

ОСВЕТИТЕЛЬ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ СО СВЕТОВОДНЫМ ВЫВОДОМ ИЗЛУЧЕНИЯ

© 2008 г. Kang Uk*, Ph.D; Г. В. Папаян**, канд. техн. наук; Д. А. Макаров*; Lee Seung Yup*; Bae Su Jin*

* “SOI-Korea Center” of Korean Electrotechnology Research Institute (KERI), Seoul, Korean Republic

** Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург,

E-mail: pgarry@mail.wplus.net

В осветителе, предназначенном для фототерапии и флуоресцентной диагностики, используются одновременно ртутная и галогенная лампы, обладающие взаимно дополняющими спектральными характеристиками. Их излучение суммируется и подводится к объекту через жидкостный световод. Экспериментально опробованы два способа суммирования - спектральный и угловой. Лучшие результаты дал последний способ, при котором сходящиеся пучки от ламп направляются в световод под различными углами. Суммарная оптическая мощность на выходе световода в диапазоне 300–800 нм составляет 14,5 Вт. Выделение рабочего спектрального интервала осуществляется с помощью переключаемых интерференционных светофильтров по командам от встроенного процессора. Проведена оценка влияния спектральной ширины излучения на эффективность использования лучистого потока.

Коды OCIS: 1700170, 170.2150, 170.2680, 170.3880, 170.3890, 170.4580.

Поступила в редакцию 28.05.2008.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) и флуоресцентная диагностика (ФД) – примеры успешного применения новых оптических методов в практической медицине. ФДТ основана на генерации под воздействием света цитотоксических веществ, способных разрушить вредные для жизнедеятельности клетки и ткани [1]. Для этого в организм больного предварительно вводятся (системным образом или местно) специальные препараты – фотосенсибилизаторы (ФС) и через некоторое время проводится облучение в присутствии кислорода пораженного участка высокоинтенсивным оптическим излучением в полосах поглощения ФС, расположенных обычно в видимой области спектра. ФДТ, первоначально разработанная для терапии опухолей, в настоящее время успешно применяется и для лечения неонкологических заболеваний. Средство ФС к опухолевой ткани, а также их способность флуоресцировать используются в приборах для флуоресцентной диагностики заболеваний внутренних органов [2, 3] и кожи [4, 5]. Наряду с ФС в ФД используются свойства эндогенных веществ изменять свои оптические характеристики при возникновении патологических процессов. На этой основе разрабатываются спектральные методы автофлуоресцентной (АФ) диагностики [6–8]. Кроме того, для лечения многих неонкологических заболеваний использует-

ся фототерапия (ФТ) – лечение светом низкой интенсивности без применения препаратов [9].

Для успешного применения указанных методов в диагностике и лечении требуется достаточно высокая плотность мощности в ограниченном спектральном диапазоне, соответствующем полосе поглощения того или иного хромофора или флуорофора. Легче всего ее можно достичь с помощью когерентных источников. Поэтому большинство аппаратов для ФДТ и ФД строится на основе лазеров. При этом для многих медицинских применений важным является возможность доставки света во внутренние органы с помощью подсоединяемого к лазеру волоконного инструмента. Чем больше мощность лазера, тем большую площадь объекта можно при этом осветить. Например, с помощью полупроводникового лазера “МИЛОН–ЛАХТА”, у которого максимальная выходная мощность составляет на длине волны 635 нм 1 Вт, а на 665 нм – 2,3 Вт, можно освещать поля диаметром соответственно 2,5 и 3,8 см при плотности мощности 200 мВт/см². Это позволяет работать с ФС трех типов – производными гематопорфирина (HPD) или алюмолевулиновой кислоты (ALA) и препаратами хлоринового ряда (Chlorine e6).

Высокая стоимость лазеров и ограничения по длинам волн стимулируют создание осветителей с некогерентными источниками света. Такие осветители обычно строятся по схеме, представленной на

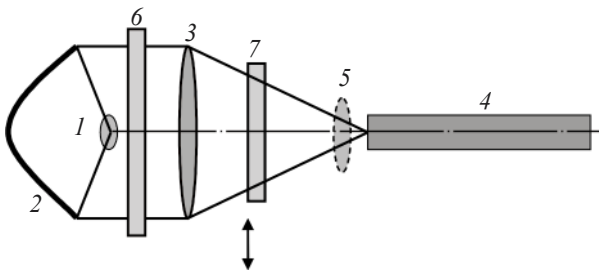


Рис. 1. Принципиальная схема осветителя с выводом излучения через световод.

рис. 1. Светящееся тело лампы 1, проецируется с помощью зеркального отражателя 2 и (или) линзовой системы 3 на входной торец световода 4 в виде пятна 5. Излучение от лампы предварительно фильтруется с помощью широкополосного светофильтра 6, отсекающего ненужные для работы осветителя участки спектра (в основном ИК), а окончательно с помощью светофильтра 7, который выделяет рабочий интервал длин волн и может быть сменным.

Основные проблемы проектирования таких осветителей связаны с решением следующих вопросов: выбором оптимального для данной задачи источника света, созданием эффективной системы сбора и проекции света на вход световода, уменьшением потерь света на светофильтрах, передачей света с помощью световода с наименьшими потерями, исключением теплового разрушения световода и светофильтров.

Источниками света могут быть короткодуговые газоразрядные лампы (ксеноновые, ртутные, металлогалоидные) или лампы накаливания с галогенным циклом. В специализированном осветителе для ФДТ LumaCare™ Lamp (MBG Technologies Inc., UK) используется галогенная лампа мощностью 250 Вт со встроенным эллиптическим отражателем. Такой отражатель позволяет проецировать тело лампы непосредственно на торец световодного кабеля. Интерференционный светофильтр, выделяющий рабочий спектральный интервал, встроен непосредственно в кабель, что приводит к необходимости замены его целиком для изменения рабочей длины волны. Оптическая мощность на выходе световода диаметром 17 мм в красной области спектра 560–680 нм составляет 1200 мВт, в синей области 400–440 нм – 80 мВт. Большие габариты кабеля (внешний диаметр 25,4 мм) и малая его гибкость создают неудобства при работе с ним.

В осветителе D-Light (Karl Storz, GmbH, Germany), предназначенном для эндоскопической ФД, источником света служит ксеноновая лампа мощностью 300 Вт со встроенным параболическим отражателем. Для проекции светящегося тела лампы на вход жидкостного световода диаметром 2 мм используется кварцевый конденсор. Расположенные вблизи конденсора сменные светофильтры на интервалы 380–460 нм и 380–440 нм предназначены для возбуждения АФ или АЛА-индуцированной флуоресценции. При проведении наблюдений в белом свете они выводятся из хода лучей. Мощность на выходе гибкого бронхоскопа, подключенного к осветителю D-Light, в синем свете составляет 50 мВт [2].

Основные недостатки существующих некогерентных осветителей состоят в недостаточно высокой выходной мощности и в отдельной реализации режимов ФД и ФДТ. Ниже описывается осветитель, предназначенный одновременно для обоих режимов, в котором благодаря суммированию излучений от ламп с дополняющими спектральными характеристиками удается получить высокую выходную мощность излучения в широком спектральном диапазоне.

Спектральные характеристики ламп и способы суммирования их излучений

В области спектра, представляющей интерес для ФД и ФДТ, спектральная яркость ламп может сильно варьироваться. На рис. 2. показаны спектры обычно используемых для этой цели излучателей – короткодуговых ламп с ксеноновым и ртутным наполнением, а также галогенной лампы. Видно, что в области 350–750 нм ксеноновая лампа обладает наиболее равномерным спектром. Лампа накаливания с галогенным циклом хорошо излучает в красной области спектра. Здесь она способна дать больше света, чем ксеноновая, но существенно ей уступает в коротковолновой части. Лидирующее положение в этой области занимает ртутная лампа, особенно в местах расположения характерных ртутных линий – 365, 405, 436, 546 и 578 нм. В красной области спектральная мощность континуума ртутной лампы меньше чем у галогенной лампы. Спектральные преимущества ртутной и галогенной ламп можно объединить путем суммирования их излучений. Такое суммирование можно выполнить двумя различными способами: спектральным и угловым (рис. 3).

В основе спектрального способа суммирования лежит использование свойств дихроичного зеркала хорошо пропускать свет в одной области спектра и

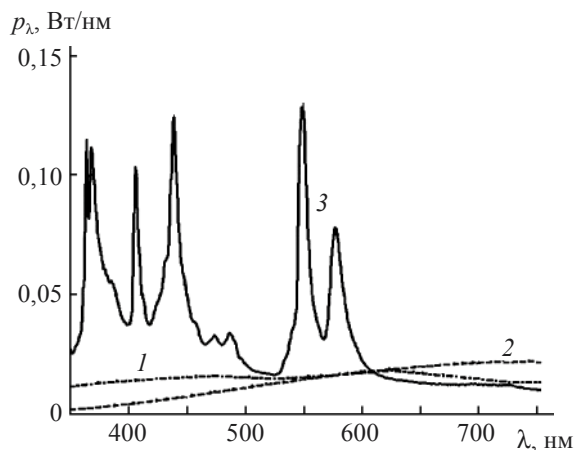


Рис. 2. Распределение спектральной мощности p_λ излучения ламп различного типа через фокальное отверстие диаметром 5 мм. 1 – ксеноновая короткодуговая лампа P300BUV (Perkin Elmer) мощностью 300 Вт с параболическим отражателем и кварцевым конденсором F/1.0, 2 – галогенная лампа ELC (Ushio) мощностью 250 Вт с эллиптическим отражателем, 3 – ртутная короткодуговая лампа HXP 120VIS (OSRAM) мощностью 120 Вт с эллиптическим отражателем.

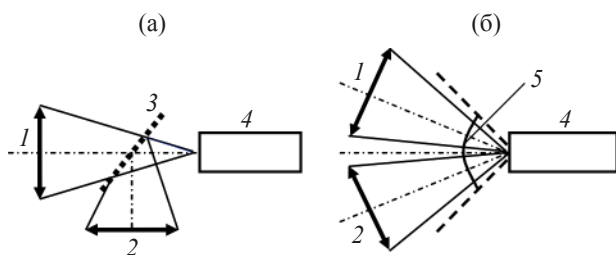


Рис. 3. Различные способы суммирования излучений от двух различных источников света. а – спектральный способ, б – угловой способ. 1 – лампа L1, 2 – лампа L2, 3 – дихроичное зеркало, 4 – световод, 5 – двойной апертурный угол световода.

при этом хорошо отражать в другой (рис. 3а). Если излучение лампы L1 в основном сосредоточено в коротковолновой области, а лампы L2 – в длинноволновой области, то спектральная характеристика дихроичного зеркала должна иметь ступенчатый профиль с граничной длиной волны, обеспечивающей для первой лампы высокое пропускание, а для второй высокое отражение.

Эффективность спектрального суммирования зависит от коэффициента пропускания дихроично-

го зеркала. На данной длине волны он должен принимать максимальное или минимальное значение в зависимости от того, какой из потоков имеет большее значение. При равенстве спектральной яркости величина пропускания не имеет значения. Спектральный способ следует применять в тех случаях, когда имеются существенные различия в спектрах источников излучения. Чем они больше, тем с большей пользой он может быть использован. Наибольший эффект имеет место в случае использования лазеров. Он может быть также полезен при применении комбинации ламп “ртутная–галогенная”, где у первой больше света в коротковолновой части спектра (< 600 нм), а у второй – в длинноволновой (> 600 нм) [10]. Нужно, однако, иметь в виду, что при спектральном способе на одной и той же длине волны нельзя добиться суммирования мощности от обеих ламп. Например, если галогенная лампа в красной области дает 1 Вт, а ртутная 0,5 Вт, то мощность при суммировании не может превысить 1 Вт.

Этого недостатка лишен угловой способ суммирования (рис. 3б) [11]. Его можно реализовывать при наличии у световода запаса по апертуре относительно апертур освещающих его пучков. Для его осуществления оси ламп должны быть наклонены друг относительно друга. Если крайние лучи сходящихся пучков окажутся в пределах двойного апертурного угла световода, то можно добиться суммирования мощностей от обеих ламп независимо от длины волны. В приведенном примере суммарная мощность может при этом достигать 1,5 Вт.

Эффективность того или иного способа суммирования существенным образом зависит от выбора элементов, их компоновки в оптической схеме и конструктивных особенностей осветителя.

Осветитель EcoBright

При разработке осветителя EcoBright были экспериментально опробованы оба способа суммирования. Лучшие результаты были получены с помощью способа углового суммирования, когда в красной области спектра удалось получить в 1,8 раза больше света, чем при использовании спектрального суммирования. Поэтому в основу построения оптической схемы осветителя был положен угловой способ. В качестве средств доставки излучения в нем используются жидкостные световоды серии 380 (Lumatec Industries, Inc.) диаметром 3, 5 и 8 мм, а в качестве источников света – ртутная лампа HXP120 (Osram) и галогенная лампа EKE (Ushio).

У лампы HXP120 согласно паспортным данным двойной угол конуса лучей равен 44,8°. Световой диаметр эллиптического зеркала лампы EKE состав-

ляет 42 мм, что при фокусе зеркала 44,45 мм должно дать двойной угол около 50° . Суммарный угол сходящихся пучков от ламп в этом случае заметно превосходит угол конуса лучей, воспринимаемых выбранным световодом (72°). Эксперименты, однако, показали, что основная энергия этих ламп сосредоточена в меньших углах, а именно – 46° у ЕКЕ и 36° у НХР, что облегчает реализацию углового способа суммирования.

Принципиальная оптическая схема осветителя, реализующего этот способ, показана на рис. 4. Излучение от галогенной лампы 1 направляется в световод с помощью зеркала 3, а от ртутной лампы напрямую. Зеркало 3 позволяет удалить друг от друга корпуса ламп с их держателями, имеющими значительные габариты, и тем самым приблизить друг к другу осветительные пучки. Нанесенное на зеркало интерференционное покрытие пропускает ИК излучение, что позволяет снизить тепловую нагрузку на остальные элементы оптической схемы. Поскольку суммарный угол конусов лучей от ламп несколько превышает двойной апертурный угол световода, использовать их излучение в полной мере не удастся. Излучение ртутной лампы является энергетически более ценным. Поэтому расположение зеркала выбрано так, чтобы излучение ртутной лампы подвергалось минимальному виньетированию. Потеря мощности излучения от галогенной лампы из-за его ограничения краевой зоной зеркала составляет около 10%.

В осветителе используются сменные интерференционные светофильтры, установленные на двух моторизованных турелях вблизи торца световода. В этой плоскости плотность мощности оптической радиации превышает 10 Вт/см^2 . Для того чтобы выдержать такую нагрузку, на светофильтры нанесены специальные прочные покрытия. Влияние наклонных пучков на спектральные свойства осветителя оказалось незначительным. В одной из позиции турели установлена заглушка (для выполнения функции оптического затвора), а в другой – фигурная диафрагма (для регулировки светового потока). Управление работой осветителя осуществляется с помощью встроенного процессора. Выбор и изменение режимов осуществляются органами управления, расположенными на передней панели осветителя, а также дистанционным образом с помощью компьютера или педали. Благодаря автоматизации осуществляются оперативный переход от одной длины волны к другой, регулировка мощности излучения и включение затвора. Внешний вид осветителя ECO-Bright показан на рис. 5. Осветитель обеспечивает терапию при постоянном освещении на одной или двух последовательно сменяемых длинах

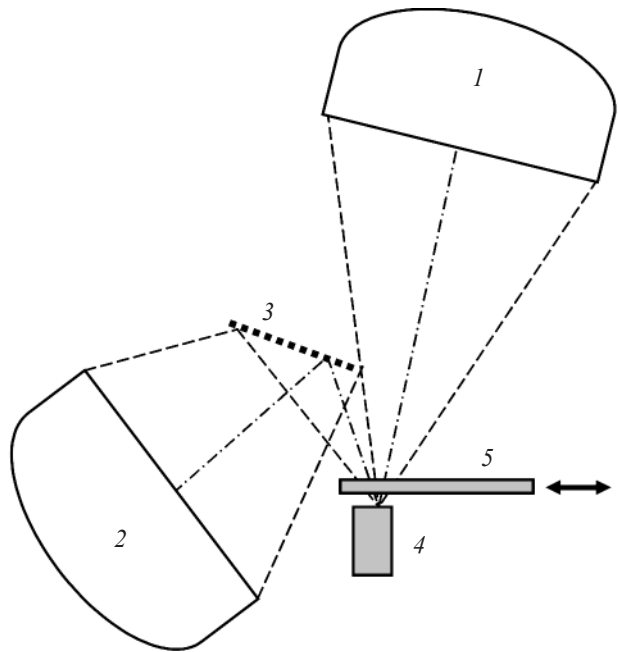


Рис. 4. Принципиальная оптическая схема осветителя ECO-Bright. 1 – ртутная лампа, 2 – галогенная лампа, 3 – зеркало, 4 – жидкостный световод, 5 – сменные интерференционные светофильтры.



Рис. 5. Внешний вид осветителя ECO-Bright.

волн при постоянном или импульсно-периодическом освещении, а также флуоресцентную диагностику с возможностью освещения объекта возбуждающим излучением или белым светом.

Оптическая мощность на выходе осветителя зависит от установленного световода и выбранного светофильтра. Измеренные с помощью радиометра 12A (Ophir Optronics Inc.) значения мощности для различных спектральных условий приведены в таблице. Для некоторых из них на рис. 6 показаны кривые распределения спектральной мощности в относительных единицах.

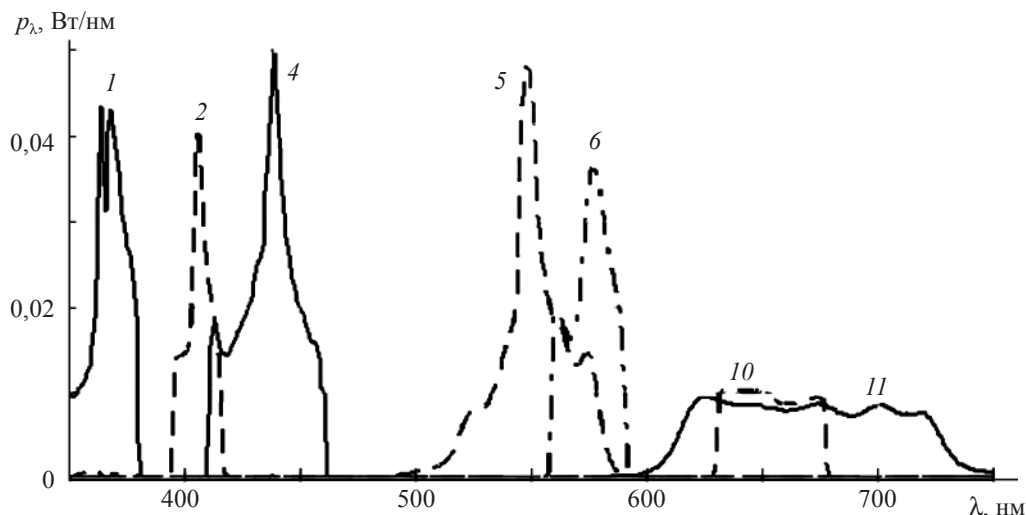


Рис. 6. Спектральное распределение излучения осветителя ECO-Bright с различными светофильтрами. Номера кривых соответствуют позициям таблицы.

В диапазоне 300–800 нм осветитель ECO-Bright обеспечивает на выходе суммарную мощность 14,5 Вт, что в 5,6 раз больше мощности, которую способен дать осветитель с одним галогенным источником света. Расчеты показывают, что в отдельных спектральных диапазонах различия могут составить: в интервале 300–400 нм – 50 раз, 400–500 нм – 14 раз, 500–600 нм – 6,6 раза, 600–700 нм – 2,6 раза и 700–800 нм – 2,1 раза. Аналогичное сопоставление с ос-

ветителем, построенным на ксеноновой лампе, дает соответственно 17, 7, 6,7, 3,2 и 9 раз.

Влияние спектральной ширины излучения

Увеличение спектральной ширины излучения снижает эффективность использования лучистого потока по сравнению с монохроматическим случаем, поскольку часть спектральных компонентов

Мощность на выходе осветителя ECO-Bright с различными световодами и светофильтрами, а также возможные методики его применения

№	Область спектра, нм	Мощность на выходе световода, Вт			Методика
		Диаметр световода, мм			
		3	5	8	
1	357 ± 22	0,68	1,56	2,85	ФД (AF-AGE), ФТ (Atopic Dermatitis)
2	406 ± 7,5	0,56	1,07	1,6	ФД (AF, ALA), ФДТ (Chlorine e6)
3	417 ± 30	1,5	3,0	4,58	ФД (AF, ALA), ФДТ (ALA)
4	435 ± 20	1,11	2,24	3,4	ФДТ (BPD-MA)
5	540 ± 30	0,53	1,18	1,95	ФТ (Противовоспалительное действие)
6	575 ± 12,5	0,56	1,07	1,6	ФДТ (BPD-MA, PPIX)
7	612 ± 12 429 ± 55	1,75	3,65	6,05	ФДТ (Acne vulgaris) ФДТ (ALA, HPD)
8	629 ± 26,5	0,35	0,76	1,41	
9	635 ± 95	1,58	3,30	5,65	ФДТ (ALA, HPD, Chlorine e6), ФТ (антитоксическое действие)
10	655 ± 20	0,23	0,53	1,03	ФДТ (Chlorine e6)
11	675 ± 58	0,49	1,08	2,00	ФДТ (ALA, HPD, Chlorine e6)
12	685 ± 20	0,22	0,49	0,93	ФДТ (CASPe, BPD-MA)
13	320 ± 20	0,22	0,45	0,68	ФТ (Psoriasis, Vitiligo)
14	380–750	3,45	7,2	11,4	Белый свет для ФД

оказывается вне максимума выбранной полосы поглощения ФС и поэтому в меньшей степени поглощается молекулами хромофора. В ламповых осветителях сужение спектральной полосы приводит одновременно к снижению мощности излучения. Возникает вопрос о том, какие требования в этом случае необходимо предъявить к светофильтру, чтобы считать выбор оптимальным. Однозначно ответить на него не представляется возможным, поскольку при фотовоздействии в живом организме инициируются различные фотобиологические процессы, которые в зависимости от длины волны и интенсивности облучения могут как усиливать лечебный эффект, так и подавлять его. Поэтому, если нет на то специальных оснований при выборе спектральной ширины освещения, целесообразно оставаться в пределах выбранной полосы поглощения ФС. Эта рекомендация, однако, не распространяется на многоволновое освещение, используемое в некоторых медицинских методиках. Так, например, при лечении акне показано проводить освещение одновременно в синей и красной областях спектра [12].

Для более детального анализа эффективности использования полихроматического излучения нужно знать особенности спектральных характеристик источника и ФС. Для определенности в качестве примера рассмотрим применение осветителя ESO-Bright совместно с отечественными ФС второго поколения хлоринового ряда – препаратами “Радахлорин” и “Фотодитазин”. Спектр их поглощения включает ряд полос, из которых наибольший интерес представляют интенсивная полоса Core, расположенная в фиолетовой области спектра ($\lambda_{\max} = 404$ нм, ширина полосы на полувысоте 44 нм), и длинноволновая Q-полоса ($\lambda_{\max} = 662$ нм, ширина – 30 нм). Коротковолновую полосу используют при лечении поверхностных структур, а длинноволновую – при необходимости воздействия на структуры, расположенные в глубине ткани.

Для количественной оценки влияния спектральной ширины полихроматического источника введем коэффициент эффективности использования его излучения

$$Q = \frac{\int_0^{\Delta\lambda} p(\lambda)k(\lambda)d\lambda}{\int_0^{\Delta\lambda} p(\lambda)d\lambda},$$

где $\Delta\lambda$ – спектральная ширина, центрированная относительно максимума полосы поглощения ФС; $p(\lambda)$ – спектральная мощность излучения, $k(\lambda)$ – нормированный относительно максимума коэффициент поглощения выбранной полосы ФС.

Интеграл в знаменателе представляет собой суммарную мощность излучения падающего на объект

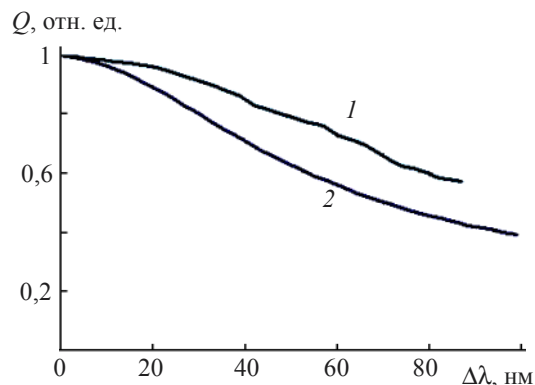


Рис. 7. Влияние ширины спектра $\Delta\lambda$ излучения осветителя ESO-bright на эффективность Q взаимодействия света с флуорофорами хлоринового ряда для полос поглощения с $\lambda_{\max} = 404$ (1) и $\lambda_{\max} = 662$ нм (2).

сложного по спектральному составу лучистого потока. Интеграл в числителе дает эффективное значение этого излучения, которое можно трактовать как эквивалентную по фотовоздействию мощность монохроматического источника с длиной волны, расположенной в максимуме полосы поглощения. Результаты расчета представлены на рис. 7. Видно, что при спектральных интервалах 30 и 44 нм, которые равны ширинам соответствующих полос поглощения ФС, эффективность оказывается достаточно высокой: 80% для полосы 662 нм и 83% для полосы 404 нм. Она заметно падает (до 56–58%) при удвоении спектрального интервала и снижается примерно до 40% при его утроении. Но даже при столь широком спектральном интервале эффективная мощность продолжает слабо нарастать за счет фонового поглощения. С этой точки зрения, увеличение ширины выше двойного спектрального интервала полосы может оказаться полезным. Такое увеличение при применении высокой плотности мощности облучения может, однако, вызвать избыточный нагрев ткани, из-за чего у пациента в месте облучения может возникнуть чувство жжения. Наряду с нежелательным эффектом, “лишний свет” вместе с тем способен оказать полезное лечебное действие, поскольку, по некоторым данным, совместное фотодинамическое и термическое воздействия дают синергетический эффект [1].

Заключение

Разработанный осветитель ESO-Bright дает значительно больше света по сравнению с аналогичной аппаратурой. Его преимущества особенно за-

метны в коротковолновой области спектра, где расположены наиболее сильные полосы поглощения ФС. Эта область относительно редко используется в ФДТ и не только из-за малой глубины проникновения света в ткань, но и из-за отсутствия доступных для врачей осветителей. Она необходима, например, чтобы избежать перфорации или тогда, когда фоторецепторы находятся вблизи поверхности ткани. Преимущество в коротковолновой области играет особую роль для возбуждения флуоресценции, где, как правило, особенно сильно ощущается дефицит света. Возможность проведения облучения при ФДТ смешанным сине-красным освещением является еще одним преимуществом осветителя. Такое освещение можно проводить как одновременно, так и последовательно. Уникальное свойство осветителя состоит в возможности работы в УФ области, что важно для осуществления некоторых методов ФТ и для возбуждения собственной флуоресценции, обусловленной такими распространенными веществами, как НАДН, коллаген и эластин. Значительная мощность УФ излучения достигнута не только за счет выбора подходящего источника излучения, но и благодаря отсутствию на его пути поглощающих оптических элементов, а также использованию прозрачного для этой области жидкостного световода.

Из представленных в предыдущем разделе данных следует, что если спектральный интервал излучения сопоставим с шириной полосы поглощения ФС, то эффективность работы осветителя приближается к лазерному освещению. Последнее может рассматриваться как эталон освещения только при условии точного совпадения лазерной линии с максимумом полосы поглощения, что выполняется далеко не всегда. В случае применения некогерентных источников света отклонение освещения от идеализированных спектральных условий вполне допустимо, поскольку хромофоры ткани сами выбирают из широкого спектра нужные им спектральные компоненты. Изменения спектральных условий освещения в этом случае менее заметны по сравнению с когерентными источниками. Радиация, не поглощенная основным веществом, может в определенных условиях быть полезной для лечения методом ФДТ благодаря температурному эффекту. Окончательно решение о целесообразности работы с той или иной шириной спектра нужно принимать по клиническим показаниям. Знание коэффициен-

та эффективности при широкополосном источнике позволяет переносить условия освещения, полученные при лазерном освещении, на режим лампового осветителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dougherty T. J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q.* Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. V. 90. I. 12. № 17. P. 889–905.
2. *Leonhard M.* New Incoherent Autofluorescence/Fluorescence System for Early Detection of Lung Cancer // *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy.* 1999.V. 5. P. 71–75.
3. *Панаян Г.В., Канг Ук.* Флуоресцентная эндоскопическая видеосистема // *Оптический журнал.* 2006. Т. 64. № 10. С. 94–99.
4. *Hewett J., Nadeau V., Ferguson J., Moseley H., Ibbotson S., Allen J.W., Sibbett W., Padgett M.* The application of compact multispectral imaging system with integrated excitation source to in vivo monitoring of fluorescence during topical photodynamic therapy of superficial skin cancer // *Photochemistry and Photobiology.* 2001. V. 73. № 30. P. 278–282
5. *Канг Ук, Панаян Г.В., Бэ Су Джин, Березин В.Б., Ким С.* Флуоресцентный видеодерматоскоп // *Оптический журнал.* 2008. Т. 75. № 1. С. 32–38.
6. *Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E.* Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // *Annual Review of Physical Chemistry.* 1996. V. 47. № 1. P. 555–606.
7. *Wagnieres G.A., Star W.M., Wilson B.C.* In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications // *Photochem. Photobiol.* 1998. V. 68. № 5. P. 603–632.
8. *Papayan G.V., Barsky I.Ya.* Contact Luminescence spectrophotometry for biomedical studies // *Proc. SPIE.* 2001. V. 4515. P. 125–136.
9. *Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С.* Фототерапия (светолечение) / Под ред. Палеева Н.Р. М.: Медицина, 2001. 390 с.
10. *Kang Uk, Papayan G., Bae Soo Jin, Rim Geun Hie.* Light source for Fluorescence Diagnosis and Photodynamic Therapy // *Patent KR10-0798486.*
11. *Kang Uk, Papayan G., Makarov D., Lee Seung Yup, Bae Soo Jin.* Light source system for phototherapy of skin disease // *Patent application KR20070101398.*
12. *Papageorgiou P., Katsambas A., Chu A.* Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris // *British Journal of Dermatology.* 2000. № 142. P. 973–978.