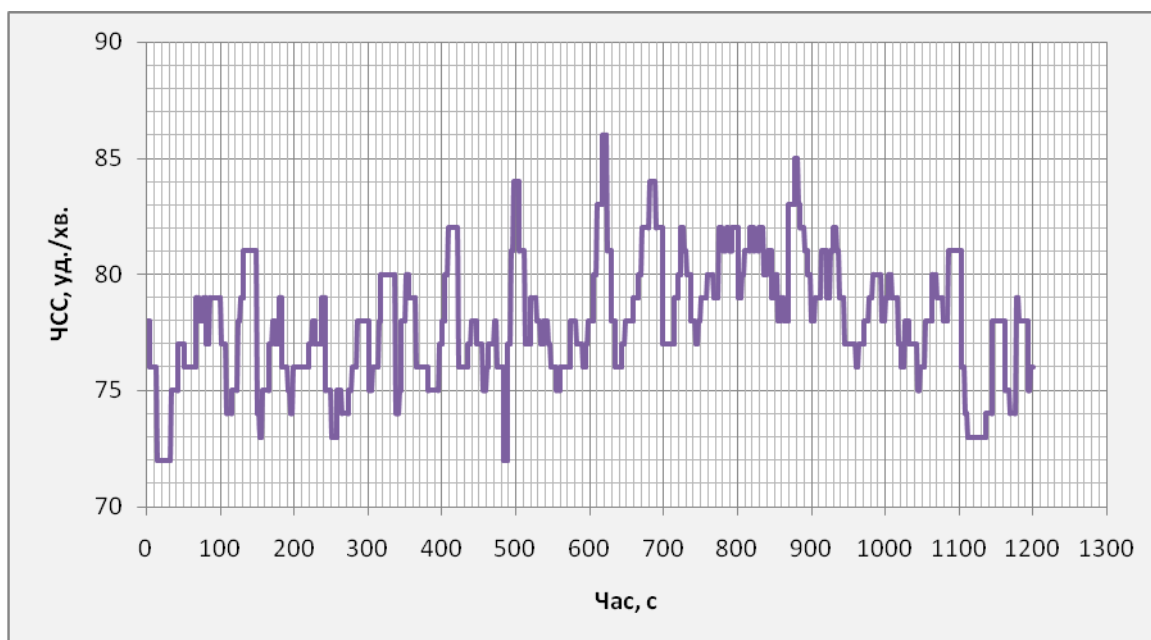


Рисунок 7.12 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 28 років

На рисунку 7.13 зображено графік зміни вмісту кисню в крові у чоловіка 26 років (волосся світло-русяве, очі зелені, на сонці часто обгорає) з якого видно, що на 317 секундi оксигенація падає з 96% до 94%.

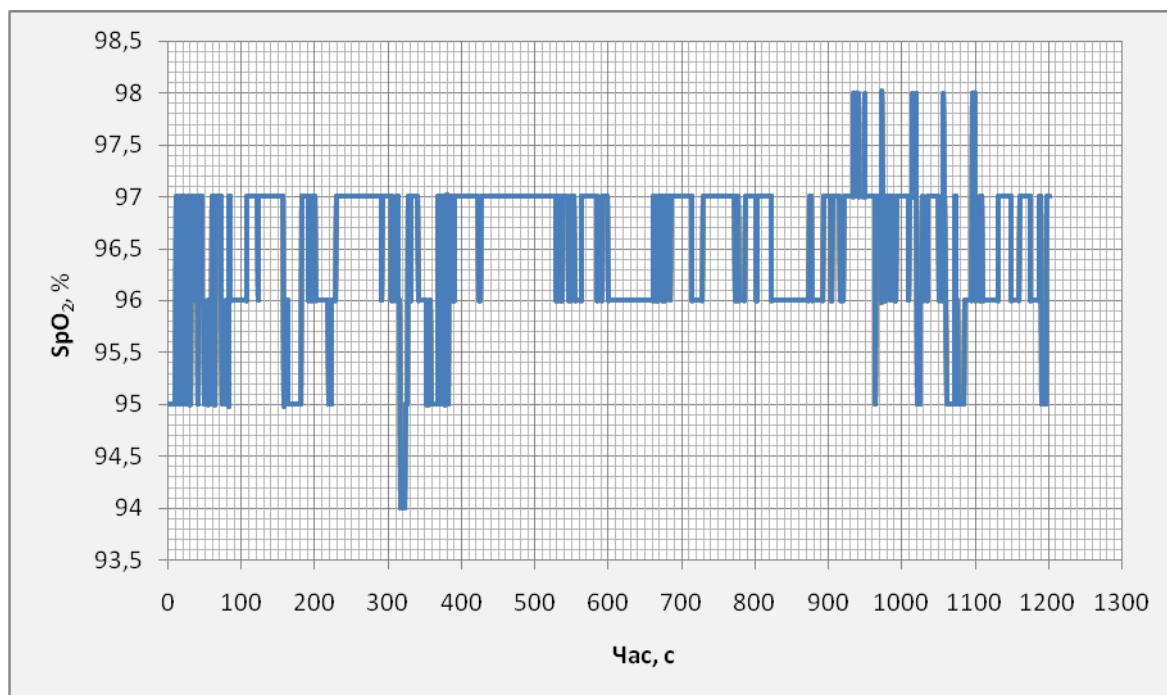


Рисунок 7.13 - Зміна оксигенації крові, ч., 26 років

На 400 сек. оксигенація вирівнюється на 97% і надалі змінюється в межах 1% аж до кінця опромінювання. На 920секунді вона зростає до 98% і надалі змінюється між 98% і 95%.

З графіку зміни ЧСС (рис.7.14) видно, що на 309 секундi пульс різко падає з 71 до 64 уд./хв. і вже на 365сек. зростає до вихідного значення. Перед закінченням опромінення – на 889сек. знову спостерігаємо різкий стрибок вниз з 70 до 62 уд./хв. і після цього ЧСС зростає.

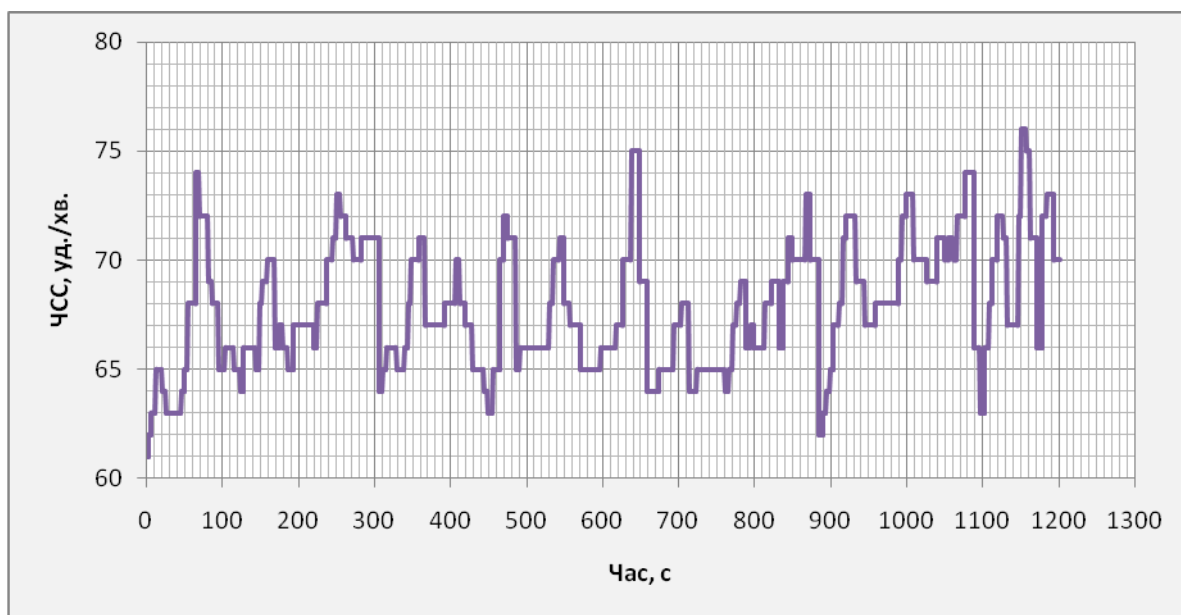


Рисунок 7.14 – Зміна частоти серцевих скорочень, ч., 26 років

Чоловіка 32 років, у якого темно - русяве волосся, карі очі і шкіра зазвичай обгорає на сонці можна було б віднести і до третьої групи, але оскільки у нього дуже чутлива до сонця шкіра, він належить саме до другої групи. Зміна оксигенації наведена на рисунку 7.15, з якого видно, що на 320секунді відсоток насичення крові киснем падає з 99 до 96. Потім до 441сек. він змінюється між 96% і 97%, після чого зростає до 98 і 99%.

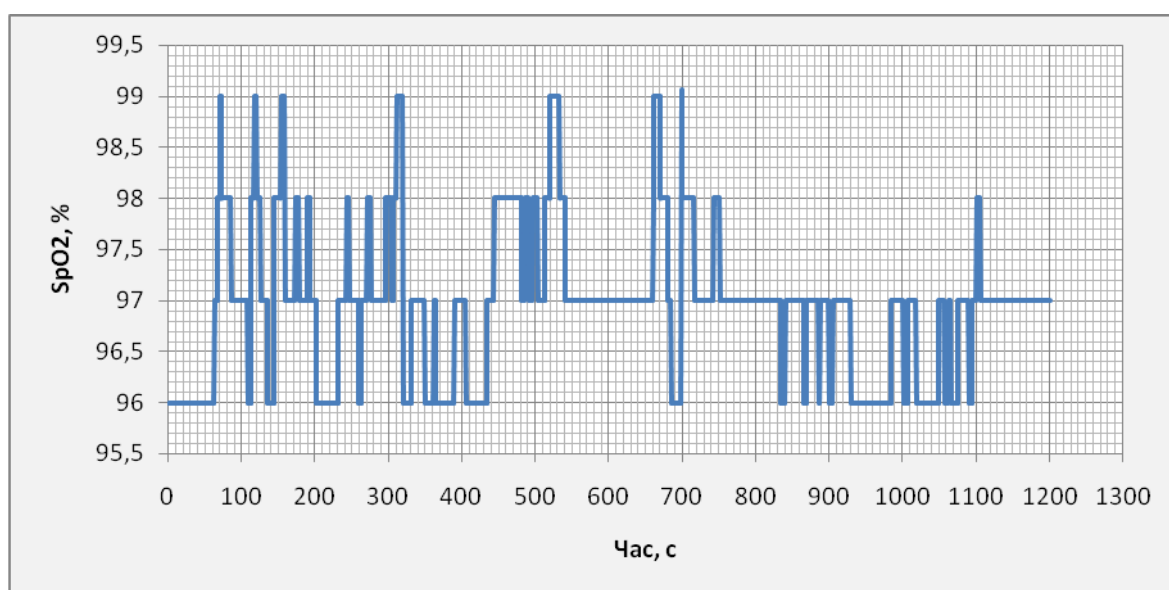


Рисунок 7.15 - Зміна оксигенації крові, ч., 32 роки

Графік зміни ЧСС (рис.7.16) ілюструє підвищення пульсу на 309сек. з 75 до 84 уд. /хв., потім він поступово спадає до 69 уд. /хв. на 332". Різке зниження видно і на проміжку з 548 до 550 секунди з 76 до 66 уд. /хв.

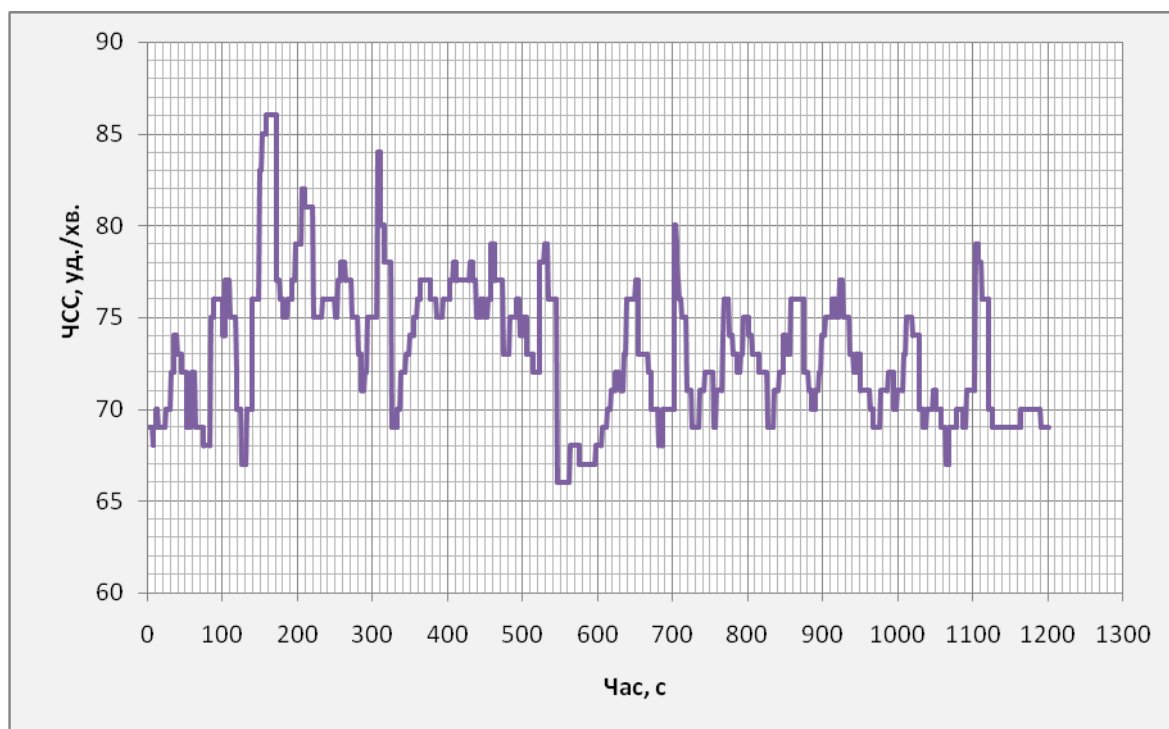


Рисунок 7.16 – Зміна частоти серцевих скорочень, ч., 32 роки

На рисунку 7.17 наведено графік зміни сатурації крові чоловіка 33 років (волосся світло-русяве, очі зелені, шкіра дуже рідко засмагає, інколи обгорає). Видно, що на 319сек. оксигенація падає з 99% до 97%, а на 330сек. вже зростає до 98%, до 727сек. переважно дорівнює цьому значенню окрім декількох короткотривалих стрибків до 99%, після чого знову знижується до 97%. Вже після закінчення впливу лазера на 1010сек. оксигенація ненадовго зменшується до 96%. З рисунку 7.18 (зміна ЧСС) видно, що майже одразу після початку опромінення різко зменшується амплітуда. Перший помітний стрибок спостерігаємо на 446сек. з 68 до 76 уд./хв., другий – на 527сек. до 81 уд./хв. Після закінчення опромінення амплітуда знову знижується.

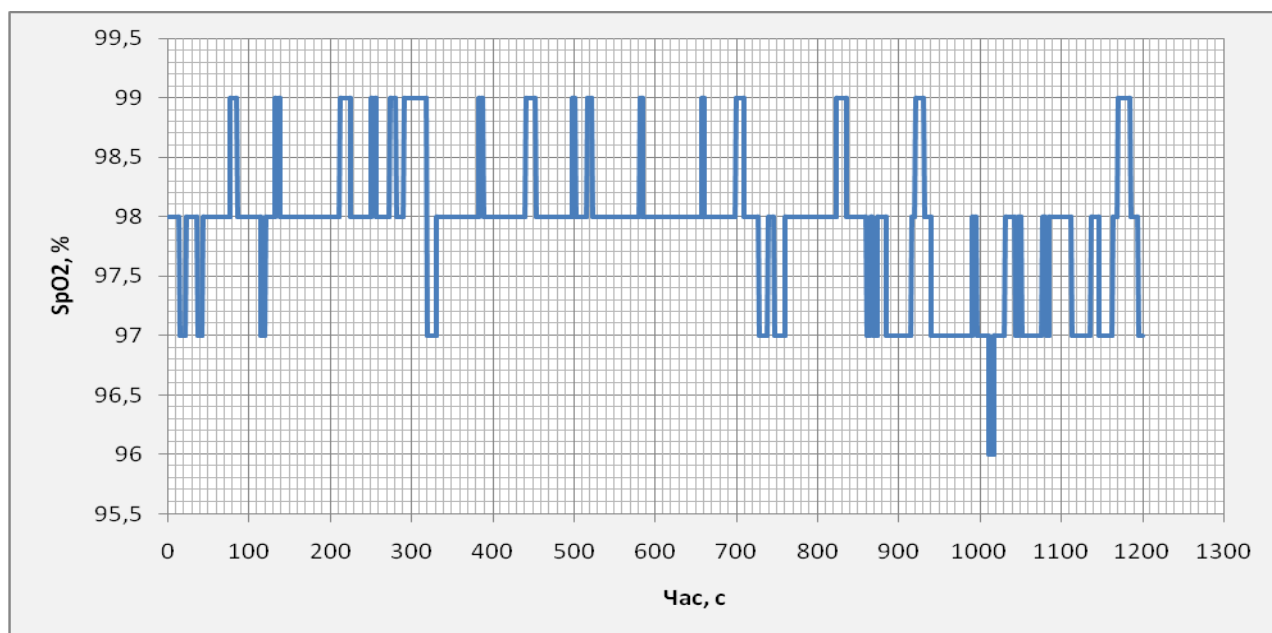


Рисунок 7.17 - Зміна оксигенації крові, ч., 32 роки

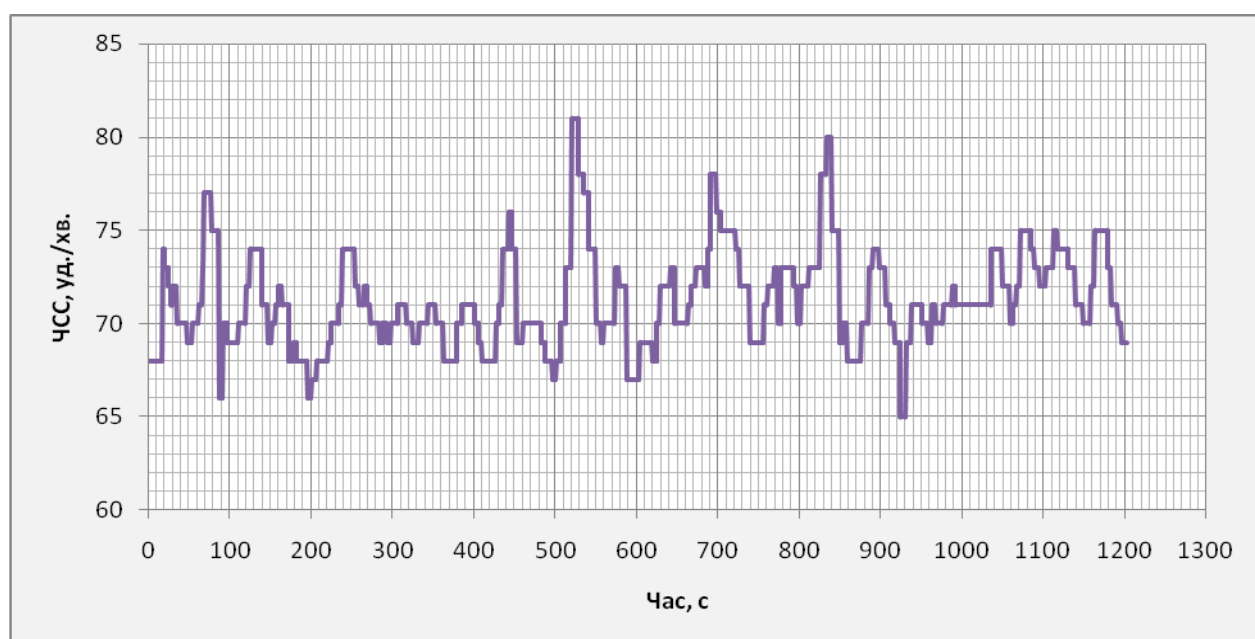


Рисунок 7.18 – Зміна частоти серцевих скорочень, ч., 33 роки

Проаналізувавши всі отримані графіки представників даної групи робимо висновок, що оксигенація падає з 317 до 329 секунди (середнє значення буде рівним 323сек.) також на 2%, після чого зазвичай збільшується протягом 8-15 секунд. У трьох представників SpO_2 зменшиться, а двох – залишиться без змін.

ЧСС різко збільшується на 600 секунд у трьох представників, а стосовно загального впливу оптичного випромінювання на частоту пульсу, то вона збільшиться у двох випадках після опромінювання, зменшиться в одного пацієнта і залишиться без змін у двох.

7.2. Дослідження впливу лазера на молекулярному азоті з довжиною хвилі $\lambda=337\text{нм}$ на оксигенацію крові і частоту пульсу

Даний експеримент проводився таким самим чином, як і при дослідженні впливу оптичного випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{ нм}$ на показники крові і роботи ССС, але замість He – Ne лазера використовували імпульсний лазер на молекулярному азоті ЛГИ-21 з довжиною хвилі $\lambda=337\text{ нм}$ і потужністю випромінювання 3 мВт (рис. 7.19). Випромінювання з такою довжиною хвилі знаходиться на межі ультрафіолетового і видимого діапазонів. На початку експерименту визначали вихідне значення оксигенації крові і частоти пульсу протягом 5 хвилин (300 секунд), після чого на місце згину між другою і третьою фалангою починали діяти лазером під кутом не більше 45° . Зміну величин SpO_2 і ЧСС спостерігали на моніторі. Через 5 хвилин (на 600 секунд) опромінювання припиняли і спостерігали за стабілізацією показників ще протягом 5 хвилин (до 900 секунди).

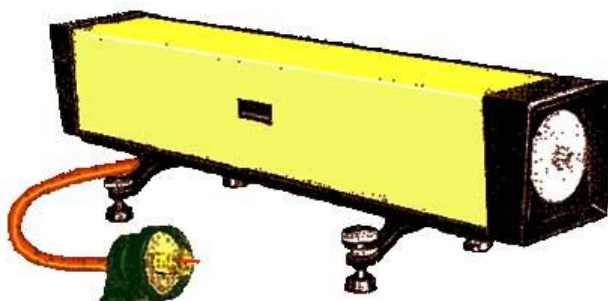


Рисунок 7.19– Лазер ЛГИ-21

Основні технічні характеристики лазера ЛГИ – 21 наведено у таблиці 7.1 [53].

Таблиця 7.1 – Технічні характеристики лазеру ЛГИ – 21

Габарити виробу, мм	120*120*700 – випромінювач, 590*450*300 – блок живлення
Вага, кг	52 (з блоком живлення)
Потужність живлення, Вт	100
Напруга живлення	220 (50 Гц)
Потужність випромінювання, Вт	$3 \cdot 10^{-3}$
Довжина хвилі, мкм	0,337

Дослідили вплив УФ випромінювання на оксигенацію крові і частоту пульсу на одному представнику II типу (жінка, 23 роки), двох представниках III типу (2 жінки віком 22 і 37 років).

Графік зміни оксигенації представниці II типу (жінка 23 років, волосся світло – русяве, очі зелені, шкіра світла з ластовинням, зазвичай обгоряє на сонці) наведено на рисунку 7.40. Даний графік має вигляд прямої, лише на 735сек. оксигенація падає з 99 до 98% і повертається у вихідне значення на 741 секунді.

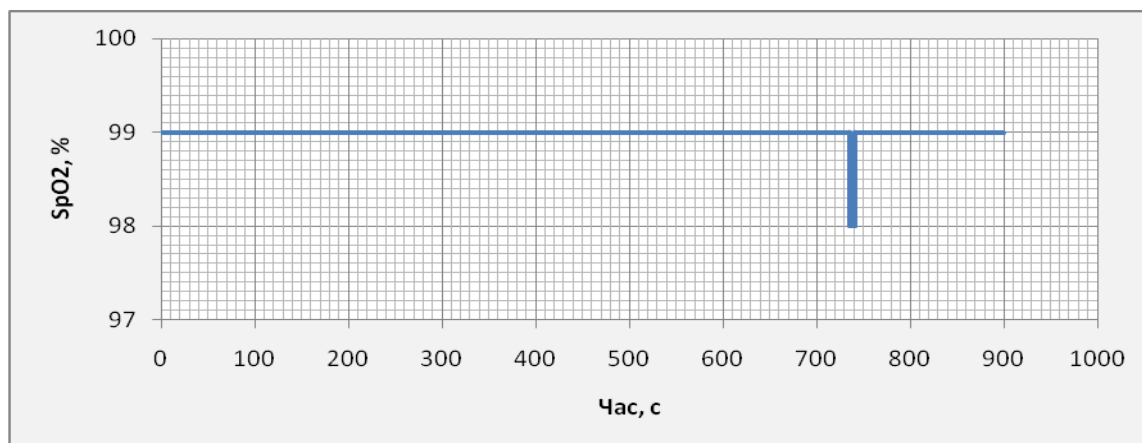


Рисунок 7.20 - Зміна оксигенації крові, ж., 23 роки

Варто зауважити, при впливі випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{нм}$ на цю ж пацієнтку (рис.9) оксигенація весь час була незмінною. ЧСС (рис. 7.21) також низька, як і на рисунку 10, після опромінення середнє значення пульсу нижче, ніж під час опромінення.

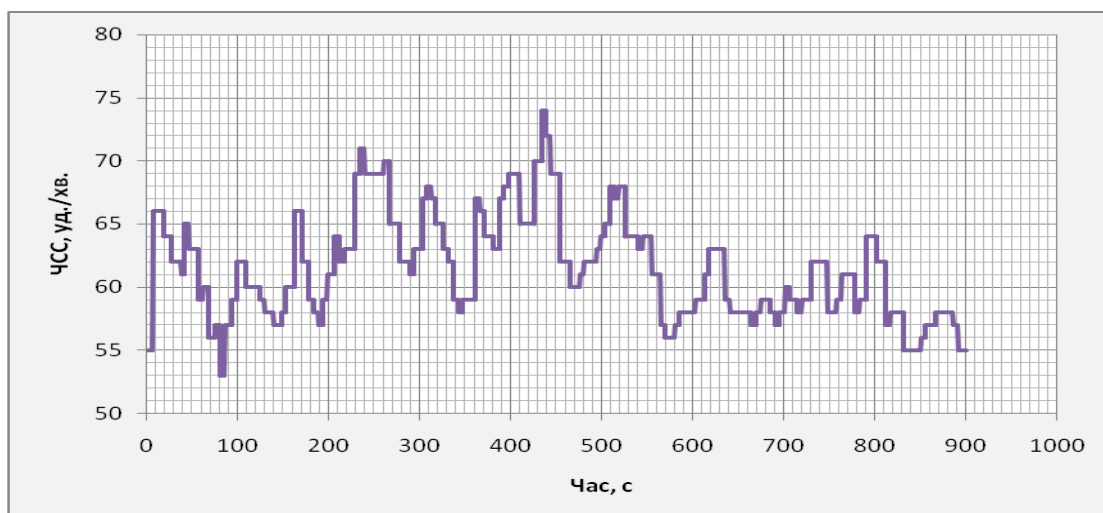


Рисунок 7.21 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 23 роки

У представниці III типу (жінка 22 років, волосся темно-русяве, очі карі, добре засмагає) оксигенація знизилася з 99% до 97% на 311сек., на 316сек. – підвищилася до 98%, а на 322сек. – до 99% (рис. 7.22). Також видно різке падіння SpO_2 на 734сек. з 97 до 95%. З графіку зміни ЧСС (рис. 7.23) бачимо поступове зменшення частоти пульсу після початку опромінення, на 361сек. досягається найменше значення - 76 уд./хв. середнє значення після опромінення нижче, ніж до – або під час нього.

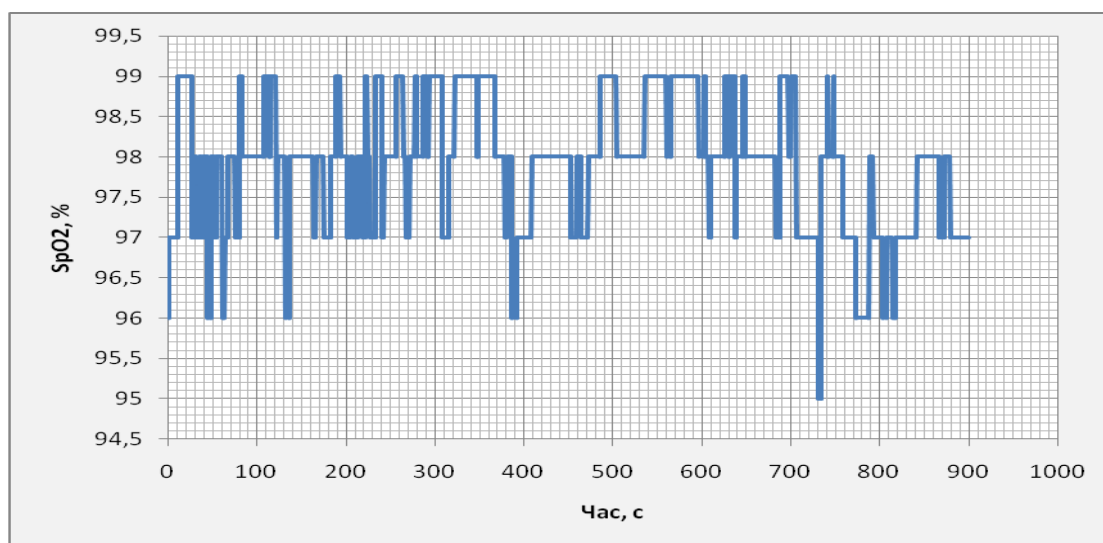


Рисунок 7.22 - Зміна оксигенації крові, ж., 22 роки

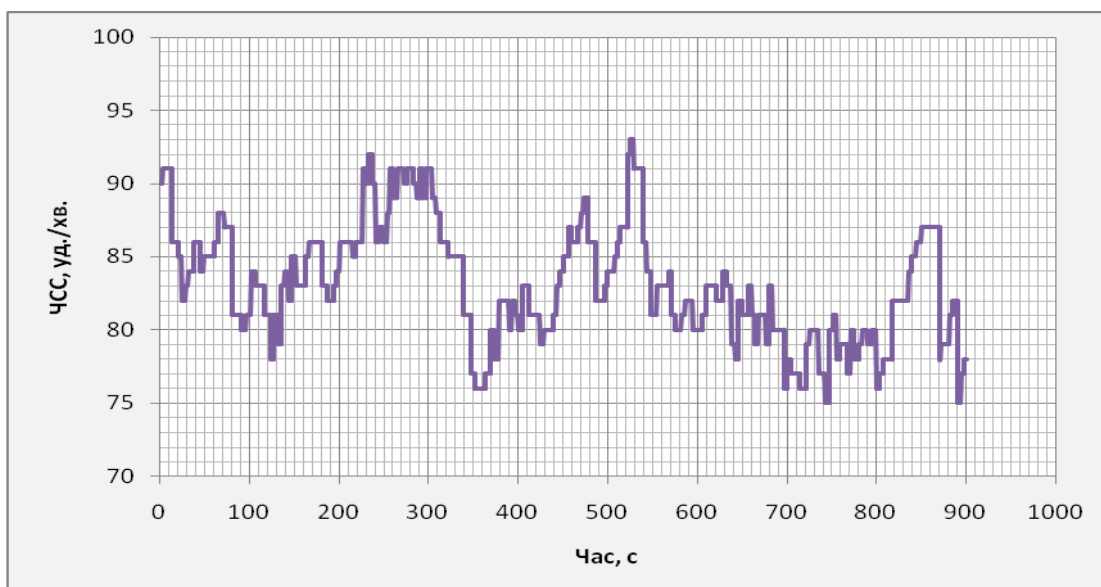


Рисунок 7.23 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 22 роки

У жінки 37 років (волосся темно-руське, очі блакитні, шкіра добре засмагає, дуже рідко обгорає) графік оксигенації подібний до графіку пацієнтки II групи 23 років – це переважно пряма лінія на 99% з декількома піками до 98% після 450секунди дослідження (рис. 7.24). На рисунку 7.25 бачимо криву зміни ЧСС. На 364сек. частота пульсу почала поступово знижуватися з 74 уд./хв., і на 364сек. це значення вже дорівнювало 66 уд./хв. – мінімальному під час всього експерименту.

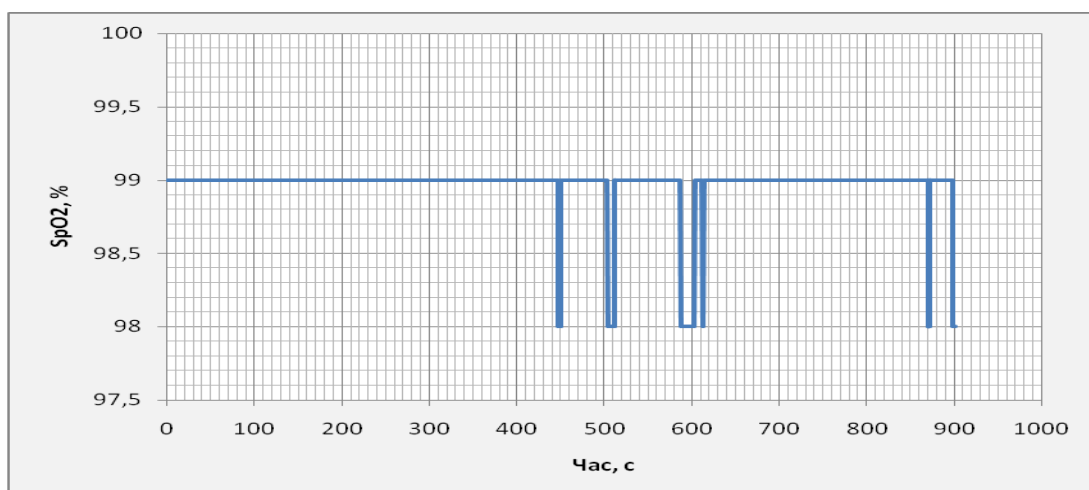


Рисунок 7.44 - Зміна оксигенації крові, ж., 37 років

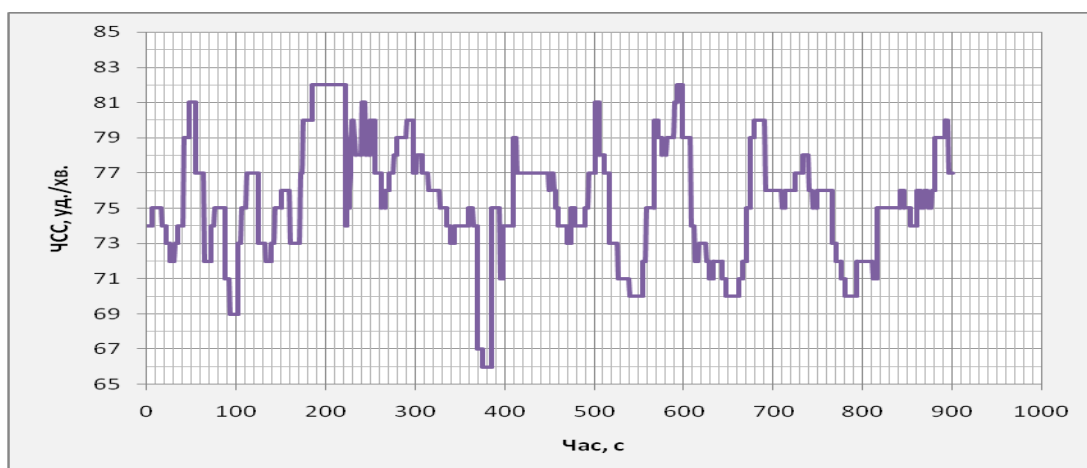


Рисунок 7.25 – Зміна частоти серцевих скорочень, ж., 37 років

7.3. Аналіз отриманих результатів

Провівши аналіз всіх отриманих графіків видно, що при опроміненні He – Ne лазером з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{nm}$ насичення крові киснем зменшиться (в середньому на 1,5%) в одинадцяти пацієнтів, збільшиться – у п'яти і залишиться без змін у трьох. Частота серцевих скорочень при цьому збільшиться у 8 пацієнтів, зменшиться у шести (в середньому на 3-8 уд./хв.) і залишиться без змін у п'яти (див. табл. 7.2).

З таблиці 7.2 видно, що для всіх пацієнтів III типів шкіри оптичне випромінювання He – Ne завжди викликає зміни оксигенації і частоти пульсу в порівнянні з такими значеннями до початку опромінювання, на відміну від двох перших типів, у яких випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{nm}$ може і не викликати змін.

При впливі лазера на молекулярному азоті з довжиною хвилі $\lambda=337\text{nm}$ у трьох пацієнтів значення оксигенації збільшилося після опромінення і в одного залишилося без змін. Частота пульсу також зменшилася у трьох і в одного збільшилася (див. табл. 7.3).

Таблиця 7.2 – Зміна оксигенації крові і частоти пульсу після опромінення випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{нм}$ в залежності від типів шкіри

Тип шкіри	Пацієнт	SpO ₂	ЧСС
I - Східноєвропейський	ж., 24 роки	Без змін	Без змін
	ж., 25 років	↓	↑
	ж., 34 роки	↓	Без змін
	ч., 27 років	↑	Без змін
II - Скандинавський	ж., 23 роки	Без змін	↑
	ж., 28 років	↓	Без змін
	ч., 26 років	Без змін	↑
	ч., 32 роки	↓	↓
	ч., 33 роки	↓	Без змін
III - Середземноморський	ж., 22 роки	↓	↑
	ж., 29 років	↑	↓
	ж., 43 роки	↓	↑
	ч., 19 років	↓	↓
	ч., 26 років	↓	↓
	ч., 37 років	↑	↑

Таблиця 7.3 – Зміна оксигенації крові і частоти пульсу після опромінення випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda=337\text{нм}$ в залежності від типів шкіри

Тип шкіри	Пацієнт	SpO ₂	ЧСС
II - Скандинавський	ж., 23 роки	Без змін	↓
III - Середземноморський	ж., 22 роки	↓	↓
	ж., 37 років	↓	↑

З таблиці 7.3 також видно, що у представника II типу вплив УФ лазера може не викликати ніяких змін оксигенації крові в порівнянні з такими значеннями до початку опромінювання.

Висновки до розділу 7:

1. Після початку опромінення крові випромінюванням оптичного діапазону з довжиною хвилі $\lambda=632,8\text{nm}$ спостерігається різке зниження оксигенації крові на 1-2% , через 32секунди – для представників I типу шкіри, 23 секунди – II типу шкіри, 11секунд – III типу.

2. Різке зниження оксигенації зумовлене фотодисоціацією оксигемоглобіну з вивільненням кисню (O_2) і відновленням гемоглобіну (Hb). Таким чином можна контролювати локальну концентрацію вільного молекулярного кисню у тканинах. Додаткове вивільнення кисню дозволяє завадити тканинній гіпоксії, стимулювати аеробний метаболізм клітин, і як наслідок – досягти бажаного терапевтичного ефекту.

3. При опромінюванні крові лазером з довжиною хвилі 337nm оксигенація буде зменшуватися на 2 секунди пізніше для кожного типу шкіру в порівнянні з опромінюванням He – Ne лазером. Це зумовлено тим, що коефіцієнт заломлення хвиль He-Ne лазеру ($\lambda=632,8\text{ nm}$) менший, ніж ультрафіолетового ($\lambda=337\text{ nm}$), а швидкість розповсюдження – більша. До того ж, червоне випромінювання проникає глибше у тканину, тобто більша частина фотонів доходить до судин з кров'ю, на відміну від ультрафіолетових променів, які більше поглинаються меланіном у базальній мембрані.

4. З графіків видно, що після опромінення протягом 5 або 10 хвилин значення оксигенації зменшується у 61% опромінених, збільшується – у 22%, залишається без змін – у 17% (характерно для представників I і II типів шкіри). Частота пульсу зменшується і збільшується у 39% пацієнтів, залишається без змін – у 22%.

5. Оксигенація крові різко знижується, а частота пульсу – підвищується при високому емоційному навантаженні.

РОЗДІЛ 8. РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП ПРОЕКТУ

8.1 Мета та завдання підрозділу

Розділ магістерських дисертацій «Розроблення стартап-проекту» присвячено реалізації першого етапу розроблення стартап-проекту, а саме висвітленню маркетингових аспектів створення стартапу: відбору ідей, створенню концепції продукту, визначення перспектив ринкової реалізації проекту та розроблення маркетингової стратегії. Розділ є завершальною частиною магістерської дисертації і виконується у вигляді оцінювання можливостей та формування заходів із ринкового впровадження інноваційних пропозицій магістранта.

Метою розділу є формування інноваційного мислення, підприємницького духу та формування здатності оцінювання ринкових перспектив і можливостей комерціалізації основних науково-технічних розробок, сформованих у попередній частині магістерської дисертації у вигляді розроблення концепції стартап-проекту в умовах висококонкурентної ринкової економіки глобалізаційних процесів.

Завдання розділу полягає в маркетинговому аналізі перспектив реалізації запропонованих магістрантом науково-технічних рішень та пропозицій, оцінювання можливостей їх ринкового впровадження.

Під час виконання розділу студенти мають продемонструвати знання:

- сутності та особливостей ринку інноваційної продукції, його інституціональних складових;
- алгоритму комерціалізації науково-технічних рішень та розробок; особливостей поведінки споживачів інноваційної продукції;
- засад, етапів та принципів маркетингового ситуаційного аналізу ринку;
- основних груп ринкових факторів, що формують можливості та загрози для реалізації стартап-проекту;
- засади пошуку інформації для проведення ринкового аналізу;
- потенційно можливі джерела фінансування стартап-проекту, їх сильні та слабкі сторони;
- складові та алгоритм розробки ринкової стратегії стартап-проекту;

уміння:

- використовувати ринково-орієнтований економічний підхід до вирішення науково-технічних завдань;
- аналізувати ринкове середовище для стартап-проектів із зазначенням факторів впливу;
- будувати ієрархію факторів із зазначенням сутнісних зв'язків між ними, міри та характеру впливу на стан ринку науково-технічних інноваційних розробок;
- розробляти заходи з комерціалізації стартап-проекту;
- формувати систему складових маркетингової стратегії для стартап-проектів;
- управління взаємодією учасників стартап-проекту.
- визначати доцільні форми впливу стартап-компанії на ринок відповідно до проведеного аналізу стану ринку із урахуванням специфіки його функціонування.
- проводити порівняльний аналіз переваг та недоліків різних стартап-проектів.

8.2. Зміст розділу

Розділ має на меті проведення маркетингового аналізу стартап проекту задля визначення принципової можливості його ринкового впровадження та можливих напрямів реалізації цього впровадження. Проведення маркетингового аналізу передбачає виконання нижченаведених кроків. Етапи маркетингового аналізу стартап-проекту:

1) Опис ідеї проекту

В підпункті слід послідовно проаналізувати та подати у вигляді таблиць:

- зміст ідеї (що пропонується);
- можливі напрямки застосування;
- основні вигоди, що може отримати користувач товару (за кожним напрямком застосування);
- чим відрізняється від існуючих аналогів та замінників;

1.1) Перші три пункти подаються у вигляді таблиці (табл. 8.1) і дають цілісне уявлення про зміст ідеї та можливі базові потенційні ринки, в межах яких потрібно шукати групи потенційних клієнтів.

Таблиця 8.1 Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Пропонується нова методика автоматизованої лазерної терапевтичної процедури	Неврологія	Доступність, точність та можливість автоматизованого дозованого впливу
	Реабілітологія	Індивідуальне програмоване забезпечення процедур
	Кабінет профілактичного огляду	Можливість виявити порушення під час проходження щорічного медогляду

Система біологічно – зворотного зв'язку дозволяє проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час проведення процедур лазерної терапії і, в разі настання небажаного ефекту, негайно припинити опромінення. Таким чином можна знайти індивідуальний підхід до кожного пацієнта в залежності від його фізіологічних характеристик.

1.2) Аналіз потенційних техніко-економічних переваг ідеї (чим відрізняється від існуючих аналогів та замінників) порівняно із пропозиціями конкурентів передбачає:

- визначення переліку техніко-економічних властивостей та характеристик ідеї;
- визначення попереднього кола конкурентів (проектів-конкурентів) або товарів-замінників чи товарів-аналогів, що вже існують на ринку, та проводиться збір інформації щодо значень техніко-економічних показників для ідеї власного проекту та проектів-конкурентів відповідно до визначеного вище переліку;

• проводиться порівняльний аналіз показників: для власної ідеї визначаються показники, що мають а) гірші значення (W, слабкі); б) аналогічні (N, нейтральні) значення; в) кращі значення (S, сильні) (табл. 8.2).

Таблиця 8.2. Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№ п/п	Техніко-економічні властивості	(потенційні) товари/концепції конкурентів		W (слабка сторона)	N (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
		Мій проект	Конкурент 1 – Метод клінічної діагностики			
1	Час діагностики 1 пацієнта	5 хв.	30 хв.	Обстеження може проводитися лікарем, після підготовки	Неінвазивна методика	Отримання результатів відразу після дослідження
2	Мобільність	Може бути персональним	Проводиться в амбулаторних умовах	Необхідність комплекту обладнання	Об'ємне устаткування	Незабезпеченість від стаціонару
3	Достовірність результатів	Залежить від дотримання умов дослідження	Проводиться висококваліфікованим персоналом	Задається алгоритмом обробки сигналу	Визначення типових станів	Висока достовірність при опрацьованій базі станів
4	Інвазивність	Неінвазивна	Неінвазивна	Необхідність підготовки пацієнтів	Безболісність	

На основі переліку слабких, сильних та нейтральних характеристик та властивостей ідеї потенційного товару формується його конкурентоспроможність.

2) Технологічний аудит ідеї проекту

В межах даного підрозділу необхідно провести аудит технології, за допомогою якої можна реалізувати ідею проекту (технології створення товару).

Визначення технологічної здійсненності ідеї проекту передбачає аналіз таких складових (табл. 8.3):

- за якою технологією буде виготовлено товар згідно ідеї проекту?
- чи існують такі технології, чи їх потрібно розробити/доробити?
- чи доступні такі технології авторам проекту?

Таблиця 8.3. Технологічна здійсненність ідеї проекту

№ п/п	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Дослідження порушень оксигенацій і частоти пульсу	Лабораторна установка	Лабораторна установка розроблена	Доступно
2	Встановлення аналітичної залежності	Методи математичного аналізу, статистики	Розроблена методика обрахунку та аналізу	Методика описана в літературі
3	Загальна доступність методики дослідження тремору	Лабораторна установка	Розроблена	Доступна
4	Розробка приладу, на основі проведених досліджень	Технологія 3D моделювання та друку, механічна обробка, монтаж елементів	Технологія розроблена	Відносно доступні

Висновок: згідно з даними наведеними в таблиці 4.3 можна зробити висновок, що можливість технологічної реалізації даного проекту досить висока. Оскільки, технології, що використовуються при розробці продукту відносно доступні та

включають поєднання існуючих доступних технологій та математичного моделювання.

3) Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Визначення ринкових можливостей, які можна використати під час ринкового впровадження проекту, та ринкових загроз, які можуть перешкодити реалізації проекту, дозволяє спланувати напрями розвитку проекту із урахуванням стану ринкового середовища, потреб потенційних клієнтів та пропозицій проектів-конкурентів.

3.1) Спочатку проводиться аналіз попиту: наявність попиту, обсяг, динаміка розвитку ринку (табл. 8.4).

Таблиця 8.4. Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

№ п/п	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1	Кількість головних гравців, од	0
2	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	20 000
3	Динаміка ринку (якісна оцінка)	Стагнує
4	Наявність обмежень для входу	Якісна апробація результатів.
5	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Дозвіл на медичні дослідження. Додаткові випробування (клінічні/доклінічні).
6	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	60

Отже, даний ринок є привабливим для входження за попереднім оцінюванням, за умови наявності сертифікованого дозволу на впровадження медичних досліджень, є привабливим для входження: високий попит споживачів на продукцію вітчизняного виробництва (в зв'язку з її доступністю); відносна відсутність

обмежень для входу; середня норма рентабельності більша ніж банківський відсоток.

3.2) Надалі визначаються потенційні групи клієнтів, їх характеристики, та формується орієнтовний перелік вимог до товару для кожної групи (табл. 8.5).

Таблиця 8.5. Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту

№ п/п	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія (цільові сегменти ринку)	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	Гнучкість методики	Лікарі клінік, лікувально-профілактичні, медичні установи; реабілітаційні центри; медичні лабораторії; науково-дослідні установи.	Особливості проведення досліджень	- випробувана продукція - надійний сервіс в разі потреби
2	Швидка доступність кожного пацієнту	Неврологічні та мед. центри Попередня самодіагностика	Швидкість діагностики та отримання результату, рентабельність	-запатентована методика - компанія з відомим ім'ям

3.3) Після визначення потенційних груп клієнтів проводиться аналіз ринкового середовища: складаються таблиці факторів, що сприяють ринковому впровадженню проекту, та факторів, що йому перешкоджають (табл. №№ 8.6-8.7). Фактори в таблиці подавати в порядку зменшення значущості.

Таблиця 8.6. Фактори загроз

№ п/п	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1	Достовірність результатів	Неточність методики	Розвиток існуючої методики
2	Низький попит	Наявність власних методик у клієнтів	Завоювання ринку покращенням сервісу
3	Технічне обслуговування	Наявність не уніфікованих елементів	Використання уніфікованих елементів

Таблиця 8.7. Фактори можливостей

№ п/п	Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
1	Потреба в методиці	Актуальна розробка з низькою собівартістю	Залучення іноземних партнерів
2	Відсутність аналогів на ринку	Можливість монополії в даному сегменту ринку	Підвищення ціни товару.
3	Зростання рівня доходів населення	Збільшення кількості продажів, підвищення ціни	Збільшення одиниць товару, підвищення ціни.
5	Впровадження нових технологій	Якісне покращення основних параметрів продукту	Підвищення попиту та ціни

3.4) Надалі проводиться аналіз пропозиції: визначаються загальні риси конкуренції на ринку (табл. 8.8).

Таблиця 8.8. Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства
1. Тип конкуренції : Чиста	Окремі покупці і продавці не можуть	Концентрація діяльності підприємства на якість товару.

	впливати на ціну.	
2. За рівнем конкурентної боротьби: Національна	Між компаніями всередині країни.	Варіація об'ємів виробництва, співпраця з мережами медичних закладів.
3. За галузевою ознакою: Внутрішньогалузева	Конкурентна боротьба між підприємствами в межах однієї галузі.	Формування ринкової вартості товару.
4. Конкуренція за видами товарів: Товарно-видова	Конкуренція між товарами одного виду.	Унікальність кожного об'єкту; створення модифікацій з розширеним функціоналом.
5. За характером конкурентних переваг: Нецінова	Вдосконалення якості продукції та умов її продажу.	Зміни у виробництві; додаткові витрати, підвищення рівня довіри клієнтів.
6. За інтенсивністю: Марочна	Конкурентні компанії пропонують подібний продукт.	Зниження цін на товар; концентрація діяльності на якісню зміну продукту. Створення власної торгової марки.

3.5) Після аналізу конкуренції проводиться більш детальний аналіз умов конкуренції в галузі (за моделлю 5 сил М. Портера, додаток А) (табл. 8.9).

Таблиця 8.9. Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

Складові аналізу	Прямі конкуренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Товари-замінники
	1. Методика клінічної діагностики пацієнта 2. Додаткові апаратурні дослідження для виключення інших	1. Неврологічні центри		Обсяги закупок; Контроль якості; Змінні витрати; Система інформації; Прибутки;	Ціна; Змінні витрати; Лояльність споживачів

	захворювань				
Висновки:	У вузькоспеціалізованій сфері конкуренції немає	Є можливість входу на ринок при якісній методиці. Прямих конкурентів немає. Строк виходу на ринок обмежується отриманням ліцензії.	Виготовлення апаратури на базі постачальників.	Постійна технічна підтримка приладу та удосконалення методик.	Без обмежень

За результатами аналізу таблиці 8.9 можна зробити висновок, що в даного проекту є всі можливості роботи на ринку, враховуючи низьку інтенсивність конкуренції. Також проект якісно відрізняється від проектів-конкурентів (забезпечується точність виміру з можливістю аналізу, мобільність та доступність споживачам).

3.6) На основі аналізу конкуренції, проведеного в п. 3.5 (табл. 8.9), а також із урахуванням характеристик ідеї проекту (табл. 8.2), вимог споживачів до товару (табл. 8.5) та факторів маркетингового середовища (табл. № 8.6-8.7) визначається та обґрунтовується перелік факторів конкурентоспроможності. Аналіз оформлюється за табл. 8.10.

Таблиця 8.10. Обґрунтування факторів конкурентоспроможності

№ п/п	Фактор конкуренто- спроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівняння конкурентних проектів значущим)
1	Мобільність	Може використовуватися амбулаторно та в персональних цілях
2.	Достовірність результатів	Висока достовірність отриманих результатів, яка підтверджується якісними математичними розрахунками
3.	Комплексний підхід	Забезпечує можливість вимірювати декілька параметрів одночасно.
4.	Доступність	Забезпечується використанням існуючих методами діагностик та лікування

3.7) За визначеними факторами конкурентоспроможності (табл. 10) проводиться аналіз сильних та слабких сторін стартап-проекту (табл. 8.11).

Таблиця 8.11. Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін «Методу ранньої діагностики ознак паркінсонізму»

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів конкурентів у порівнянні з клінічним методом						
			-3	-2	-1	0	1	2	3
1	Точність отриманих результатів	12				+			
2	Можливість аналізу результатів	15			+				
3	Комплексний підхід	10					+		

4	Доступність пацієнтам	15					+		
5	Простота реалізації	18			+				
6	Мобільність	17		+				+	
7	Технічне обслуговування	15						+	

3.8) Фінальним етапом ринкового аналізу можливостей впровадження проекту є складання SWOT-аналізу (матриці аналізу сильних (Strength) та слабких (Weak) сторін, загроз (Troubles) та можливостей (Opportunities) (табл. 8.12) на основі виділених ринкових загроз та можливостей, та сильних і слабких сторін (табл. 8.11).

Перелік ринкових загроз та ринкових можливостей складається на основі аналізу факторів загроз та факторів можливостей маркетингового середовища. Ринкові загрози та ринкові можливості є наслідками (прогнозованими результатами) впливу факторів, і, на відміну від них, ще не є реалізованими на ринку та мають певну ймовірність здійснення. Наприклад: зниження доходів потенційних споживачів – фактор загрози, на основі якого можна зробити прогноз щодо посилення значущості цінового фактору при виборі товару та відповідно, – цінової конкуренції (а це вже – ринкова загроза).

Таблиця 8.12. SWOT- аналіз стартап-проекту

Сильні сторони: Використання існуючих методів; Вплив конкретними частотами; Впровадження результатів; Низький коефіцієнт відмов	Слабкі сторони: Унікальність матеріалу обробки кожного пацієнта; Вузька спеціалізованість; Унікальне ПЗ для обробки результатів
Можливості: закріпитись на ринку товарів та послуг; конкурентоспроможність;	Загрози: збільшення конкуренції на ринку медичної техніки;

іноземні інвестиції.	
----------------------	--

3.9) На основі SWOT-аналізу розробляються альтернативи ринкової поведінки (перелік заходів) для виведення стартап-проекту на ринок та орієнтовний оптимальний час їх ринкової реалізації з огляду на потенційні проекти конкурентів, що можуть бути виведені на ринок (див. табл. 8.9, аналіз потенційних конкурентів).

Визначені альтернативи аналізуються з точки зору строків та ймовірності отримання ресурсів (табл.8.13).

Таблиця 8.13. Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№ п/п	Альтернатива (орієнтованій комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1	Залучення нових споживачів — рекламувати товар в профільних медичних для створення стійкого попиту та заохочення.	Ймовірність висока, оскільки якщо дана альтернатива виявиться новітньою розробкою, споживачі запитуватимуть продукт у посередників, а ті в свою чергу – у виробника.	2 роки
2	Встановлення високої первинної ціни на новий товар для поступового отримання максимального прибутку з усіх сегментів ринку, готових заплатити високу ціну. Компанія отримає менші обсяги продажу за більшого прибутку з кожної реалізованої одиниці товару.	Ймовірність мала, оскільки існує альтернативна конкуренція на ринку.	6 місяців

3	Встановлення низької ціни на новий товар для залучення більшої кількості покупців і завоювання великої долі ринку.	Ймовірність висока, оскільки даний проект має велику кількість переваг, є інноваційним, що в поєднанні з низькою ціною створить великий попит серед споживачів.	5 місяців
---	--	---	-----------

На основі аналізу, таблиці 8.13 можна зробити висновок: з зазначених альтернатив обираємо третю, оскільки для даної альтернативи отримання ресурсів є найбільш простим та надійним, строки реалізації та визнання на ринку відбудуться в найкоротші терміни.

4) Розроблення ринкової стратегії проекту

4.1) Розроблення ринкової стратегії першим кроком передбачає ви-значення стратегії охоплення ринку: опис цільових груп потенційних споживачів (табл. 8.14).

Таблиця 8. 14. Вибір цільових груп потенційних споживачів

№ п/п	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтований попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу в сегмент
1	Медичні установи усіх форм власності	Готові при наявності доказової бази та дозвільних документів	60-70%	Низька інтенсивність	Наявні обмеження
2	Науково-дослідні	Готові при	25-30%	Середня	Наявні

	установи, зацікавлені у неврологічних дослідженнях	наявності доказової бази		інтенсивність	обмеження
3	Індивідуальні споживачі, зацікавлені у неврологічних дослідженнях	Готові, при наявності потреби	10%	Низька інтенсивність	Без обмежень
Які цільові групи було обрано: медичні та науково-дослідні установи.					

За результатами аналізу потенційних груп споживачів потенційний попит може виникнути від Науково-дослідних установ, зацікавлені у неврологічних дослідженнях, проводячи стратегію концентрованого маркетингу.

4.2) Для роботи в обраних сегментах ринку необхідно сформувати базову стратегію розвитку (табл. 8.15).

Таблиця 8.15. Визначення базової стратегії розвитку

№ п/п	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможності позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку*
1	Встановлення низької ціни на новий товар для залучення більшої кількості покупців і завоювання великої долі ринку.	Стратегія диференційованого маркетингу	• Комплексний підхід; • Доступність пацієнтам; • Простота реалізації; • Мобільність;	Стратегія диференціації

4.3) Наступним кроком є вибір стратегії конкурентної поведінки (табл. 8.16).

Таблиця 8.16. Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№ п/п	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурентів, і які?	Стратегія конкурентної поведінки*
1	Так	Завойовувати увагу нових споживачів.	Ні	Стратегія заняття конкурентної ніші.

4.4) На основі вимог споживачів з обраних сегментів до постачальника (стартап-компанії) та до продукту (див. табл. 8.5), а також в залежності від обраної базової стратегії розвитку (табл. 8.15) та стратегії конкурентної поведінки (табл. 8.16) розробляється стратегія позиціонування (табл. 8.17). що полягає у формуванні ринкової позиції (комплексу асоціацій), за яким споживачі мають ідентифікувати торгівельну марку/проект.

Таблиця 8.17. Визначення стратегії позиціонування

№ п/п	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту (три ключових)
1	Забезпечує високу точність вимірювань; Можливість аналізу отриманих	Стратегія диференціації	Комплексний підхід; Доступність пацієнтам;	За показниками якості; За сферою застосування; За різновидом товару.

	результатів; Доступність пацієнту		Мобільність;	
--	--------------------------------------	--	--------------	--

Результатом виконання підрозділу є узгоджена система рішень щодо ринкової поведінки стартап-компанії, яка визначає напрями роботи стартап-компанії на ринку, ключову конкурентоспроможність позиції власного стартап-проекту, вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту.

5) Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

5.1) Першим кроком є формування маркетингової концепції товару, який отримає споживач. Для цього у табл. 8.18 потрібно підсумувати результати попереднього аналізу конкурентоспроможності товару.

Таблиця 8.18. Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

№ п/п	Потреба	Вимога, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1	Точність	Забезпечує високу точність вимірювань основних параметрів.	Точність вимірювання забезпечується використанням інноваційної цифрової апаратури.
2	Аналіз	Дає можливість аналізу отриманих результатів та формування бази даних.	Якісний аналіз результатів забезпечується математичним аналізом та використанням комп'ютерного ПЗ.
3	Доступність	Доступність кожному пацієнту.	Простота реалізації та невисока вартість.
4	Мобільність	Зручна та мобільна конструкція.	Мобільність конструкції.
5	Захист від	Запатентована	Запатентована методика.

	копіювання	методика та метод.	
--	------------	--------------------	--

5.2) Надалі розробляється трирівнева маркетингова модель товару: уточнюється ідея продукту та/або послуги, його фізичні складові, особливості процесу його надання (табл. 8.19).

Таблиця 8.19. Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові		
I. Товар за задумом	Можливість діагностувати порушення рухової активності.		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх /Тл/Е/Ор
	1. Економічні	Вартість обслуговування	Відносно невисока
	2. Технічні		
	3. Надійності	Строк без відмовної роботи	3 роки
	4. Технологічні	Трудомісткість виготовлення	Проста реалізація проекту
	5. Ергономічні	Зручність управління	Зручне
	6. Транспортабельність	Мобільність	Мобільне устаткування
	Якість: патент на корисну модель, технічний регламент щодо медичних виробів.		
	Пакування: коробка з гофрокартону.		
	Марка: НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського»		
III. Товар із підкресленням	До продажу: можливість аналізу та виключення негативних результатів на основі аналізу.		
	Після продажу: можливість створення нових та модифікації		

	існуючих діагностичних апаратів.
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: патентування методики та пристрою.	

5.3) Наступним кроком є визначення цінових меж, якими необхідно керуватись при встановленні ціни на потенційний товар (остаточне ви-значення ціни відбувається під час фінансово-економічного аналізу проекту), яке передбачає аналіз ціни на товари-аналоги або товари субституту, а також аналіз рівня доходів цільової групи споживачів (табл. 8.20). Аналіз проводиться експертним методом.

Таблиця 8.20. Визначення меж встановлення ціни

№ п/п	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
1				
2				

5.4) Наступним кроком є визначення оптимальної системи збуту, в межах якого приймається рішення (табл. 8.21):

- проводити збут власними силами або залучати сторонніх посередників (власна або залучена система збуту);
- вибір та обґрунтування оптимальної глибини каналу збуту;
- вибір та обґрунтування виду посередників.

Таблиця 8.21. Формування системи збуту

№ п/п	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
-------	---	---	----------------------	--------------------------

1	Орієнтація на регулярні поставки	Встановлення контактів із споживачами та підтримка Формування попиту і стимулювання збуту	0 (без посередників)	Власна система збуту
---	----------------------------------	---	----------------------	----------------------

5.5) Останньою складової маркетингової програми є розроблення концепції маркетингових комунікацій, що спирається на попередньо обрану основу для позиціонування, визначену специфіку поведінки клієнтів (табл. 8.22).

Таблиця 8.22. Концепція маркетингових комунікацій

№ п/п	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
1	Орієнтація на регулярні поставки	Формальні/неформальні канали комунікацій	Комплексний підхід; Доступність пацієнтам; Мобільність;	Інформування споживачів; Стимулювання продажу; Пошук вигідних партнерів;	Даний продукт є інноваційним та унікальним

Результатом пункту 5 є ринкова (маркетингова) програма, що включає в себе концепції товару, збуту, просування та попередній аналіз можливостей ціноутворення, спирається на цінності та потреби потенційних клієнтів, конкурентні переваги ідеї, стан та динаміку ринкового середовища, в межах якого буде впроваджено проект, та відповідну обрану альтернативу ринкової поведінки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 8.

- 8.1. Можливість ринкової комерціалізації проекту досить висока, оскільки наявний високий попит споживачів на продукцію вітчизняного виробництва (в зв'язку з її доступністю); відносна відсутність обмежень для входу; позитивна динаміка ринку медичного обладнання; середня норма рентабельності більша ніж банківський відсоток.
- 8.2. Даний проект має всі можливості роботи на ринку, враховуючи низьку інтенсивність конкуренції. За більшістю показників він якісно відрізняється від проектів-конкурентів, має достатню кількість сильних сторін та є конкурентоспроможним.
- 8.3. Для даного проекту обрано було альтернативу (варіант) впровадження, яка базується на встановленні низької ціни на новий продукт для залучення більшої кількості покупців і завоювання великої частки ринку при найбільш простому та надійному отриманні ресурсів є найбільш простим та надійним, а терміни реалізації найкоротшими.
- 8.4. Отже, подальшу імплементацію проекту можна вважати доцільною.

ВИСНОВКИ

Проведено аналіз анатомічної будови серцево-судинної і дихальної систем, розглянуто механізм транспорту кисню крізь біологічні мембрани. Побудовано модель транспорту кисню в залежності від концентрації гемоглобіну в крові, показано, що вміст гемоглобіну залежить від віку, статі і наявності деяких хвороб. Встановлено, що в нормі показник вмісту кисню в крові дорівнює 169 мл/л і 203 мл/л для жінок і чоловіків відповідно, доставка кисню у тканини дорівнює 845 мл/хв. (ж) і 1014 мл/хв. (ч), а споживання кисню - 198 мл/хв. (ж) і 238 мл/хв. (ч).

Проведено аналіз видів оптичного випромінювання видимого діапазону, розглянуто основні властивості електромагнітних хвиль. Обґрунтовано біомедичне застосування лазерного опромінення, описано три види лазерного опромінення крові. Розглянуто основні механізми впливу лазерного випромінювання на біологічні структури і біофізичні процеси, які проходять у тканинах при впливі оптичного випромінювання видимого діапазону.

Оптимізовано існуючі методики дозиметрії оптичного випромінювання, встановлено, що основними недоліками є їх інвизивність, довготривалість, необхідність застосування складної лабораторної бази високої вартості. Визначено, що для можливості вчасного корегування параметрів випромінювання, зменшення часу лікування і уникнення зайвого лазерного впливу необхідно проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час сеансу лазеротерапії. Розроблено алгоритм визначення оптимальної щільності дози на основі аналізу зміни оксигенації крові і частоти пульсу, наведено практичне застосування даної методики на трьох пацієнтах, в результаті чого розраховано індивідуальне дозове навантаження для кожного випадку.

Представлено модель шкіри з трьох основних шарів – епідермісу, дерми і підшкірної жирової клітковини. Між дермою і епідермісом розташована базальна мембрана, в якій містяться меланоцити – виробники меланіну, від кількості якого залежить колір шкіри і її чутливість до сонячного впливу.

Показано, що при транскутанному опроміненні крові приблизно 50% енергії відіб'ється від поверхні шкіри. Коефіцієнт відбиття випромінювання залежить від різних причин: температури ділянки впливу, віку, статі, кута падіння променя. Встановлено залежність між кількістю меланіну і проникною спроможністю випромінювання: чим темнішою є шкіра, тим коефіцієнт відбиття нижчий.

Проведено дослідження впливу He-Ne лазера з довжиною хвилі $\lambda=632,8$ нм і лазера на молекулярному азоті з довжиною хвилі $\lambda=337$ нм на оксигенацію крові і частоту пульсу. Встановлено, що при опроміненні крові He-Ne лазером спостерігається різке зниження оксигенації крові на 1-2% , через 32 секунди – для представників I типу шкіри, 23 секунди – II типу шкіри, 11 секунд – III типу.

Встановлено, що різке зниження оксигенації зумовлене фотодисоціацією оксигемоглобіну з вивільненням кисню (O_2) і відновленням гемоглобіну (Hb). Таким чином можна контролювати локальну концентрацію вільного молекулярного кисню у тканинах. Додаткове вивільнення кисню дозволяє завадити тканинній гіпоксії, стимулювати аеробний метаболізм клітин, і досягти бажаного терапевтичного ефекту. Виявлено, що після опромінення протягом 5 або 10 хвилин значення оксигенації зменшується у 61% опромінених, збільшується – у 22%, залишається без змін – у 17% (характерно для представників I і II типів шкіри). Частота пульсу зменшується і збільшується у 39% пацієнтів, залишається без змін – у 22%.

Виявлено, що при опромінюванні крові лазером з довжиною хвилі 337 нм оксигенація буде зменшуватися на 2 секунди пізніше для кожного типу шкіру в порівнянні з опромінюванням He – Ne лазером. Це зумовлено тим, що коефіцієнт заломлення хвиль He-Ne лазера ($\lambda=632,8$ нм) менший, ніж ультрафіолетового ($\lambda=337$ нм), а швидкість розповсюдження – більша. До того ж, червоне випромінювання проникає глибше у тканину, тобто більша частина фотонів доходить до судин з кров'ю, на відміну від ультрафіолетових променів, які більше поглинаються меланіном у базальній мембрані.

Отримані результати дозволяють знайти найбільш раціональний підхід для вирішення проблеми визначення оптимальної дози лазеротерапії і фіксації моменту настання реакції організму на опромінення в залежності від типів шкіри.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Перспективами подальших досліджень може бути проведення розширеного експерименту. Для забезпечення репрезентативності вибірки бажано провести дослідження зміни оксигенації крові і частоти пульсу на двадцяти представниках кожного з шести типів шкіри. Дані представники мають бути приблизно одного віку, статі, статури, фізично здорові або, навпаки, хворі на один недуг.

З метою оптимізації лікування різноманітних захворювань перспективним є проведення експериментальних досліджень з визначенням найбільш раціональних режимів процедур лазерного опромінення шкіри: внутрішньовенного, транскутанного та екстракорпорального за допомогою запропонованої методики дозиметрії.

Дослідження впливу високого емоційного навантаження на оксигенацію крові і частоту пульсу дозволить довести необхідність перебування пацієнтів у стані спокою під час проведення процедур лазерного опромінення крові.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Воробьев Е.А., Губарь А.В., Сафьянникова Е.Б. Анатомия и физиология. – М.: Медицина, 1981. - 416с.
2. Присяжнюк М.С. Біологія людини. – Київ: УАННП «Фенікс», 1999. – 447с.
3. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. – М.: Мир, 2000. – 469 с., ил
4. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Пер. с англ. Т.1 – 381 с., ил., Власов Ю.А., Смиронов С.М.. От молекулы гемоглобина – к системе микроциркуляции. – Новосибирск: Наука, 1993, - 240с.
5. Иванов К.П., Кисляков Ю.А. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга. – Л.: Наука, 1979 – 214с.
6. Мищенко Д.Л., Пилипенко М.Н. Мониторимус оксигенацию //Медична техніка. – 2008. -№3(4). – С.27-30.
7. Тиманюк В.А., Животова А.Н. Биофизика: Учебник. – 2-е издание. – К.: Професіонал, 2004. – 704 с.
8. Кругер М.Я. Справочник конструктора оптико-механических приборов. – Л.: Машиностроение, 1967. – 760 с.
9. Бутиков Е.И. Физика для поступающих в ВУЗы / Е.И.Бутиков, А.А. Быков, А.С.Кондратьев. – М.: «Наука» Главная редакция физико-математической литературы, 1978. – 608 с.
10. Леденев А.Н. Физика: В 5 т. / Наука. – М., 2005. – Т.5: Основы квантовой физики. – 248 с.
11. Біомедичні оптико-електронні інформаційні системи і апарати. Ч.3 – Лазерні біомедичні системи. Навчальний посібник / В.П.Кожем'яко, З.Ю.Готра, С.В.Павлов, З.М.Микитюк, О.З.Готра – Вінниця: ВДТУ, 2000. – 143 с.
12. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. – 256 с.

13. Основы лазерной физио – и рефлексотерапии / Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г., Марков И.И.: Под ред. О.К.Скобелкина. – Самара-Киев, 1993. – 216 с.
14. Пат. 2252048 С1 Российская федерация, МПК А61N5/067. Устройство для внутривенного лазерного облучения крови / Москвин С.В. (Российская федерация), Москвин С.В. - № 2003136628/14; Заявл. 19.12.2003; Опубл. 20.05.2005. – 6с.
15. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – М.-Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2006. – 144 с.
16. Капустина Г.М. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) // Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О.К. Скобелкина. – Москва, 1997. – 253с.
17. Азизов Г.А., Козлов В.И. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении заболеваний сосудов нижних конечностей. – М.: НЛПЦ «Техника», 2003. – 25 с.
18. Азизов Г.А. Опыт широкого использования лазерного излучения в городской поликлинике // Лазерная медицина. – 2003. – Т.7, вып.2. – 140 с.
19. Байбеков И.М., Касымов А.Х., Козлов В.И. и др. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии. – Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – 223 с.
20. Москвин С.В. Физические основы лазерной терапии // Низкоинтенсивная лазерная терапия. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. – 290с.
21. Асимов Р.М., Асимов М.М. Применение лазеров в медицине: о механизме биостимуляций и терапевтического действия НИЛИ // Лазерная физика и спектроскопия: III конференция по лазерной физике и спектроскопии Минск, 2 – 4 июля 1997 г. – Минск, 1997. – Том 1. – С.169-172.
22. Зубкова С.М. Биологическое действие электромагнитных излучений оптического и микроволнового диапазонов: Автореф. дисс. докт. биол. наук. – М., 1990. – 49 с.
23. Пушкарёва Е.А. Методы математического моделирования в оптике биоткани / Учебное пособие. – Санкт-Петербург: ИТМО Государственный университет, 2008. – 103 с.

24. Никитин А.В., Есауленко И.Э., Васильева Л.В. Низкоинтенсивное лазерное облучение в практической медицине. – Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2000. – 192 с.

25. Сюч Н.И., Вокуев И.А., Овчаренко В.П. Изменение количества эритроцитов при лазерном облучении крови // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т.326 №3. – С.28-31

26. Негрійко А.М. Експериментальні дослідження механічних та спектральних ефектів у взаємодії лазерного випромінювання з атомами та молекулами: Афтореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора фізико-математичних наук / КНУ ім. Т. Шевченка. – К., 2005. – 19 с.

27. Волотовская А.В., Улащик В.С., Филипович В.Н. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2003. - №3. – С.22-24

28. Пат. 2262106 С2 Российская федерация, МПК G01N33/52. Способ подбора индивидуального курса лазеротерапии для детей / Воинова В.М., Амбарцумян Р.В., Улас В.Ю., Степина Н.Д., Юрьева Э.А., Новиков П.В. (Российская федерация), Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2003119036/14; Заявл. 27.06.2003; Оpubл. 10.10.2005 – 11с.

29. Флюориметр 6200JENWAY. – Режим доступу: http://www.ecolab.kiev.ua/product_info.php?cPath=1_2_93_104&products_id=1263&osCsid=apkoote021vqgphgsusf6salg5. – Заголовок з екрану.

30. Пат. 2099713 С1 Российская федерация, МПК G01N33/49, A61B8/00. Способ определения индивидуальной чувствительности к лазерному воздействию / Ефимова Е.Г., Лутай А.В., Ватагин В.С., Усольцева Н.В. (Российская федерация), Ефимова Е.Г., Лутай А.В., Ватагин В.С., Усольцева Н.В. - № 96119450/14; Заявл. 27.09.2006; Оpubл. 12.20.2007 – 6 с.

31. Центрифуги и роторы. – Режим доступу: http://www.pribortrade.ru/LAFS_1000_2599.html. - Заголовок з екрану.

32. Пат. 2126969 С1 Российская федерация, МПК G01N33/49, G01N33/483, G01N33/48. Способ определения индивидуальной дозовой нагрузки при надсосудистом лазерном облучении крови / Гринштейн Ю.И., Ивлиев С.В. (Российская федерация), Красноярская государственная медицинская академия. - № 96103517/14; Заявл. 21.02.1996; Оpubл. 27.02.1999 – 5с.

33. Лазма: Прайс – лист. – Режим доступу: <http://www.lazma.ru/rus/catalog/price.php>. - Заголовок з екрану.

34. Денисенко О.І. Експериментальне обґрунтування оптимальної експозиції лазерного опромінення крові у хворих на алергодерматози // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т3.№4. – С. 19-23.

35. Стальная И.Л., Гаршивили Г.Г. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. - М.: Медицина.- 1977. – 85 с.

36. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.

37. Ющук Н.Д., Сундуков А.В., Гончуков С.А., Лазарев Ю.Б. Измерение индекса преломления плазмы крови для оценки тяжести течения дифтерии и определения оптимальной дозы лазерного облучения // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2001.-№5.- С. 34-37

38. Медлаб. – Режим доступу: <http://medlab.ua/price.php>. - Заголовок з екрану.

39. Пат. 2065759 С1 Российская федерация, МПК А61N5/06. Способ воздействия лазерным излучением на больного / Коробкин А.В., Благодырев А.В., Пономарев Л.Е., Новиков В.Ф., Кузьмин О.В. (Российская федерация), Коробкин А.В., Благодырев А.В., Пономарев Л.Е., Новиков В.Ф., Кузьмин О.В. - № 93031675/14; Заявл. 15.06.1993; Оpubл. 27.08.2006 – 6с.

40. Электрокардиораф. – Режим доступу: <http://cardio.hitec.net.ua/ю> - Заголовок з екрану.

41. Баккер И. Справочник по газам крови / Копенгаген: Radiometer, 2002. – 113с.

42. Лок Р. Взятие проб цельной крови: [Руководство] / Копенгаген: Radiometer, 2004. – 73с.
43. Дементьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. – М. «Радиометр Медикал», 2007. – 161 с.
44. Асимов М.М., Асимов Р.М., Рубинов А.Н., Мамилов С.А., Плаксий Ю.С. Стимулирование аэробного метаболизма клеток низкоинтенсивным лазерным излучением // Лазерная медицина. – 2007. – Т.11 В.2. – С. 53-59
45. Тимчик Г.С., Сорока С.О., Ларіна В.О., Самчук В.А. Методика визначення оптимальної дози лазерного опромінення при терапевтичних процедурах // Погляд у майбутнє приладобудування: II Всеукраїнська науково – технічна конференція студентів та аспірантів. Київ, 10 квітня 2009 р. – Київ: «Політехніка», 2009. – с. 109.
46. Тимчик Г.С., Сорока С.О., Ларіна В.О., Самчук В.А. Застосовування лазерної терапії для досягнення адаптивного ефекту у космонавтів в умовах екстремальних ситуацій // Людина і космос: XI міжн. науково-практична конф. Дніпропетровськ, 8 – 10 квітня 2009 р. – Дніпропетровськ, 2009. – с.233.
47. Ютас. Электрокардиограф ЮКАРД. Монитор ЮМ-300. Пульсоксиметр. Ютасокси. Гемос. Алвимед. Медицинская техника. – Режим доступу.: http://alvimed.com.ua/catalogue.php?action=viewitem&item_id=37. – Заголовок з екрану.
48. Инструкция по эксплуатации Пульсоксиметр «ЮТАСОКСИ-200», Компания «Ютас», К., 2008. – 25 с.
49. Паспорт к лазеру газовому ЛГН – 208А, К. – 2008. – 16 с.
50. Тимчик Г.С., Сорока С.О., Ларіна В.О. Аналіз впливу оптичного випромінювання на оксигенація крові // VIII Міжн. Науково – технічна конф. Київ, 28-29 квітня 2009 р. – Київ: «Політехніка», 2009. – С. 166 – 167.
51. Плетнев В.А. Лазеры в клинической медицине. – М. Медицина, 1996. – 246 с.
52. Современная лазерная медицина. Теория и практика // Сборник научных трудов. Выпуск 1. Коллектив авторов. – М., 2007. – 148 с.

53. Паспорт к импульсному ультрафиолетовому лазеру на молекулярном азоте ЛГИ – 21, М. – 1995. – 16 с.

54. Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Чухраєв М.В. Кравченко А.Ю. Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: Монографія. // К.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. – 180 с.

55. Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Яковенко І.О. Біофізика: Підручник . // К.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, ВПК "Політехніка", 2019. – 444 с.

56. Тимчик Г.С., Філіппова М.В. Лазерні технології: лабораторний практикум для студентів/ [Електронний ресурс] КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад. Г. С.Тимчик, М. В. Філіппова. – Електронні текстові данні (1 файл: 1,54 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. – 75 с. – Назва з екрана.

57. Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Яковенко І.О. Біофізика: навчальний посібник . // К.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, ВПК "Політехніка", 2019. – 288 с.

58. Тимчик Г.С., Філіппова М.В., Діордіца І.М. Фізіотерапевтична апаратура. - НТУУ"КПІ", м. Київ, 2012, с.280.

59. Н.В. Безугла, М.О. Безуглий, Г.С. Тимчик, К.П. Вонсевич ВПЛИВ ОСЬОВОЇ АНІЗОТРОПІЇ РОЗСПЮВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ НА ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИЧНИХ КОЕФІЦІЄНТІВ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО./ Наукові вісті НТУУ"КПІ", 2015, №1, с.85 - 90.

60. Тимчик Г.С., Скицюк В.І., Вайнтрауб М.А., Ключко Т.Р. Фізичні засади технології ТОНТОР: Монографія. – К.: НТУУ "КПІ", 2010. – 352 с., іл.

ДОДАТОК А

Класифікація методик визначення оптимальної щільності дози

Таблиця А.1 – Методики визначення оптимальної щільності дози при проведенні процедур лазеротерапії

№	Назва методу	Час проведення	Особливості методу	Вартість обладнання	Література
1	На основі визначення зв'язувальної спроможності альбуміну	Не менше 25 хвилин	Інвазивна, Неможливо проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час лазеротерапії	Від 150 тис. грн.	28, 29
2	З використанням інтерференційованої спектроскопії сироватки крові	Не менше 20 хвилин	Інвазивна, Опромінення починається лише після визначення оптимальної щільності дози	Від 18, 5 тис грн.	30, 31
3	На основі дослідження лазерної деформованості еритроцитів	20 хвилин	Інвазивна, Високоінформативна	Від 19 тис. грн.	32, 33
4	На підставі визначення динаміки показників про- й антиоксидантної системи крові	Три рази протягом 72 годин	Інвазивна, Неможливо проводити моніторингу стану пацієнта безпосередньо під час лазеротерапії	Реактиви на суму від 150 грн.	34, 35, 36
5	На основі вимірювання індексу заломлення плазми крові	5 хвилин до сеансу лазеротерапії і 5 хвилин після сеансу	Інвазивна, Неможливо проводити моніторингу стану пацієнта безпосередньо під час лазеротерапії	Від 10 тис. грн.	37, 38
6	Шляхом контролю функціональних показників стану пацієнта	5 хвилин для відімкнення необхідного обладнання	Неінвазивна Можливо проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час сеансу лазеротерапії Висока похибка	Від 15 тис. грн.	39, 40
7.	На основі моніторингу зміни оксигенації крові і частоти пульсу	5 хвилин до сеансу лазеротерапії	Неінвазивна, Можливо проводити моніторинг стану пацієнта безпосередньо під час сеансу лазеротерапії	Від 10 тис. грн.	45, 46, 47

ДОДАТОК Б

Акт про можливість впровадження у початковому процесі
дипломної роботи

ЗАТВЕРДЖУЮ

Декан ПБФ, д.т.н., проф.

_____ Г.С. Тимчик

“ _____ ” _____ 2019 р.

АКТ

про впровадження у начальному процесі дипломної роботи

Автоматизований лазерний терапевтичний опромінювач

Роботу виконано студентом КПІ ім. Ігоря Сік орського

ПБФ гр.ПБз-82п VI курсу

Лоєнко Євгеном Олександровичем

Даний акт затверджує те, що результати атестаційної магістерської роботи зокрема:

1. Аналіз механізмів впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на біологічні структури;
2. Аналіз методик дозиметрії оптичного випромінювання;
3. Аналіз впливу оптичного випромінювання видимого діапазону на оксигенацію крові і частоту пульсу в залежності від типу шкіри.

Можуть бути використані викладачами, аспірантами і студентами кафедри виробництва приладів, які спеціалізуються в області розробки медичних приладів на основі того, що впровадження результатів роботи дозволить знайти найбільш раціональний підхід для вирішення проблеми розрахунку оптимальної щільності дози лазеротерапії і визначення моменту настання реакції організму на опромінення.

В. о. завідувача кафедри ВП

В.С. Антонюк

ДОДАТОК В

Список друкованих праць

ДОДАТОК Г

Презентація доповіді