

УДК: 617.735:612.843.15

DOI: 10.37895/2071-8004-2022-26-3-4-47-55

ФИЗИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОИМПУЛЬСНЫХ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ХОРИОРЕТИНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГЛАЗА НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ АКТИВИРОВАННОГО КОМПЛЕКСА

Е.В. Иванова, П.Л. Володин

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель: построить физическую модель на основе теории активированного комплекса (ТАК) с показателями ΔH и ΔS из работ Г.И. Желтова и соавторов для оценки степени воздействия микроимпульсных режимов лазерного излучения на хориоретинальный комплекс (ХРК), провести сравнение с моделями на основе интеграла Аррениуса и результатами тестирования микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции.

Материал и методы. Моделирование степени повреждения ХРК и прилежащих структур проводили с помощью уравнения Эйринга. Показатели $\Delta H = 360\,000$ Дж/моль и $\Delta S = 890$ Дж/моль·град для комплекса белков и других органических структур РПЭ были определены Г.И. Желтовым с соавторами *in vivo* в серии лазерных экспериментов на приматах. Для моделирования применяли коэффициент поглощения 460 см^{-1} , для длины волны 577 нм слоем РПЭ толщиной 10 мкм и пропускания 37% . Тестирование микроимпульсного режима (50 мкс , $2,4\%$, 10 мс , 100 мкм , $0,4\text{--}1,9\text{ Вт}$) было проведено на навигационном лазере Navilas 577s у пациентов в возрасте $35\text{--}46$ лет с 2–3-м типом внешности по шкале Фитцпатрика и оценено по данным коротковолновой аутофлуоресценции (488 нм).

Результаты. Построена физическая модель на основе ТАК с применением интеграла Эйринга. Результаты моделирования степени повреждения РПЭ от мощности совпадают с результатами тестирования микроимпульсного режима на пациентах по данным аутофлуоресценции. Уточнен средний коэффициент поглощения РПЭ равный 440 см^{-1} для пациентов возраста $35\text{--}46$ лет и 2–3-м типом внешности по шкале Фитцпатрика.

Заключение. Компьютерное моделирование на основе ТАК с применением уравнения Эйринга с ΔH и ΔS для комплекса белков и других органических структур РПЭ, полученными в работах Г.И. Желтова, показало высокое соответствие с результатами тестирования микроимпульсного режима на реальных пациентах. Моделирование не требует подгонки каких-либо свободных параметров, в отличие от подходов, основанных на использовании уравнения Аррениуса, позволяет определять коэффициенты поглощения для узкой выборки пациентов и оценивать уровень повреждения РПЭ и прилежащих структур лазерным излучением.

Ключевые слова: микроимпульс, хориоретинальный комплекс, компьютерное моделирование, лазер, уравнение Аррениуса, уравнение Эйринга

Для цитирования: Иванова Е.В., Володин П.Л. Физическое моделирование для оценки воздействия микроимпульсных режимов лазерного излучения на хориоретинальный комплекс человеческого глаза на основе теории активированного комплекса. *Лазерная медицина*. 2022; 26(3-4): 47–55. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2022-26-3-4-47-55>

Контакты: Иванова Е.В., e-mail: elena-mntk@yandex.ru

PHYSICAL MODELLING TO ASSESS THE EFFECT OF MICROPULSE MODES OF LASER RADIATION AT THE CHORIORETINAL COMPLEX OF THE HUMAN EYE BASED ON THE THEORY OF ACTIVATED COMPLEX

Ivanova E.V., Volodin P.L.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

Abstract

Purpose: to construct a physical model based on the theory of activated complex (TAC) with indicators ΔH and ΔS mentioned in works of G.I. Zheltov and his colleagues so as to assess the impact of laser radiation micropulse modes at the chorioretinal complex (CRC), as well as to compare it with models based on the Arrhenius integral and with results of micropulse mode testing using autofluorescence method.

Material and methods. Modeling of the degree of damage to CRC and adjacent structures was carried out using Eyring equation. Values of $\Delta H = 360\,000\text{ J/mol}$ and $\Delta S = 890\text{ J/mol}\cdot\text{deg}$ for complex of proteins and other RPE organic structures were determined by G.I. Zheltov and co-authors *in vivo* in a series of laser experiments on primates. For modeling, absorption coefficient of 460 cm^{-1} was used, for wavelength 577 nm – 10-micron-thick RPE layer and transmission 37% . Micropulse mode testing ($50\text{ }\mu\text{s}$, $2,4\%$, 10 ms , $100\text{ }\mu\text{m}$, $0,4\text{--}1,9\text{ W}$) was performed using Navilas 577s navigation laser in patients aged $35\text{--}46$ with appearance of types 2–3 by the Fitzpatrick scale; results of this testing were assessed using short-wave autofluorescence (488 nm) method.

Results. A physical model based on TAC and Eyring integral was constructed. Results of modeling of the degree of RPE injury depending on power coincide with the results of testing of micropulse mode in patients according to autofluorescence method. The average RPE absorption coefficient equal to 440 cm^{-1} for patients aged $35\text{--}46$ years and with appearance of type 2–3 by the Fitzpatrick scale was clarified.

Conclusion. The computer modeling based on TAC using the Eyring equation with ΔH and ΔS for a complex of proteins and other RPE organic structures, which are described in works of G.I. Zheltov and his co-authors, has shown a high degree of compliance with the results of micropulse mode testing in real patients. Modeling does not require adjustment of any free parameters unlike approaches based on the Arrhenius equation; it also allows to find absorption coefficients for a small sample of patients and to assess the level of laser radiation damage to RPE and adjacent structures.

Keywords: micropulse, chorioretinal complex, computer modelling, laser, Arrhenius equation, Eyring equation

For citations: Ivanova E.V., Volodin P.L. Physical modelling to assess the effect of micropulse modes of laser radiation at the chorioretinal complex of the human eye based on the theory of activated complex. *Laser Medicine*. 2022; 26(3-4): 47–55. [In Russ.]. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2022-26-3-4-47-55>

Contacts: Ivanova E.V., e-mail: elena-mntk@yandex.ru

Памяти Георгия Ивановича Желтова посвящается

Георгий Иванович Желтов (1 июня 1939–7 ноября 2020), главный научный сотрудник Института физики НАН Беларуси, доктор физико-математических наук, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, много лет посвятил изучению воздействия лазерного излучения на ткани глаза и определению условий его безопасного использования. С участием Георгия Ивановича были проведены многочисленные эксперименты на животных и созданы математические модели деструкции гетерогенных биоструктур, таких как сетчатка, под действием лазерного излучения, что внесло существенный вклад в развитие знаний о физических механизмах взаимодействия высокоинтенсивного лазерного излучения со структурами глаза. Результаты исследований стали основой для создания ряда принципиально новых медицинских приборов и методик лечебного воздействия на ткани высокоинтенсивного лазерного излучения. Указанные разработки обеспечили реализацию малоинвазивных методов лечения в офтальмологии. Результаты научных достижений Георгия Ивановича Желтова применяются в настоящее время и легли в основу построения компьютерной модели по изучению воздействия микроимпульсного режима на ткани глаза.

«С появлением мощной лазерной техники появились принципиально новые возможности для проведения физических исследований. Это открытие новых эффектов и явлений, связанных главным образом с высокими плотностями потоков и когерентностью электромагнитного излучения. А также изучение взаимодействия мощных световых потоков с жидкими и квазжидкими средами, включающее как объект моделирования подавляющее большинство биологических клеточных структур».

Г.И. Желтов (1996)

Современные серийные лазерные установки могут оказывать воздействие с высокой плотностью энергии на структуры хориоретинального комплекса (ХРК) в широком диапазоне мощности и времени, что открывает новые возможности по лечению заболеваний центральной области сетчатки, включая наиболее функционально-значимую фовеальную аваскулярную зону [1–3]. Для определения режимов с максимальным избирательным воздействием на ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) при отсутствии повреждения нейросенсорной сетчатки и хориоидеи необходимо подробное физическое моделирование процессов лазерного воздействия на ХРК и проведение тестирования лазерного режима [4, 5].

С учетом технических характеристик современных лазерных установок, которые применяются для лечения заболеваний глазного дна, основным механизмом повреждения тканей ХРК является термоденатурация протеинов [6, 7]. Моделирование степени повреждения РПЭ и прилежащих структур с применением интеграла Аррениуса широко применяется в офтальмологии для изучения лазерного воздействия на ткани глаза [8–11]. Однако уравнение Аррениуса не следует из какой-либо физической теории, а является эмпирическим. Показатели A и ΔE не являются термодинамическими величинами, их значения зависят от условий

проведения эксперимента и подбираются для лучшего соответствия наблюдаемым данным. Как видно из таблицы 1, значения ΔE отличаются в разы, а A – на порядки. При этом известно, что термодинамическая стабильность соединений белков практически похожа по физическим свойствам при разных мутациях в генах [12, 13], то есть значение энергии активации комплекса белков близких видов не может значительно различаться.

Причиной значительной вариативности A и ΔE при определении этих нормировочных величин методом подгонки (фитирования) к экспериментальным данным является большой разброс других физических показателей, используемых при построении модели глаза, например коэффициента поглощения (табл. 2). Наибольшее разнообразие наблюдается в прозрачности оптических сред и концентрации меланина в РПЭ, которая сильно варьирует в зависимости от этнических особенностей [14]. Именно уровень пропускания и поглощения лазерного излучения ХРК значительно отличается у каждого человека и напрямую зависят от таких персональных характеристик, как возраст и тип внешности [15]. Поэтому для построения точной и пригодной для практического применения физической модели воздействия лазерного излучения

Таблица 1

Значения A и ΔE из различных литературных источников, в которых изучали повреждение структур глаза лазерным излучением с применением уравнения Аррениуса

Table 1

Values A and ΔE taken from various literary sources, in which damage to eye structures with laser radiation were studied using the Arrhenius equation

№	A – фактор частоты A – frequency factor	ΔE – энергия активации ΔE – activation energy	Ссылки на источники литературы References
1	$3 \times 10^{44} \text{ c}^{-1}$	$2,73 \times 10^5$ Дж/моль	10
2	$1,6 \times 10^{55} \text{ c}^{-1}$	$3,4 \times 10^5$ Дж/моль	11
3	$3,1 \times 10^{99} \text{ c}^{-1}$	$6,28 \times 10^5$ Дж/моль	9
4	10^{44} c^{-1}	$2,93 \times 10^5$ Дж/моль	8
5	$4,3 \times 10^{64} \text{ c}^{-1}$	$4,2 \times 10^5$ Дж/моль	8
6	$1,6 \times 10^{55} \text{ c}^{-1}$	$3,34 \times 10^5$ Дж/моль	5

на ХРК человека требуется иной подход: необходимо учитывать индивидуальные свойства, а термохимические характеристики белков считать практически неизменными [16].

В современной химической кинетике для описания реакций применяется теория активированного комплекса (ТАК), из которой следует формула для коэффициента абсолютных скоростей реакций, полученная на основе уравнения Эйринга, также называемого уравнением Эйринга – Полани [17]. В уравнении Эйринга вместо показателей A и ΔE применяются энтропия и энтальпия или свободная энергия Гиббса. Эти величины являются обычными показателями термодинамики, физической химии и определяются по стандартизированной методологии на основании калориметрических измерений с высокой точностью. Показатели ΔH и ΔS для комплекса белков и других органических структур РПЭ были определены *in vivo* в серии лазерных экспериментов на приматах (*rhesus macaque*), проведенных Г. И. Желтовым с соавторами [1, 18] и в дальнейшем уточнены по результатам применения методов моделирования в офтальмохирургии [19]. Полученные

в экспериментах Желтова данные ΔH и ΔS позволяют построить модель на основе уравнения Эйринга, сравнить с результатами тестирования микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции, уточнить значения коэффициента поглощения для исследуемых групп пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Параметры модели

Для построения компьютерной модели нагрева тканей и денатурации белков использовали показатели, описанные ниже. Пропускание излучения с длиной волны 577 нм на отрезке «роговица – сетчатка», измеренное прямым методом, который применяется для оценки прохождения узкого светового пучка через структуры глаза, составляет 37 % [20]. Нейросенсорной сетчаткой поглощается 13 % излучения с длиной волны 577 нм [21, 22]. Значения коэффициента поглощения, по данным литературы [22–27], имеют большой разброс, поэтому использовали центрально устойчивое медианное значение коэффициента абсорбции в 460 cm^{-1} (табл. 2). Толщина слоя РПЭ – 10 мкм.

Таблица 2

Значения коэффициента поглощения лазерного излучения (577 нм) слоем РПЭ толщиной 10 мкм (представлены данные, найденные в литературе)

Table 2

Coefficient values of laser radiation (wavelength 577 nm) after absorption with RPE 10 μm thick tissue layer (data from literature are presented)

Концентрация меланина, ммоль/л Melanin concentration, mmol/l	Процент поглощения, % Absorption percentage, %	Коэффициент поглощения, cm^{-1} Absorption coefficient, cm^{-1}	Ссылки на публикации References
	65	990	22
		720	24
~300		570	27
242		460	25
	25–55	450	14
60–100		~150	23
63		120	26

Описание физической модели

Моделирование процессов нагрева и распределения тепла в ХПК путем численного решения дифференциального уравнения теплопроводности подробно описано в ранее выполненном исследовании [5]. Определение степени повреждения тканей проводилось с помощью уравнений Аррениуса (уравнение 1) и Эйринга (уравнение 4).

$$\Omega(t) = \ln \left(\frac{C_0}{C_t} \right) = A \int_0^t e^{-\frac{\Delta E}{RT(t)}} dt \quad (1)$$

Данное уравнение называют интегралом повреждения Аррениуса, а его значение обозначают Ω , которая характеризует степень повреждения тканей и может принимать значение от 0 до ∞ (бесконечности). Точное значение омеги, определяющей порог повреждения неизвестно, но принято считать, что $\Omega = 1$ [10]. Пары A и ΔE определены в различных экспериментах и представлены в таблице 1.

Согласно ТАК и формуле Эйринга, абсолютный коэффициент скорости определен выражением, представленным в уравнении 2:

$$\omega \frac{K_B T}{h} K^* = \omega \frac{K_B T}{h} \exp \left(-\frac{\Delta G^*}{RT} \right) \quad (2),$$

где k – постоянная Больцмана, h – постоянная Планка, T – абсолютная температура (К°),

R – универсальная газовая постоянная, ω – безразмерный показатель, ΔG – изменение свободной энергии Гиббса, которое в предположении о постоянстве давления определяется выражением, описанным в уравнении 3:

$$\Delta G = \Delta H - T \times \Delta S \quad (3),$$

где ΔH – изменение энтальпии (Дж/моль), ΔS – изменение энтропии (Дж/моль К°).

Определение параметра ω выходит за рамки теории абсолютных скоростей. Однако для сложных реакций считается равным 1, что не противоречит экспериментальным данным [28].

$\Delta H = 360\,000$ Дж/моль и $\Delta S = 890$ Дж/моль·град определены для комплекса белков и других органических структур РПЭ *in vivo* на приматах [1, 18, 19].

По аналогии с интегралом Аррениуса на основе уравнения скоростей реакций Эйринга выведем выражение для степени повреждения белкового комплекса ХПК в ТАК, назовем его по аналогии интегралом повреждения Эйринга (уравнение 4):

$$\Omega(t) = \ln \left(\frac{c(0)}{c(t)} \right) = \int_0^t \frac{K_B T}{h} e^{-\frac{\Delta E}{RT(t)}} dt \quad (4).$$

Для численного решения уравнения теплопроводности был использован размер вычислительной сетки до $3,2 \times 10^{11}$ и неявный метод Рунге – Кутты второго

порядка. Графики были построены с использованием программ ROOT и Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Компьютерное моделирование воздействия лазерного излучения на ткани ХПК для режима единичного импульса (50 мкс) на основе ТАК с применением интеграла Эйринга

Результаты моделирования оценивали по кривым эффективности, которую рассчитывали как отношение количества денатурированного белка внутри слоя РПЭ к общему количеству белка в РПЭ в зависимости от мощности импульса. Сравнение результатов моделирования одиночного импульса (50 мкс) на основе ТАК с применением уравнения Эйринга и уравнений Аррениуса для различных параметров A и ΔE представлены на рисунке 1.

Для анализа полученных результатов использовали такую меру сравнения, как эффективная доза (ED). Уровень воздействия, необходимый для достижения данного порога, обозначается как EDx, где ED – доза, необходимая для достижения повреждения в x процентов. При оценке воздействия на РПЭ, эффективность (η) отражает процент повреждения клеток РПЭ. Тогда ED₅₀ – это доза воздействия излучения, при которой достигается 50 % повреждения РПЭ.

Как видно из таблицы 3 и графиков на рисунке 1, зависимость эффективности от мощности сильно отличается от используемых значений A и ΔE . Результаты моделирования 1 импульса на основе уравнения Эйринга практически совпадают с результатами моделирования Аррениуса с вариантами пар A и ΔE № 6. На уровне ED₅₀ значения мощности практически не отличаются и составляют 2,2 и 2,25 Вт для модели № 7 и № 6 соответственно. Показатели A и ΔE модели № 6 были определены по результатам тестирования селективного микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции [5].

Сравнение компьютерного моделирования, проведенного с применением интегралов Аррениуса и Эйринга, с результатами тестирования селективного микроимпульсного режима (50 мкс, 2,4 %, 10 мс, 100 мкм) по данным аутофлуоресценции

Коротковолновая аутофлуоресценция (488 нм) является самым чувствительным методом диагностики повреждения РПЭ лазерным излучением в микроимпульсном режиме [29]. Тестирование селективного микроимпульсного режима (50 мкс, 2,4 %, 10 мс, 100 мкм, 0,4–1,9 Вт) было проведено на навигационной лазерной установке Navilas 577s на узкой выборке

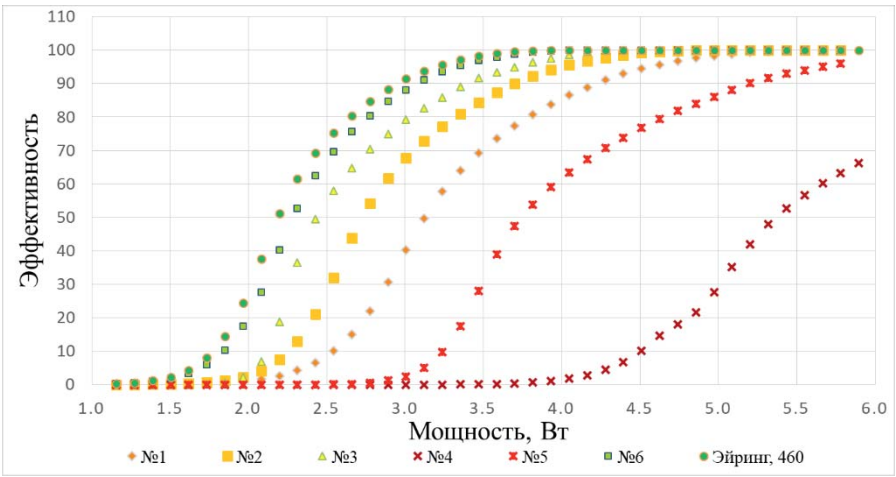


Рис. 1. Зависимости эффективности от мощности, рассчитанные для значений *A* и ΔE из таблицы 1 с помощью интеграла Аррениуса (№ 1–6) и уравнения Эйринга

Fig. 1. Dependences of efficiency on power calculated for values *A* and ΔE in Table 1 using Arrhenius integral (N 1–6) and Eyring equation

Таблица 3

Значение пороговой мощности для разных вариантов пар значений *A* и ΔE уравнений Аррениуса и Эйринга

Table 3

Threshold power indicators for different variants of pairs of values *A* and ΔE of Arrhenius and Eyring equations

1 имп., 50 мкс 1 impulse, 50 μs	№ 1 No. 1	№ 2 No. 2	№ 3 No. 3	№ 4 No. 4	№ 5 No. 5	№ 6 No. 5	Эйринг, 460 Eyring, 460
ED50	3,1	2,75	2,45	5,35	3,75	2,25	2,2

пациентов в возрасте 35–46 лет с 2–3-м типом внешности по шкале Фитцпатрика, оценено по данным аутофлуоресценции и подробно описано в статье [5].

Участки лазерного воздействия на снимках аутофлуоресценции определяются как гипофлуоресцентные пятна [5, 30]. Вероятность визуализации пятна (ВВП) в зависимости от мощности излучения представлена на рисунке 2. С помощью метода максимизации правдоподобия была получена логистическая функция (уравнение 5), описывающая ВВП после лазерного воздействия по данным аутофлуоресценции от мощности. Значение χ^2 равно 12,5, при количестве степеней свободы 14. Поэтому функция ВВП (уравнение 5) может быть использована для описания результатов тестирования (ВВП) в зависимости от мощности лазера для данного режима.

$$ВВП(Bm) = \frac{1}{1+e^{-5,7(Мощность - 1,33)}} \tag{5}$$

На рисунке 3 приведены результаты компьютерного моделирования микроимпульсного режима (50 мкс, 2,4 %, 10 мс, 100 мкм) с применением интеграла Аррениуса (с различными парами *A* и ΔE) и интегралом Эйринга, а также наложена функция ВВП (мощность), описывающая результаты тестирования микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции.

Как продемонстрировано на графике, моделирование эффективности от мощности, построенное с помощью интеграла Эйринга, практически совпадает

с результатами тестирования селективного микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции без какой-либо дополнительной подгонки параметров. Таким образом, уравнение Эйринга может напрямую применяться для моделирования селективного микроимпульсного режима, не требуя при этом подбора *A* и ΔE .

Однако, как видно из рисунка 3, совпадение эффективности, полученной на основе уравнения Эйринга, с логистической функцией ВВП (мощность) хорошее, но не полное. При моделировании с применением интеграла Аррениуса для лучшего совпадения и описания экспериментальных данных подбирают *A* и ΔE [10, 11], а при моделировании на основе ТАК значения ΔH и ΔS фиксированы. Свободным (варибельным) параметром модели является коэффициент поглощения. Как видно, при изменении коэффициента поглощения в допустимом диапазоне, согласно данным литературы (табл. 2), происходит изменение функции эффективности (рис. 4). Поэтому, меняя коэффициент поглощения, можно подобрать соответствующую функцию эффективности, при которой наблюдается наилучшее совпадение с данными тестирования.

При значении коэффициента поглощения 440 см⁻¹ моделирование эффективности, проведенное с помощью уравнения Эйринга, наилучшим образом описывает результаты тестирования селективного микроимпульсного режима по данным аутофлуоресценции на узкой выборке пациентов в возрасте 35–46 лет

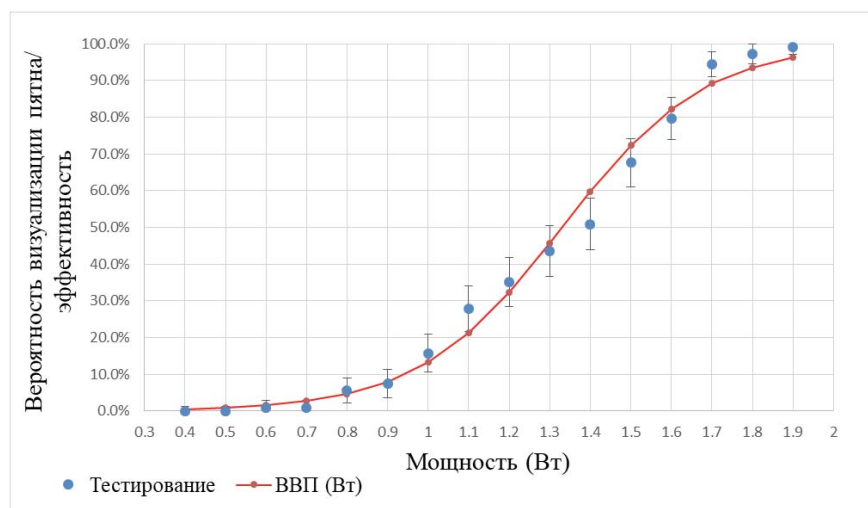


Рис. 2. Логистическая функция ВВП от мощности, полученная на основе результатов тестирования микроимпульсного режима [5]

Fig. 2. Logistic function of probability of spot visualization depending on power, obtained after testing of micropulse mode

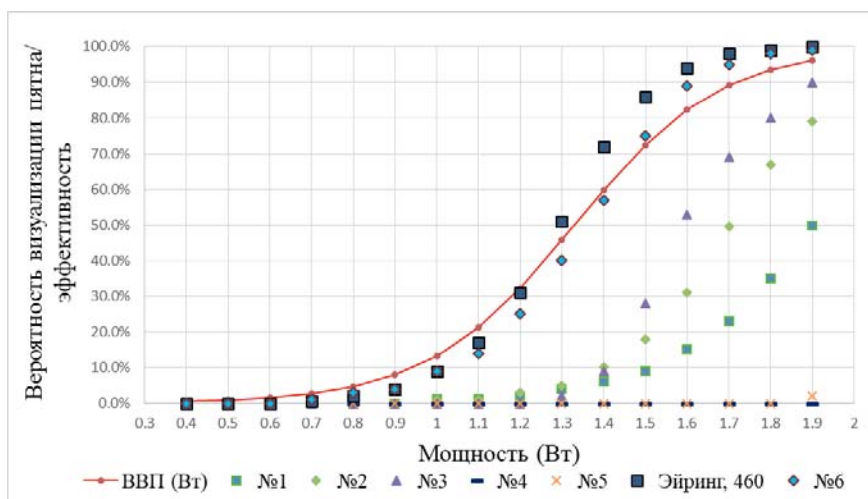


Рис. 3. Сравнение функций эффективности, построенных с применением различных пар A и ΔE интеграла Аррениуса и Эйринга, с результатами тестирования микроимпульсного режима

Fig. 3. Comparison of efficiency functions constructed using various pairs of A and ΔE of Arrhenius and Eyring integral with results of testing of micropulse mode

и 2–3-м типом внешности по шкале Фитцпатрика (рис. 5).

Таким образом, проведение моделирования на основе ТАК с применением уравнения Эйринга позволяет уточнить значение коэффициента поглощения исследуемой выборки.

Одной из проблем физической модели является количество неопределенных параметров. Применение уравнения Эйринга избавляет от подбора показателей A и ΔE , которые имеют большой разброс значений, так как отражают не термодинамические свойства белков, а все особенности эксперимента. Процессы необратимой тепловой денатурации комплекса белков, которые связаны с разрушением первичной структуры практически не зависят от генетического многообразия популяции [12, 13]. Поэтому моделирование на основе ТАК с полученными в экспериментах на приматах ΔH и ΔS для комплекса белков и других органических структур

РПЭ для расчета интеграла повреждения становится более стабильным, физически корректным и точным. При сравнительном анализе результаты компьютерного моделирования на основе ТАК практически совпадают с результатами моделирования классическим методом с применением интеграла Аррениуса с показателями $A = 1,6 \times 10^{55} \text{ с}^{-1}$, $\Delta E = 3,34 \times 10^5 \text{ Дж/моль}$, которые получены на результатах тестирования микроимпульсного режима на пациентах по данным аутофлуоресценции. Поэтому модель на основе ТАК предпочтительно использовать для оценки повреждения РПЭ и прилежащих структур лазерным излучением.

ВЫВОДЫ

1. Построена физически корректная модель на основе теории активированных комплексов с показателями ΔH и ΔS для комплекса белков и других органических структур РПЭ, определенных Г.И. Желтовым

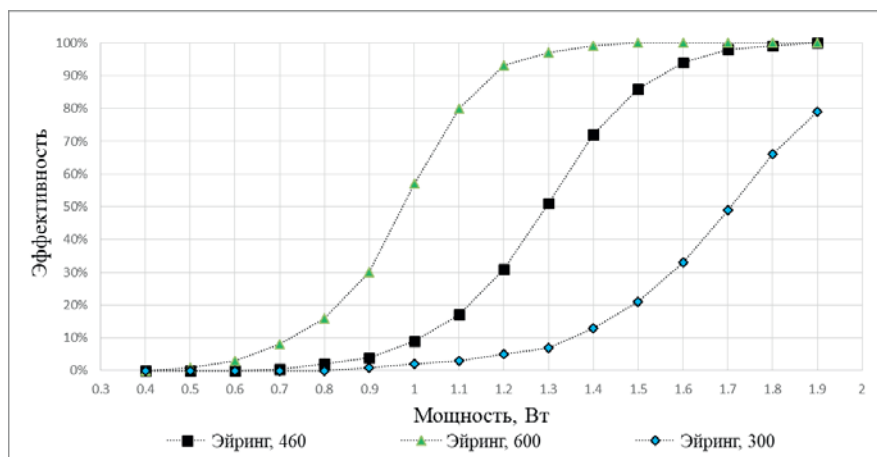


Рис. 4. Изменение функций эффективности от мощности, полученных моделированием с применением интеграла Эйринга при различных коэффициентах поглощения

Fig. 4. Changes in efficiency functions depending on power obtained by modeling using the Eyring integral in different absorption coefficients

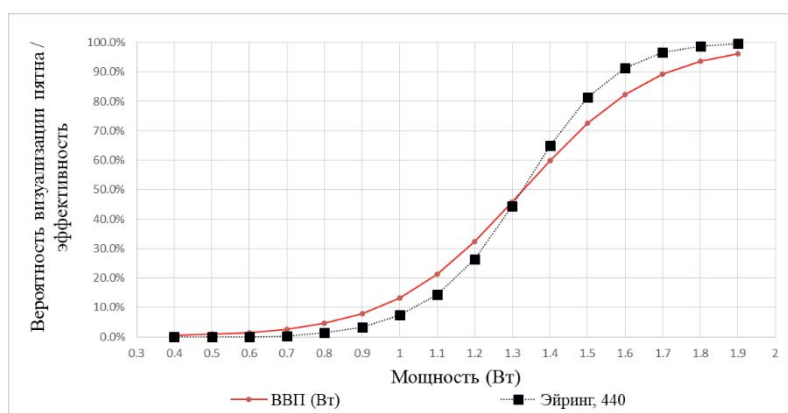


Рис. 5. Сравнение эффективности, полученной моделированием уравнения Эйринга с коэффициентом поглощения 440 см^{-1} , с логистической функцией ВВП (мощность)

Fig. 5. Comparison of the efficiency obtained by modeling of Eyring equation and absorption coefficient 440 см^{-1} with the logistic function of probability of spot visualization (power)

и соавторами, которая позволяет оценивать уровень повреждения ХРК человека микроимпульсным режимом лазерного излучения.

2. Результаты полученной модели совпадают с результатами тестирования микроимпульсного режима по данным коротковолновой аутофлуоресценции, проведенного на пациентах европейского типа внешности.

3. С помощью полученной модели и результатов тестирования микроимпульсного режима был уточнен средний коэффициент поглощения РПЭ выборки пациентов возраста 35–46 лет и 2–3-м типом внешности по шкале Фитцпатрика, значение которого составило 440 см^{-1} .

4. Полученная модель рекомендована к применению для моделирования воздействия лазерного излучения на ХРК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желтов Г.И. Воздействие интенсивного оптического излучения на ткани глаз: исследования и приложения: диссертация ... д-ра мед. наук. Минск; 1996.
2. Желтов Г.И. Биофизика деструктивного действия надпорогового лазерного излучения на ткани глазного дна. // *Все-российский семинар «МАКУЛА 2006»: материалы научно-практической конференции*. Ростов н/Д.; 2006: 71–85.
3. Тахчиди Х.П., Качалина Г.Ф., Желтов Г.И., Иванова Е.В. Новая технология восстановления зрительных функций, основанная на избирательном воздействии коротких импульсов лазерного излучения на пигментный эпителий сетчатки. *Офтальмология в Беларуси*. 2010; 4 (7): 79–83.
4. Качалина Г.Ф., Желтов Г.И., Иванова Е.В. Оптимизация режимов лазера IRIS Medical IQ 577 для избирательного воздействия на пигментный эпителий сетчатки. *Офтальмология Восточная Европа*. 2015; 4 (27): 69–77.
5. Ivanova E.V., Volodin P.L., Guskov A.V. Determination of micropulse modes with targeted damage to the retinal pigment epithelium using computer modeling for the development of selective individual micropulse retinal therapy. *Curr Eye Res*. 2022; 47 (1): 107–114. DOI: 10.1080/02713683.2021.1962360
6. Schuele G., Rumohr M., Huettmann G., Brinkmann R. RPE damage thresholds and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (2): 714–719. DOI: 10.1167/iops.04-0136

7. Alt C., Pitsillides C.M., Roegen J., Lin C.P. Monitoring intracellular cavitation during selective targeting the retinal pigment epithelium. *Proc SPIE*. 2003; 4951: 48–55. DOI: 10.1117/12.477956
8. Banerjee R.K., Zhu L., Gopalakrishnan P., Kazmierczak M.J. Influence of laser parameters on selective retinal treatment using single-phase heat transfer analyses. *Med Phys*. 2007; 34 (5): 1828–1841. DOI: 10.1118/1.2718731
9. Denton M.L., Clark C.D., Foltz M.S., et al. In-vitro retinal model reveals a sharp transition between laser damage mechanisms. *J Biomedical Optics*. 2010; 15 (3): 030512. DOI: 10.1117/1.3449107
10. Schlott K., Koinzer S., Ptaszynski L., et al. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation. *J Biomed Opt*. 2012; 17 (6): 061223. DOI: 10.1117/1.JBO.17.6.061223
11. Wang J., Quan Y., Dalal R., Palanker D. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58 (11): 4722–4732. DOI: 10.1167/iov.17-21610
12. Sanchez-Ruiz J.M. Protein kinetic stability. *Biophys Chem*. 2010; 148 (1–3): 1–15. DOI: 10.1016/j.bpc.2010.02.004
13. Godoy-Ruiz R., Ariza F., Rodriguez-Larrea D., et al. Natural selection for kinetic stability is a likely origin of correlations between mutational effects on protein energetics and frequencies of amino acid occurrences in sequence alignments. *J Mol Biol*. 2006; 362 (5): 966–978. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.07.065
14. Geeraets W., Williams R., Chan G., et al. The relative absorption of thermal energy in retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1962; 1: 340–347.
15. Ivanova E.V., Volodin P.L. Development of the selective micropulse individual retinal therapy depends on age and type on the Fitzpatrick scale. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 261 (2): 381–390. DOI: 10.1007/s00417-022-05800-9
16. Preece S.J., Claridge E. Monte Carlo modelling of the spectral reflectance of the human eye. *Phys Med Biol*. 2002; 47 (16): 2863–2877. DOI: 10.1088/0031-9155/47/16/303
17. Eyring H. The activated complex in chemical reactions. *J Chem Phys*. 1935; 3 (2): 107–115. DOI: 10.1063/1.1749604
18. Гапеева Т.А., Глазков В.Н., Подольцев А.С. и др. Лазерный метод определения температурной зависимости константы скорости реакции фотокоагуляции in vivo. *Вестн АН БССР. Серия физико-математических наук*. 1986; 3: 81–85.
19. Федоров С.Н., Ивашина А.И., Антонова Е.Г. и др. Математическое моделирование термохимических процессов при термокоагуляции. *Офтальмохирургия*. 1992; 3: 8–13.
20. Boettner E.A., Walter J.R. Transmission of the ocular media. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1962; 1: 776–783.
21. Guo Y., Yao G., Lei B., Tan J. Monte Carlo model for studying the effects of melanin concentrations on retina light absorption. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2008; 25 (2): 304–311. DOI: 10.1364/josaa.25.000304
22. Hammer M., Roggd A., Schweitzer D., Muller G. Optical properties of ocular fundus tissues – an in vitro study using the double-integrating-sphere technique and inverse Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol*. 1995; 40 (6): 963–978. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/001
23. Durairaj C., Chastain J.E., Kompella U.B. Intraocular distribution of melanin in human, monkey, rabbit, minipig and dog eyes. *Exp Eye Res*. 2012; 98 (1): 23–27. DOI: 10.1016/j.exer.2012.03.004
24. Geeraets W.J., Berry E.R. Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66 (1): 15–20. DOI: 10.1016/0002-9394(68)91780-7
25. Schmidt S.Y., Peisch R.D. Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27 (7): 1063–1067.
26. Shu X., Li H., Dong B., et al. Quantifying melanin concentration in retinal pigment epithelium using broadband photoacoustic microscopy. *Biomed Opt Express*. 2017; 8 (6): 2851–2865. DOI: 10.1364/BOE.8.002851
27. Shu X., Liu W., Zhang H.F. Monte Carlo investigation on quantifying the retinal pigment epithelium melanin concentration by photoacoustic ophthalmoscopy. *J Biomed Opt*. 2015; 20 (10): 106005. DOI: 10.1117/1.JBO.20.10.106005
28. Картель Н.Т., Лобанов В.В. Теория активированного комплекса. Кн. 1. *Физика поверхности*. Киев: Институт химии поверхности НАН Украины; ООО “Интерсервис”; 2015; 1 (9): 363–389.
29. Володин П.Л., Иванова Е.В., Соломин В.А. Возможности современных методов диагностики и компьютерной обработки данных с помощью программы «Фемтоскан» для выявления слабых термических повреждений клеток ретинального пигментного эпителия. *Лазерная медицина*. 2018; 22 (1): 52–56. DOI: 10.37895/2071-8004-2018-22-1-52-56
30. Framme C., Schüle G., Brinkmann R., et al. Fundus autofluorescence after selective RPE laser treatment. *Ophthalmologie*. 2002; 99 (11): 854–860. DOI: 10.1007/s00347-002-0684-z

REFERENCES

1. Zheltov G.I. The effect of intense optical radiation on eye tissue: research and applications: Dissertation of the Dr. Sc. (Med.). Minsk; 1996. [In Russ.].
2. Zheltov G.I. Biophysics of destructive action of supra-threshold laser radiation on the fundus tissue. *II Vserossiyskiy seminar «MAKULA 2006»: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Rostov-on-Don; 2006: 71–85. [In Russ.].
3. Takhchidi K.P., Kachalina G.F., Zheltov G.I., Ivanova E.V. New technique of rehabilitation of visual function based on selective influence of short laser pulses on retinal pigment epithelium. *Ophthalmology in Belarus*. 2010; 4 (7): 79–83. [In Russ.].
4. Kachalina G.F., Zheltov G.I., Ivanova E.V. Optimization of operating modes of IRIS Medical IQ 577 laser for selective action onto retinal pigment epithelium. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2015; 4 (27): 69–77. [In Russ.].
5. Ivanova E.V., Volodin P.L., Guskov A.V. Determination of micropulse modes with targeted damage to the retinal pigment epithelium using computer modeling for the development of selective individual micropulse retinal therapy. *Curr Eye Res*. 2022; 47 (1): 107–114. DOI: 10.1080/02713683.2021.1962360
6. Schuele G., Rumohr M., Huettmann G., Brinkmann R. RPE damage thresholds and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (2): 714–719. DOI: 10.1167/iov.04-0136
7. Alt C., Pitsillides C.M., Roegen J., Lin C.P. Monitoring intracellular cavitation during selective targeting the retinal pigment epithelium. *Proc SPIE*. 2003; 4951: 48–55. DOI: 10.1117/12.477956
8. Banerjee R.K., Zhu L., Gopalakrishnan P., Kazmierczak M.J. Influence of laser parameters on selective retinal treatment using single-phase heat transfer analyses. *Med Phys*. 2007; 34 (5): 1828–1841. DOI: 10.1118/1.2718731
9. Denton M.L., Clark C.D., Foltz M.S., et al. In-vitro retinal model reveals a sharp transition between laser damage

- mechanisms. *J Biomedical Optics*. 2010; 15 (3): 030512. DOI: 10.1117/1.3449107
10. Schlott K., Koinzer S., Ptaszynski L., et al. Automatic temperature controlled retinal photocoagulation. *J Biomed Opt*. 2012; 17 (6): 061223. DOI: 10.1117/1.JBO.17.6.061223
 11. Wang J., Quan Y., Dalal R., Palanker D. Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58 (11): 4722–4732. DOI: 10.1167/iov.17-21610
 12. Sanchez-Ruiz J.M. Protein kinetic stability. *Biophys Chem*. 2010; 148 (1–3): 1–15. DOI: 10.1016/j.bpc.2010.02.004
 13. Godoy-Ruiz R., Ariza F., Rodriguez-Larrea D., et al. Natural selection for kinetic stability is a likely origin of correlations between mutational effects on protein energetics and frequencies of amino acid occurrences in sequence alignments. *J Mol Biol*. 2006; 362 (5): 966–978. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.07.065
 14. Geeraets W., Williams R., Chan G., et al. The relative absorption of thermal energy in retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1962; 1: 340–347.
 15. Ivanova E.V., Volodin P.L. Development of the selective micropulse individual retinal therapy depends on age and type on the Fitzpatrick scale. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 261 (2): 381–390. DOI: 10.1007/s00417-022-05800-9
 16. Preece S.J., Claridge E. Monte Carlo modelling of the spectral reflectance of the human eye. *Phys Med Biol*. 2002; 47 (16): 2863–2877. DOI: 10.1088/0031-9155/47/16/303
 17. Eyring H. The activated complex in chemical reactions. *J Chem Phys*. 1935; 3 (2): 107–115. DOI: 10.1063/1.1749604
 18. Gapeeva T.A., Glazkov V.N., Podoltsev A.S., et al. Laser method for determining the temperature dependence of the photocoagulation reaction rate constant in vivo. *Vestsi AN BSSR. Seryya fizika-matematichnykh navuk*. 1986; 3: 81–85. [In Russ.].
 19. Fyodorov S.N., Ivashina A.I., Antonova E.G., et al. Mathematical modeling of thermochemical processes under thermocoagulation. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 1992; 3: 8–13. [In Russ.].
 20. Boettner E.A., Walter J.R. Transmission of the ocular media. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1962; 1: 776–783.
 21. Guo Y., Yao G., Lei B., Tan J. Monte Carlo model for studying the effects of melanin concentrations on retina light absorption. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2008; 25 (2): 304–311. DOI: 10.1364/josaa.25.000304
 22. Hammer M., Roggd A., Schweitzer D., Muller G. Optical properties of ocular fundus tissues – an in vitro study using the double-integrating-sphere technique and inverse Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol*. 1995; 40 (6): 963–978. DOI: 10.1088/0031-9155/40/6/001
 23. Durairaj C., Chastain J.E., Kompella U.B. Intraocular distribution of melanin in human, monkey, rabbit, minipig and dog eyes. *Exp Eye Res*. 2012; 98 (1): 23–27. DOI: 10.1016/j.exer.2012.03.004
 24. Geeraets W.J., Berry E.R. Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and other light sources. *Am J Ophthalmol*. 1968; 66 (1): 15–20. DOI: 10.1016/0002-9394(68)91780-7
 25. Schmidt S.Y., Peisch R.D. Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27 (7): 1063–1067.
 26. Shu X., Li H., Dong B., et al. Quantifying melanin concentration in retinal pigment epithelium using broadband photoacoustic microscopy. *Biomed Opt Express*. 2017; 8 (6): 2851–2865. DOI: 10.1364/BOE.8.002851
 27. Shu X., Liu W., Zhang H.F. Monte Carlo investigation on quantifying the retinal pigment epithelium melanin concentration by photoacoustic ophthalmoscopy. *J Biomed Opt*. 2015; 20 (10): 106005. DOI: 10.1117/1.JBO.20.10.106005
 28. Kartel N.T., Lobanov V.V. Theory of the activated complex. *Book 1. Physics of the surface*. Kyiv: Institute of Surface Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine; LLC «Interservice»; 2015; 1 (9): 363–389. [In Russ.].
 29. Volodin P.L., Ivanova E.V., Solomin V.A. Possibilities of modern diagnostic techniques and comp data processing using «FemtoScan» programs for revealing weak thermal injuries in cells of the retinal pigment epithelium. *Laser Medicine*. 2018; 22 (1): 52–56. DOI: 10.37895/2071-8004-2018-22-1-52-56
 30. Framme C., Schüle G., Brinkmann R., et al. Fundus autofluorescence after selective RPE laser treatment. *Ophthalmologie*. 2002; 99 (11): 854–860. DOI: 10.1007/s00347-002-0684-z

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Иванова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии сетчатки, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: elena-mntk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>

Володин Павел Львович – доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; e-mail: volodinpl@mntk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>

Information about the authors

Ivanova Elena – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist at the Department of Laser Retinal Surgery, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: elena-mntk@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>

Volodin Pavel – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Laser Retinal Surgery, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: volodinpl@mntk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>