

# Влияние длины волны лазерного излучения и процесса реэпителизации на оптическое качество роговицы глаза после лазерной коррекции зрения

М.С.Китай, А.В.Семчишен, В.А.Семчишен

*Оптическое качество поверхности роговицы глаза после проведения лазерной коррекции зрения существенно зависит от характерного размера шероховатостей (ХРШ) аблированной поверхности, который определяется прежде всего коэффициентом поглощения роговицы на длине волны лазера. Так, в случае использования эксимерного ArF-лазера ( $\lambda = 193$  нм) коэффициент поглощения равен  $39000 \text{ см}^{-1}$ , имеет место затемнение продуктами диссоциации, а глубина рельефа шероховатостей может достигать 0.23 мкм; при облучении Er:YAG-лазером ( $\lambda = 2940$  нм) наблюдается просветление за счет распада водородных связей воды, а глубина рельефа превышает 1 мкм. Показано, что процесс реэпителизации, проходящий после проведенной лазерной коррекции зрения, приводит к улучшению оптического качества поверхности роговицы.*

**Ключевые слова:** роговица глаза, затемнение среды в результате фотохимической реакции, лазерная абляция, характерный размер шероховатости, воздействие УФ излучения, воздействие ИК излучения.

## 1. Введение

Лазерная рефрактивная хирургия стремится к устранению аномалий рефракции зрения у пациента до уровней, лучших, чем обеспечиваемые очковой коррекцией или контактными линзами. Коррекция аномалий рефракции заключается в формировании профиля передней поверхности роговицы глаза путем лазерной абляции. Клинические наблюдения после проведения лазерной абляции роговицы глаза, а также данные экспериментальных исследований показывают, что контрастная чувствительность зрения, особенно в сумеречных и ночных условиях, оказывается ниже, чем была до операции у пациента, пользующегося очками. Мы предполагаем, что одной из возможных причин ухудшения контрастной чувствительности может быть рассеяние света вперед на шероховатой границе двух сред с разными показателями преломления. В работе [1] показано, что для сохранения контрастной остроты зрения глубина шероховатостей зоны абляции должна быть значительно меньше 3–4 мкм.

Согласно теоретическим моделям, описывающим лазерную абляцию биоматериалов, биологические макромолекулы разрываются, образуя обрывки микро- и нанометровых размеров. Этот процесс может индуцироваться фотохимическими реакциями, механическими напряжениями, а также повышенной температурой, возникающими в материале под воздействием лазерных импульсов. Процесс абляции можно охарактеризовать достижимым пространственным разрешением  $d_p$  – минимальным размером биоткани, который может быть удален в процессе абляции при предельном,  $\delta$ -образном, профиле возбуж-

дающего лазерного излучения. В настоящей работе показано, что размер  $d_p$  по порядку величины одинаков в продольном и перпендикулярном направлениях. Поэтому оказывается важной величина эффективного коэффициента поглощения, определяющего размер  $d_p$  в этих направлениях. Фактически  $d_p$  – это характерный размер шероховатости, образующейся на поверхности роговицы глаза после лазерной абляции. В работе проанализирована зависимость  $d_p$  от длины волны лазерного излучения.

В процессе заживления роговицы после проведенной лазерной коррекции происходит регенерация удаленного в результате операции эпителия. При этом поверхность вновь образовавшегося эпителиального слоя частично сглаживается (этот процесс теоретически рассмотрен в [2]), и повышается оптическое качество границы раздела эпителия и слезной пленки. Нами применена одномерная упрощенная математическая модель реэпителизации (на основе теории, описанной в [2]) послеоперационной шероховатой поверхности стромы роговицы глаза в предположении, что локальная толщина эпителия в равновесных условиях зависит от крутизны поверхности, на которой растет эпителий. Одномерный случай позволил решить в квадратурах дифференциальное уравнение, описывающее процесс реэпителизации.

## 2. Спектр поглощения роговицы глаза

Роговица глаза состоит из коллагена (II типа) и воды в соотношении 22:78 [3].

Известно, что резкое нарастание поглощения воды в УФ диапазоне начинается с длин волн ВУФ ( $\lambda < 170$ – $180$  нм) (см., напр., [4]). Этот диапазон длин волн не используется в биомедицинских приложениях. В УФ диапазоне, в области длин волн  $\lambda \geq 190$ – $200$  нм, поглощение в основном обусловлено органической компонентой роговицы. Для этих длин волн поглощение воды оказывается несущественным и его можно не учитывать. Исходный

М.С.Китай, А.В.Семчишен, В.А.Семчишен. Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Россия, 142190 Москва, Троицк, ул. Пионерская, 2; e-mail: mkitai@mail.ru

Поступила в редакцию 15 декабря 2014 г., после доработки – 13 мая 2015 г.

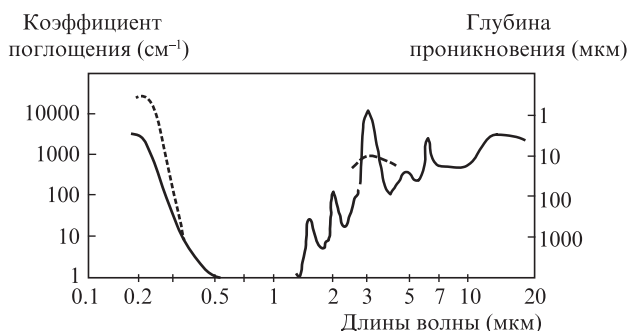


Рис.1. Спектр поглощения и глубина проникновения излучения в роговицу глаза. Штриховыми линиями обозначены спектры эффективного поглощения роговицы при абляции излучением эксимерного ArF-лазера ( $\lambda = 0.193$  мкм, затемнение) и Er:YAG-лазером ( $\lambda = 2.94$  мкм, просветление).

коэффициент поглощения роговицы довольно слабо изменяется в диапазоне длин волн 190–210 нм и уменьшается примерно на порядок при  $\lambda > 240$  нм. Поэтому на практике среди лазеров УФ диапазона для коррекции зрения используется излучение эксимерного ArF-лазера ( $\lambda = 193$  нм) и 5-й гармоники Nd:YAG-лазера ( $\lambda = 213$  нм) [5].

В ближнем ИК диапазоне поглощение роговицы определяется спектром поглощения воды с максимумом в области 3 мкм [6], который связан с валентными колебаниями O–H-групп. На рис.1 приведен спектр поглощения роговицы глаза в УФ и ИК областях спектра.

Зависимость глубины абляции  $d$  от плотности энергии лазерного импульса  $F$  может быть аппроксимирована (согласно обзору [7], формула (2.7)) как

$$d(F) \approx \frac{1}{\alpha_{\text{eff}}} \ln\left(\frac{F}{F_{\text{th}}}\right), \quad (1)$$

где  $\alpha_{\text{eff}}$  – эффективный коэффициент поглощения, учитывающий затемнение/просветление в процессе абляции материала;  $F_{\text{th}}$  – пороговая плотность энергии лазерного импульса. Абляция является пороговым процессом и реализуется лишь в случае  $F > F_{\text{th}}$ .

### 3. Изменения поглощения роговицы глаза под действием излучения эксимерного ArF-лазера

Коэффициент поглощения роговицы  $\alpha$  на  $\lambda = 193$  нм, измеренный в работе [4] при доабляционных плотностях энергии, составил  $\sim 2.7 \times 10^3$  см<sup>-1</sup>.

Основы теории, описывающей процесс лазерной абляции роговицы глаза под действием одиночного импульса излучения ArF-лазера, изложены в работе [8]. Основной составляющей стромы является коллаген, типичная макромолекула которого состоит из 1155 повторяющихся групп трех аминокислот (глицина, пролина, гидроксипролина) (рис.2).

Под действием УФ фотонов в коллагене роговицы глаза происходит фотохимический разрыв макромолекул, ведущий к эффективному увеличению коэффициента поглощения биоматериала на длине волны лазерного излучения [8–10]. Известно, что в УФ диапазоне сечение поглощения продуктов фотохимического действия излучения, образовавшихся на месте разрыва макромолекулы, заметно больше, чем у исходной макромолекулы [11].

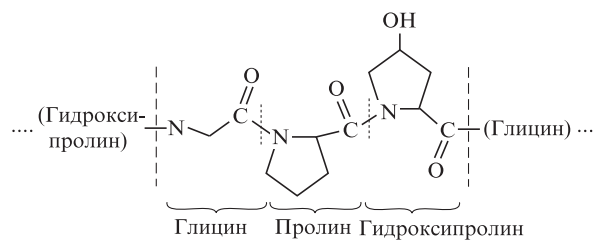


Рис.2. Химическая формула из трех аминокислот, составляющих основную массу макромолекулы коллагена. Излучение на длине волны 193 нм поглощается пептидными группами [9].

Эффект «затемнения» (увеличение поглощения в УФ диапазоне, индуцированное лазерным излучением) соответствует экспериментальным данным зависимости глубины абляции от плотности энергии импульса. В среднем для  $\lambda = 193$  нм эффективный коэффициент поглощения  $\alpha_{\text{eff}} \approx 3.9 \times 10^4$  см<sup>-1</sup> [8, 12]. На рис.1 штриховой линией показан спектр  $\alpha_{\text{eff}}$  в области 0.2 мкм. Таким образом, на этой длине волны отношение эффективного коэффициента поглощения к исходному поглощению коллагена роговицы  $\beta = 15$ , что подтверждается данными работы [9].

### 4. Изменения спектра поглощения роговицы глаза под действием излучения Er:YAG-лазера ( $\lambda = 2.94$ мкм)

Известно, что абсолютный максимум поглощения воды в ИК диапазоне находится в области 3 мкм. С учетом содержания воды в роговице глаза для длин волн в этом диапазоне исходное (при комнатной температуре и в отсутствие лазерного излучения) значение коэффициента поглощения роговицы глаза  $\alpha$  лежит в диапазоне  $(2.2\text{--}4.4) \times 10^3$  см<sup>-1</sup>. Значение этого коэффициента поглощения близко, а может быть, и больше значения исходного коэффициента поглощения роговицы в УФ диапазоне. Это обстоятельство и порождает надежду на возможность использования лазеров ближнего ИК диапазона для абляции роговицы глаза. Как и для случая УФ диапазона, коэффициент поглощения  $\alpha$  зависит от плотности энергии лазерного импульса. Однако для ИК диапазона  $\alpha$  уменьшается с ростом плотности энергии  $F$ , тогда как для УФ диапазона  $\alpha$  увеличивается. В этом принципиальная разница применения УФ и ИК излучений для абляции роговицы. Причина такого необычного поведения коэффициента поглощения состоит в том, что поглощение на 2.94 мкм – это не только поглощение валентного колебания водорода, относящегося к внутримолекулярным колебаниям молекулы H<sub>2</sub>O. Существенный вклад в поглощение на этой длине волны вносят водородные связи. Согласно [13], в чистой воде около 88 % O–H-связей относятся к межмолекулярным водородным связям. Не следует путать «связанную» воду в биотканях, под которой понимают воду, входящую в сольватные оболочки коллагена (см., напр., [13]), и межмолекулярные водородные связи в воде. Последние – более общее понятие, чем «связанная» вода в биотканях. Согласно [14], имеет место универсальная зависимость между изменением энтальпии водородной связи ( $\Delta H$ ) и интенсивностью спектральной линии:

$$-\Delta H \sim \Delta A^{1/2}, \quad (2)$$

где  $\Delta A^{1/2} = A^{1/2} - A_0^{1/2}$  – инкремент интенсивности спектральной линии водородной связи;  $A$  – интенсивность линии при температуре  $T$ ;  $A_0$  – интенсивность исходной линии.

Известно, что

$$\Delta H(T_0, T_1) = \int_{T_0}^{T_1} C_p dT, \quad (3)$$

где  $C_p$  – теплоемкость при постоянном давлении. Под воздействием ИК лазерного импульса температура  $T_1$  увеличивается, соответственно растет изменение энтальпии  $\Delta H(T_0, T_1)$  и уменьшается  $A^{1/2}$ . Заметим, что даже сравнительно небольшое увеличение температуры  $T$  вызывает значительное уменьшение энтальпии водородной связи из-за ее малой энергии. Еще в 1991 г. это было экспериментально показано в работе [15] для чистой воды. Для  $\lambda = 2.94$  мкм при плотности поглощенной энергии  $9 \times 10^3$  Дж/см<sup>3</sup> уменьшение оптической плотности под воздействием интенсивного лазерного излучения доходит до 88 % от исходной величины. Фактически при этих условиях полностью исчезают межмолекулярные водородные связи. Для биотканей причина «просветления» на  $\lambda = 2.94$  нм заключается в распаде водородных связей при повышении температуры биоткани и резком уменьшении времени жизни колебания [15]. По данным работы [16] измеренная глубина шероховатостей роговицы глаза при абляции гомогенизированным излучением Er:YAG-лазера с плотностью энергии  $\sim 1$  Дж/см<sup>2</sup> превышала 1 мкм, что соответствует изменению эффективного коэффициента поглощения практически на порядок, т. е. на этой длине волны  $\beta \approx 0.1$  (см. также рис. 1).

## 5. Термомеханические процессы при лазерной абляции роговицы глаза

Под действием короткого лазерного импульса увеличивается собственный объем материала роговицы глаза в результате фотохимических реакций (при воздействии УФ излучения) и/или закипания воды из-за возрастания температуры. Возникающее при этом механическое напряжение имеет сложный характер. Вблизи облучаемой лазером поверхности (на глубине проникновения излучения) возникает напряжение упругого сжатия, которое является источником акустической волны, распространяющейся в глубь образца. После прохождения акустической волны благодаря механическим граничным условиям на свободной поверхности облучаемого материала в объеме (вблизи этой поверхности) создается квазистатическое напряжение растяжения. Именно это механическое напряжение растяжения (его тензор обозначается  $\sigma_{ik}$ ) является основной причиной разрыва биологических макромолекул, что приводит к лазерной абляции роговицы глаза. Естественно, что фотохимическая диссоциация макромолекул коллагена под воздействием УФ излучения также вносит определенный вклад в разрыв макромолекул.

Кинетика механического разрыва макромолекул для одномерного случая может быть описана в рамках модели [17]. При этом приращение числа механически разорванных связей  $N$  описывается уравнением

$$\partial N / \partial t = GN \exp [-(U_0 - \gamma \sigma^*) / kT] \sinh [\gamma (\sigma - \sigma^*) / kT], \quad (4)$$

где  $G$  – предэкспоненциальный множитель (частота межмолекулярных колебаний звеньев макромолекул коллагена), равный  $10^{12} - 10^{13}$  с<sup>-1</sup>;  $N$  – полная концентрация зве-

ньев макромолекул коллагена в роговице глаза;  $\gamma$  – структурный фактор (при абляции роговицы глаза  $\gamma$  по порядку величины равен объему примерно трех элементарных звеньев макромолекулы коллагена);  $\sigma^*$  – механическое напряжение растяжения, при превышении которого происходит механическое разрушение;  $U_0$  – энергия разрушения скелетных межмолекулярных связей в коллагене;  $\sigma$  – действующее механическое напряжение растяжения вдоль определенной оси.

Уравнение (4) описывает разрыв макромолекул в результате одномерного растяжения образца. При произвольном поперечном профиле лазерного излучения, направленного вдоль оси  $z$ , возникают компоненты тензора механического напряжения, перпендикулярные этой оси. Соответственно, наряду с  $\sigma_{zz}$  появляются недиагональные компоненты тензора механического напряжения  $\sigma_{xz}$  и  $\sigma_{yz}$  [18]. Расчеты показывают, что недиагональные компоненты механического напряжения наиболее существенны вблизи геометрических границ лазерного пучка. Согласно закону Гука, вклад диагональной компоненты тензора механического напряжения в свободную энергию деформации  $\Phi$  пропорционален  $K$  – модулю всестороннего сжатия, а вклад недиагональных компонентов пропорционален  $\mu$  – модулю сдвига [18]. По порядку величины коэффициенты  $K$  и  $\mu$  близки друг к другу. Величина  $\gamma \sigma$  в показателе экспоненты в формуле (4) – это фактически свободная энергия деформации  $\Phi$ .

При любом профиле лазерного пучка вблизи его границ (там, где интенсивность изменяется максимально сильно) проявляются недиагональные компоненты тензора механического напряжения. Как следствие, вблизи границы возникают шероховатости в плоскости  $xu$  с характерным размером  $1/\alpha_{\text{eff}}$ . Поэтому для получения высокого качества аблированной поверхности надо максимально увеличивать эффективный коэффициент поглощения. При этом чем больше  $\alpha_{\text{eff}}$ , тем выше мгновенная температура, больше механическое напряжение и меньше необходимая для абляции плотность энергии лазера, а также меньше характерный размер шероховатости (ХРШ) биоткани, неизбежно образующейся в процессе лазерной абляции. Имеющиеся данные позволяют оценить ХРШ в случае абляции роговицы глаза излучением эксимерного ArF-лазера как  $d \approx 1/\alpha_{\text{eff}} \approx 0.23$  мкм. Аналогично можно оценить предельный размер шероховатости в случае лазерной абляции роговицы Er:YAG-лазером (2.94 мкм), при этом ХРШ составляет  $\sim 22$  мкм. Отношение ХРШ для лазеров УФ и ИК диапазонов равно 95. Ясно, что в результате лазерной рефрактивной операции возникают неровности рельефа, характерная глубина которых удовлетворяет условию  $h \gg \lambda$  (это так называемые сильные возмущения, глубокий рельеф).

С учетом шероховатости, пространственный профиль поверхности роговицы глаза после лазерной коррекции зрения представляет собой случайную функцию двух переменных  $x$  и  $y$  (кривизной поверхности роговицы глаза, составляющей в среднем  $\sim 8$  мм, мы пренебрегаем). Согласно простейшей обработке экспериментальных результатов работы [19], максимальное отклонение по модулю высоты рельефа абляции при использовании излучения ArF-лазера для коррекции зрения  $h \approx 4.2$  мкм (среднеквадратичное отклонение равно  $\pm 1.53$  мкм) и среднеквадратичный размер шероховатости в плоскости  $xu$   $\langle l_0 \rangle \approx 280$  мкм. Соответственно, максимальный тангенс угла наклона  $\eta = h/\langle l_0 \rangle = 0.015 \ll 1$ .

Шероховатость поверхности роговицы глаза сказывается на контрастной чувствительности зрения, т.е. на качестве изображения, формируемого на сетчатке глаза. При этом свет проходит через роговицу глаза, являющуюся основной линзой, формирующей изображение на сетчатке. Контрастную остроту зрения можно охарактеризовать отношением интенсивностей диффузной ( $I_{\text{dif}}$ ) и направленной ( $I_{\text{dir}}$ ) компонент рассеянного света на так называемой визуальной оси (этот вопрос детально рассмотрен в работе [1]):

$$I_{\text{dif}}/I_{\text{dir}} \sim (h/\lambda)^2, \quad (5)$$

т.е. чем меньше  $h$ , тем меньше диффузная компонента по отношению к направленной и тем резче изображение. В работе [1] показано, что в световом потоке интенсивность  $I_{\text{dif}}$  сравнивается с интенсивностью  $I_{\text{dir}}$ , формирующей изображение на сетчатке глаза, при глубине  $h$  больше 3–4 мкм. Поэтому для сохранения контрастной остроты зрения после лазерной коррекции рефракции высота рельефа шероховатостей должна быть много меньше 3–4 мкм. Исходя из физики процесса абляции роговицы, такую гладкость аблированной поверхности может обеспечить только излучение эксимерного ArF-лазера ( $\lambda = 193$  нм). В работе [19] размер шероховатостей определялся алгоритмом сканирования лазерного пучка.

## 6. Влияние процесса реэпителизации на оптическое качество поверхности роговицы после лазерной коррекции зрения

В процессе заживления роговицы после фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) происходит регенерация ранее удаленного эпителия. Мы предполагаем, что в процессе регенерации эпителия имеет место частичное сглаживание шероховатостей аблированной поверхности вновь образовавшимся эпителием. В результате повышается оптическое качество прооперированной поверхности роговицы глаза.

Наружные слои эпителия роговицы состоят из 6–8 рядов правильно расположенных клеток, соединенных между собой межклеточными мостиками. Их толщина составляет 10%–20% толщины роговицы. Клетки самого глубокого ряда (базального слоя) имеют булавовидную форму и содержат крупное ядро. Эти клетки, размножаясь, заполняют дефекты эпителия. Затем располагается несколько рядов многоугольных клеток, которые по направлению к наружной поверхности роговицы становятся все более плоскими. Клетки наружного ряда совсем плоские, и поверхность эпителия совершенно гладкая. Способность эпителия к регенерации очень велика. Он выполняет защитную роль и является регулятором содержания воды в роговице.

Предполагается, что сглаживание обусловлено зависимостью подвижности эпителиальных клеток от крутизны поверхности, на которой они находятся. Известно, что чем сильнее контакт с соседними клетками, тем больше подавляется способность клеток к миграции [20, 21]; это сказывается на биохимии поверхностных клеток [22]. Поэтому клетки эпителия, оказавшиеся во впадинах рельефа, находятся в более сильном контакте с соседями, и это ограничивает их миграционную способность. Причиной является напряжение в клетках эпителия, которое

создается за счет взаимодействия данной клетки с соседними клетками. В результате, как далее показывает модельный расчет, толщина эпителия во впадинах в состоянии равновесия будет больше, чем на вершинах. В работе [2] показано, что слой эпителиальных клеток «чувствует» впадину (или иное «возмущение» роговицы глаза) на длине миграции, определяемой балансом между миграционной способностью и скоростью эпителиального слущивания (ухода клеток),  $L \approx 500$  мкм.

Так возникают два типа эпителиальных клеток: находящиеся на поверхности стромы, малоподвижные, их доля  $g = m/n$  (общее количество клеток  $n$ ); все остальные клетки, не соприкасающиеся со стромой, которые имеют «нормальную» подвижность, их доля составляет  $1 - m/n$ . Из-за наличия эпителиальных клеток первого типа можно считать, что подвижность всех клеток  $\mu$  меньше номинальной примерно в  $1 - g$  раз.

Подвижность эпителиальных клеток на поверхности роговицы глаза по порядку величины равна пространственной производной их скорости миграции:  $\langle \varphi_x \rangle \approx 2 \times 10^{-6}$  см/с. Внутри впадины исходного рельефа подвижность уменьшается из-за соседства эпителиальных клеток со стромой. Если принять подвижность клеток, непосредственно связанных со стромой, равной нулю, то можно считать, что для впадины подвижность клеток пропорциональна  $D = 1 - m/n$  (при этом, естественно, предполагается, что подвижность эпителиальных клеток зависит от координат  $x, y$ ).

Нас будут интересовать впадины стромы, которые характеризуются двумя основными параметрами: глубиной  $2B$  и шириной по полувысоте  $2c$ . Также предположим, что эпителиальные клетки, находящиеся в отдельных впадинах, никак не взаимодействуют друг с другом. Это имеет место, если впадины разделены расстояниями много большими, чем  $2c$ , причем расстояние между впадинами много больше миграционной длины  $L$ .

Формализуем информацию о плоских поверхностных эпителиальных клетках, покрывающих поверхность роговицы глаза (их толщина порядка 2–2.5 мкм, диаметр порядка 10 мкм). Используя известную формулу объема эллипсоида с полуосями  $a, b, c$ :  $V = (4\pi/3)abc$ , определим, что объем клетки эпителия  $V_C \approx 523$  мкм<sup>3</sup>. Отсюда характерный средний линейный размер клетки  $l_C \approx (V_C)^{1/3} \approx 8.1$  мкм; полная площадь поверхности клетки  $S_C \approx 660$  мкм<sup>2</sup>. В случае нормальных условий роста эпителиальные клетки ложатся слоями. Если глубина неоднородности порядка 4 мкм, а ее диаметр больше 500 мкм, то клетки эпителия полностью закрывают впадину шероховатости, поскольку толщина плоских эпителиальных клеток примерно в два раза меньше характерной глубины ямы (4 мкм), а ширина впадины (~500 мкм) намного больше диаметра эпителиальных клеток.

Без потери общности можно рассматривать лишь одну единственную впадину. Для простоты расчетов рассмотрим одномерную задачу, когда форма поверхности зависит только от одной координаты  $x$ . Пусть форма аблированной поверхности роговицы глаза описывается функцией

$$Z(x) = -B - B(\pi x/c), \quad (6)$$

где  $x$  лежит в диапазоне от  $-c$  до  $c$ . На рис.3 представлены модельные профили неоднородностей, используемые в расчетах. Так как радиус кривизны роговицы (типичное

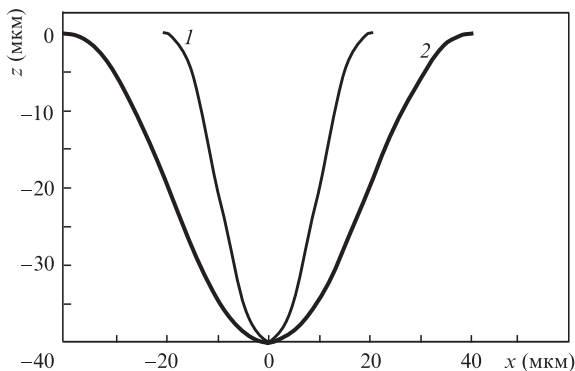


Рис.3. Модельные профили неоднородностей поверхности роговицы, используемые в расчетах при различных значениях ширины неоднородности по поперысоте:  $c = 10$  мкм (1) и 20 мкм (2);  $B = 20$  мкм.

значение 8 мм) существенно больше  $B$  и  $c$ , то кривизной роговицы можно пренебречь. Поверхность роговицы рассматривается как плоская, а уровень  $z = 0$  соответствует невозмущенной поверхности, причем ширина впадины больше линейного размера клетки. Предполагается, что эпителиальные клетки мигрируют в плоскости роговицы глаза.

Полное уравнение, описывающее динамику миграции эпителиальных клеток на плоской роговице глаза, может быть записано в виде

$$\frac{\partial r}{\partial t} = a - br(x,t) + \text{div}\{\varphi(x)\text{grad}[r(x,t)]\}, \quad (7)$$

где  $r(x, t)$  – высота (или толщина) слоя эпителиальных клеток (в мкм);  $a$  – константа скорости генерации эпителиальных клеток (в мкм/с);  $b$  – постоянная времени скорости ухода клеток (их слущивания, в  $\text{с}^{-1}$ ); функция  $\varphi(x)$  описывает зависимость скорости миграции (диффузии) эпителиальных клеток от координаты внутри впадины (в  $\text{мкм}^2/\text{с}$ ). Уравнение (7) в целом соответствует модели, описанной в [2], но принятые нами упрощения позволяют найти решение. Решение аналога уравнения (7) приведено в монографии [23]. С формальной точки зрения уравнение (7) – это уравнение Гельмгольца относительно функции  $r(x, t)$ .

В стационарном случае, рассматриваемом далее, производная по времени равна нулю. Соответственно, уравнение (7) относительно неизвестной функции  $r(x) \equiv R$ , не зависящей от времени, преобразуется в обыкновенное дифференциальное уравнение

$$a - bR + \frac{d}{dx}\left[\varphi(x)\frac{dR}{dx}\right] = 0. \quad (8)$$

Константы  $a$  и  $b$  предполагаются не зависящими от  $x$ . На гладких участках, без шероховатости, безразмерная пространственная производная  $Y \equiv dR/dx \approx 0$ , поэтому на этих участках  $R = a/b$ . Если шероховатость описывается формулой (6), то это граничное условие имеет место для  $|x| \geq c$ . Продифференцировав по  $x$  уравнение (8), получим

$$-bY + Y\frac{d\varphi}{dx} + \varphi\frac{dY}{dx} = 0. \quad (9)$$

Решение уравнения (9) запишем в виде

$$\frac{dY}{Y} = \frac{dx}{\varphi(x)}\left(b - \frac{d\varphi}{dx}\right). \quad (10)$$

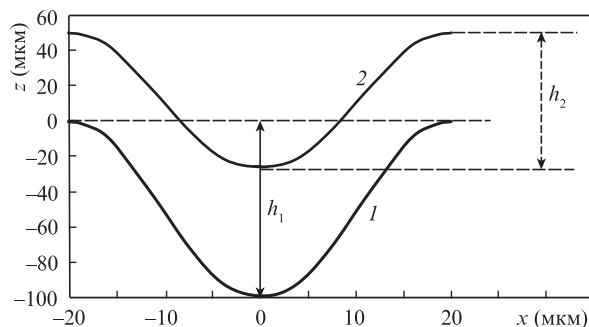


Рис.4. Форма поверхности роговицы после лазерной абляции при  $B = 20$  мкм,  $c = 40$  мкм (1) и после окончания процесса реэпителизации (2).

Согласно имеющимся литературным данным толщина эпителиального слоя для гладкой роговицы глаза составляет от 30 до 50 мкм; подвижность эпителиальных клеток, движущихся по поверхности стромы, можно оценить по характерному среднему значению пространственной производной  $\langle \dot{\varphi}_x \rangle \approx 2 \times 10^{-6}$  см/с. Неоднородности (впадины) на роговице глаза «зарастают» в среднем за характерное время заживления (реэпителизации)  $\tau \approx 3-5$  суток (или  $(2.5-4.3) \times 10^5$  с). Характерное расстояние, на котором скапливаются впадины,  $\tau \langle \dot{\varphi}_x \rangle \approx 500$  мкм, что совпадает с миграционной длиной  $L$ , указанной в работе [2]. Пространственными особенностями поверхности мы пренебрегаем на расстояниях, больших 500 мкм. Эти данные позволяют оценить константы  $b \approx 3 \times 10^{-6}$   $\text{с}^{-1}$  и  $a \approx 1.5 \times 10^{-8}$  см/с. Отсюда средняя толщина эпителия составляет  $a/b = 50$  мкм.

Решение уравнения (10) представляет собой функционал от  $\varphi(x)$ . Точное вычисление этой функции является предметом отдельного исследования. Наша задача – показать, что уменьшение величины  $\varphi(x)$  в точках впадины шероховатости ведет к сглаживанию поверхности за счет роста и миграции эпителиальных клеток. Предположим, что зависимость  $\varphi(x)$  может быть представлена формулой

$$\varphi(x) = \varphi_0\left(1 - \delta \cos \frac{\pi x}{c}\right). \quad (11)$$

Здесь  $\delta < 1$  – безразмерная положительная величина, характеризующая изменение подвижности эпителиальных клеток. На рис.4 отображена форма поверхности роговицы после лазерной абляции при  $B = 20$  мкм и  $c = 40$  мкм (1) и после окончания процесса реэпителизации (2). После абляции глубина впадины отдельной шероховатости равна  $h_1$ , а после зарастания впадины эпителиальными клетками ее глубина становится равной  $h_2$ . Видно, что  $h_2 < h_1$ , и при заданных  $B$  и  $c$  разность  $h_2 - h_1$  составляет 30 мкм. Простое модельное рассмотрение показало, что процесс послеоперационного заживления (реэпителизация) способствует улучшению оптического качества поверхности роговицы после лазерной коррекции зрения методом ФРК [24].

## 7. Заключение

Установлено, что качество аблированной лазерным излучением поверхности роговицы глаза зависит от эффективного (с учетом затемнения/просветления) коэффициента поглощения на длине волны излучения.

Обоснованы преимущества использования эксимерного ArF-лазера ( $\lambda = 193$  нм) по сравнению с излучением Er:YAG-лазера ( $\lambda = 2,94$  мкм) для лазерной коррекции зрения. Разработана математическая модель, позволяющая описать процесс послеоперационной реэпителизации роговицы и ее сглаживание. Показано, что процесс реэпителизации поверхности роговицы повышает оптическое качество поверхности.

В заключение авторы благодарят А.П.Свиридова за стимулирующие дискуссии. Работа поддержана РФФ (грант № 14-25-00055) и РФФИ (грант № 14-29-10211).

1. Семчишен А.В., Семиногов В.Н., Семчишен В.А. *Квантовая электроника*, **42** (4), 345 (2012).
2. Huang D., Tang M., Shekhar R. *Amer. J. Ophthalmolog.*, **135** (3), 267 (2003).
3. Trokel S.L., Srinivasan R., Brayen B. *Amer. J. Ophthalmolog.*, **96**, 710 (1983).
4. <http://www.genon.ru/GetAnswer.aspx?qid=dc60f6a8-a53d-4091-9c52-8c18c959927b>
5. Pettit G.Y., Ediger M.N. *Appl. Opt.*, **35** (19), 3386 (1996).
6. Wieliczka D., Weng S., Querry M. *Appl. Opt.*, **28**, 1714 (1989).
7. Анисимов С.И., Лукьянчук Б.С. *УФН*, **172** (3), 301 (2002).
8. Kitai M.S., Popkov V., L., Semchishen V.A., Kharizov A.A. *IEEE J. Quantum Electron.*, **27** (2), 302 (1991).
9. Fisher B.T. *Dissertation (University of Florida)*, 2004).
10. Puliafito C.A., Steinert R.F., Deitch T.F., et al. *Ophthalmology*, **92**, 741 (1985).
11. Никитин В.Н., Перский Е.Е., Утевская Л.А. *Возраст и эволюционная биохимия коллагеновых структур* (Киев: Наукова думка, 1977).
12. [http://medbiophysics.professorjournal.ru/c/document\\_library/get\\_file?p\\_l\\_id=471225&folderId=465647&name=DLFE-8930.pdf](http://medbiophysics.professorjournal.ru/c/document_library/get_file?p_l_id=471225&folderId=465647&name=DLFE-8930.pdf)
13. <http://window.edu.ru/resource/960/29960/files/sgu014.pdf>
14. Iogansen A.V. *Spectrochimica Acta*, **55**, 1585 (1999).
15. Vodopyanov K.L. *J. Chem. Phys.*, **94** (8), 5389 (1991).
16. Mrochen M., Funk W., Semchishen V., Seiler T. *J. Refractive Surgery* **16**, 51 (2000).
17. Регель В.Р., Слуцкер А.И., Томашевский Е.Е. *Кинетическая природа прочности твердых тел* (М.: Наука, 1984).
18. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Теория упругости* (М.: Наука, 1987).
19. Mrochen M., Schelling U., Wuelner C., Donitzky C. *J. Cataract Refract Surg.*, **35**, 363 (2009).
20. Garrod D.R., Steinberg M.S. *Nature*, **244**, 568 (1973).
21. Vesely P., Weiss R.A. *Intern. J. Cancer*, **11**, 64 (1973).
22. Huttenlocker A., Lakonishok M., Kinder M., et. al. *J. Cell Biol.*, **141**, 515 (1998).
23. Тихонов А.Н., Самарский А.А. *Уравнения математической физики* (М.: Наука, 1977).
24. Семчишен А.В., Семчишен В.А. *Рос. офтальмологический журн.*, **6** (1), 43 (2012).