

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук

На правах рукописи

**Филатова Серафима Андреевна**

**ВОЛОКОННЫЕ ЛАЗЕРЫ ДВУХМИКРОННОГО ДИАПАЗОНА ДЛЯ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ.**

01.04.21 – Лазерная физика

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
физико-математических наук

Научный руководитель

Руководитель НЦЛМТ

Доктор физико-математических наук

Цветков Владимир Борисович

Москва – 2019

## Содержание

Введение.....	4
<b>I. Литературный обзор.....</b>	<b>14</b>
1.1. Оптические свойства биологических тканей.....	14
1.2. Источники лазерного излучения двухмикронного диапазона.....	20
1.2.1. <i>Непрерывные гольмиевые волоконные лазеры.....</i>	<i>22</i>
1.2.2. <i>Импульсные гольмиевые волоконные лазеры.....</i>	<i>28</i>
1.2.3. <i>Гольмиевые волоконные усилители.....</i>	<i>38</i>
1.3. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями.....	41
1.3.1. <i>Контактный и бесконтактный методы воздействия.....</i>	<i>47</i>
1.4. Постановка задач.....	56
<b>II. Исследование свойств биологических тканей.....</b>	<b>57</b>
2.1. Материалы и методы.....	58
2.2. Спектры поглощения биологических тканей.....	61
2.2.1. <i>Спектры поглощения мышечных тканей коровы и свиньи.....</i>	<i>67</i>
2.2.2. <i>Спектры коэффициентов экстинкции свиной подкожной жировой ткани.....</i>	<i>71</i>
2.2.3. <i>Спектры поглощения свиного спинного мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга.....</i>	<i>74</i>
2.3. Сравнение и анализ полученных спектров.....	78
2.4. Выводы к Главе II.....	83
<b>III. Гольмиевые волоконные источники лазерного излучения.....</b>	<b>85</b>
3.1. Непрерывный гольмиевый волоконный лазер.....	85
3.2. Импульсные гольмиевые волоконные лазеры.....	88
3.2.1. <i>Гольмиевый волоконный лазер с самомодуляцией добротности.....</i>	<i>88</i>
3.2.2. <i>Гольмиевый волоконный лазер с синхронизацией мод.....</i>	<i>92</i>
3.3. Гольмиевые волоконные усилители.....	98
3.3.1. <i>Усиление в 2-мкм спектральном диапазоне.....</i>	<i>98</i>

3.3.2. Усиление ультракоротких импульсов.....	107
3.4. Выводы к Главе III.....	111
<b>IV. Воздействие двухмикронного лазерного излучения на биологические ткани.....</b>	<b>112</b>
4.1. Бесконтактный метод воздействия.....	112
4.1.1. Используемые образцы биологических тканей и оборудование.....	112
4.1.2. Результаты экспериментов.....	114
4.2. Контактный метод воздействия.....	119
4.2.1. Используемые образцы биологических тканей и оборудование.....	120
4.2.2. Результаты экспериментов со свиной мышечной тканью.....	122
4.2.3. Результаты экспериментов со свиной жировой тканью.....	133
4.3. Выводы к Главе IV.....	137
<b>Заключение.....</b>	<b>139</b>
<b>Благодарности.....</b>	<b>141</b>
<b>Список цитируемой литературы.....</b>	<b>142</b>

## Введение

В настоящее время во многих технических и научных областях применяются волоконные источники лазерного излучения, обладающие рядом преимуществ: компактность, разнообразие коммерчески доступных компонентов, устойчивость к вибрациям и электромагнитному излучению. На данный момент в волоконных лазерах на основе кварцевых волокон, легированных ионами редкоземельных элементов, продемонстрирована генерация в спектральном диапазоне от 0.8 мкм до 2.2 мкм [1]. Самыми распространенными легирующими редкоземельными элементами являются иттербий ( $\text{Yb}^{3+}$ ) [2], эрбий ( $\text{Er}^{3+}$ ) [3], тулий ( $\text{Tm}^{3+}$ ) [4] и гольмий ( $\text{Ho}^{3+}$ ) [5].

Расширение диапазона генерации в область длин волн более 2 мкм является одной из основных тенденций современной лазерной физики, что объясняется широкой областью применения двухмикронных источников излучения. Например, для атмосферной оптической связи и лазерной локации, поскольку источники двухмикронного излучения работают в окне атмосферного пропускания между длинами волн 2.05 мкм и 2.3 мкм [6], спектроскопии газов и медицины [5]. Также возможно использование в качестве источников накачки для преобразования частоты в область среднего инфракрасного диапазона [1, 6]. Стоит отметить, что для таких областей, как атмосферная связь, локация и медицина, важным преимуществом данного излучения является его безопасность для зрения [7].

Получение лазерной генерации в двухмикронном диапазоне возможно при использовании световодов, легированных ионами  $\text{Tm}^{3+}$  и  $\text{Ho}^{3+}$ . Волоконные лазеры на основе тулиевых световодов могут эффективно генерировать излучение в диапазоне длин волн 1.7 – 2.09 мкм [8, 9]. На длине волны 2.05 мкм была зафиксирована мощность более 1 кВт [10]. Тем не менее такие системы не способны к генерации в более длинноволновой области, из-за уменьшающегося сечения люминесценции ионов тулия в плавленом кварце [11]. Лазерные системы на основе световодов, солегирированных ионами  $\text{Tm}^{3+}$  и  $\text{Ho}^{3+}$ , продемонстрировали до 83 Вт выходной мощности на больших длинах волн, но такие системы не очень

эффективны из-за повышенной тепловой нагрузки и влияния эффектов ап-конверсии [12, 13]. В свою очередь, волоконные лазеры на основе световодов, легированных только ионами  $\text{Ho}^{3+}$ , продемонстрировали более 400 Вт выходной мощности на длине волны 2.1 мкм в полностью волоконной системе [14]. Поскольку ионы гольмия в кварцевом стекле обладают люминесценцией в диапазоне 1.9 – 2.2 мкм [6], то гольмиевые волоконные лазеры позволяют получать генерацию излучения с наибольшими длинами волн в волокнах на кварцевой основе. Несмотря на то, что первые гольмиевые волоконные лазеры [15] были продемонстрированы в конце прошлого века, резкий всплеск интереса к этим источникам наблюдается в последние десять лет.

Активное развитие лазерной техники приводит к тому, что лазерные системы находят все большее применение в различных прикладных областях, в том числе и в медицине [16]. Интерес к двухмикронной области спектрального диапазона обусловлен наличием пика поглощения воды, из которой на 60 – 80 % состоят все биологические ткани [17]. Использование источников излучения двухмикронного диапазона приводит к уменьшению глубины проникновения в ткани до нескольких сотен микрометров, а также к локальному нагреву участков воздействия ткани. Это позволяет осуществлять прецизионное воздействие на биологические ткани [7].

В медицине широко применяются гольмиевые лазеры, основную массу которых составляют твердотельные  $\text{Ho:YAG}$  системы, работающие на длине волны 2.12 мкм в импульсном режиме с генерацией высокоэнергетичных длинных импульсов (порядка 100 – 250 мкс) с низкой частотой повторения [18]. Также, наличие зависимости генерационных характеристик от температуры активной среды приводит к необходимости применения сложных и дорогостоящих систем охлаждения [19]. Очевидно, что при существующем разнообразии патологий требуется более индивидуальный подход и точный выбор оптимальных режимов работы лазера, обеспечивающий снижение травм при операциях. Такие режимы могут обеспечить гольмиевые волоконные лазеры. Также, следует отметить, что современная хирургия невозможна без

эндоскопических методик, что опять же дает преимущество волоконным лазерам, которые полностью совместимы с существующими хирургическими эндоскопами, а также способны осуществлять минимально инвазивную хирургию. Кроме того, для волоконных систем следует ожидать снижения стоимости самого источника и его обслуживания. Поэтому активно ведутся исследования в области разработки и применения волоконных лазерных систем для медицинских целей [ 20 ]. Таким образом, актуальной задачей является создание полностью волоконных источников двухмикронного спектрального диапазона, работающих в различных режимах (непрерывном и импульсном, в том числе в режиме ультракоротких импульсов (УКИ)), волоконных усилителей, а затем исследование результатов воздействия двухмикронного лазерного излучения на биологические ткани контактным и бесконтактным методами. Стоит отметить, что полностью волоконными источниками лазерного излучения являются такие источники, излучение в которых не покидает волокна в пределах резонатора или оптической схемы.

Поскольку результат воздействия лазерного излучения на биологические ткани зависит от их оптических свойств, а именно, коэффициента поглощения, коэффициента рассеяния, а также от влагонасыщенности [21], то для получения более полного представления необходимо изучение оптических свойств интересующих нас биологических тканей в диапазоне 0.35 – 2.6 мкм [22].

### **Цель диссертационной работы**

Целью данной работы являлась разработка и исследование волоконных лазеров и усилителей двухмикронного спектрального диапазона, работающих в различных режимах, а также изучение результатов контактного и бесконтактного методов воздействия двухмикронного излучения на биологические ткани.

Исходя из поставленных целей, в ходе работы необходимо было решить следующие задачи:

1. Анализ спектров пропускания биологических тканей (скелетных мышечных тканей коровы и свиньи, свиной жировой ткани, свиного спинного

мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга) в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. Исследование изменения спектров в зависимости от времени между подготовкой образцов и проведением измерений.

2. Создание и оптимизация гольмиевых волоконных лазеров, излучающих в спектральном диапазоне более 2 мкм с различными режимами работы, а также гольмиевых волоконных усилителей в спектральном диапазоне 2 – 2.15 мкм:

2.1 Создание гольмиевого волоконного лазера, работающего в непрерывном режиме.

2.2 Создание полностью волоконных гольмиевых лазеров, работающих в режиме генерации наносекундных импульсов и ультракоротких импульсов (менее 50 пс).

2.3 Создание гольмиевых волоконных усилителей: усиление непрерывного и импульсного излучения двухмикронного диапазона (2 – 2.15 мкм).

3. Изучение результатов различных методов воздействия (бесконтактный / контактный) двухмикронного излучения на биологические ткани (мышечные ткани, жировые ткани и твердую мозговую оболочку спинного мозга).

### **Научная новизна**

- в рамках единого экспериментального подхода выполнено: исследование оптических свойств биологических тканей (скелетных мышечных тканей коровы и свиньи, свиной жировой ткани, свиного спинного мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга); исследование изменения спектров пропускания в зависимости от времени между подготовкой образца и проведением измерения; воздействие двухмикронного лазерного излучения на эти биоткани.
- впервые реализован полностью волоконный гольмиевый лазер, работающий в режиме синхронизации мод за счет нелинейного вращения плоскости поляризации с генерацией ультракоротких

импульсов длительностью менее 50 пс в диапазоне длин волн 2.06 – 2.08 мкм.

- впервые создан, исследован и оптимизирован усилитель слабого сигнала на основе кварцевого волокна, легированного ионами гольмия, работающий в диапазоне длин волн 2.02 – 2.15 мкм. Максимальный коэффициент усиления слабого сигнала в оптимизированном варианте был достигнут на длине волны 2.05 мкм и составил 35.8 дБ.

### **Научно - практическая значимость работы**

Результаты исследований имеют широкий круг возможных применений как в научных, так и в прикладных областях. Они могут быть использованы для создания медицинских лазерных систем. Также гольмиевые волоконные лазеры могут найти применение в приборах измерения скорости ветра, лазерной локации и атмосферной связи. Перспективным направлением является использование полученных разработок в качестве задающего генератора в системах параметрической генерации в среднем ИК диапазоне и генерации суперконтинуума в том же спектральном диапазоне.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Анализ спектров пропускания в диапазоне 0.35 – 2.6 мкм таких биологических тканей, как скелетные мышечные ткани коровы и свиньи, свиная жировая ткань, спинной мозг и твердая мозговая оболочка спинного мозга свиньи, позволяет определить сходства и различия спектров поглощения биотканей, а также спектральный диапазон лазерного воздействия.
2. Использование гольмиевых волокон с различной концентрацией активных ионов позволяет создавать эффективные лазеры, работающие как в непрерывном режиме в диапазоне длин волн 2.02 – 2.144 мкм и максимальной выходной мощностью до 8 Вт, так и в режиме самомодуляции добротности с генерацией импульсов, длительностью от



500 нс до 220 нс, на длине волны 2.1 мкм и максимальной пиковой мощностью до 47 Вт.

3. Использование эффекта нелинейного вращения плоскости поляризации в полностью волоконной схеме гольмиевого лазера позволяет получить импульсы длительностью менее 50 пс и частотой следования 7.5 МГц. Изменение длины активного волокна в резонаторе приводит к перестройке длины волны излучения в диапазоне 2.06 – 2.08 мкм.
4. Оптимизация длины гольмиевого волокна дает возможность создания эффективных усилителей в диапазоне длин волн 2.02 – 2.15 мкм с максимальным коэффициентом усиления слабого сигнала более 30 дБ.
5. Усиление ультракоротких импульсов двухмикронного излучения в среде с аномальной дисперсией может приводить к деформации выходного спектра усиленного излучения.
6. Воздействие непрерывным двухмикронным излучением на биологические ткани (мышечные ткани, жировые ткани и твердую мозговую оболочку спинного мозга) обеспечивает клинически приемлемый характер разрушения биологических тканей, а также позволяет их деформировать.
7. Для прецизионного воздействия на биоткани (для нейрохирургических и сосудистых операций), требуемые мощности двухмикронного излучения не должны превышать 2 Вт.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных экспериментальных методов исследования, воспроизводимостью результатов, сравнением и сопоставимостью экспериментально полученных результатов с результатами других научных групп, исходя из анализа современной литературы. Также достоверность и надежность результатов обоснована использованием научного оборудования,

которое верифицируется в соответствии со стандартами обеспечения единства измерений и единообразием средств измерений.

### **Апробация работы**

Основные результаты данной работы были представлены в 8 докладах, на 3 российских и 4 международных конференциях. 5 докладов были представлены лично автором.

1. 21-24 апреля 2015 года - «IX Всероссийская школа для студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов по лазерной физике и лазерным технологиям» г. Саров (Россия), **Филатова С.А.**, «Взаимодействие лазерного излучения двухмикронного диапазона с биологическими тканями»;
2. 29 сентября - 2 октября 2015 года - 14-я международная конференция- школа «Материалы нано-, микро-, оптоэлектроники и волоконной оптики: физические свойства и применение» г. Саранск (респ. Мордовия, Россия), **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Рябова А.В., Лощенов В.Б., Зеленков П.В., Золотовский И.О., Цветков В.Б., Курков А.С., «Воздействие гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.1 мкм на различные биологические ткани»;
3. 7-9 октября 2015 года - 5-я Всероссийская конференция по волоконной оптике «ВКВО 2015» г. Пермь (Россия), **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Рябова А.В., Лощенов В.Б., Зеленков П.В., Золотовский И.О., Цветков В.Б., Курков А.С., «Взаимодействие лазерного излучения двухмикронного диапазона с различными биологическими тканями»;
4. 27 июня - 1 июля 2016 года - 17-я Международная конференция «Laser optics 2016» г. Санкт-Петербург (Россия), Камунин V.A., **Filatova S.A.**, Zhluktova I.V., Tsvetkov V.B., «Holmium-doped fiber amplifier in the spectral region 2-2.15  $\mu\text{m}$ »;

5. 5-9 сентября 2016 года - «7-й Российский семинар по волоконным лазерам» г. Новосибирск (Россия), **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Жлуктова И.В., Цветков В.Б., «Усиление пикосекундных импульсов двухмикронного диапазона»;
6. 5-9 сентября 2016 года - «7-й Российский семинар по волоконным лазерам» г. Новосибирск (Россия), Камынин В.А., **Филатова С.А.**, Жлуктова И.В., Цветков В.Б., «Пикосекундный гольмиевый волоконный лазер с накачкой на длине волны 1125 нм»;
7. 12-16 сентября 2016 года - Международная конференция «Advanced Laser Technologies ALT'16» г. Голуэй (Ирландия), **Filatova S.A.**, Shcherbakov I.A., Tsvetkov V.B., «Study of different biological tissues absorption spectra in visible and near-IR spectral range»;
8. 24-29 июня 2017 года - Международная конференция «CLEO/Europe-EQEC 2017» г. Мюнхен (Германия), **Filatova S.A.**, Skobeltsin A.S., Shcherbakov I.A., Tsvetkov V.B., «Study of contact method of 2- $\mu$ m laser radiation impact on biological tissues».

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в рецензируемых журналах, в том числе 5 из списка журналов, рекомендованных ВАК РФ:

1. **Филатова С.А.**, Цветков В.Б., Курков А.С. Импульсный гольмиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 2.1 мкм для медицинского применения //Прикладная фотоника. – 2014. – №. 1. – С. 130-139.
2. **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Рябова А.В. и др. Взаимодействие лазерного излучения двухмикронного диапазона с различными биологическими тканями //Фотон-экспресс. – 2015. – №. 6. – С. 55-56.
3. **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Рябова А.В. и др. Воздействие излучения гольмиевого волоконного лазера ( $\lambda= 2.1$  мкм) на ткань оболочки спинного мозга и жировую ткань //Квантовая электроника. – 2015. – Т. 45. – №. 8. – С. 781-784.

4. **Filatova S.A.**, Kamynin V.A., Tsvetkov V.B. et al. Gain spectrum of the Ho-doped fiber amplifier //Laser Physics Letters. – 2015. – Т. 12. – №. 9. – С. 095105.
5. **Filatova S.A.**, Kamynin V.A., Zhluktova I.V., Trikshev A.I., Tsvetkov V.B. All-fiber passively mode-locked Ho-laser pumped by ytterbium fiber laser// Laser Physics Letters. - 2016. - Т. 13. - №11 - С. 115103.
6. **Филатова С.А.**, Камынин В.А., Трикшев А.И., Жлуктова И.В., Цветков В.Б. Усиление пикосекундных импульсов двухмикронного диапазона //Прикладная фотоника. – 2016 – Т. 3. – №3. – С. 301-308.
7. Камынин В.А., **Филатова С.А.**, Жлуктова И.В., Цветков В.Б. Пикосекундный гольмиевый волоконный лазер с накачкой на длине волны 1125 нм //Квантовая электроника. – 2016. – Т. 46. – №. 12. – С. 1082-1084.
8. **Filatova S.A.**, Shcherbakov I.A., Tsvetkov V.B. Optical properties of animal tissues in the wavelength range from 350 to 2600 nm //Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Т. 22. – №. 3. – С. 035009-035009.

### **Личный вклад автора**

Комплекс исследований, результаты которых приведены в данной работе, был выполнен лично автором или при определяющем его участии и заключался в разработке методов исследования, сборке схем волоконных лазеров и усилителей, проведении необходимых расчетов и экспериментальных измерений. Автор принимал непосредственное участие в обсуждении полученных результатов, в представлении результатов на конференциях и написании научных публикаций.

Работа выполнялась в Институте общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук (ИОФ РАН) в Лаборатории активных сред твердотельных лазеров под руководством доктора физико-математических наук Цветкова Владимира Борисовича.

В работе использовалось кварцевое волокно, легированное ионами гольмия, изготовленное в Пермской научно-производственной

приборостроительной компании (ПНППК). Для сборки различных схем лазеров использовались волоконные брэгговские решетки, изготовленные Медведковым Олегом Игоревичем в Лаборатории волоконной оптики Научного Центра Волоконной Оптике Российской Академии Наук (НЦВО РАН). Биологические эксперименты и анализ полученных результатов проводились совместно с сотрудниками Лаборатории лазерной биоспектроскопии Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН под руководством доктора физико-математических наук Лощенова Виктора Борисовича. Консультации по медицинским вопросам проводились с кандидатом медицинских наук Зеленковым Петром Владимировичем, научным сотрудником, нейрохирургом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. Также в работе было использовано оборудование, предоставленное сотрудниками Лаборатории квантовой электроники и оптоэлектроники Ульяновского Государственного Университета.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 161 страницу, включая 91 рисунок, 7 таблиц и список литературы из 185 наименований.

## **Глава I**

### **Литературный обзор.**

#### **1.1 Оптические свойства биологических тканей.**

Активное применение лазерных технологий в различных областях современной медицины и биологии способствует непрерывному исследованию и изучению оптических свойств различных биологических тканей. Подобные знания необходимы для определения характера распространения и воздействия оптического излучения.

Примерами диагностического использования лазерной техники являются мониторинг оксигенации крови и тканевого метаболизма [23, 24], обнаружение различных патологий с помощью флуоресценции [25], лазерной доплеровской флоуметрии [26], спектрофотометрических методов [27, 28] и различных техник для оптического изображения/визуализации [29, 30]. Лазерные устройства активно внедряются и в биомедицинские клеточные технологии, позволяя с помощью лазерного скальпеля, разработанного на базе фемтосекундного лазера, осуществить слияние клеток или доставку оптоинъекции в клетку бесконтактным методом без использования механических инструментов, химических реагентов или электрических полей [31, 32]. Весьма перспективным представляется использование таких лазерных систем для вспомогательных репродуктивных технологий [33, 34].

Медицинское использование включает в себя, в частности, применение в лазерной хирургии [35], лазерной ангиопластике, удалении поверхностных слоев биоткани за счет абляции [36, 37], и в фотодинамической терапии [38, 39]. При терапевтическом использовании знание оптических свойств биологических тканей также имеет большое значение для количественной оценки диагностических данных, а именно для прогнозирования распределения излучения и вычисления поглощенной дозы излучения в биологических тканях. Знание оптических свойств биологических тканей необходимо для развития новых оптических технологий фотодинамической и фототермической терапии, оптической томографии, оптической биопсии и др.

Методы определения оптических свойств биотканей делятся на два типа: прямые [40, 41] и непрямые [40, 42, 43]. Первые основаны на фундаментальных законах, таких как экспоненциальный закон Бугера–Ламберта–Бера (1):

$$I(d) = I_0 \exp(-\mu_t d), \quad (1)$$

где  $I(d)$  – интенсивность прошедшего света через тонкий слой биоткани  $d$ , измеренная удаленным фотоприемником с малой апертурой (коллимированное пропускание), [Вт/см<sup>2</sup>];  $I_0$  – интенсивность падающего света, [Вт/см<sup>2</sup>];  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ ,  $\mu_t$  – коэффициент экстинкции в слабо рассеивающих средах (коэффициент взаимодействия или полный коэффициент ослабления), [1/см];  $\mu_a$  – коэффициент поглощения, [1/см];  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния, [1/см].

В основе прямых методов определения оптических свойств биотканей также лежат законы о фазовой функции однократного рассеяния для тонких образцов или об эффективной глубине проникновения света для толстых слоев. В этих случаях измеряемыми параметрами являются коллимированное пропускание света  $T_c$  и индикатриса рассеяния  $I(\theta)$  (угловая зависимость интенсивности рассеянного света, [Вт/(см<sup>2</sup>·ср)]) для тонких образцов, либо плотность потока энергии внутри толстого слоя. Нормированная индикатриса рассеяния, определяемая как отношение интенсивности рассеянного света под углом  $\theta$  к интенсивности рассеянного света строго в направлении вперед  $I(\theta)/I(0)$  равна фазовой функции рассеяния  $p(\theta)$ , [1/ср] [44].

Преимуществом прямых методов измерения является использование простых аналитических выражений при обработке данных. К недостаткам этих методов можно отнести необходимость строгого выполнения экспериментальных условий, исходя из выбранной модели. Для тонких образцов – это однократность рассеяния, исключение эффектов поляризации света и рефракции на краях кюветы и т.п.; для толстых слоев с многократным рассеянием приемник излучения должен располагаться далеко от источника света, и от границ сред.

Непрямые методы позволяют найти решение обратной задачи рассеяния с применением теоретической модели распространения света в среде. Такие модели

делятся на итерационные [40, 45] и неитерационные [46, 47]. Неитерационные модели используют уравнения, в которых оптические свойства находятся через параметры, связанные с вычисляемыми величинами. Неитерационные модели основаны на двухпотоковой модели Кубелки – Мунка и многопотоковых моделях. В непрямых итерационных методах оптические свойства неявно определяются через измеряемые параметры. Величины, определяющие оптические свойства рассеивающей среды, пересчитываются до тех пор, пока рассчитанные и измеренные значения отражения и пропускания не совпадут с желаемой точностью. Эти методы громоздки, тем не менее, в связи с растущими возможностями компьютерной техники, используемые оптические модели могут быть даже более сложными, чем лежащие в основе неитерационных методов. Одним из непрямых методов исследования оптических свойств биотканей, обычно используемый *in-vitro*, является метод интегрирующих сфер (рис. 1), который сопровождается обработкой полученных результатов с помощью различных аналитических выражений или численных методов (диффузионной теории [48, 49, 50], обратного метода добавления – удвоения (ОДУ) [51, 52], обратного метода Монте – Карло (ОМК) [53, 54], двухпотоковых или многопотоковых моделей). Этот подход подразумевает последовательное или одновременное измерение трех параметров: коллимированного пропускания  $T_c = I(d)/I(0)$ , полного пропускания  $T_t = T_c + T_d$  (где  $T_d$  – диффузное пропускание) и диффузного отражения  $R_d$ . Оптические параметры биоткани определяются по результатам этих измерений с использованием различных аналитических выражений или численных методов, связывающих  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $g$  (фактор анизотропии) с исследуемыми параметрами [44].



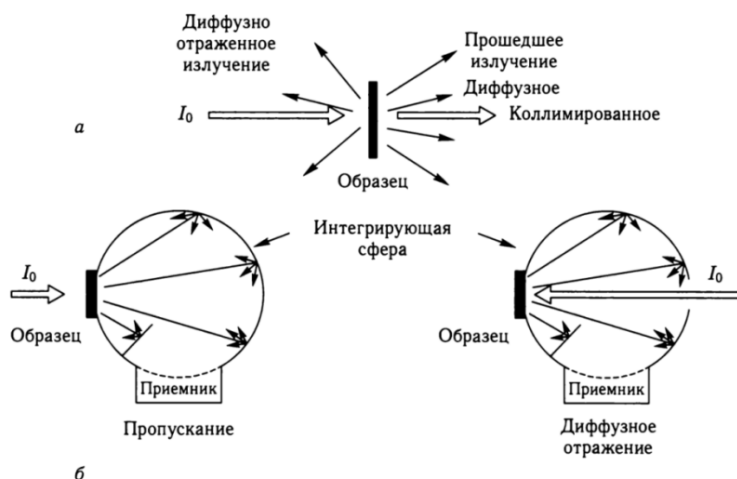


Рис. 1 – Измерение коллимированного (а), полного (б) пропускания и диффузного отражения с помощью интегрирующей сферы [55].

Степень воздействия лазерного излучения на биологические ткани зависит:

- а) от свойств биологического материала (коэффициент поглощения, коэффициент рассеяния, плотность и т.д.) [56];
- б) от свойств лазерного излучения (длина волны, плотность энергии, длительность облучения и частота повторения).

От длины волны излучения зависят величины поглощения и рассеяния, которые определяют глубину проникновения излучения в биологической ткани. Чем выше поглощение, тем меньше глубина проникновения и в меньшем объеме биоткани поглотится энергия лазерного излучения, а, следовательно, до большей температуры нагреется биоткань, так как поглощенное излучение преобразуется в тепло [57].

Исследованию оптических свойств биологических тканей посвящено много публикаций [54, 58, 59], однако в большинстве работ методы подготовки образцов и условия проведения измерений отличаются, что приводит к количественному разнообразию измеренных данных. Поэтому зачастую, исследование свойств биологических тканей проводится исходя из каких-либо конкретных задач. В значительной части работ эти исследования проводились в основном в видимом и ближнем ИК диапазоне до 1.3 мкм или 2 мкм [21]. Однако, эти данные не дают информации для применения лазеров с длиной волны более 2

мкм. Поэтому для получения более полного представления о различных биологических тканях интерес представляет подробное изучение их оптических свойств в диапазоне 1.1–2.6 мкм [22], поскольку в двухмикронном диапазоне находятся ярко выраженные линии поглощения воды [60], липидов [61, 62] и коллагена [63] (рис. 2, 3, 4). На длине волны 1.94 мкм находится один из пиков поглощения воды, поэтому глубина проникновения лазерного излучения в биоткани на этой длине волны минимальна. Соответственно, если немного сместиться в сторону от пика поглощения воды, то можно варьировать глубину проникновения лазерного излучения [7]. Таким образом, источники излучения с длинами волн от 2 мкм и более позволят в широком диапазоне менять глубину проникновения лазерного излучения в биоткани. Это предположение может быть подтверждено данными из работы [64], где авторы подбирают оптимальную длину волны для эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК). На первый взгляд кажется очевидным, что для воздействия на кровеносные сосуды целесообразно использовать излучение с длиной волны, хорошо поглощаемой гемоглобином (0.81 – 1.06 мкм), однако результаты экспериментов подтверждают преимущества использования излучения с длиной волны 1.56 мкм, где поглощение гемоглобина в десятки раз меньше. Также важной особенностью является способность двухмикронного лазерного излучения к кровоостанавливающему эффекту, обеспечивающему остановку кровотечения во время воздействия на биоткани [7].

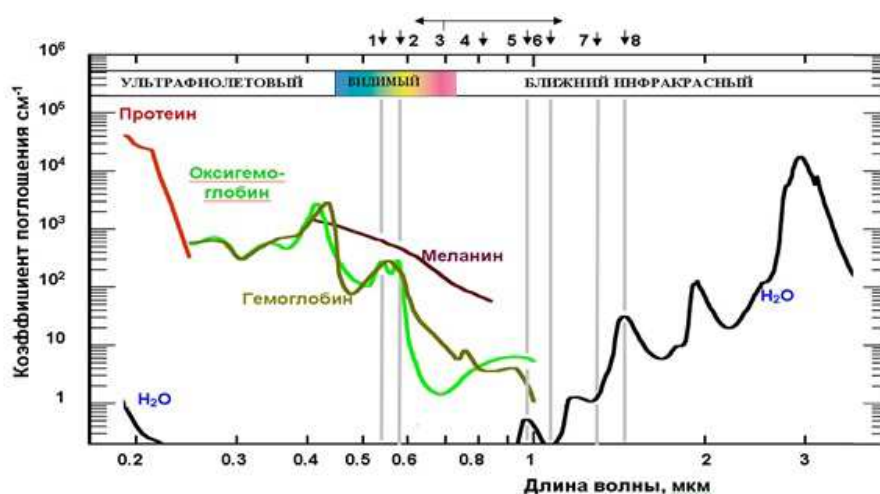


Рис. 2 – Спектры поглощения различных хромофоров в биотканях [65].

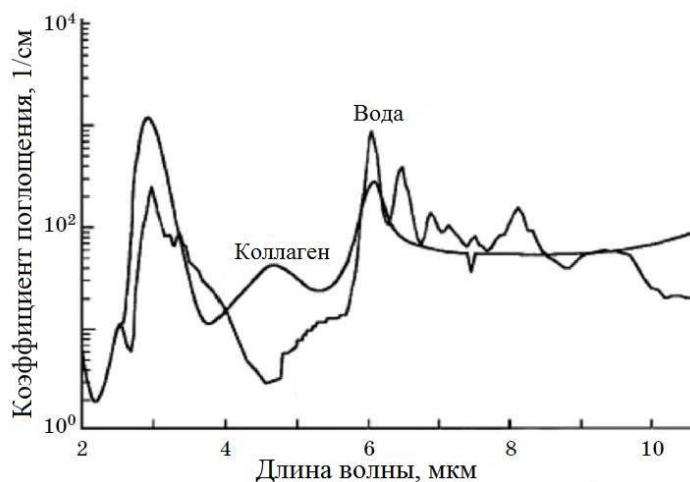


Рис. 3 – Спектры поглощения различных хромофоров в биотканях [66].

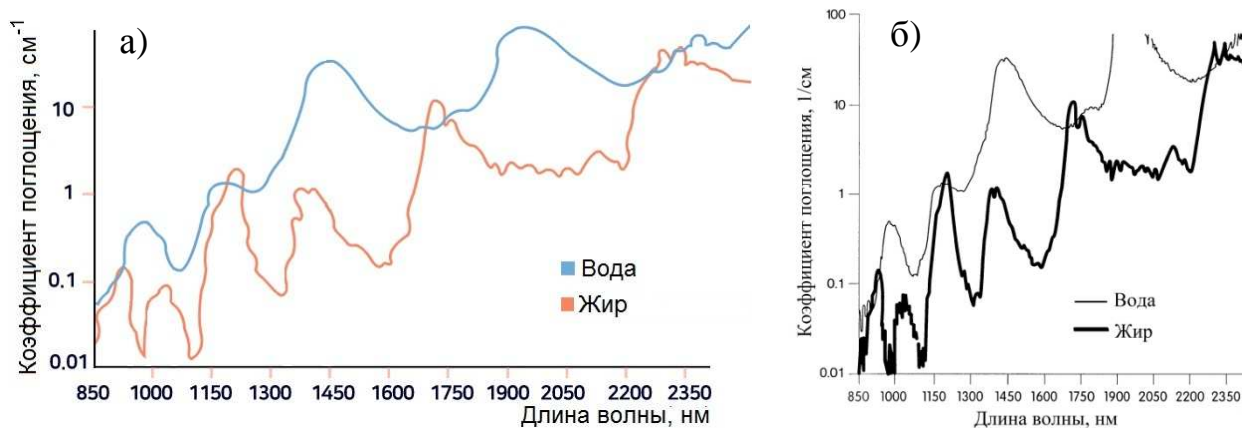


Рис. 4 – Спектры поглощения воды и жира в коже [67, 62].

Стоит отметить, что результаты исследований спектров пропускания образцов биологических тканей *in-vitro* могут зависеть от времени между приготовлением образцов и проведением измерений. В имеющихся литературных данных эта информация зачастую разнится.

Таким образом, для корректного изучения вопроса о применимости, например, двухмикронного лазера в медицинских целях необходимо более точно знать характеристики поглощения тех тканей, с которыми проводится эксперимент по лазерному воздействию, а также изучить как сильно меняется форма спектров пропускания образцов в зависимости от времени, прошедшего с момента приготовления образцов до проведения измерений. Поскольку мягкие биологические ткани состоят из воды на 70 – 80%, необходимо сравнение полученных характеристик с поглощением воды.

## 1.2 Источники лазерного излучения двухмикронного диапазона.

Источники излучения двухмикронного диапазона начинали свое развитие с твердотельных лазеров на основе кристаллов YAG (алюмоиттриевый гранат  $Y_3Al_5O_{12}$ ) и YLF (иттрий – литиевый флюорид  $LiYF_4$ ), легированных ионами  $Tm^{3+}$  и  $Ho^{3+}$  [68, 69]. Однако такие источники обладали некоторыми недостатками, а именно, наличием термонаведенных напряжений в активной среде, что приводило к ухудшению качества пучка, и как следствие, предотвращало возможность дальнейшего масштабирования мощности источника. Несмотря на трудности, связанные с работой этих источников на высоких средних мощностях, они активно использовались в медицинских целях, для дистанционного зондирования, а также в военных целях.

Волоконные лазеры двухмикронного диапазона, в отличие от твердотельных лазеров, смогли обеспечить гораздо большую среднюю мощность выходного излучения с отличным качеством выходного пучка, что открыло дополнительные области их возможных применений.

За последнее десятилетие наиболее распространенными волоконными лазерами, работающими в двухмикронном спектральном диапазоне, стали тулиевые ( $Tm^{3+}$ ) лазеры. Современные технологии позволили достичь в данных лазерах высоких средних выходных мощностей – более 1 кВт [70].

Также весьма распространенными стали источники излучения, основанные на волокне с двойным легированием ионами  $Tm^{3+}/Ho^{3+}$ , работающие в импульсном и непрерывном режимах [71, 13]. Несмотря на высокую выходную мощность таких лазеров, они обладают рядом недостатков, связанных с выбором матрицы стекла и подбором концентраций активных ионов, обеспечивающих эффективную передачу энергии от  $Tm^{3+}$  к  $Ho^{3+}$ , а также с ап-конверсионными эффектами [72, 12].

Наибольшую длину волны генерации, более 2.1 мкм, в кварцевых волокнах позволяют получить именно гольмиевые волоконные лазеры, что подтверждается спектрами сечения поглощения и люминесценции волокон, легированных ионами тулия и гольмия (рис. 5). При этом у гольмиевых лазеров

уровень усиленного спонтанного излучения в коротковолновой области спектра существенно ниже, чем у тулиевых при работе на схожих длинах волн [73].

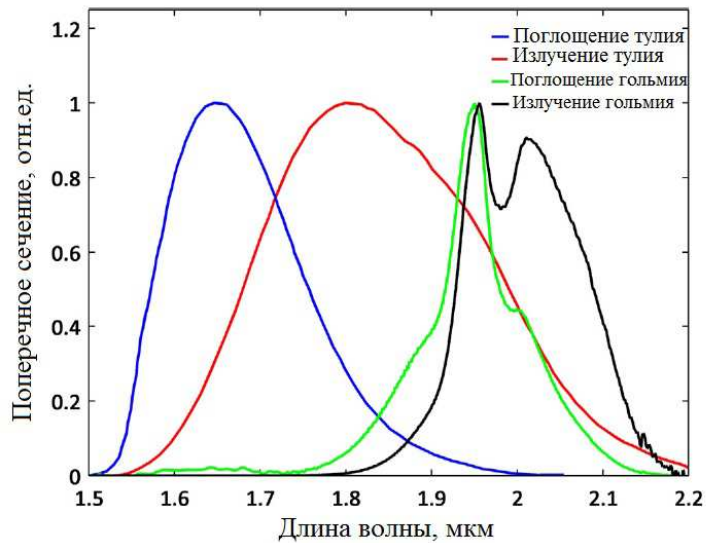


Рис. 5 – Спектры сечения поглощения и люминесценции волокна, легированного ионами тулия и гольмия [6].

Волокно, легированное ионами  $\text{Ho}^{3+}$ , способно поглощать излучение как в видимом, так и в ближнем инфракрасном спектральном диапазонах как показано на рис. 6 (а). Схема возможных энергетических переходов для получения генерации в области спектра более 2 мкм показана на рис. 6 (б), и состоит из резонансной накачки энергетического уровня  $^5\text{I}_7$  на длине волны 1.95 мкм, или накачки уровня  $^5\text{I}_6$  на длине волны 1.15 мкм, с последующей безызлучательной релаксацией на уровень  $^5\text{I}_7$ . Резонансную накачку уровня  $^5\text{I}_7$  можно реализовать с помощью тулиевых волоконных лазеров [14, 74], а накачку уровня  $^5\text{I}_6$  можно осуществить путем прямой диодной накачки или накачкой от иттербиевых волоконных лазеров [75, 76].

Масштабирование мощности гольмиевых волоконных лазеров при накачке на длине волны 1.15 мкм фундаментально ограничивается, так называемым, квантовым дефектом, связанным со схемой накачки и обусловленным большой разницей между длиной волны накачки и длиной волны генерации. Однако эту проблему возможно решить, использованием в схеме лазера эффективной системы охлаждения волокна. При этом генерация на длине волны 1.15 мкм осуществляется посредством накачки иттербиевого волокна лазерными диодами с

длиной волны излучения 0.91 мкм или 0.976 мкм. Также стоит отметить прогресс в создании лазерных диодов с волоконным выводом излучения на длине волны 1.15 мкм, для прямой диодной накачки гольмиевых волоконных лазеров [77]. На данный момент выходная мощность таких диодов может достигать нескольких Ватт [ 78 , 79 ]. Накачка гольмиевого волокна на длине волны 1.95 мкм осуществляется тулиевыми лазерами. При этом накачка мощных тулиевых лазеров производится в оболочку тулиевого волокна лазерными диодами с длиной волны излучения 0.793 мкм или эрбиевыми волоконными лазерами на длине волны 1.5 мкм, что также сопровождается квантовым дефектом.

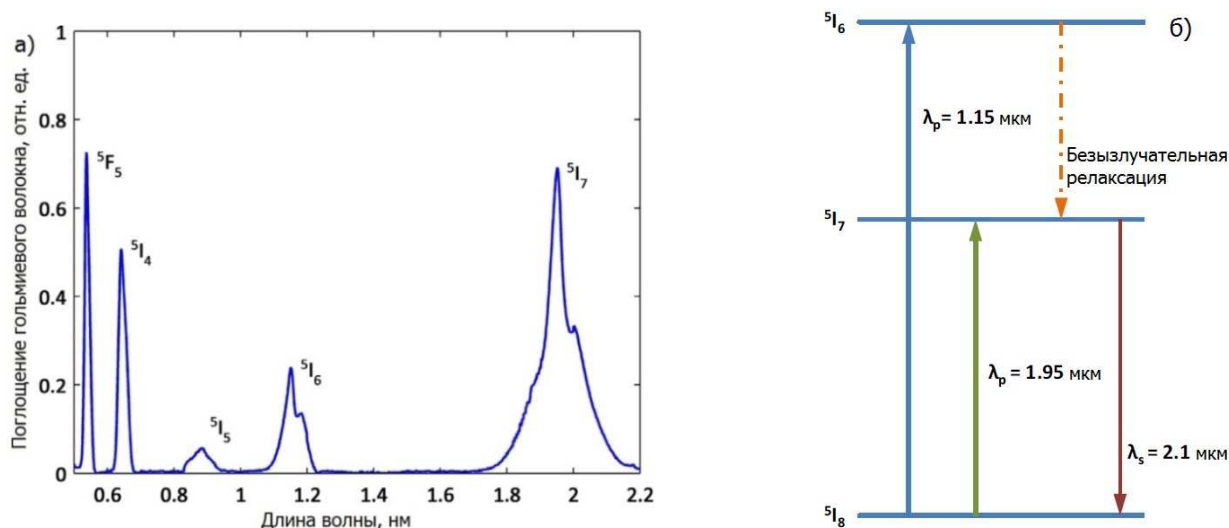


Рис. 6 – а) Спектр поглощения гольмиевого волокна, б) Энергетическая схема ионов  $Ho^{3+}$  с возможными схемами накачки для получения генерации на  $\lambda > 2$  мкм.

### 1.2.1 Непрерывные гольмиевые волоконные лазеры.

В 1989 году в работе [15] впервые был продемонстрирован непрерывный гольмиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 2.04 мкм. Накачка осуществлялась аргоновым лазером на длине волны 0.457 мкм. Максимальная выходная мощность лазера составила 0.67 мВт, а дифференциальная эффективность 1.7%. Эта работа показала принципиальную возможность получения генерации двухмикронного излучения в кварцевом волокне и перспективы для дальнейших исследований.

Последующие работы в данной области были направлены на повышение эффективности и выходной мощности гольмиевых волоконных лазеров. При этом

одним из важнейших аспектов являлся выбор источника накачки с длиной волны излучения, соответствующей интенсивной полосе поглощения. На данный момент реализованы различные конфигурации непрерывных гольмиевых волоконных лазеров в спектральном диапазоне от 2.02 мкм до 2.21 мкм с накачкой на таких длинах волн, как 1.125 мкм [80, 81, 82], 1.15 мкм [75, 83], 1.95 мкм [14,74], 1.98 мкм [84], 2.046 мкм [85].

В работах [80, 81] для накачки гольмиевых волоконных лазеров, авторы использовали иттербиевые волоконные лазеры с длиной волны излучения 1.125 мкм. Выбор такой длины волны накачки обусловлен спектральной зависимостью эффективности Yb лазеров. Для иттербиевых лазеров на основе волокна с многокомпонентной оболочкой (GTWave волокна) наблюдается резкое падение эффективности генерации на длинах волн более 1.12 мкм [86]. Максимальная длина волны излучения в кварцевом волокне, легированном ионами гольмия, была получена в работе [80] и составила 2.21 мкм. В ходе оптимизации длины активного волокна в резонаторе лазера, авторам удалось достичь максимальной выходной мощности 130 мВт при длине гольмиевого волокна менее 1 м. На рис. 7 (а) представлен график зависимости выходной мощности от длины резонатора лазера. Дифференциальная эффективность лазера составила 4%. В работе [81] авторы исследовали эффективность генерации шести гольмиевых волоконных лазеров на длинах волн 2.02, 2.05, 2.07, 2.1, 2.13 и 2.15 мкм с накачкой от иттербиевого волоконного лазера на длине волны 1.125 мкм и мощностью до 12.2 Вт. На рис. 7 (б) представлены спектры эффективности лазерной генерации для каждой длины волны излучения. С целью достижения максимальной выходной мощности длина активного волокна была оптимизирована для каждого гольмиевого лазера. Наибольшая выходная мощность составила 4.2 Вт на длине волны 2.1 мкм, что соответствовало дифференциальной эффективности 34%. В работе [82] для накачки гольмиевого волоконного лазера в сердцевину авторы использовали коммерчески доступный лазерный диод (Innolume LD-1120 HI-400) с длиной волны излучения 1.125 мкм и максимальной мощностью излучения 530 мВт. В результате была получена непрерывная генерация на длине волны 2.05

мкм с мощностью 17 мВт и дифференциальной эффективностью 13 % при длине гольмиевого волокна в резонаторе лазера, равной 1.4 м. В данном случае наблюдалось упрощение схемы лазера за счет прямой диодной накачки гольмиевого волокна, однако значения эффективности и мощности полученного лазерного излучения невелики. Это можно объяснить ограничениями по мощности, которую могут производить одномодовые лазерные диоды на длине волны 1.125 мкм.

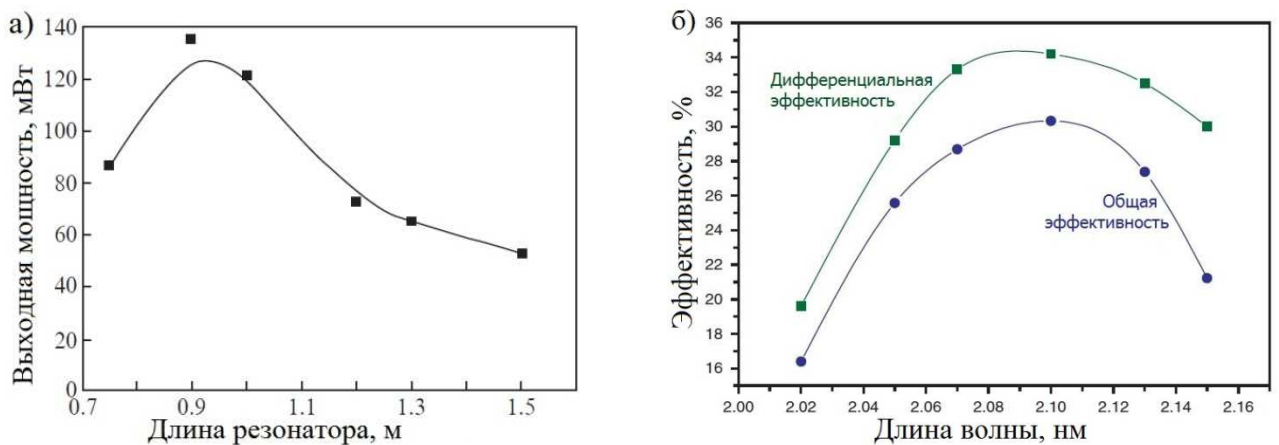


Рис. 7 – а) Зависимость выходной мощности от длины активного волокна в резонаторе лазера, б) Спектры эффективности лазерной генерации для разных длин волн 2.02 – 2.15 мкм.

В работе [87] накачка гольмиевого волокна в оболочку осуществлялась на длине волны 1.15 мкм четырьмя лазерными InGaAs диодами. На рис. 8 (а) показана схема лазера. Выходная мощность лазера составила 2.2 Вт на длине волны излучения 2.12 мкм, а дифференциальная эффективность 51%. Однако стоит отметить, что данная схема содержала объемные элементы: линзы для ввода излучения накачки в активное волокно, а также дихроичное зеркало. В работе [75] был продемонстрирован полностью волоконный гольмиевый лазер с накачкой от иттербиевого волоконного лазера мощностью 35 Вт на длине волны 1.15 мкм. Как видно из схемы лазера, представленной на рис. 8 (б), авторы исследовали три схемы лазеров с резонансными длинами волн 2.05, 2.07 и 2.1 мкм. Максимальная выходная мощность 10 Вт и дифференциальная эффективность 30% была получена для лазера с длиной волны 2.05 мкм. В работе [83] на длине волны 2.05



мкм была получена рекордная квантовая эффективность 81% (дифференциальная 45%) для полностью волоконной схемы гольмиевого лазера при накачке иттербиевым волоконным лазером на длине волны 1.15 мкм. Максимальная выходная мощность составила около 3.8 Вт при мощности накачки 8.5 Вт.

Таким образом, накачка гольмиевых волоконных лазеров на длинах волн 1.125 мкм и 1.15 мкм позволяет получить генерацию на длинах волн, более 2.1 мкм, однако фундаментально ограничивает масштабирование мощности из-за большой разницы между длиной волны накачки и длиной волны генерации (так называемого квантового дефекта).

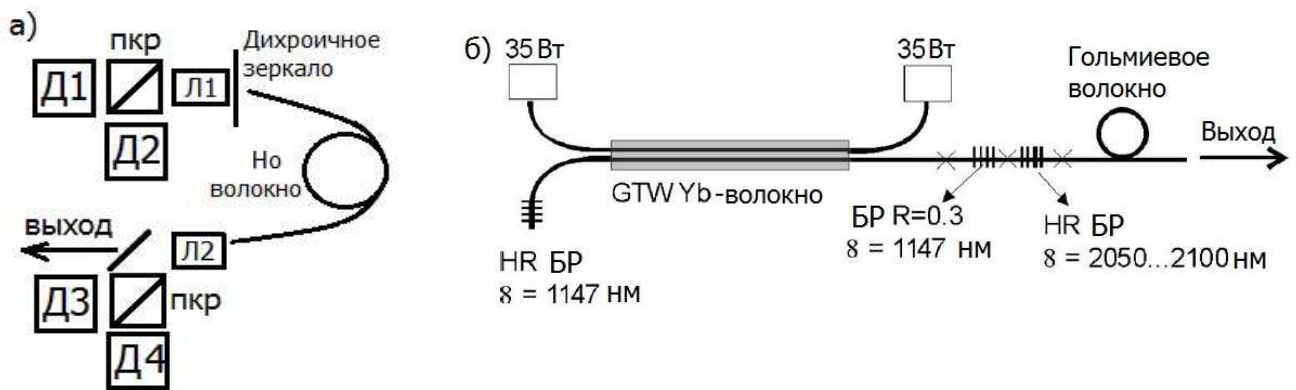


Рис. 8 – а) Схема экспериментальной установки. Д1–Д4 – лазерные диоды, Л1–Л2 – линзы, пкр – поляризационный кубический разветвитель, б) Схема гольмиевого волоконного лазера.

Резонансная накачка гольмиевого волокна тулиевым волоконным лазером на длине волны 1.95 мкм была продемонстрирована в работе [74]. В ходе оптимизации длины активного волокна в резонаторе лазера (от 4 м до 0.9 м) авторы определили оптимальную длину волокна ( $\approx 1.5$  м) для получения максимальной эффективности лазера на длине волны 2.09 мкм. Мощность излучения составила 6.2 Вт при поглощенной мощности накачки 7.1 Вт, что соответствовало рекордной квантовой эффективности 87% в полностью волоконном гольмиевом лазере с накачкой на длине волны 1.95 мкм. На рис. 9 (а) представлен график зависимости выходной мощности от поглощенной мощности накачки, а на встроенном графике зависимость значения квантовой эффективности лазера от длины активного волокна в резонаторе лазера.

В работе [84] авторы продемонстрировали резонансную накачку гольмиевого волоконного лазера с помощью тулиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 1.98 мкм и мощностью более 20 Вт. Максимальная выходная мощность гольмиевого лазера составила 4.3 Вт на длине волны излучения 2.09 мкм, а дифференциальная эффективность 64%.

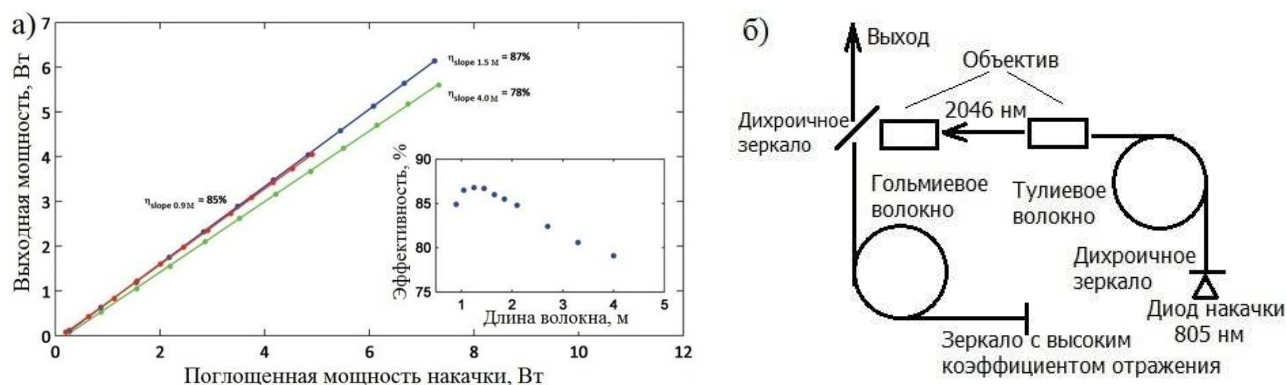


Рис. 9 – а) Зависимость выходной мощности от поглощенной мощности накачки (на вставке зависимость эффективности лазера от длины активного волокна в резонаторе лазера), б) Схема экспериментальной установки гольмиевого волоконного лазера с накачкой от тулиевого волоконного лазера.

В работе [85] был представлен гольмиевый волоконный лазер с накачкой на длине волны 2.046 мкм с помощью тулиевого волоконного лазера (рис. 9 (б)). Для ввода многомодового излучения накачки в гольмиевое волокно использовали два объектива для фокусировки излучения накачки в сердцевину гольмиевого волокна. Максимально достигнутая мощность на длине волны излучения 2.1 мкм составила 1.5 Вт при длине гольмиевого волокна в резонаторе лазера, равной 71 см. Дифференциальная эффективность лазера составила 82%. Однако, данная схема содержала объемные элементы, что усложнило конструкцию лазера.

Несмотря на то, что использование тулиевых волоконных лазеров в качестве накачки гольмиевых волоконных лазеров позволяет избежать квантового дефекта, масштабирование мощности ограничивается тем, что в большинстве работ накачка гольмиевого волокна происходит в сердцевину. Как и во всех остальных оптических волокнах, легированных редкоземельными элементами,

прогресса в увеличении генерируемой мощности можно добиться с внедрением в схему лазера волокон с двойной оболочкой.

В работе [14] был продемонстрирован полностью волоконный гольмиевый лазер с рекордной выходной мощностью 407 Вт и длиной волны излучения  $\sim 2.12$  мкм. Накачка в оболочку гольмиевого волокна производилась шестью тулиевыми волоконными лазерами с длиной волны излучения 1.95 мкм с помощью объединителя накачки. Мощность каждого тулиевого лазера составляла от 160 до 180 Вт, а общая мощность накачки, вводимая в объединитель накачки, составила 1 кВт. Резонатор лазера состоял из семи метров гольмиевого волокна с двойной оболочкой 18/112/144 мкм и высокоотражающих решеток. Схема лазера показана на рис. 10. С увеличением мощности накачки наблюдался сдвиг спектра выходного излучения в длинноволновую область и уширение спектра выходного излучения. Эффективность лазера ограничивалась как параметрами гольмиевого волокна, так и увеличивающейся мощностью, идущей в обратном направлении при увеличении мощности накачки. Тем не менее, данная работа показала большой потенциал такой схемы лазера и возможность достижения больших значений выходной мощности.

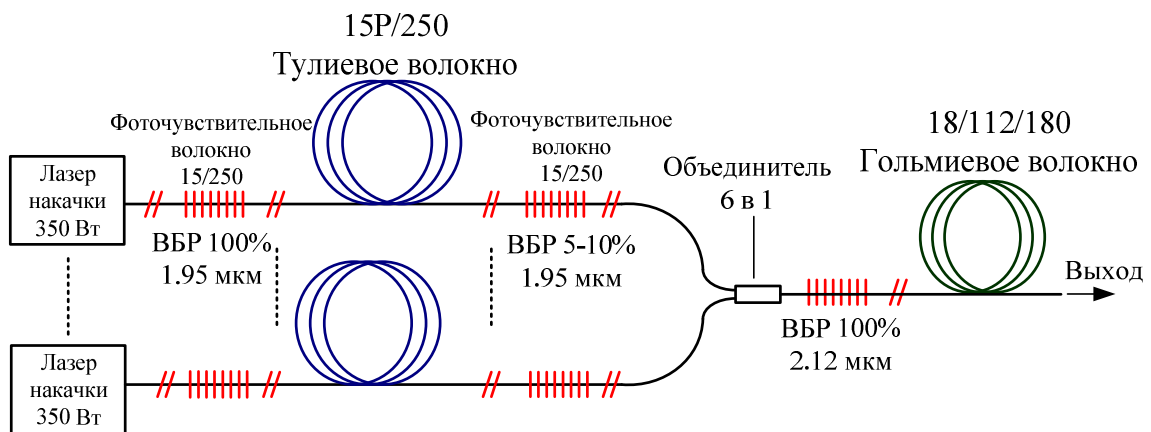


Рис. 10 – Схема полностью волоконного гольмиевого лазера.

Однако есть некоторые сложности при работе с волокнами с двойной оболочкой, связанные с тем, что полимерное покрытие, используемое в такой конфигурации волокон, имеет поглощение в той же области, что и ионы гольмия

(1.9 – 2.05 мкм) [6, 88]. Таким образом, при использовании в схеме лазера волокна с двойной оболочкой, следует проработать эффективный ввод накачки в волокно.

### ***1.2.2 Импульсные гольмиевые волоконные лазеры.***

#### ***Синхронизация мод***

Исходя из литературных данных, можно сказать, что с 2000-х годов ведутся активные исследования по теме генерации ультракоротких импульсов (УКИ) двухмикронного диапазона [89]. Ультракороткими импульсами принято называть импульсы, длительность которых составляет менее 100 пс. Для генерации УКИ используют метод синхронизации мод (mode-lock) [90]. Данный метод заключается в генерации большого числа продольных мод с определенным фазовым соотношением [91]. Возникающая между модами интерференция, приводит к биениям, а временная зависимость интенсивности излучения принимает вид периодической последовательности импульсов, длительность которых обратно пропорциональна ширине спектра, охватывающего эти моды. Частота следования этих импульсов определяется длиной резонатора [91, 92] как показано на рис. 11 [93]. Лазеры, работающие в режиме синхронизации мод, позволяют получить высокую пиковую мощность, порядка кВт, но невысокую энергию импульса, порядка нДж или мкДж [92].

Синхронизацию мод можно разделить на два типа: активную и пассивную. Активная синхронизация мод реализуется путем добавления в резонатор лазера какого-либо синхронизирующего элемента, который управляется или модулируется внешним источником, например, амплитудный или фазовый модуляторы. Реализация пассивной синхронизации мод осуществляется без внешнего управления, за счет нелинейных оптических эффектов, например насыщение в быстро/медленно насыщающемся поглотителе, или нелинейное изменение показателя преломления в материале [94, 95].

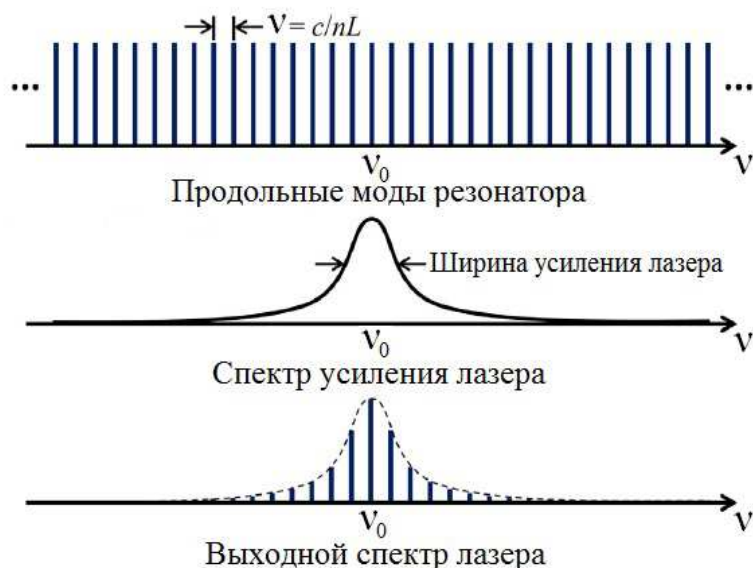


Рис. 11 – Спектр, характерный для режима синхронизации мод, состоит из набора продольных мод с определенным фазовым соотношением и огибающей, определяемой спектром усиления лазера ( $\nu$  – частота следования импульсов,  $c$  – скорость света в вакууме,  $n$  – показатель преломления материала в резонаторе лазера,  $L$  – длина кольцевого резонатора лазера,  $\nu_0$  – центральная частота излучения лазера).

Для генерации УКИ в волоконных лазерах зачастую используют пассивную синхронизацию мод, которая реализуется с помощью трех основных методов: нелинейных кольцевых зеркал [96, 97], насыщающихся поглотителей [98] и нелинейного вращения плоскости поляризации (НВП) [99, 100], основанного на нелинейном эффекте Керра в оптических волокнах [101].

В работах [102, 103] режим генерации УКИ в гольмиевых волоконных лазерах был реализован за счет использования углеродных нанотрубок (УНТ) и зеркала с полупроводниковым насыщающимся поглотителем (SESAM). В работе [102] авторам удалось получить импульсы длительностью около 890 фс и средней мощностью 45 мВт на длине волны 2.085 мкм. Также была продемонстрирована возможность перестройки длины волны в спектральном диапазоне 2.03 – 2.1 мкм. Накачка активной среды лазера осуществлялась полупроводниковым дисковым лазером на длине волны 1.16 мкм. Схема установки, представленная на рис. 12 (а), содержала дихроичные зеркала для осуществления обратной связи в резонаторе

лазера, гольмиевое волокно, контроллер поляризации для подстройки нужного режима работы. Длина резонатора лазера составила 6 метров с учетом активного волокна, а внутрирезонаторная дисперсия лазера оценивалась как  $-0.58 \text{ пс}^2$ . Частота следования импульсов составила 15.7 МГц. На рис. 12 (б) представлены спектры излучения лазера в диапазоне 2.03 – 2.1 мкм, измеренные при одинаковой мощности накачки, равной 1.25 Вт. Перестраиваемый режим лазера был реализован за счет подстройки контроллера поляризации и сканирования модового пятна по отражателю с углеродными нанотрубками. Толщина пленки с углеродными нанотрубками специально изменялась в зависимости от образца, что приводило к спектральному смещению поглощения нанотрубок. Хотя во всем диапазоне перестройки длительность импульсов составляла примерно 1 пс, выходная мощность уменьшалась с 60 мВт на длине волны 2.03 мкм и до 8 мВт на длине волны 2.1 мкм. Это было связано с уменьшением усиления в гольмиевых волокнах и высокими потерями в волоконных компонентах на длинах волн более 2 мкм.

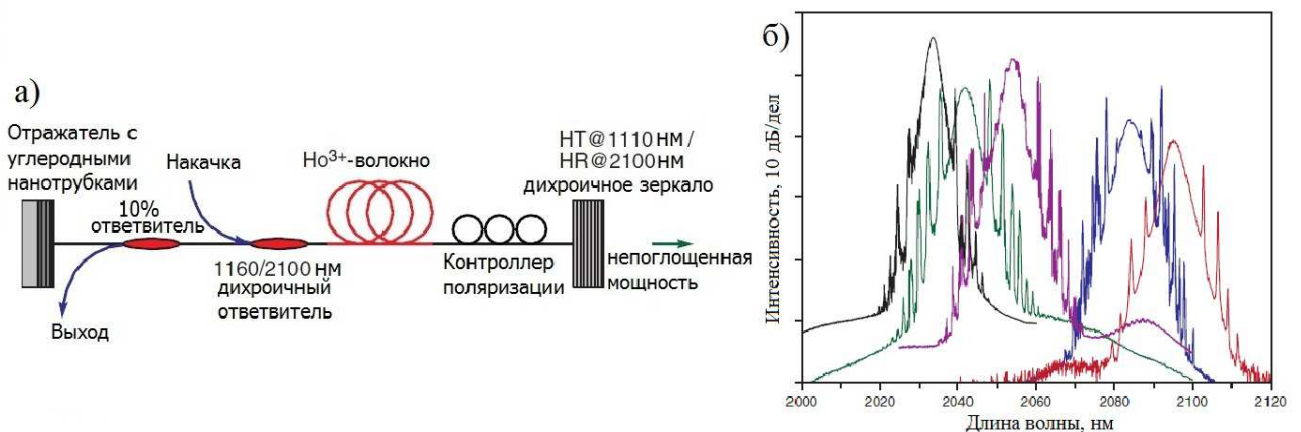


Рис. 12 – а) Схема перестраиваемого гольмиевого лазера с синхронизацией мод, б) Спектры выходного сигнала, полученные с одинаковым уровнем мощности накачки.

В работе [103] было проведено сравнение характеристик импульсного лазерного излучения в зависимости от используемого насыщающегося поглотителя в резонаторе лазера (УНТ или SESAM). Схема лазера была аналогична схеме, представленной на рис. 12 (а). Пороговая мощность накачки

гольмиевых лазеров с различными поглотителями отличалась и составила 900 мВт для лазера с УНТ и более 1 Вт для лазера с SESAM. На рис. 13 представлены зависимости средней выходной мощности и длительности импульсов от мощности накачки для гольмиевых лазеров с разными насыщающимися поглотителями. Для гольмиевого лазера с поглотителем на основе УНТ центральная длина волны излучения составила 2.085 мкм с шириной спектра на полувысоте 5.3 нм, а для лазера с поглотителем на основе SESAM центральная длина волны излучения составила 2.04 мкм с шириной спектра на полувысоте 3.7 нм. Частота следования импульсов составила 15.7 МГц. Внутррезонаторная дисперсия лазера была отрицательной и оценивалась как  $-0.55 \text{ пс}^2$ . Таким образом, минимальная измеренная длительность импульса составила 890 фс на длине волны 2.085 мкм.

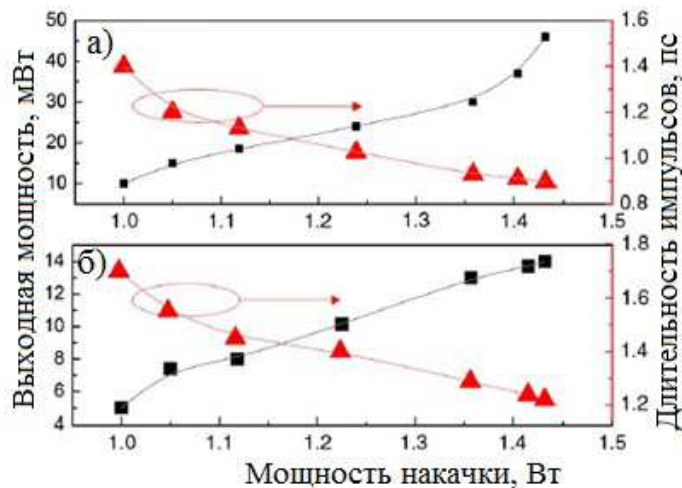


Рис. 13 – Зависимость средней выходной мощности и длительности импульсов от мощности накачки: а) для лазера с поглотителем на основе УНТ, б) для лазера с поглотителем на основе SESAM.

Однако, недостатком вышеописанных схем являлось наличие объемных элементов в схеме лазера (дихроичные зеркала и линзы для ввода излучения накачки).

В работе [104] для реализации режима синхронизации мод в гольмиевом волоконном лазере был использован эффект нелинейного вращения плоскости поляризации (НВПП). Схема установки представлена на рис. 14 (а). Длина

гольмиевого волокна в резонаторе лазера составила 1 метр, диаметр сердцевины 10 мкм. Накачка лазера осуществлялась тулиевым волоконным лазером через мультиплексор на длине волны 1.95 мкм. Все элементы резонатора имели аномальную дисперсию. Для увеличения вероятности самозапуска такого лазера, в схему в последствии было добавлено коммерчески доступное зеркало с насыщающимся поглотителем (рис. 14 (б)). Таким образом, авторы получили гибридную синхронизацию мод.

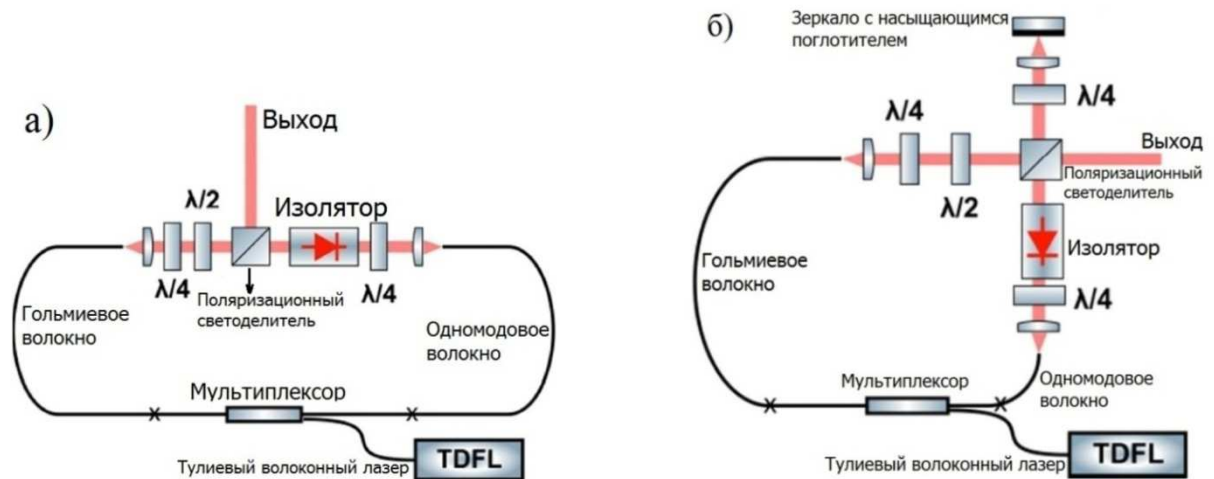


Рис. 14 – Схема лазера, работающего в режиме синхронизации мод: а) за счет НВПП, б) за счет гибридной синхронизации мод:

$\lambda/2$  – полуволновая пластина;  $\lambda/4$  – четвертьволновая пластина.

За счет подстройки волновых пластин длина волны излучения менялась в диапазоне 2.04 – 2.07 мкм (рис. 15 (а)), а длительность полученных импульсов достигала 920 фс (рис. 15 (б)) с энергией до 800 пДж. Также в данной работе было показано, что при изменении длины одномодового волокна в резонаторе лазера, можно варьировать внутрирезонаторную дисперсию, изменяя тем самым ширину спектра на полувысоте, а, следовательно, и длительность импульса.



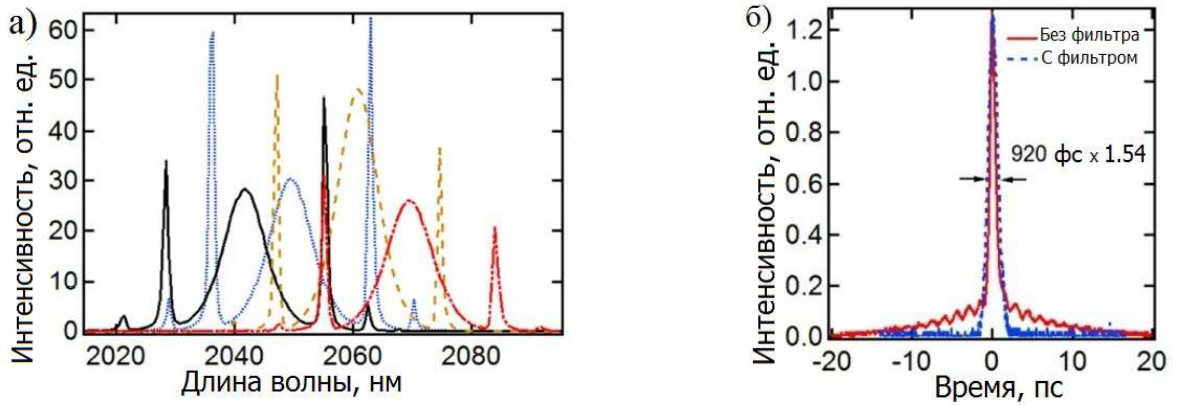


Рис. 15 – а) Спектры выходного излучения с перестройкой центральной длины волны, дисперсия резонатора составила  $-0.25 \text{ пс}^2$ ; б) Автокорреляционная функция импульса.

Исходя из вышеописанного, следует, что основным недостатком перечисленных источников являются не полностью волоконная схема резонатора и сравнительно малая яркость. Как правило, для повышения стабильности и упрощения схемы выгоднее всего использовать полностью волоконную реализацию. Поэтому актуальной задачей является разработка полностью волоконных источников УКИ двухмикронного диапазона, которые отличались бы компактностью, простотой конструкции и легкостью настройки.

### ***Модуляция добротности***

Более высокую энергию в импульсе (десятки мДж), длительностью от нескольких нс до сотен нс, позволяют получить лазеры, работающие в режиме модуляции добротности (Q-Switch). В волоконных лазерах такой режим работы можно реализовать с помощью объемных или волоконных акустооптических модуляторов (АОМ) и электрооптических модуляторов (ЭОМ) [105, 106], насыщающихся поглотителей, в том числе и волоконных, которые обладают поглощением на длине волны генерации [107, 108]. Также, для получения режима модуляции добротности в волоконных лазерах активно используют технику модуляции коэффициента усиления (gain-switching) [109, 110], потому что этот метод прост, экономичен и позволяет адаптивно формировать импульс.

Следует отметить возможность лазеров работать в режиме модуляции добротности за счет подавления обратной связи и формирования

бриллюэновского зеркала [111, 112]. Недостаток данного метода заключается в нестабильности амплитуды и частоты повторения импульсов.

Кроме того, на эффективность генерации волоконных лазеров и на динамические свойства излучения влияют концентрационные эффекты, в основе которых лежит явление кластеризации активных ионов. Данное явление заключается в том, что при высоких значениях концентрации некоторые ионы располагаются достаточно близко друг к другу и обмениваются энергией между собой, что приводит к возникновению целого ряда кооперативных эффектов. Например, при возбуждении двух редкоземельных ионов, находящихся в кластере, на метастабильный энергетический уровень происходит передача энергии от одного иона к другому. В результате один из ионов переходит на более высокий энергетический уровень, а другой – безызлучательно релаксирует на основной уровень [113]. Таким образом, половина ионов, входящих в кластеры, может находиться на основном уровне и не участвует в процессе усиления и генерации. Данное явление носит название кросс-релаксация. В результате возникают потери, как мощности накачки, так и в канале генерации (в случае трех- и квази-четырёхуровневой схемы генерации). Ионы, релаксирующие на основной уровень, могут играть роль насыщающегося поглотителя, приводя к появлению импульсного режима генерации, так называемой самомодуляции добротности. Концентрационные эффекты хорошо изучены для эрбиевых волоконных лазеров и усилителей [114, 115].

В работе [116] был впервые исследован механизм самомодуляции добротности в гольмиевом лазере, основанном на волокне с высокой концентрацией ионов гольмия. Схема исследуемого лазера представлена на рис. 16 (а). В качестве активной среды использовался отрезок гольмиевого волокна, длиной 0.8 м и концентрацией активных ионов равной  $1.9 \times 10^{20} \text{ см}^{-3}$ . Накачку гольмиевого лазера осуществляли иттербиевым волоконным лазером на длине волны 1.125 мкм и мощностью до 10 Вт. Максимальная средняя мощность на длине волны 2.1 мкм при мощности накачки 10 Вт достигла 2.8 Вт. Частота следования, длительность импульсов, а следовательно и пиковая мощность

изменялись нелинейно при увеличении мощности накачки, как показано на рис. 16 (б). Максимальная пиковая мощность достигала 25 Вт, а энергия в импульсе 5 мДж. Таким образом, было показано влияние концентрационных эффектов на динамические характеристики излучения в гольмиевом волоконном лазере.

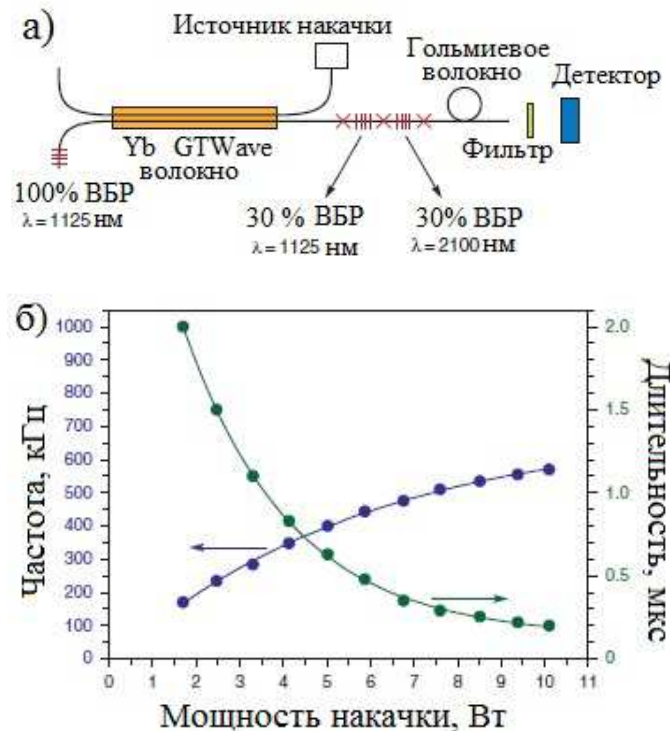


Рис. 16 – а) Схема гольмиевого волоконного лазера, ВБР – волоконная брэгговская решетка; б) Зависимость длительности и частоты следования импульсов от мощности накачки.

В работе [ 117 ] впервые был реализован полностью волоконный гольмиевый лазер, работающий в режиме модуляции добротности за счет насыщающегося поглотителя на основе кварцевого волокна, сильно легированного ионами гольмия. Длина активного волокна в резонаторе лазера была равна 10 м, а концентрация ионов гольмия составила  $1.6 \times 10^{19} \text{ см}^{-3}$ . Схема лазера представлена на рис. 17 (а). Накачка лазера осуществлялась иттербиевым волоконным лазером, работающим в непрерывном режиме на длине волны 1.125 мкм с максимальной выходной мощностью до 13 Вт. Максимальная достигнутая мощность гольмиевого лазера без насыщающегося поглотителя составила 4 Вт. Для реализации модуляции добротности на выходе лазера был приварен отрезок

гольмиевого волокна с концентрацией активных ионов, равной  $3.5 \times 10^{20} \text{ см}^{-3}$ . Поглощение таким волокном слабого сигнала на длине волны 2.05 мкм оценивалось как 75 дБ/м. В зависимости от длины насыщающегося поглотителя авторы наблюдали два режима модуляции. При длине насыщающегося поглотителя, равной 1.5 м, максимальная средняя мощность достигала 1.65 Вт, длительность импульсов составила 20 нс, а частота следования импульсов увеличивалась линейно в зависимости от мощности накачки и достигла 38 кГц при максимальной мощности накачки 13 Вт. Это соответствовало пиковой мощности 2 кВт и энергии в импульсе 43 мкДж. При длине насыщающегося поглотителя, равной 1 м, частота следования импульсов и длительность импульсов зависели от мощности накачки, как показано на рис. 17 (б). Минимальная длительность импульсов составила 450 нс, а максимальная частота следования импульсов составила 190 кГц. Максимальное значение средней выходной мощности достигало 1.35 Вт, энергии 7 мкДж, а пиковой мощности 15 Вт.

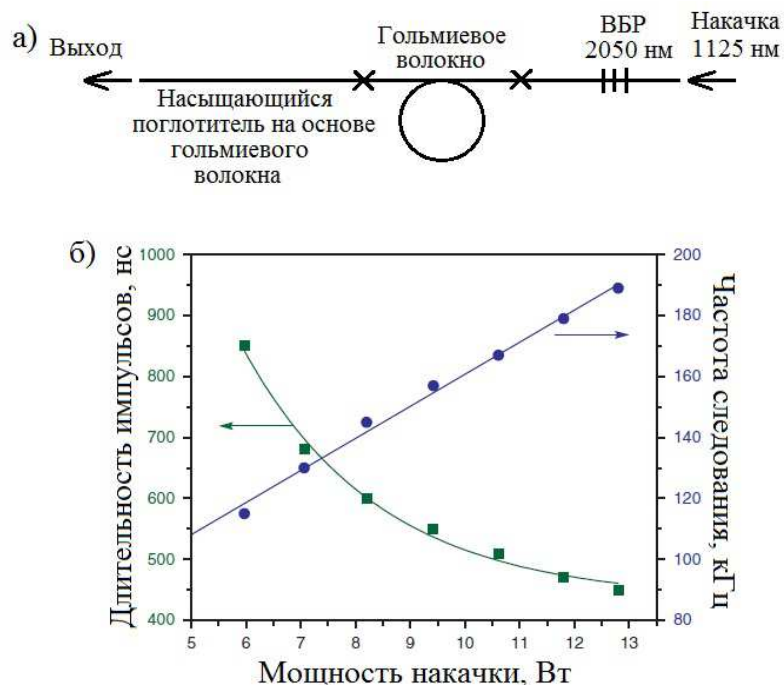


Рис. 17 – а) Схема лазера с модуляцией добротности за счет волоконного насыщающегося поглотителя, ВБР – волоконная брэгговская решетка с высоким коэффициентом отражения; б) Зависимость длительности и частоты следования импульсов от мощности накачки.

В работе [118] был продемонстрирован гольмиевый волоконный лазер, работающий в режиме модуляции добротности за счет насыщающегося поглотителя на основе одностенных углеродных нанотрубок (рис. 18 (а)). Накачка лазера производилась через волоконный мультиплексор 1.16/2.1 мкм непрерывным полупроводниковым дисковым лазером на длине волны 1.16 мкм с максимальной мощностью до 3 Вт. Длина резонатора лазера составила всего 27 см, из которых 9 см гольмиевого волокна сильно легированного ионами гольмия ( $3 \times 10^{20} \text{ см}^{-3}$ ), 10 см свободного пространства между линзами и поглотителем, а также 8 см пассивного волокна от оптических компонентов. В качестве насыщающегося поглотителя использовались одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ), нанесенные на зеркало с высоким коэффициентом отражения. Импульсный режим был получен на длине волны 2.097 мкм. Максимальная средняя мощность излучения составила 20 мВт, а длительность импульсов 320 нс при частоте следования импульсов около 170 кГц, что соответствует энергии 118 нДж. На рис. 18 (б) представлена зависимость длительности импульсов и средней выходной мощности от мощности накачки.

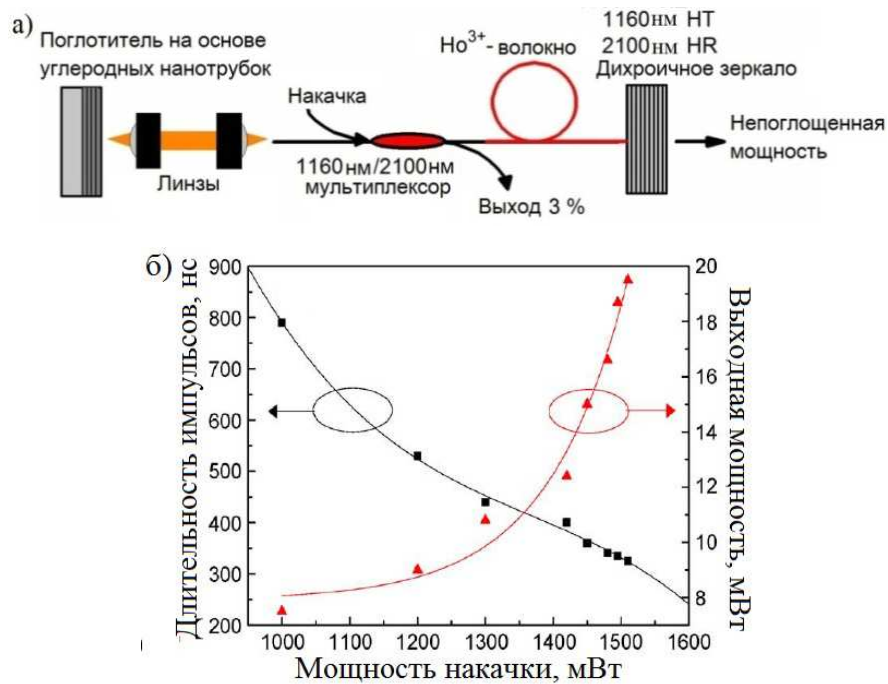


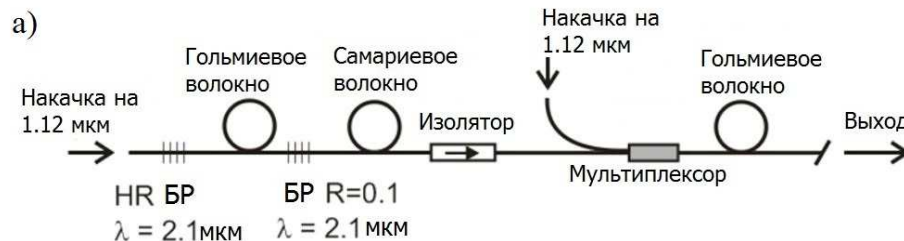
Рис. 18 – а) Схема гольмиевого волоконного лазера с модуляцией добротности, б) Зависимость выходной мощности и длительности импульсов от мощности накачки.

Таким образом, продемонстрированы режимы генерации, позволяющие получить импульсное излучение в спектральном диапазоне 2 – 2.1 мкм с длительностями от 20 до 450 нс и энергиями от 10 мкДж до 5 мДж. Данные результаты показывают возможность создания полностью волоконных источников наносекундных импульсов, имеющих перспективы применения в медицине и биологии.

### 1.2.3 Гольмиевые волоконные усилители.

Наличие разнообразия гольмиевых волоконных лазеров и обширной области возможных применений привело к необходимости создания эффективных гольмиевых волоконных усилителей как непрерывного, так и импульсного сигналов.

Первый гольмиевый волоконный усилитель был реализован для сигнала на длине волны 2.1 мкм [119] (рис. 19 (а)). Накачка усилителя производилась иттербиевым волоконным лазером с длиной волны генерации 1.125 мкм и мощностью 7 Вт через волоконный мультиплексор. Источником сигнала являлся гольмиевый волоконный лазер, работающий в режиме самомодуляции добротности. Длительность импульсов составила около 2.5 мкс. Средняя мощность задающего сигнала после мультиплексора варьировалась от 18 до 35 мВт. Оптимальная длина гольмиевого световода составила 4.5 м. На рис. 19 (б) представлена зависимость коэффициента усиления от мощности накачки для разных уровней задающего сигнала: 18, 29 и 35 мВт. Максимальный коэффициент усиления 18.5 дБ был получен для задающего сигнала 18 мВт. Максимальная выходная мощность 1.65 Вт была достигнута при задающем сигнале 35 мВт.



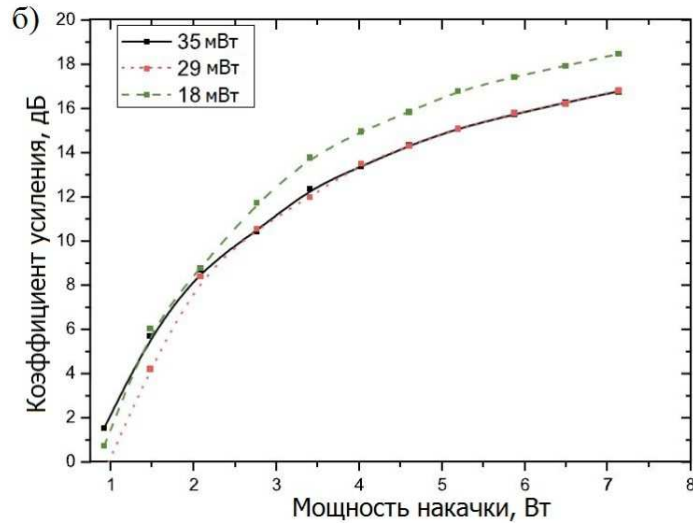


Рис. 19 – а) Схема гольмиевого волоконного усилителя; б) Зависимость коэффициента усиления от мощности накачки для разных уровней задающего сигнала.

В работе [120] было получено усиление слабого сигнала с длиной волны 2.1 мкм. На рис. 20 (а) представлена схема установки, где задающим источником являлся гольмиевый волоконный лазер с накачкой от иттербиевого волоконного лазера на длине волны 1.125 мкм. Непрерывное излучение гольмиевого лазера модулировалось электрооптическим модулятором по амплитуде. Длительность импульсов достигала 100 нс, а период следования импульсов 1 мкс. Модулированный сигнал подавался после изолятора на вход усилителя через мультиплексор 1.125/2.1 мкм, позволяющий объединить излучение задающего сигнала и накачку усилителя. В эксперименте измерялась зависимость коэффициента усиления от мощности накачки (рис. 20 (б)). Средняя мощность усиленного сигнала составила 175 мВт при задающем сигнале мощностью 0.25 мВт (−6 дБм). Максимальный коэффициент усиления составил 28 дБ при мощности накачки 4.2 Вт.

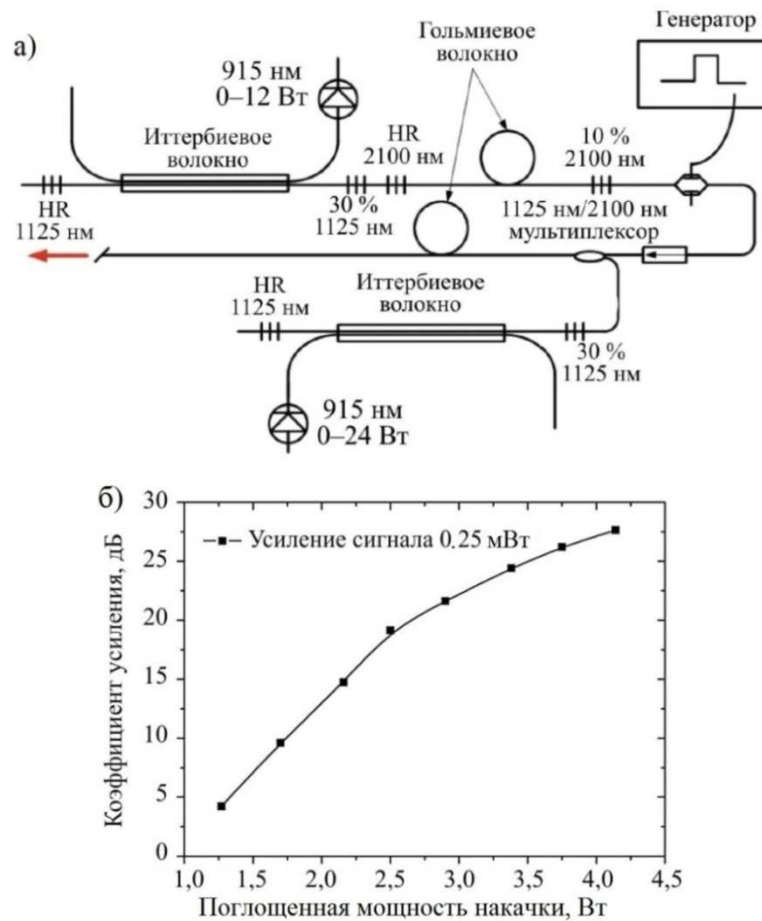


Рис. 20 – а) Схема гольмиевого волоконного усилителя с задающим источником слабого сигнала, б) Зависимость коэффициента усиления от поглощенной мощности накачки.

В работе [ 121 ] был продемонстрирован гольмиевый волоконный усилитель, работающий в широком спектральном диапазоне 2.05 – 2.13 мкм. Схема установки, представленная на рис. 21 (а), содержала задающий Cr:ZnSe лазер, перестраиваемый в диапазоне 2.05 – 2.45 мкм, аттенюатор, который варьировал мощность задающего сигнала от –20 дБм до 0 дБм (от 0.01 мВт до 1 мВт), а также мультиплексора 1.95/2.1 мкм, который объединял задающий сигнал и накачку усилителя. Накачка усилителя осуществлялась тулиевым волоконным лазером с длиной волны излучения 1.95 мкм. В качестве усилителя использовалось 7 метров одномодового гольмиевого волокна. На рис. 21 (б) приведены значения коэффициентов усиления для разных сигналов на разных длинах волн. Максимальные коэффициенты усиления 28 дБ для слабого сигнала и 21.5 дБ для насыщенного сигнала зафиксированы на длине волны 2.08 мкм.



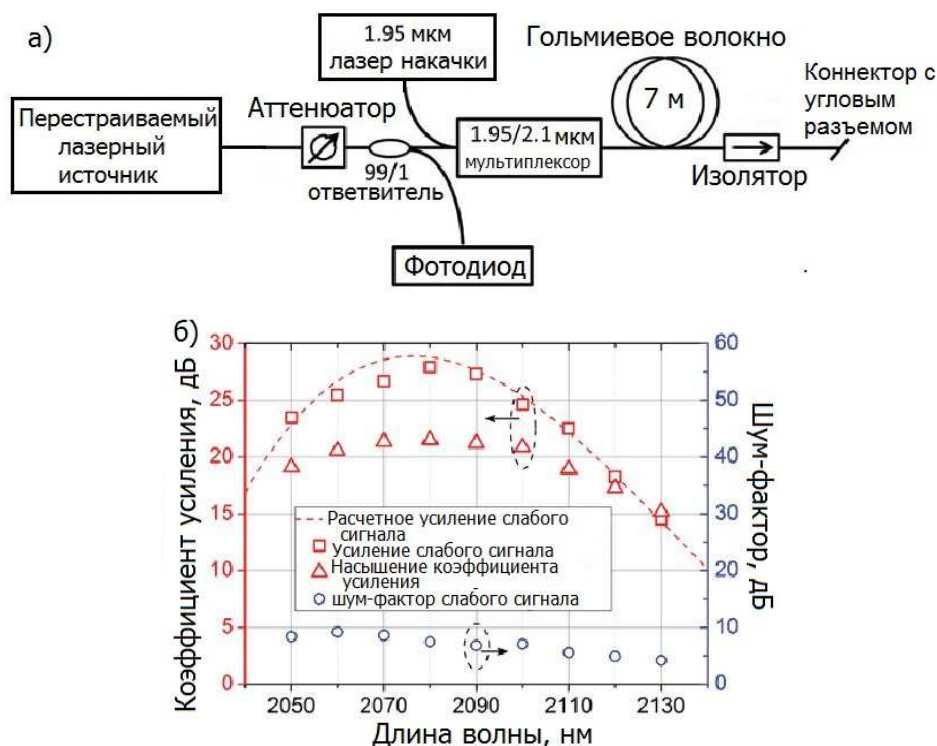


Рис. 21 – а) Схема гольмиевого волоконного усилителя, б) Измеренные коэффициенты усиления на разных длинах волн.

В работах [122, 123, 124] были продемонстрированы Ho:YAG и Ho:YLF системы усиления, генерирующие наносекундные, пикосекундные и субпикосекундные импульсы с энергией порядка мДж. Однако эти системы были основаны на сложных схемах задающих источников, таких как лазеры с рамановским сдвигом или параметрические усилители с использованием объемных элементов, и не отличались компактностью и легкостью конструкции.

Таким образом, исходя из большого разнообразия источников двухмикронного излучения, актуальной задачей является создание полностью волоконных лазерных систем, способных эффективно усиливать как непрерывное, так и импульсное излучение двухмикронного диапазона.

### 1.3 Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями.

Результат воздействия лазерного излучения на биологические ткани зависит не только от свойств биологического материала, но и от параметров лазерного излучения: длины волны, плотности мощности, длительности облучения и частоты повторения импульсов [125].

При выборе длины волны лазерного излучения следует учитывать спектральное поглощение ткани, которое определяется поглощением составляющих ее хромофоров (гемоглобин, коллаген, меланин, вода). Кроме того, в тканях происходит сильное рассеяние излучения. Учет этих двух процессов позволяет определить глубину проникновения лазерного излучения внутрь биологической ткани. Также следует отметить, что из-за процессов рассеяния на глубину проникновения излучения влияет диаметр падающего лазерного пучка [126].

Кроме длины волны, характер воздействия лазерного излучения на биоткань определяют такие параметры, как плотность мощности (интенсивность)  $I$  [Вт/см<sup>2</sup>], плотность энергии  $W$  [Дж/см<sup>2</sup>] и длительность импульсов  $\tau_u$  [с]. На рис. 22 схематически показаны области существования различных типов взаимодействия лазерного излучения с биообъектами в зависимости от вышеуказанных параметров [127]. Регулируя эти параметры можно осуществить необходимый тип воздействия на биоткань.

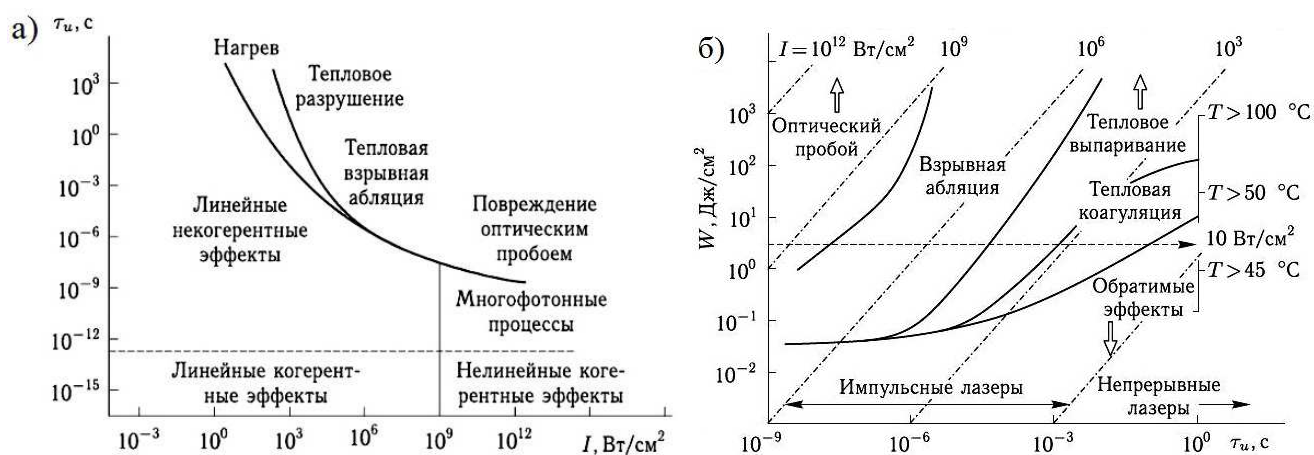


Рис. 22 – а) Влияние параметров лазерного излучения на характер взаимодействия с биотканями (схема В.С. Летохова) [55], б) области возможных типов взаимодействия лазерного излучения с биообъектами (схема Д. Слайни) [127], пунктирная линия соответствует дозе облучения около 3 Дж/см<sup>2</sup>.

Также, при воздействии лазерного излучения на биоткань необходимо учитывать влияние тепловыделения. В процессе взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями происходит поглощение излучения и

частичное преобразование его энергии в тепло. Температура биоткани увеличивается, что приводит к нарушению строения молекул, коагуляции белков [128] и, следовательно, к нарушению жизненных функций клеток. Дальнейшее повышение температуры при росте мощности излучения приводит к испарению тканевой жидкости, а затем к обугливанию органических компонентов и выгоранию карбонизированного участка [55]. Поэтому необходимо учитывать температуру нагрева биоткани. Например, для неинвазивной диагностики или фототерапии важно удерживать температуру ниже порога повреждения ткани  $T_{crit}$ . Этот параметр определяется как температура, при которой скорость накопления повреждений равна единице [129]:

$$T_{crit} = \frac{E_a}{R \cdot \ln(A)}, \quad (2)$$

где  $A$  – эмпирическая константа;  $E_a$  – определяемый эмпирически порог энергии активации [Дж/моль];  $R$  – универсальная газовая постоянная (8.31 Дж/(моль·К)). Константы  $A$  и  $E_a$  могут быть рассчитаны из экспериментальных данных при воздействии на ткань некоторой постоянной температуры [130]. Превышение критической температуры влечет за собой следующие виды необратимых повреждений ткани [55, 56, 57, 131]:

- денатурация клеточных и тканевых белков ( $T = 50 - 60^\circ\text{C}$ ) – основа для лазерного сваривания тканей;
- выпаривание внутритканевой жидкости ( $T > 100^\circ\text{C}$ ) – основа для механической деструкции ткани;
- обугливание ( $T > 250^\circ\text{C}$ );
- интенсивное горение и абляция биоткани ( $T > 300^\circ\text{C}$ ) – основа для лазерного хирургического удаления ткани.

Процесс теплообмена внутри биологической ткани при воздействии непрерывным и импульсным излучением на биоткань отличается. При воздействии непрерывным излучением наблюдается увеличение разности температур между облучаемой и окружающей тканью, и происходит перенос тепла из зоны нагрева в прилежащие участки биоткани, что может привести к

поражению здоровых участков из-за перегрева [56]. В случае воздействия импульсным излучением размеры области теплового воздействия зависят от длительности импульса и частоты следования, а также от скорости тепловой диффузии в биоткани. При импульсном нагреве зона теплового повреждения меньше за счет того, что поглощение света и тепловыделение – быстрый процесс, а распространение тепла происходит медленно. Поэтому использование импульсного излучения позволяет осуществлять более прецизионное воздействие и меньшее повреждение ткани [55]. При воздействии импульсным излучением с большой энергией (при  $\tau_{имп}=10^{-9}-10^{-15}$ с) возможен безожеговой абляционный механизм разрушения ткани. В таком случае происходит ее локальный прогрев, который вызывает кипение перегретой жидкости в ограниченном объеме, образование высокого давления (порядка  $10^7$  Па) и разрушение ткани [132]. Возможны и другие механизмы разрушения [133]: лавинная ионизация в поле короткого или сверхкороткого лазерного импульса – оптический пробой; ударные акустические (механические) волны, возникающие в тканях при их термическом расширении и образовании пара и плазмы; электрострикция в световом поле.

В работе [134] исследовали эффективность абляции печени ягненка непрерывным и импульсным лазерным излучением с длиной волны 1.94 мкм. При этом в реальном времени контролировали повышение температуры соседних участков тканей. Излучение от тулиевого волоконного лазера подавалось к месту воздействия через кварцевое волокно, диаметром 400 мкм. Воздействие производилось контактным методом. Авторы исследовали результаты воздействия 8 комбинаций параметров лазерного излучения, среди которых сочетались разные уровни мощности излучения, непрерывный/импульсный режимы излучения и время воздействия (Таблица 1). Для корректного сравнения, время воздействия выбиралось такое, чтобы на образец поступало одинаковое количество энергии, равное 4 Дж. В случае импульсного излучения длительность импульсов и их периодичность составили 100 мс.

Таблица 1. Параметры лазерного излучения, используемого для воздействия на биологические ткани.

Мощность излучения, мВт	Режим работы	Длительность воздействия, секунды	Энергия лазерного излучения, Дж
200	непрерывный	20	4
200	импульсный	40	4
400	непрерывный	10	4
400	импульсный	20	4
600	непрерывный	6.7	4
600	импульсный	13.4	4
800	непрерывный	5	4
800	импульсный	10	4

Исходя из полученных данных о повреждении биоткани, авторы рассчитывали эффективность абляции как отношение зоны абляции (1) к зоне необратимых термических повреждений (2), умноженное на 100% (рис. 23).

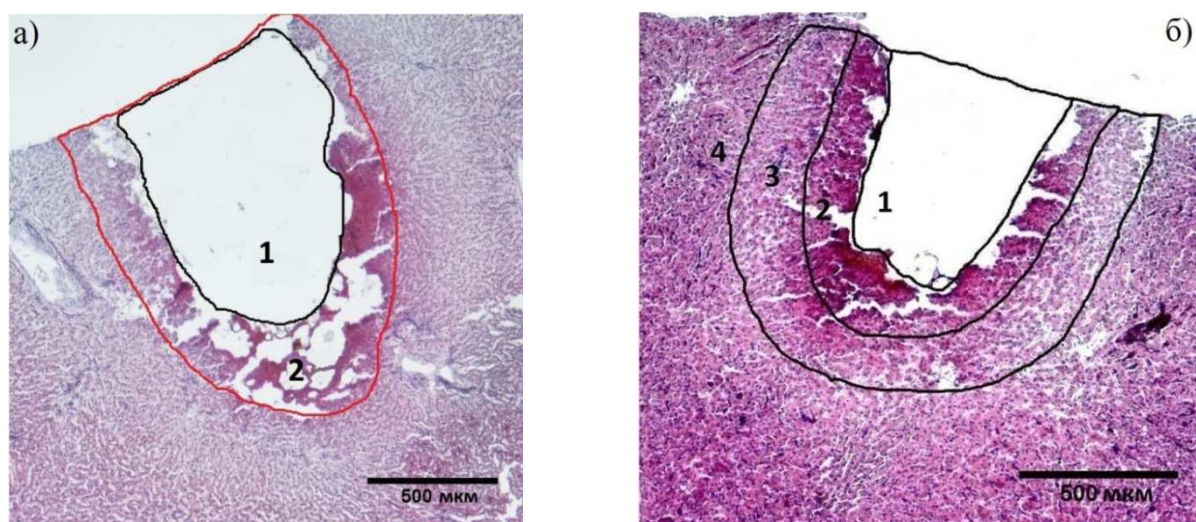


Рис. 23 – а) Образец печени ягненка после 5 секунд воздействия непрерывным излучением мощностью 800 мВт. (1) – зона абляции, (2) – зона необратимых термических повреждений. Увеличение 4х; б) Образец печени ягненка после 20 секунд воздействия непрерывным излучением мощностью 200 мВт. (1) – зона абляции, (2) – зона коагуляции, (3) – зона, подверженная тепловому воздействию,

(4) – зона неповрежденной ткани. Зоны (1) и (2) образуют зону необратимых термических повреждений. Увеличение 4х.

Наибольшая достигнутая зона абляции составила 1.2 мм<sup>2</sup> после 5 секунд воздействия непрерывным излучением мощностью 800 мВт, в то время как наибольшая эффективность абляции 75% была достигнута после 10 секунд воздействия непрерывным излучением мощностью 400 мВт. В целом непрерывный режим излучения способствовал большей эффективности абляции, чем импульсный. Это можно объяснить тем, что при воздействии непрерывным лазерным излучением ткань быстро нагревается до температуры, при которой начинает происходить испарение тканевой жидкости, и начинает преобладать процесс абляции; в процессе абляции поглощается больше лазерного излучения, чем при нагревании близлежащих тканей, что приводит к повышению эффективности абляции. В импульсном режиме ткань нагревается медленнее и в течение периода отсутствия излучения она успевает остыть, немного нагрев при этом близлежащие ткани. Это приводит к уменьшению области абляции и снижению ее эффективности.

Температуру близлежащих тканей измеряли на расстоянии 1 мм от места воздействия и рассчитывали скорость изменения температуры. Для каждого образца было посчитано  $\Delta T$  – максимальное увеличение температуры относительно изначальной температуры образцов перед лазерным воздействием ( $\approx 21^\circ\text{C}$ ) и время достижения этой температуры. Также была рассчитана скорость изменения температуры как отношение  $\Delta T$  и времени достижения максимальной температуры. В Таблице 2 приведены средние значения всех расчетов при различных случаях воздействия. Для обоих режимов лазерного излучения (непрерывного и импульсного) увеличение мощности приводило к увеличению температуры близлежащих участков ткани. Однако при воздействии одинаковой мощностью, непрерывный режим воздействия приводил к большим температурам. Наибольшая скорость изменения температуры достигала  $3.58 \pm 0.47$  °C/c при воздействии непрерывным излучением мощностью 800 мВт, а

наименьшая  $0.13 \pm 0.01$  °C/c при воздействии импульсным излучением мощностью 200 мВт.

Таблица 2. Рассчитанные значения изменения температуры и скорости изменения температуры для различных параметров лазерного излучения.

Мощность излучения, мВт	Режим работы	Увеличение температуры $\Delta T$ , °C	Время, секунды	$\Delta T/\text{время}$ , °C/c
200	непрерывный	$8.12 \pm 0.87$	$20.08 \pm 0.42$	$0.40 \pm 0.04$
200	импульсный	$5.24 \pm 0.36$	$38.96 \pm 0.90$	$0.13 \pm 0.01$
400	непрерывный	$11.14 \pm 2.20$	$10.50 \pm 1.11$	$1.10 \pm 0.37$
400	импульсный	$7.08 \pm 0.26$	$20.16 \pm 0.39$	$0.35 \pm 0.02$
600	непрерывный	$14.75 \pm 1.14$	$7.05 \pm 0.29$	$2.10 \pm 0.21$
600	импульсный	$10.42 \pm 1.82$	$13.53 \pm 0.24$	$0.77 \pm 0.13$
800	непрерывный	$18.82 \pm 2.20$	$5.28 \pm 0.27$	$3.58 \pm 0.47$
800	импульсный	$11.95 \pm 1.32$	$10.10 \pm 0.33$	$1.19 \pm 0.16$

Таким образом, авторы подтвердили, что с увеличением мощности лазерного излучения увеличивается область повреждения биологических тканей, а в случае непрерывного излучения эффективность абляции и область разрушения биоткани больше, чем в случае импульсного воздействия. Также при воздействии непрерывным лазерным излучением нагревание близлежащих тканей происходит быстрее, чем в случае импульсного излучения. Область карбонизации наблюдалась в некоторых образцах при воздействии мощностью 800 мВт.

### ***1.3.1 Контактный и бесконтактный методы воздействия.***

Различные эффекты воздействия на биологические ткани проявляются при контактном и бесконтактном методах воздействия (рис. 24).

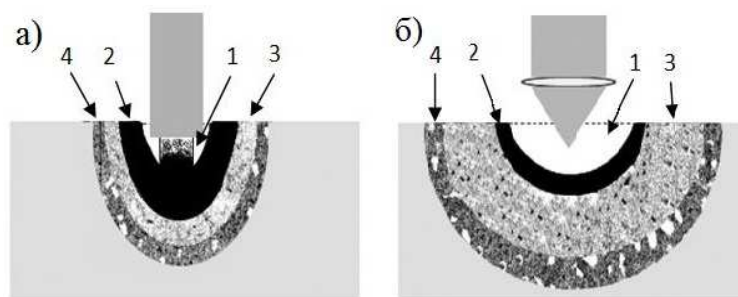


Рис. 24 – Схема повреждения биоткани при а) контактном воздействии, б) бесконтактном воздействии: (1) – область, в которой температура составляет более 300 °С, и ткань испаряется с образованием лазерного кратера; (2) – область, в которой температура превышает 200 °С, и ткань обугливается; (3) – область, в которой температура превышает 60 °С и ткань коагулируется; (4) – область, в которой ткань незначительно нагревается, не более 45 °С, и не происходит необратимых повреждений.

При контактном методе (рис. 24 (а)), энергия выделяется в тонком слое ткани и возникающая карбонизация биоткани приводит к сильному увеличению коэффициента поглощения, что приводит к быстрому разогреву конца световода до температуры выше 1000 °С. Раскаленный конец световода излучает вторичное полихромное излучение диапазона 1-10 мкм, сильно поглощающееся мягкими тканями. Таким образом, на биоткань осуществляется тройное тепловое воздействие – исходным лазерным излучением, прямой теплопередачей от раскаленного конца световода и вторичным оптическим излучением. Такой подход позволяет, в частности, использовать для рассечения биотканей слабо поглощаемое в них излучение 0.81 и 1.06 мкм. Также при выделении тепла на торце световода начинают формироваться пузырьки парогазовой смеси или, другими словами, микроструи пузырьков. Размер пузырьков составляет от единиц до десятков микрометров. Схлопывание пузырьков ведет к появлению кавитации, которая способствует разрушению дистального конца световода, но при этом усиливает рассекающие свойства излучения. Благодаря совместному действию описанных выше механизмов, контактное воздействие концом световода весьма эффективно для рассечения тканей из-за малой зоны теплового воздействия и возможности осуществлять воздействие довольно точно [57].



В работе [135] авторы исследовали результаты воздействия непрерывным излучением от тулиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 1.94 мкм (TLR-5-1940; IPG Laser GmbH, Германия). Воздействие производилось контактным методом на образцы языка ягненка. Температура образцов составила 4°C, а для имитации естественной среды образцы помещали в физиологический раствор. Излучение от лазера к месту воздействия подавалось через кварцевое волокно, диаметром 600 мкм. Авторы исследовали результаты воздействия в зависимости от разных параметров, а именно:

- мощности воздействия – 2.5 Вт, 3 Вт, 3.5 Вт;
- скорости воздействия (движение волокна, подающего излучение, относительно объекта воздействия) – 0.5 мм/с, 0.75 мм/с, 1 мм/с;
- количества проходов лазерного излучения по одному и тому же месту воздействия – 1 проход, 3 прохода, 5 проходов.

Всего было сделано 216 надрезов для того, чтобы изучить 27 комбинаций с различными параметрами воздействия. После воздействия авторы исследовали следующие параметры: глубину абляции, ширину коагуляции, а также эффективность абляции. Эффективность абляции рассчитывалась как отношение площади кратера абляции к площади полного теплового повреждения и достигла максимума 20.97 % при скорости 0.75 мм/с, мощности 3.5 Вт и с пятью проходами. Однако в целом, наибольшая эффективность абляции была достигнута при минимальной скорости воздействия 0.5 мм/с. Влияние мощности на результат воздействия можно наблюдать на рис. 25, из которого видно, что увеличение мощности привело к более глубоким V-образным надрезам с большими зонами коагуляции (от 1 мм до 2 мм). Минимальной мощностью 2.5 Вт за один проход можно удалить только слизистую оболочку. Глубина надрезов может быть увеличена путем регулировки мощности, которая может уменьшить необходимость совершать несколько проходов и уменьшить время воздействия, однако более высокие значения мощности могут вызвать карбонизацию, которую придется удалять механически.

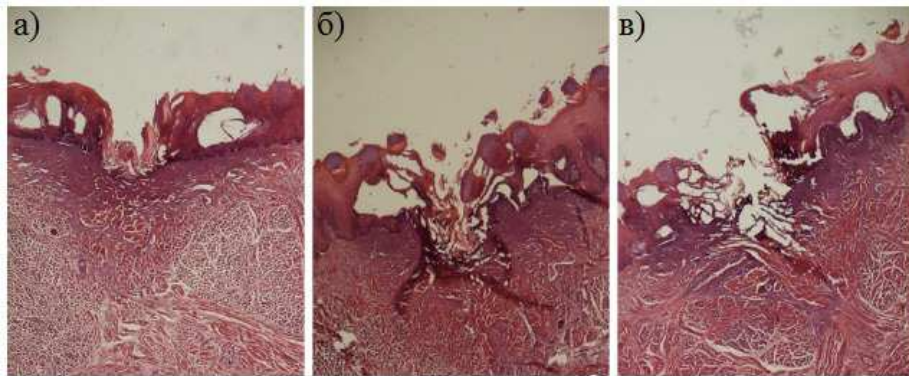


Рис. 25 – Надрезы, сформированные при воздействии лазерного излучения со скоростью 0.75 мм/с при одном проходе и мощностями: а) 2.5 Вт, б) 3 Вт, в) 3.5 Вт. Глубина разреза и степень коагуляции возрастают с увеличением мощности при одинаковой скорости и количестве проходов [134]. Увеличение 40х.

При увеличении числа проходов при постоянной скорости и мощности воздействия наблюдается увеличение как глубины надреза, так и общего теплового повреждения поверхности ткани. На рис. 26 показано влияние количества проходов на глубину надреза и ширину коагуляции. Надрезы принимали V-образную форму после полного разрушения слизистой оболочки и достижения мышечной ткани. Глубина надрезов варьировалась от 0.5 мм до 1 мм, а ширина зоны коагуляции от 1 мм до 2 мм. Регулировка глубины надреза путем увеличения количества проходов может быть полезна при операциях, в которых требуется послойное удаление ткани.

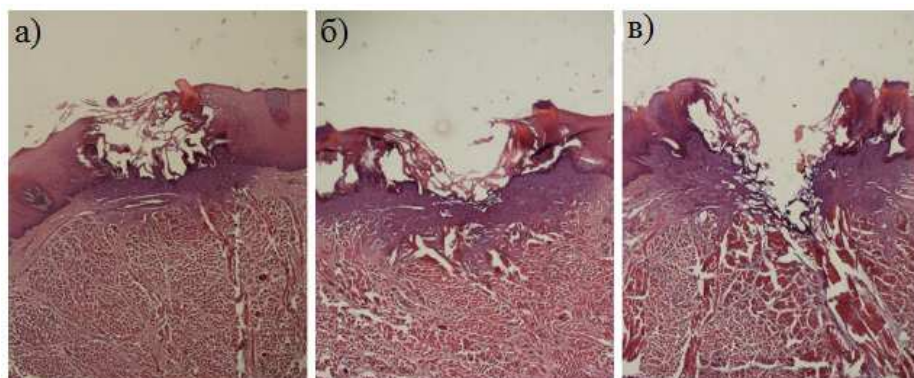


Рис. 26 – Надрезы, сформированные при воздействии мощностью 2.5 Вт со скоростью 1 мм/с при увеличении количества проходов: а) 1 проход, б) 3 прохода, в) 5 проходов. При увеличении количества проходов наблюдается увеличение глубины надреза и ширины зоны коагуляции [134]. Увеличение 40х.

Таким образом, данное исследование было направлено на изучение тепловых эффектов при воздействии непрерывного лазерного излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1.94 мкм. Авторы продемонстрировали, что тулиевый волоконный лазер может обеспечить разрезание тканей с умеренной эффективностью и создать достаточно большую зону коагуляции для обеспечения гемостаза. А при увеличении мощности можно повысить эффективность и добиться более быстрой абляции.

В работе [ 136 ] проведено исследование результатов воздействия контактным и бесконтактным методами непрерывного лазерного излучения с различными параметрами и длинами волн (0.94 мкм, 1.064 мкм, 1.318 мкм, 1.47 мкм, 1.94 мкм и 2.01 мкм) на свиные почки. Также изменялась скорость движения волокна относительно образца (1 мм/с, 5 мм/с, 10 мм/с). Рассмотрим результаты воздействия двухмикронного излучения ( $\lambda = 2.01$  мкм) в зависимости от метода воздействия. В работе использовалась лазерная система Cyber Tm 150, Quanta (Милан, Италия), основу которой составил твердотельный Tm:YAG лазер. Мощность лазерного излучения менялась в диапазоне 10 – 150 Вт. Диаметр сердцевины/оболочки волокна, использовавшегося для доставки лазерного излучения, составил 365/600 мкм, а апертура NA = 0.2. На рис. 27 (а) представлена фотография образца после контактного воздействия непрерывным лазерным излучением с разными мощностями на длине волны 2.01 мкм. После воздействия на поверхности образцов можно было отличить следующие зоны теплового воздействия: (1) черный контур – зона карбонизации, (2) область коричневого цвета – зона необратимого термического повреждения, (3) область светло-розового цвета – зона коагуляции. Был определен порог мощности, при воздействии которой получают вышеописанные эффекты воздействия и для контактного метода воздействия двухмикронного излучения со скоростью 1 мм/с эти значения мощности составили: (1) – более 40 Вт, (2) – от 10 до 20 Вт, (3) – 5 Вт. Эти значения мощности меняются в зависимости от скорости движения волокна относительно поверхности образца, то есть при увеличении скорости движения увеличивается значение мощности, образующее то или иное тепловое

воздействие. Авторы исследовали изменение глубины зон абляции и коагуляции в зависимости от расстояния между торцом волокна и образцом (0 мм и 5 мм). На рис. 27 (б) представлен график зависимости глубины зон абляции и коагуляции от мощности лазерного излучения, а также от расстояния между торцом волокна и поверхностью образца (0 мм и 5 мм). Из графика видно, что различия в значениях глубины абляции и коагуляции при контактном и бесконтактном методах воздействия составляют около 1 мм. Также наблюдается незначительный сдвиг порога абляции в зависимости от увеличения расстояния от 0 до 5 мм. С увеличением мощности воздействия увеличивается разница в значениях глубины абляции и коагуляции при контактном и бесконтактном воздействиях.

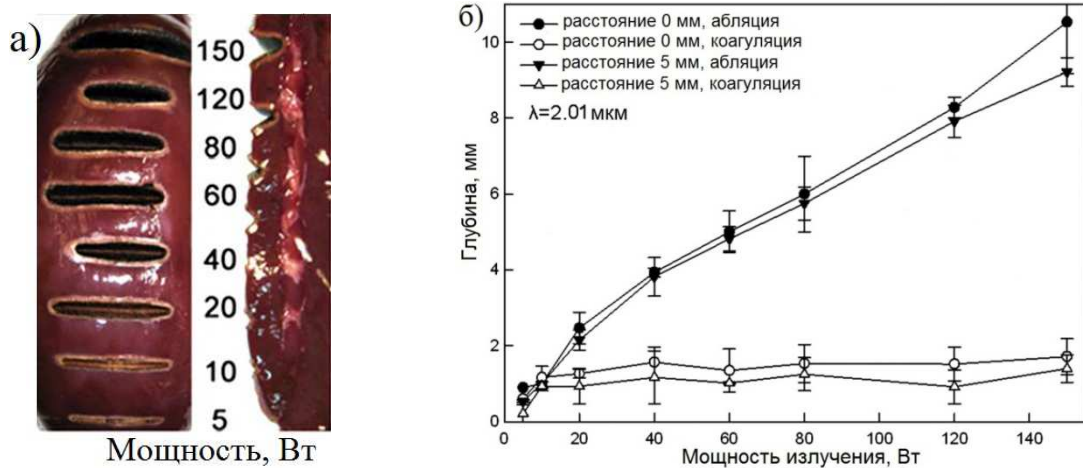


Рис. 27 – а) Образец (вид сверху и сбоку) после контактного воздействия непрерывным лазерным излучением длиной волны 2.01 мкм с различными мощностями. Наблюдаются светло-розовые участки зоны коагуляции и зоны карбонизации поверхности. Скорость сканирования составила 1 мм/с.; б) Результаты воздействия непрерывного лазерного излучения с различной мощностью на длине волны 2.01 мкм со скоростью 1 мм/с контактном и бесконтактным методом [135].

Таким образом, авторы показали, что бесконтактный метод обеспечивает коагуляцию, а порог абляции отличается для каждой длин волн и методов воздействия. Повышение скорости движения волокна понижает качество коагуляции. Коэффициент поглощения ткани свиных почек совпадает с

поглощением воды в области 2 мкм, поэтому наблюдаются различные эффекты при воздействии ближнего ИК диапазона (от 0.9 до 1.5 мкм) и лазерным излучением ИК диапазона (1.9 и 2.01 мкм). То есть для лазеров ближнего ИК диапазона пороговая мощность абляции находится в диапазоне 10–20 Вт, тогда как для лазеров ИК диапазона при этих мощностях наблюдается абляция глубиной 1–2 мм.

В работе [137] авторы сравнили результаты воздействия лазеров Tm:YAG ( $\lambda=2.013$  мкм, RevoLix 120 Thulium laser, LISA Laser Products OHG, Германия) и Ho:YAG ( $\lambda=2.123$  мкм, Versa Pulse Select Holmium laser by Coherent Medical Group, США) на ткани свиных почек. Целью исследования являлась оценка характеристик резания, испарения и коагуляции обоих лазеров, работающих в разных режимах, с разными мощностями излучения, и сравнение полученных данных. Лазерное излучение обоих лазеров поставлялось к месту воздействия через кварцевое волокно с диаметром сердцевины 550 мкм (RigiFib laser fiber, LISA Laser Германия). Лазеры настраивали на, так называемые, низкие и высокие параметры мощности. Для Tm:YAG лазера, работающего в непрерывном режиме, значения низкой и высокой мощности составили 5 Вт и 120 Вт, соответственно. Для Ho:YAG лазера, работающего в импульсном режиме, параметры выходного излучения настраивали по энергии импульса и частоте повторения импульсов, а произведение энергии и частоты повторения давало среднюю мощность излучения. Таким образом, для низкого и высокого значения мощности использовали следующие выходные параметры: 0.5 Дж и 10 Гц (средняя мощность 5 Вт), а также 2 Дж и 40 Гц (средняя мощность 80 Вт). Эксперимент осуществлялся на специальной установке. Угол наклона торца волокна относительно поверхности образцов почек составлял ровно  $45^\circ$ . Воздействие осуществлялось с заданной скоростью 2 мм/с. Расстояние между торцом волокна и поверхностью образца составило 0.5 мм. Проведение экспериментов осуществлялось в воздушной среде и в водном физиологическом растворе, для чего прозрачный резервуар заполняли 0.9% водным раствором NaCl, который имел температуру  $23^\circ\text{C}$ . Оценка результатов воздействия проводилась по

размерам зон повреждения: по зоне коагуляции, которая состоит из зоны карбонизации и вакуолизации; а также по зоне некроза. Кроме того была произведена оценка глубины разреза. В Таблице 3 представлены полученные данные для низких и высоких мощностей воздействия в экспериментах, проводимых на воздухе.

Таблица 3. Результаты экспериментов по воздействию лазерного излучения на биологические ткани, проводимых в воздушной среде.

	Tm:YAG 5 Вт	Ho:YAG (5 Вт) 0.5 Дж, 10 Гц	Tm:YAG 120 Вт	Ho:YAG (80 Вт) 2 Дж, 40 Гц
Зона повреждения, мкм	745 ± 119	614 ± 187	760 ± 167	715 ± 142
Глубина разреза, мкм	346 ± 199	118 ± 119	5083 ± 144	1126 ± 383

В Таблице 4 представлены полученные данные для низких и высоких мощностей воздействия в экспериментах, проводимых в физиологическом растворе. Стоит отметить, что в эксперименте с Tm:YAG лазером мощности излучения 5 Вт было недостаточно, чтобы произвести разрез на поверхности образца.

Таблица 4. Результаты экспериментов по воздействию лазерного излучения на биологические ткани, проводимых в физиологическом растворе.

	Tm:YAG 5 Вт	Ho:YAG (5 Вт) 0.5 Дж, 10 Гц	Tm:YAG 120 Вт	Ho:YAG (80 Вт) 2 Дж, 40 Гц
Зона повреждения, мкм	550 ± 137	447 ± 65	653 ± 137	677 ± 134
Глубина разреза, мкм	–	1214 ± 888	4050 ± 1058	4083 ± 520

Таким образом, в результате экспериментов по воздействию Tm:YAG и Ho:YAG лазеров на образцы свиных почек наблюдаются схожие результаты (в

среднем отличие в зонах повреждения составляет около 100 мкм). Однако есть отличие в работе лазеров в воздушной и водной средах. В водной среде энергии 0.5 Дж и частоты следования импульсов 10 Гц Ho:YAG лазера достаточно, чтобы осуществить разрез на глубину более 1 мм.

Исходя из этих данных можно сделать вывод, что воздействие на биологические ткани на длинах волн, смещенных от пика поглощения воды (1.94 мкм) может позволить контролировать и регулировать результат воздействия лазерного излучения. Также, смещение от пика поглощения воды в длинноволновую часть спектрального диапазона позволит варьировать глубину проникновения и зону повреждения биологических тканей.

Одним из главных этапов выбора источника лазерного излучения является определение типа воздействия на конкретные биологические ткани. При этом необходимо разделять требования к лазерному излучению для грубых хирургических целей (например, обширное иссечение тканей) и тонких процедур, например, нейрохирургических операций и фотодинамической терапии.

За период развития лазерной физики и техники было реализовано множество лазеров и лазерных систем, по своим параметрам удовлетворяющих потребностям медицины и биофизики. Так, в гинекологии, урологии, нейрохирургии, пульмонологии, оториноларингологии, артроскопии и в общей хирургии активно используются лазерные системы двухмикронного диапазона с различными оптическими характеристиками. Это твердотельные Tm:YAG, Ho:YAG или тулиевые волоконные лазеры компании LISA, Lumenis [138, 139], тулиевые волоконные лазеры компании IPG Photonics [140].

Однако сложность строения биологических объектов, значительное разнообразие в характере их взаимодействия с излучением определяют необходимость разработки новых лазерных систем, в том числе, двухмикронного диапазона, включая разработку средства доставки лазерного излучения к объекту исследования или воздействия, и исследование оптических характеристик биотканей [141].

#### 1.4 Постановка задач:

Проведенный анализ литературы позволяет поставить следующие задачи диссертационной работы:

1. Анализ спектров пропускания биологических тканей (скелетных мышечных тканей коровы и свиньи, свиной жировой ткани, свиного спинного мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга) в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. Исследование изменения спектров в зависимости от времени между подготовкой образцов и проведением измерений.

2. Создание и оптимизация гольмиевых волоконных лазеров, излучающих в спектральном диапазоне более 2 мкм с различными режимами работы, а также гольмиевых волоконных усилителей в спектральном диапазоне 2 – 2.15 мкм:

2.1 Создание гольмиевого волоконного лазера, работающего в непрерывном режиме.

2.2 Создание полностью волоконных гольмиевых лазеров, работающих в режиме генерации наносекундных импульсов и ультракоротких импульсов (менее 50 пс).

2.3 Создание гольмиевых волоконных усилителей: усиление непрерывного и импульсного излучения двухмикронного диапазона (2 – 2.15 мкм).

3. Изучение результатов различных методов воздействия (бесконтактный / контактный) двухмикронного излучения на биологические ткани (мышечные ткани, жировые ткани и твердую мозговую оболочку спинного мозга).



## Глава II

### Исследование свойств биологических тканей.

Результат воздействия лазерного излучения на биологические ткани зависит от их оптических и теплофизических характеристик. В первую очередь необходимо обладать точными данными о величине содержания воды, коэффициента поглощения, коэффициента рассеяния, а также коэффициента теплопроводности для различных биологических тканей [21]. Для терапевтического и хирургического применения знание оптических свойств биологических тканей необходимо для того, чтобы корректно спрогнозировать характер распределения излучения в ткани, определения поглощенной дозы оптического излучения и предварительного определения зоны изменения ткани и зоны некроза. В литературе доступно множество статей, посвященных оптическим свойствам биологических тканей, например [22, 142]. Однако в большинстве работ методы подготовки образцов и методы проведения измерений отличаются, что может приводить к различию полученных данных. Опубликованные данные по количественным показателям коэффициентов поглощения различных биологических тканей отличаются достаточно большим разнообразием. Кроме того, при исследовании спектров пропускания образцов биологических тканей *in-vitro* результат исследования может зависеть от времени между подготовкой образцов и проведением измерений. Большая часть работ посвящена исследованию оптических характеристик биологических тканей в видимой и ближней ИК области спектра (0.25 – 1.3 мкм). Однако проведение измерений в указанном спектральном диапазоне не дает информации для применения лазеров с длиной волны более 2 мкм. Поэтому для получения более полного представления о различных биологических тканях интерес представляет подробное изучение их оптических свойств в диапазоне 1.1 – 2.5 мкм [22], поскольку в этом диапазоне находятся линии поглощения воды [60], липидов [61, 62] и коллагена [63]. Для корректного изучения вопроса о применимости, например, двухмикронного лазера в медицинских целях необходимо более точно

знать характеристики поглощения тех тканей, с которыми проводится эксперимент по лазерному воздействию. Таким образом, было решено провести измерение спектров пропускания нижеперечисленных тканей в спектральном диапазоне 1.1 – 2.6 мкм. Однако, чтобы сравнивать полученные данные с уже известными, измерения проводились в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. Поскольку конечной целью исследований являлось получение данных о тканях для определения результатов воздействия лазерного излучения, доставляемого к месту воздействия с помощью оптического волокна, то измерения проводились с использованием неполяризованного света.

## **2.1 Материалы и методы.**

В качестве исследуемых биологических тканей были выбраны: скелетные мышечные ткани коровы и свиньи, жировые ткани свиньи, а также спинной мозг и твердая мозговая оболочка спинного мозга свиньи. Выбор биологических тканей для исследования определялся необходимостью сравнения тканей с разной степенью упорядоченности рассеивающих центров и разной насыщенностью водой. Мышечные ткани выбирались из различных участков туши с целью сравнения спектров пропускания тканей, отличающихся размером и плотностью мышечных волокон, и содержанием жира. Таким образом проводилось сравнение спектров поглощения различных образцов биологических тканей одного и того же вида в зависимости от типа ткани.

Измерение спектров пропускания биологических тканей проводилось *in-vitro*, через 5 – 6 часов после их изъятия из неживого организма. Для исследования подготавливались образцы с приблизительным размером  $15 \times 15$  мм<sup>2</sup>, которые имели комнатную температуру (около 20 °С). Для измерения пропускания образцы закреплялись в специально изготовленной ячейке между двумя одинаковыми предметными стеклами (толщиной 3 мм и диаметром 25 мм), изготовленными из плавленого кварцевого стекла марки КУ1 (рис. 28).

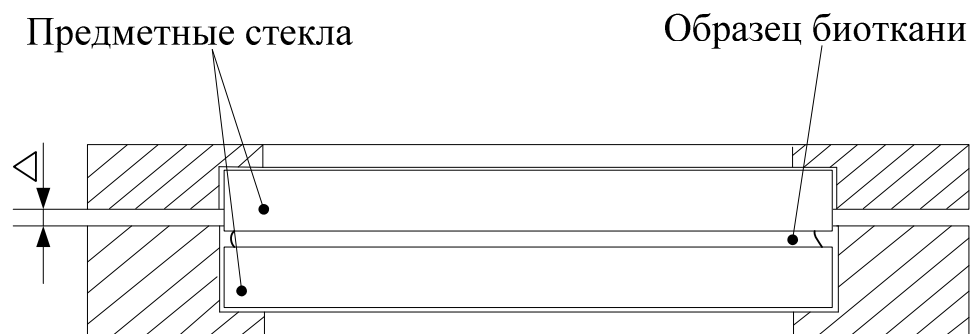


Рис. 28 – Схема кюветы для измерения спектров пропускания биологических тканей.

Предметные стекла помещались в дюралевую оправу и фиксировались. Сила сжатия не превышала 10 Н. При этом деформация образца составляла не более 0.1 мм, что не изменяло оптических характеристик биологической ткани, поскольку изменение оптических свойств наблюдается только при сильном сдавливании рассеивающей биологической среды [143]. Ячейка была изготовлена таким образом, что при нулевом зазоре между предметными стеклами (т.е. в отсутствие образца) зазор  $\Delta$  между дюралевыми пластинами был также нулевым с точностью до 0.05 мм. Такая конструкция позволяла определять толщину исследуемого образца по величине зазора между двумя дюралевыми пластинами, составлявшими корпус измерительной ячейки. Величина зазора измерялась в нескольких точках по периметру металлических пластин и усреднялась.

Спектры пропускания биологических тканей определяются, в первую очередь, процессами поглощения и рассеяния света. При этом вклад различных процессов (однократное и многократное рассеяние, характеристик рассеяния и др.) определяется морфологией биотканей, поскольку размеры клеток и клеточных структурных элементов лежат в диапазоне от нескольких десятков нанометров до сотен микрометров [44, 144]. Для того, чтобы наиболее полно охарактеризовать процесс пропускания света в биотканях, применяются различные методы (см., например, подробный обзор [145]). Наиболее простым методом, который может быть реализован с использованием стандартной аппаратуры, является спектрофотометрический метод. Основные закономерности распространения света в биологических тканях могут быть описаны на основе

представлений о переносе излучения в случайно-неоднородных средах. Однако при исследовании с использованием непрерывного источника света с коллимированным пробным пучком, тонких слоев биотканей с высоким коэффициентом поглощения и относительно малым рассеянием излучения, вполне корректно можно использовать полуэмпирическое выражение [145, 146]:

$$T_c(\lambda) = x_1 \exp[-\mu_t(\lambda) * L(\lambda)x_2], \quad (3)$$

где  $L(\lambda)$  – средняя длина полного пробега фотонов (с учетом рассеяния),  $\mu_t(\lambda) = \mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda)$  – коэффициент экстинкции (ослабления);  $\mu_a$  – коэффициент поглощения;  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния;  $x_1$  – учитывает вклад многократно рассеянных, но не поглощенных фотонов, которые не достигли детектора, а также геометрию измерений;  $x_2$  – коэффициент, компенсирующий ошибку при измерении толщины слоя, и неточности в определении приведенного коэффициента рассеяния  $\mu_s$ . Это выражение определяет пропускание пробного пучка как с использованием интегрирующей сферы, так и без нее (при разных поправочных функциях  $x_1$ ).

Эффективная глубина проникновения излучения в биоткани определяется с учетом рассеяния по формуле [147]:

$$\mu_{\text{эфф}} = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1 - g)]}} \quad (4)$$

где  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния, а  $g$  – фактор анизотропии.

Метод измерения пропускания коллимированного пучка света и коэффициента рассеяния дает меньше информации, чем данные, полученные при одновременном измерении пропускания и рассеяния света, однако для тонких слоев этот метод позволяет достаточно точно определить коэффициент поглощения биологических тканей.

В данном эксперименте исследовались образцы биологических тканей толщиной 0.15 – 1.8 мм, что, с одной стороны, позволяло измерять спектры пропускания даже в спектральных областях поглощения воды, а с другой стороны, уменьшало влияние рассеяния света на результаты исследования.

Поэтому в работе измерялось пропускание непрерывного источника света с коллимированным пробным пучком без использования интегрирующей сферы. При этом вклад рассеяния в коэффициент экстинкции экспериментально не измерялся, а вычислялся по спектрам пропускания.

Измерения спектров пропускания проводились с использованием спектрофотометра SHIMADZU UV-3101 PC в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. Спектральная ширина щели составляла 3 нм, скорость сканирования 200 нм×мин<sup>-1</sup>. Телесный угол сбора пробного излучения составлял 0.5 ср, поэтому вероятность улавливания приемником многократно рассеянного света была мала. Время измерения спектра пропускания во всем спектральном диапазоне составляло около 12 минут. После измерения спектров пропускания производилась обработка данных для построения спектров поглощения исследуемых образцов. Для этого применяли формулу (3), в которой коэффициент  $x_I(\lambda)$  учитывал спектральную зависимость пропускания предметных стекол измерительной ячейки и контакта образец – стекло ячейки.

В процессе подготовки образца к измерениям происходит некоторое повреждение клеток и вытекание тканевой жидкости. Поэтому непонятным оставался вопрос о влиянии процесса смачивания предметных стекол измерительной ячейки на результаты измерений. Таким образом, процедура измерения одного образца повторялась несколько раз с временными интервалами 10 минут для наблюдения изменения формы спектра пропускания с течением времени. Поскольку все мягкие биологические ткани состоят из воды на 70% – 80%, то спектры поглощения биологических тканей сравниваются со спектром поглощения воды.

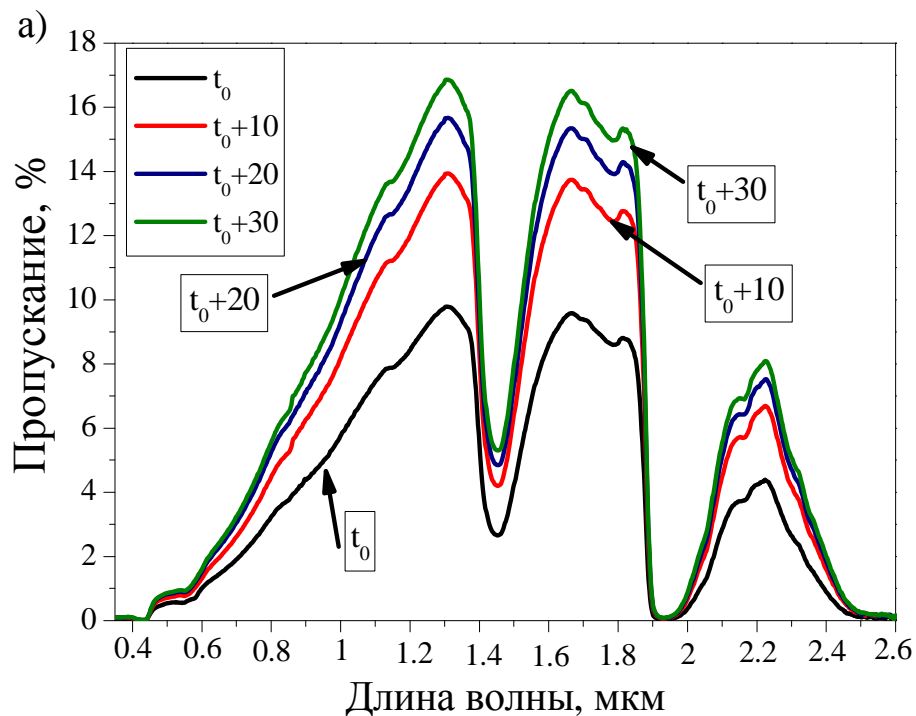
## **2.2 Спектры поглощения биологических тканей.**

Поскольку было интересно изучить влияние смачивания оптических стекол из-за выделения тканевой жидкости из разрушенных клеток на результаты измерений, то измерения проводились сразу после подготовки образца ( $t_0$ ) и последовательно, с интервалами в 10 минут между измерениями. Такая

последовательность измерения проводилась для всех типов образцов. На рис. 29 (а) показаны спектры пропускания, измеренные с временными интервалами, полученные на спектрофотометре. Так называемые «сырые» спектры. На рис. 29 (б) показаны те же спектры пропускания с компенсацией пропускания предметных стекол КУ1, между которыми фиксировался образец биологической ткани. На рис. 29 (в) показаны графики спектральной зависимости коэффициента экстинкции для образца, вырезанного из трапециевидной мышцы коровы (образец MN03, толщина 0.9 мм). Эти спектры были получены с помощью преобразований по формуле:

$$\mu_t(\lambda) = \frac{-\ln\left(\frac{T_c}{x_1}\right)}{L}, \quad (5)$$

где коэффициент  $x_1(\lambda)$  учитывает спектральную зависимость пропускания предметных стекол и контакт между предметными стеклами и образцом.



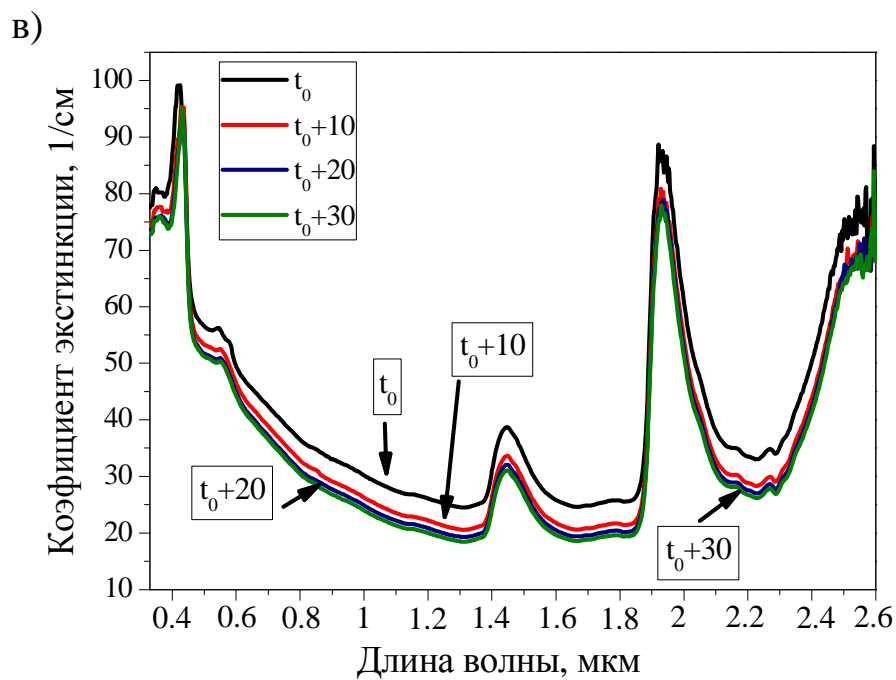
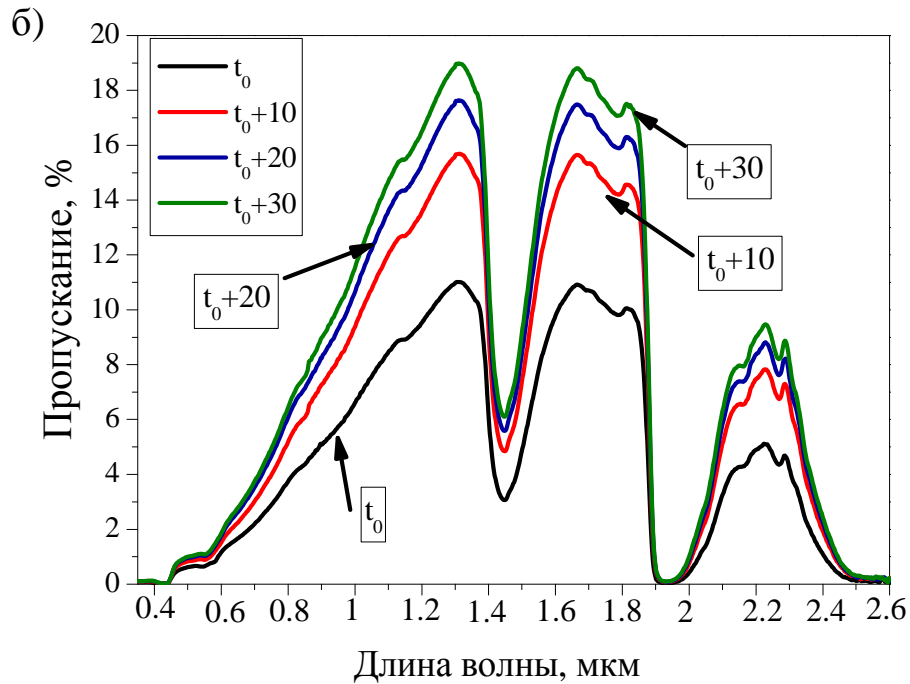


Рис. 29 – а) Экспериментальные спектры пропускания образца MN03 трапециевидной мышцы коровы; б) Спектры пропускания образца MN03 трапециевидной мышцы коровы с компенсацией пропускания предметных стекол; в) Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца MN03 трапециевидной мышцы коровы. Спектры пропускания измерялись с интервалом 10 минут между измерениями.

Подобные измерения были проведены на образцах всех типов биологических тканей, использованных в данном исследовании. Результаты измерений, представленные на рис. 29, показывают, что с увеличением времени с момента подготовки образца до проведения измерений, пропускание кюветы с образцом увеличивается, однако величина коэффициента экстинкции в линиях поглощения образца остается той же самой. В спектрах пропускания заметны небольшие изменения после 20 минутного интервала между измерениями. Это может быть связано с тем, что тканевая жидкость, выделяющаяся из поврежденных межклеточных соединений (клеток, волокон) со временем все больше и больше смачивает предметные стекла кюветы. Этот процесс влияет на коэффициент отражения от влажных предметных стекол (коэффициент отражения уменьшается). Стоит отметить, что содержание воды в неповрежденной ткани остается неизменным, за исключением тех областей, где образец вырезался из биологической ткани, то есть тех мест, где нарушены межклеточные связи. Аналогичные результаты были получены и для других исследованных образцов. Таким образом, для проведения корректных измерений требуется выдержать образец около 30 минут после его подготовки.

Следующим вопросом было выделение спектра поглощения из спектра экстинкции путем учета рассеяния света в исследуемом образце. Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами со средним показателем преломления большим, чем у воздуха. Оптическое рассеяние света в биотканях может быть описано на основе двух представлений (например, [44]). В первом случае рассматривается рассеяние света в среде с непрерывным, но пространственно неоднородным показателем преломления. Во втором случае рассматривается рассеяние света частицами с показателем преломления, отличающимся от показателя преломления среды. Во втором случае рассеяние может быть описано с помощью формализма теории Ми, предполагающего наличие идеальных сфер определенного размера в однородной среде. Наличие в биоткани центров рассеяния с разными размерами и разной формы может затруднять понимание механизмов рассеяния в биоткани. Однако в данном



эксперименте представляет интерес получения именно спектра поглощения, при этом механизмы рассеяния света в изучаемых биологических тканях не обсуждаются. Для многих видов биотканей спектральная зависимость коэффициента рассеяния представляется в виде суммы рассеяния Рэля ( $1/\lambda^4$ ) в коротковолновой области (0.3 – 0.8 мкм), и рассеяния Ми ( $1/\lambda^\beta$ ,  $\beta < 4$ ) в длинноволновой области (0.8 – 2.5 мкм) [142, 148]. Однако для ряда биотканей хорошая аппроксимация достигается также при использовании просто степенного закона  $\mu_s \propto \lambda^{-h}$ , характерного для рассеяния Ми (например, [142, 148, 149]). В данных экспериментах, при аппроксимации экспериментальных данных учитывалось как рассеяние Рэля, так и рассеяние Ми. Результат такого подхода приведен на рис. 30 для образца MR01, толщиной 1 мм, вырезанного из длиннейшей мышцы спины коровы.

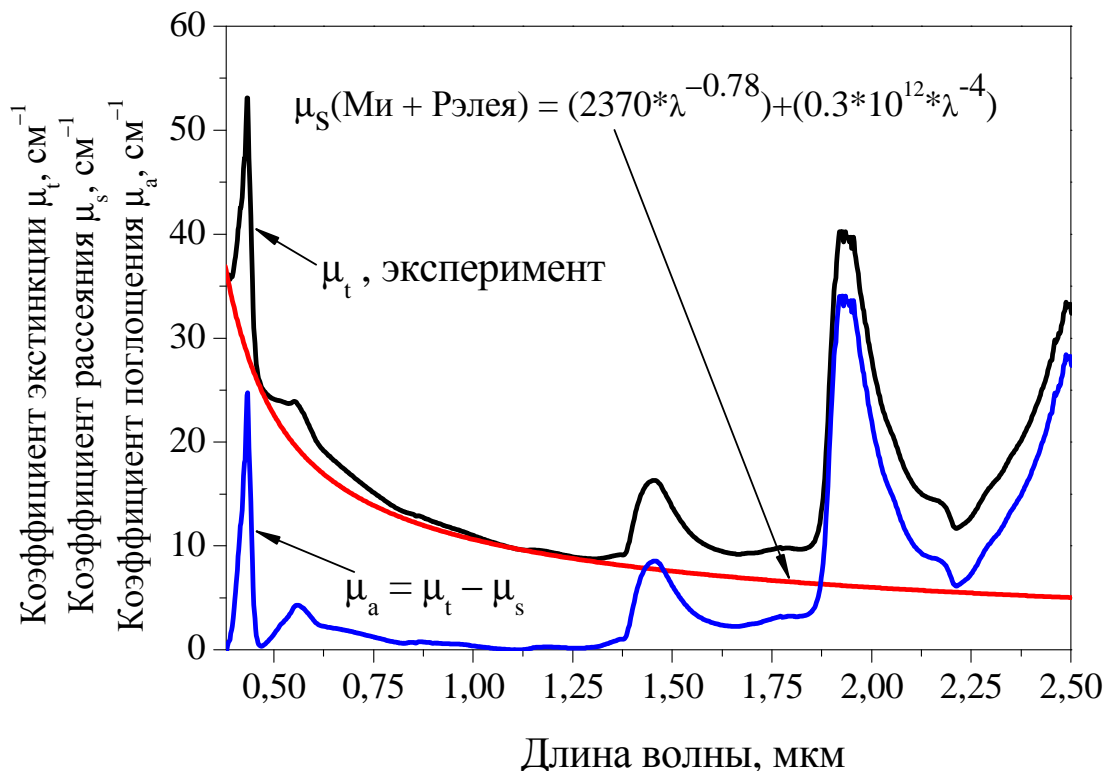


Рис. 30 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца MR01 длиннейшей мышцы спины коровы и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (толщина образца 1 мм).

При аппроксимации спектральной зависимости коэффициента рассеяния применялось следующее выражение [142]:

$$\mu_s = \mu_s(\text{Рэля}) + \mu_s(\text{Ми}) = A\lambda^{-4} + K\lambda^{-h}, \quad (6)$$

где  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния [ $\text{см}^{-1}$ ],  $A$  – параметр, меняющийся в зависимости от величины рассеяния Рэля,  $K$  – параметр, определяющийся концентрацией частиц в материале (подбирается при аппроксимации),  $h$  – степенной показатель длины волны, который не зависит от концентрации частиц, а характеризует средний размер частиц и определяет спектральное поведение коэффициента рассеяния [142, 150]. Таким образом, значение коэффициента  $A$  определялось в процессе аппроксимации и для образца MR01 в диапазоне 0.38 – 0.9 мкм составило  $0.3 \times 10^{12}$ , что сопоставимо со значением  $1.1 \times 10^{12}$ , полученным в работе [142] при аппроксимации коэффициента рассеяния кожи в диапазоне 0.4 – 0.6 мкм. Значение степенного показателя длины волны  $h$  в диапазоне 0.9 – 1.3 мкм составило 0.78, что сходится с данными, полученными в работе [52] при аппроксимации коэффициента рассеяния в диапазоне 1 – 1.25 мкм. Стоит отметить, что величина степенного показателя длины волны варьируется для разных биологических тканей и в разных спектральных диапазонах. Например, в работах [151, 152, 153] степенные показатели длины волны, полученные для аорты, кожи, склеры глаза, твердой мозговой оболочки и т. д., находились в диапазоне 1–2. В работах [152] и [154] авторы получили степенные показатели длины волны в диапазоне 0.5 – 1.2 мкм, равные 1.11 и 1.12, соответственно, а в работе [155] данный показатель был равен 1.4 в диапазоне 0.62 – 1 мкм. Стоит отметить, что общий подъем поглощения, наблюдаемый с  $\lambda \approx 1.3$  мкм (рис. 30), обусловлен спектром поглощения воды [60].

По полученному графику (рис. 30) видно, что с увеличением длины волны коэффициент рассеяния уменьшается, что соответствует общему характеру спектрального поведения рассеяния биотканей [156]. Также, используя следующее выражение  $f_R = (0.3 \times 10^{12} \cdot \lambda^{-4}) / ((0.3 \times 10^{12} \cdot \lambda^{-4}) + (2370 \cdot \lambda^{-0.78}))$ , можно

оценить долю рассеяния Рэлея в суммарном коэффициенте рассеяния. Результат представлен на рис. 31.

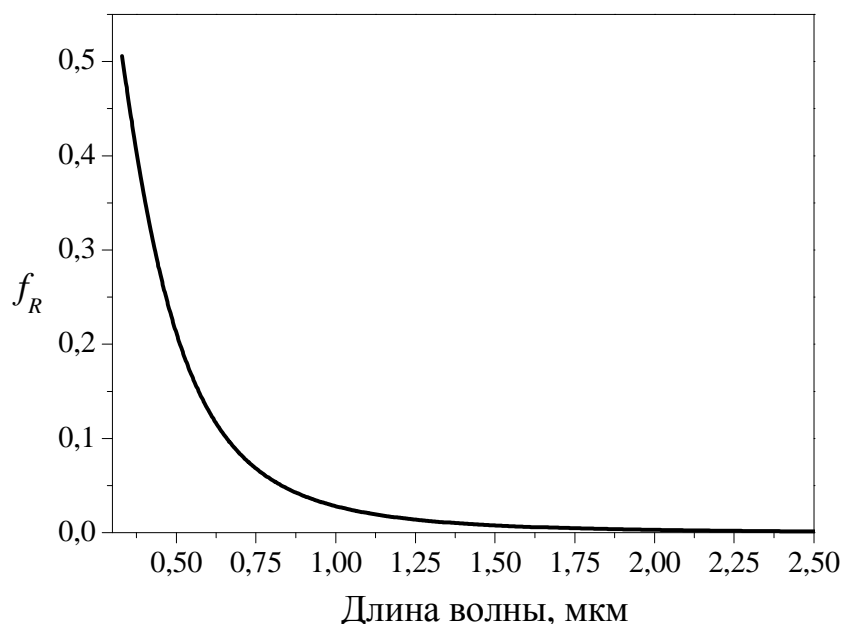


Рис. 31 – Доля рассеяния Рэлея в суммарном коэффициенте рассеяния (см. формулу (6)).

Из рисунка видно, что в видимом спектральном диапазоне вклад рассеяния Рэлея весьма значителен, а с увеличением длины волны он уменьшается и в диапазоне длин волн 1 – 2 мкм слабо влияет на суммарное рассеяние.

### **2.2.1 Спектры поглощения мышечных тканей коровы и свиньи.**

В общей сложности для измерений спектров пропускания *in-vitro* были использованы 12 образцов скелетных мышечных тканей коровы и свиньи разной толщины («жесткое» и «мягкое» мясо с разной толщиной и плотностью мышечных волокон, и разным содержанием жира). На рис. 32 представлены спектры поглощения образцов скелетных мышечных тканей коровы – трапецевидной (образец MN03, толщиной 0,9 мм, «жесткое» мясо с высокой плотностью мышечных волокон и малым содержанием жира) и длиннейшей мышцы спины (образец MR01, толщиной 1 мм, «мягкое» мясо). Как видно из графиков, для всех образцов положение основных линий поглощения совпадает. Величина коэффициента поглощения трапецевидной мышцы на длинах волн  $\lambda \approx$

1.45; 1.93 и 2.5 мкм примерно в два раза превышает значения, полученные для длиннейшей мышцы спины. Указанные длины волн соответствуют поглощению воды (О–Н группы), что говорит о большем содержании воды в образце, вырезанном из трапециевидной мышцы. Величина коэффициента поглощения в области около 0.97 и 1.2 мкм также отличается. Данные линии поглощения немного отличаются от известных линий поглощения воды. Это может быть связано с тем, что в области 0.97 и 1.2 мкм происходит наложение линий поглощения, обусловленных О–Н группами в воде (длины волн 0.97 и 1.18 мкм [142]), и С–Н группами (длины волн 0.92; 1.05 и 1.21 мкм, относящиеся к поглощению липидов и коллагена из состава мышечной ткани [22]). Также видны различия в поглощении на длинах волн в области 0.425; 0.55 и 0.58 мкм, относящихся к поглощению гемоглобина [22].

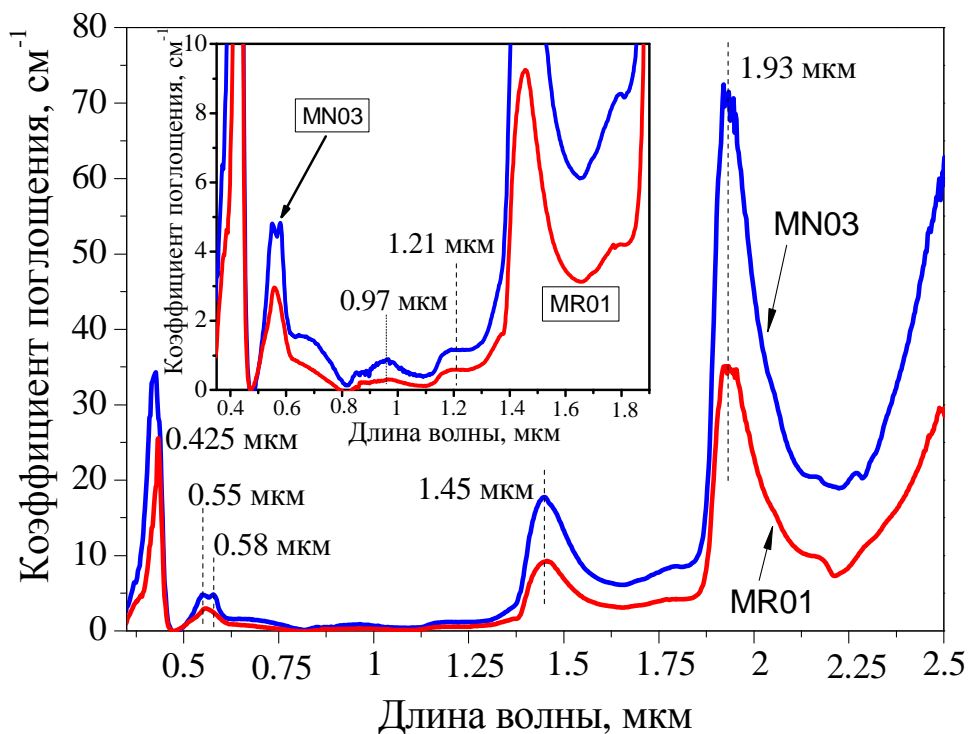


Рис. 32 – Спектры поглощения образцов скелетных мышечных тканей коровы – трапециевидной (образец MN03) и длиннейшей мышцы спины (образец MR01).

На вставке представлены фрагменты спектров поглощения, изображенные в большем масштабе.

На рис. 33 представлена спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца MLB02 свиной мышечной ткани (длиннейшая мышца спины) и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (толщина образца 0.5 мм).

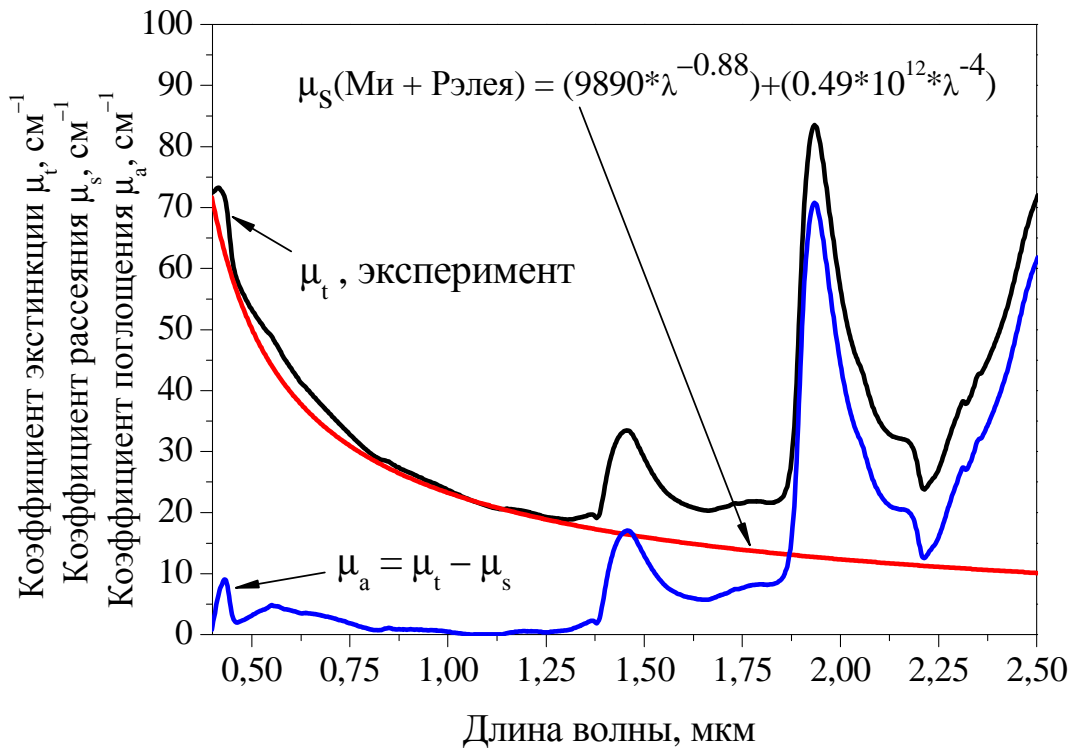


Рис. 33 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца MLB02 свиной мышечной ткани (длиннейшая мышца спины) и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (толщина образца 0.5 мм).

На рис. 34 представлен спектр поглощения образца MLB02 свиной мышечной ткани с увеличенным фрагментом графика. Сравнивая поглощение в мышечных тканях свиньи и коровы, видно, что основные линии поглощения совпадают. Величина коэффициента поглощения на длинах волн, соответствующих О–Н группам (поглощение воды) показывает, что содержание воды в длиннейшей мышце спины свиньи (MLB02) практически такое же, как в трапецевидной мышце коровы (MN03) и примерно в два раза выше, чем в длиннейшей мышце спины коровы (MR01). Для образца свиной мышечной ткани (длиннейшая мышца спины) средние значения коэффициентов поглощения

составляют:  $\mu_a = 16 \pm 5 \text{ см}^{-1}$  на длине волны  $\lambda \approx 1.45 \text{ мкм}$  и  $\mu_a = 71 \pm 7 \text{ см}^{-1}$  на длине волны  $\lambda \approx 1.93 \text{ мкм}$ .

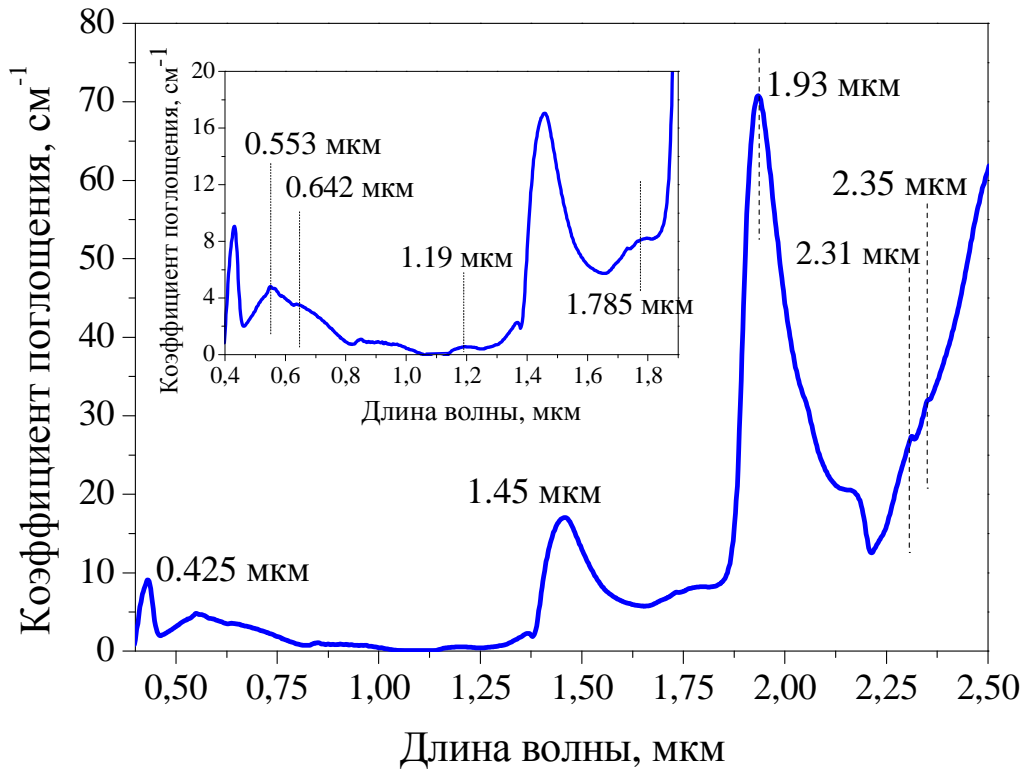


Рис. 34 – Спектр поглощения образца MLB02 свиной мышечной ткани (длиннейшая мышца спины) толщиной 0.5 мм. На вставке представлен фрагмент спектра поглощения, изображенный в большем масштабе.

Ошибка измерения получена по результатам исследования всего набора образцов (восемь образцов). В случае исследования мышечных тканей коровы и свиньи не было обнаружено значимых отличий в линиях поглощения, относящимся, собственно, к биотканям, за исключением содержания воды. Возможно, что схожесть спектров объясняется маскировкой линий поглощения липидов и коллагена из состава мышечной ткани полосами поглощения воды. Сравнение результатов данного исследования и результатов, представленных в работе [155] показывает их сходство в спектральном диапазоне от 0.62 до 1 мкм, так же как и в работе [157] в спектральном диапазоне 0.6 – 0.95 мкм.

### 2.2.2 Спектры коэффициентов экстинкции свиной подкожной жировой ткани.

Для измерений спектров пропускания *in-vitro* подкожной жировой ткани были использованы 6 образцов, вырезанных в области длиннейшей мышцы спины свиньи. Вырезание образцов происходило следующим образом: три образца (PF01 – PF03) вырезались около шкуры (увеличение номера образца показывает углубление в толщу жировой ткани), а три образца (PF04 – PF06) вырезались вблизи мышцы (увеличение номера образца также указывает на углубление в толщу жировой ткани). Толщина образцов варьировалась в диапазоне 0.3 – 1.8 мм. Спектры пропускания образцов жировой ткани также проявляли зависимость от времени, прошедшего между подготовкой образца и измерением, поэтому измерение пропускания производилось после 30-минутной выдержки.

На рис. 35 представлена спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца подкожной жировой ткани свиньи, а также расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (образец PF06, толщиной 1.1 мм). Из графика на вставке в рис. 35 видно, что хорошая аппроксимация по формуле (6), достигается в диапазоне длин волн 0.6 – 1.35 мкм. В работе [142] хорошая аппроксимация коэффициента рассеяния жировой ткани наблюдалась также в диапазоне 0.6 – 1.5 мкм, и проводилась с использованием степенного закона на основе рассеяния Ми по формуле  $\mu_s = 1050.6 \cdot \lambda^{-0.68}$ . Это можно объяснить специфичной структурой жировой ткани, которая состоит в основном из жировых клеток. Каждая жировая клетка содержит несколько гладких капель липидов, размеры которых сильно варьируются. Таким образом, ввиду наличия рассеивающих центров с широким диапазоном размеров и неравномерно распределенных по объему среды, не удастся провести корректную аппроксимацию рассеяния в образцах подкожной жировой ткани по формуле (6) или более простой функцией Ми [148] во всем спектральном диапазоне (0.35 – 2.6 мкм). Поэтому сравнение результатов проводим по спектральной зависимости коэффициента экстинкции.

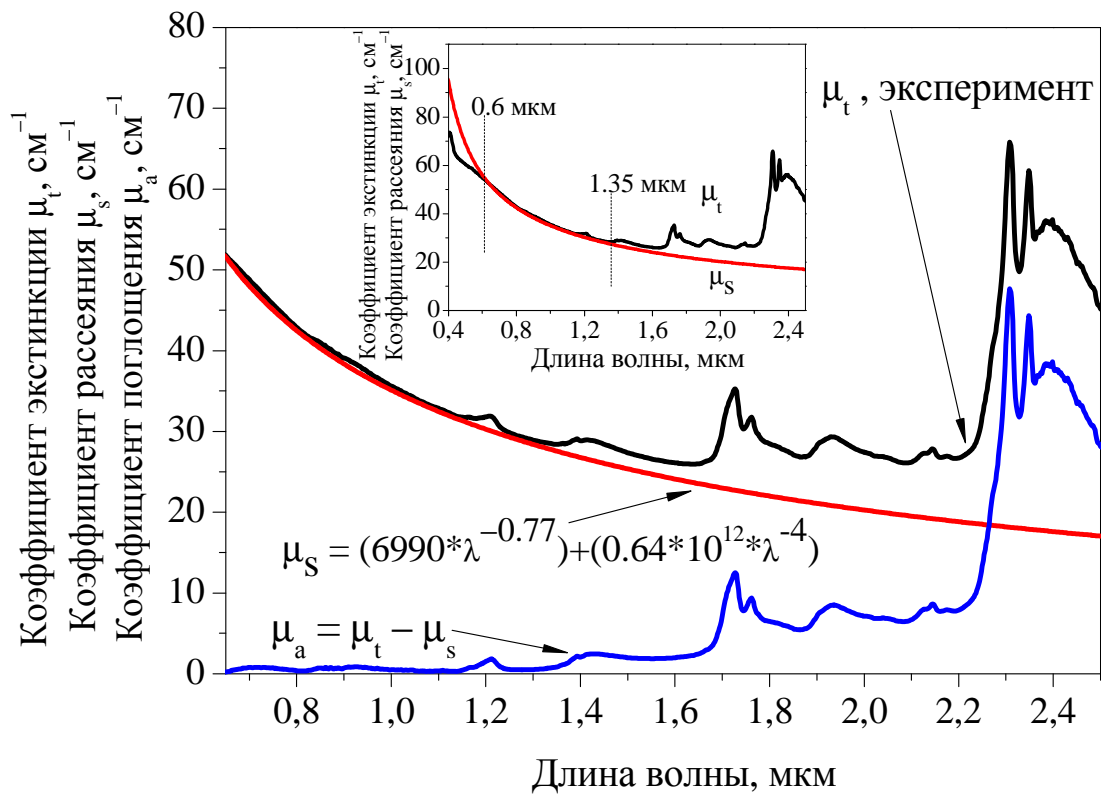


Рис. 35 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца PF06 подкожной жировой ткани свиньи и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (толщина образца 1.1 мм). На вставке график, иллюстрирующий аппроксимацию коэффициента рассеяния.

На рис. 36 представлены спектры экстинкции образцов свиной жировой ткани разной толщины в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. На обзорном спектре хорошо видны отличия в коэффициенте экстинкции в линиях 0.41 мкм, 1.45 мкм и 1.93 мкм в зависимости от места извлечения образцов свиной жировой ткани. В свою очередь полосы в области 1.21, 1.72, 1.76, 2.14 и 2.4 мкм практически одинаковы во всех исследованных образцах. Видно, что в образцах, вырезанных близко к шкуре (образцы 1–3), содержание воды (коэффициент поглощения на длине волны 1.93 мкм) выше, чем в образцах, вырезанных вдали от шкуры (образцы 4–6).



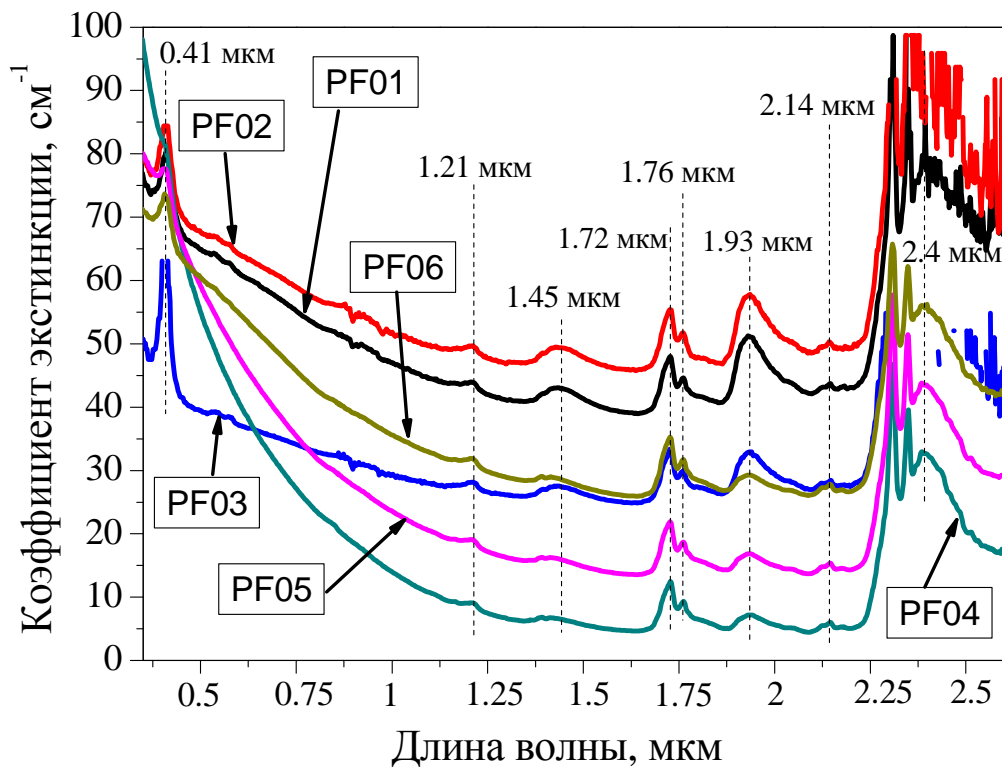


Рис. 36 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образцов свиной подкожной жировой ткани, вырезанных из области длиннейшей мышцы спины. Образцы PF01 – PF03 вырезаны ближе к шкуре, а образцы PF04 – PF06 – ближе к мышце.

Следует отметить, что аппроксимация выражением (6) демонстрирует лучшие результаты для образцов, вырезанных ближе к мышце, чем для образцов, вырезанных ближе к шкуре. По всей видимости, образцы, взятые около шкуры, обладают более высокой неоднородностью, т.е. имеется большое количество разноразмерных центров (или флуктуаций показателя преломления). Для адекватного описания характеристик рассеяния света в биологической ткани нужно знать размеры и показатели преломления центров рассеяния (структурных элементов биоткани). Без построения корректной модели проводить аппроксимацию «пьедестала», зависящего от рассеяния, с помощью какой-либо функциональной зависимости не имеет физического смысла.

Полоса поглощения на длине волны 1.21 мкм представляет собой комбинацию полос поглощения воды и липидов, расположенных на длинах волн

1.197 и 1.212 мкм [158]. Полосы поглощения в области 1.45 мкм являются наложением колебательных полос поглощения О–Н групп (вода [60]) и С–Н групп (холестерол, липиды, коллаген [22, 158, 159]). Группа полос поглощения в области 1.72 и 1.76 мкм отвечает, в основном, поглощению холестерина (холестерина) и других жирных спиртов [22, 158, 159]. Полоса поглощения в области 1.93 мкм отвечает поглощению воды [22]. Видно, что, во-первых, в образцах, вырезанных близко к шкуре (образцы 1–3) содержание воды выше, чем в образцах, вырезанных вдали от шкуры (образцы 4–6). Возможно, наблюдаемое изменение коэффициента поглощения на длинах волн 1.45 мкм и 1.93 мкм можно объяснить изменением содержания воды в различных областях подкожного жира, в то время как содержание липидов, коллагена и жирных кислот остается в среднем одинаковым. Полосы поглощения в области 2.4 мкм также отвечают холестеролу, липидам, коллагену и жирным спиртам [159]. Не совсем корректно сравнивать полученные данные по коэффициенту экстинкции подкожной жировой ткани с данными по коэффициенту поглощения жировой ткани других групп. Но можно отметить, что основные линии поглощения в спектрах данного эксперимента совпадают с линиями поглощения, полученными для жировых тканей человека и крысы, рассчитанных методом обратного удвоения – добавления (Inverse Adding–Doubling) после спектральных измерений на спектрофотометре CARY–2415 (Вариан, Австралия) с интегрирующей сферой [142, 158].

При исследовании скелетных мышечных тканей зависимости спектров пропускания от места вырезания образца не наблюдалось. Для детального объяснения наблюдаемого эффекта требуется тщательно проанализировать соответствие наблюдаемых линий поглощения составляющим свиной жировой ткани, что может являться темой отдельной работы.

### ***2.2.3 Спектры поглощения свиного спинного мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга.***

Спектры пропускания образцов ткани спинного мозга свиньи также демонстрировали зависимость от времени, прошедшего между подготовкой

образца и измерением, поэтому измерение пропускания производилось после 30-минутной выдержки.

Также, как и в образцах подкожной жировой ткани, рассеяние в ткани спинного мозга не удастся корректно описать путем аппроксимации с использованием выражения (6) или с использованием более простой функции рассеяния  $M_i$  в спектральном диапазоне 0.35 – 2.6 мкм. Видимо в данной биоткани рассеивающие центры также имеют широкий диапазон размеров и неравномерно распределены по объему среды. Для наглядности на рис. 37 представлена спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца спинного мозга свиньи, а также расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (образец SC01, толщиной 0.15 мм). Из графика на вставке в рис. 37 видно, что хорошая аппроксимация по формуле (6), достигается в диапазоне длин волн 0.65 – 1.3 мкм.

В спектре поглощения спинного мозга хорошо видны полосы поглощения воды ( $\lambda = 1.45$  мкм  $\mu_a = 20 \pm 2$  см<sup>-1</sup> и  $\lambda = 1.93$  мкм  $\mu_a = 76 \pm 3$  см<sup>-1</sup>). Также в спектре поглощения слабо заметны полосы поглощения холестерина, липидов, коллагена и жирных спиртов (2.31 мкм, 2.35 мкм). В спектре коэффициента экстинкции наблюдается слабая полоса поглощения гемоглобина (0.425 мкм).

Следует отметить, что используемый в работе метод простого измерения пропускания образцов биологических тканей с применением стандартного спектрофотометра позволяет получить точные данные по положению линий поглощения и величине коэффициента поглощения в случае использования тонких образцов.

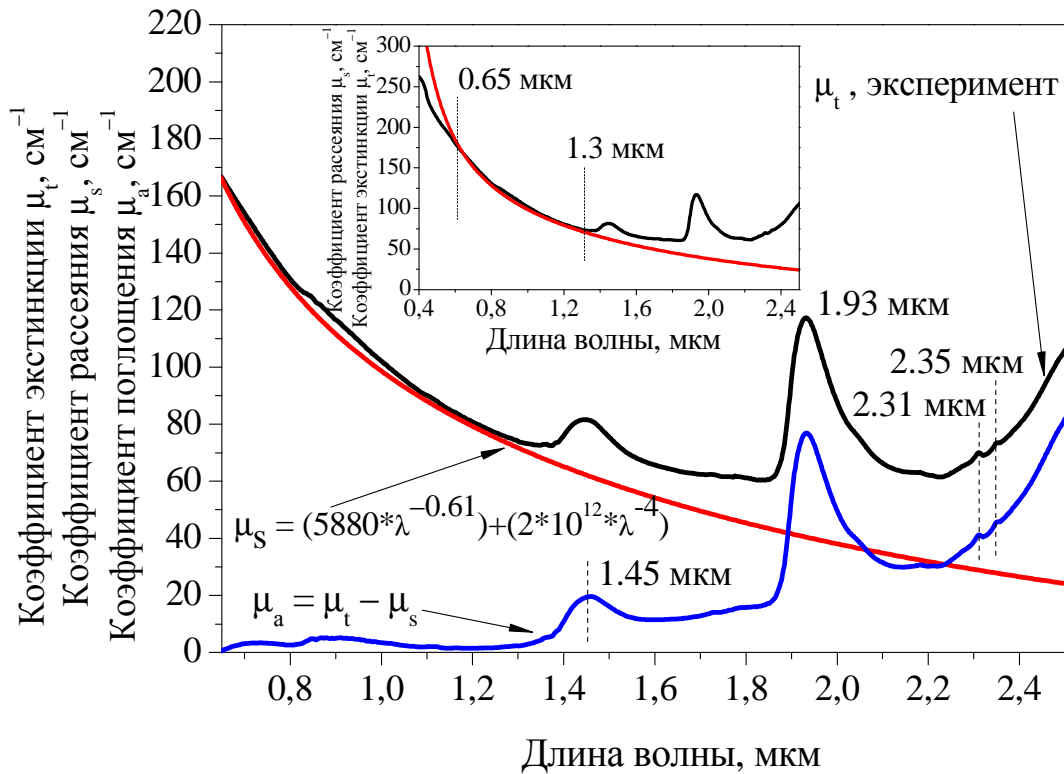


Рис. 37 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца спинного мозга свиньи, а также расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (образец SC01, толщиной 0.15 мм). Толщина образца 0.15 мм. На врезке представлены слабые полосы поглощения в области 2.31 – 2.35 мкм.

Твердая мозговая оболочка (*dura mater*) – защитная мембрана, которая окружает мозг и состоит из пяти слоев: внешнего покровного слоя, наружной эластиновой сети, коллагенового слоя, внутренней эластиновой сети и внутреннего покровного слоя [160]. Также как и мышечная ткань, она принадлежит к тканям, образованным преимущественно коллагеновыми волокнами (коллагеновый слой составляет 90% ее толщины). Средний диаметр коллагеновых фибрилл твердой мозговой оболочки, оцененный методом электронной микроскопии, равен  $100 \pm 5$  нм [161]. Поэтому можно ожидать, что вклад коэффициента рассеяния в коэффициент экстинкции в твердой мозговой оболочке будет легко аппроксимироваться выражением (6). На рис. 38 представлена спектральная зависимость коэффициента экстинкции твердой

мозговой оболочки спинного мозга свиньи (образец толщиной 0.45 мм) и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения.

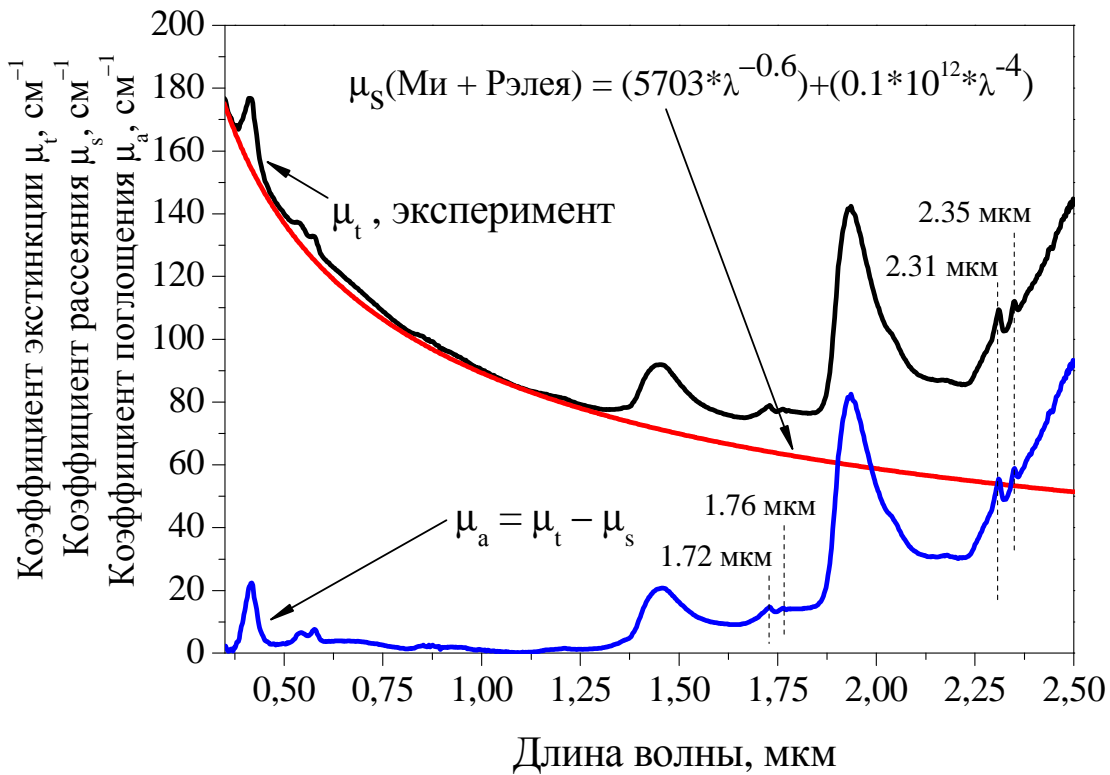


Рис. 38 – Спектральная зависимость коэффициента экстинкции образца DM03 твердой мозговой оболочки спинного мозга свиньи и расчетных коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (толщина образца 0.45 мм).

Видно, что рассеяние хорошо аппроксимируется формулой (6), учитывающей рассеяние Рэля и Ми. В целом спектр поглощения твердой мозговой оболочки спинного мозга весьма схож со спектрами поглощения мышечных тканей, что и следовало ожидать, поскольку эти ткани состоят из одинаковых структурных элементов (с разным процентным содержанием). Однако в отличие от мышечных тканей, небольшой вклад в поглощение твердой мозговой оболочки вносят слабые полосы поглощения на длинах волн 1.72 мкм, 1.76 мкм и 2.31 мкм, 2.35 мкм, которые соответствуют холестеролу, липидам и другим жирным спиртам. Стоит отметить, что полученные данные по поглощению твердой мозговой оболочки спинного мозга в видимом диапазоне (0.4 – 0.7 мкм) сопоставимы с данными, полученными в работе [162].

### 2.3 Сравнение и анализ полученных спектров.

На рис. 39 представлено сравнение спектров поглощения мышечной ткани коровы (MR01) и свиньи (MLB02), твердой мозговой оболочки спинного мозга (DM03), а также воды.

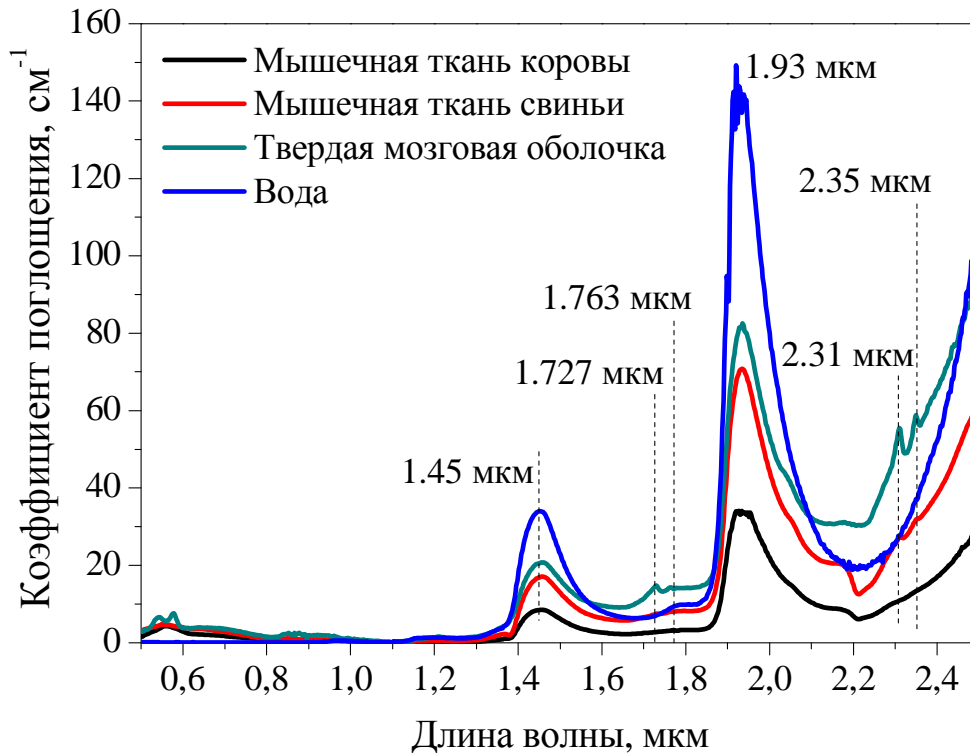


Рис. 39 – Наложение спектров поглощения образцов мышечной ткани коровы (MR01) и свиньи (MLB02), твердой мозговой оболочки спинного мозга свиньи (DM03) и воды. Все спектры построены в одинаковом масштабе.

Из графиков видно, что основные полосы поглощения в скелетных мышечных тканях и твердой мозговой оболочке спинного мозга определяются поглощением воды (полосы на 1,45 мкм и 1,93 мкм). Спектры поглощения мышечных тканей коровы и свиньи практически одинаковы, могут отличаться содержанием воды и наличием в мышечных тканях свиньи слабого поглощения в области 2,31 мкм и 2,35 мкм, что может соответствовать холестеролу, липидам, коллагену и жирным спиртам. В спектре поглощения твердой мозговой оболочки спинного мозга поглощение в области 2,31 мкм и 2,35 мкм проявляется значительно сильнее, также более заметны линии поглощения на длинах волн

1.727 мкм и 1.763 мкм, которые хорошо проявляются в подкожной жировой ткани и соответствуют поглощению набора жирных спиртов (включая холестерол) [22, 163, 164].

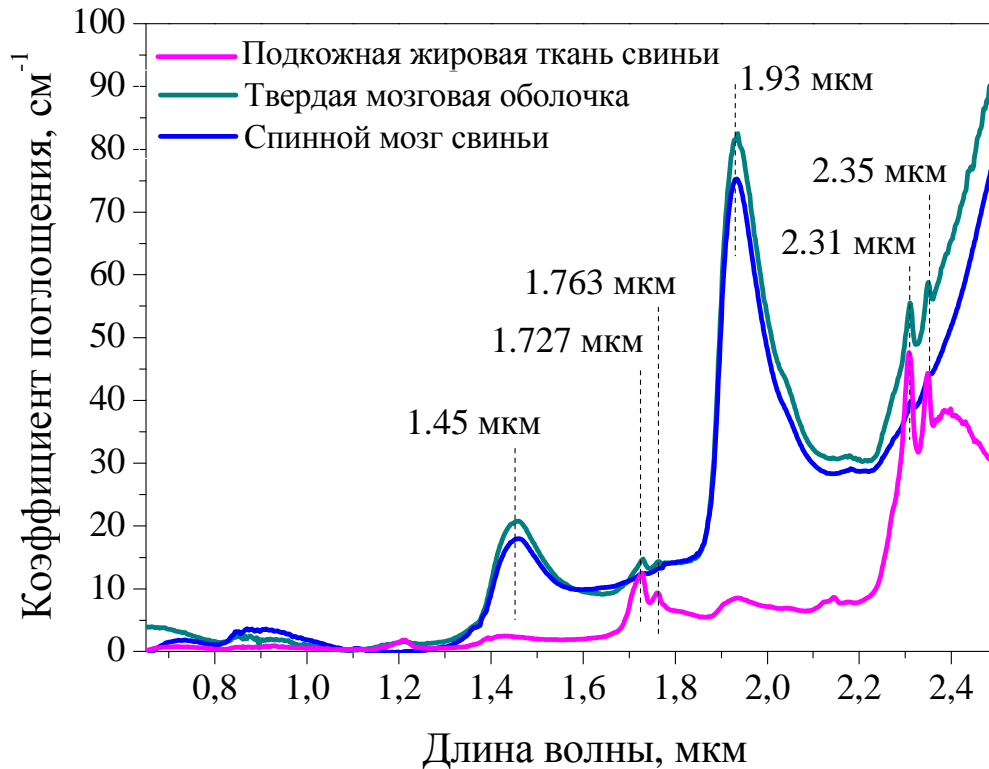


Рис. 40 – Наложение спектров поглощения образцов твердой мозговой оболочки спинного мозга свиньи (DM03), свиного спинного мозга (SC01) и подкожной жировой ткани свиньи (PF06). Все спектры построены в одинаковом масштабе.

Хотя спектральная зависимость рассеяния света в спинном мозге свиньи ближе по характеру к жировым тканям, сам спектр поглощения спинного мозга свиньи гораздо больше похож на спектр поглощения твердой мозговой оболочки спинного мозга (рис. 40). Для спектров поглощения спинного мозга и твердой мозговой оболочки наблюдается небольшое отличие по уровню поглощения на длинах волн 1.45 мкм ( $\mu_a = 20 \pm 3 \text{ см}^{-1}$ ) и 1.93 мкм ( $\mu_a = 75 \pm 5 \text{ см}^{-1}$ ), которые соответствуют поглощению воды. Также в обоих спектрах присутствуют линии поглощения на длинах волн 1.727 мкм и 1.763 мкм, а также на 2.31 мкм и 2.35 мкм, соответствующие холестеролу, липидам, коллагену и жирным спиртам.

Видно, что в подкожной жировой ткани, в отличие от спинного мозга, слабо выражены линии поглощения воды (рис. 40).

Поскольку поглощение света в тканях животных и человека обладает во многом сходными характеристиками [ 165 ], то можно сказать, что для хирургического лазерного воздействия на скелетные мышечные ткани, на ткани спинного мозга и твердой мозговой оболочки спинного мозга наиболее предпочтительно использование поглощения воды. Подобрать длину волны, которая могла бы обеспечить селективное воздействие на какие-либо биологические ткани из рассмотренного перечня без повреждения окружающих тканей, не представляется возможным. Поэтому основной задачей является выбор длины волны излучения лазера, которая могла бы оказать наименьшее нежелательное воздействие как на оперируемые ткани, так и на окружающие. В этом случае оптимальной спектральной областью воздействия представляется диапазон 1.9 – 2.2 мкм. В данном диапазоне излучение может быть получено с помощью тулиевых и гольмиевых лазеров, с использованием как кристаллических, так и стеклянных активных сред (включая волоконные лазеры). Возможность изменения длины волны генерации в диапазоне 1.8 – 2.1 мкм для тулиевых волоконных лазеров и в диапазоне 2.03 – 2.21 мкм для гольмиевых волоконных лазеров дает возможность подобрать длину волны точно для конкретной операции. Стоит отметить, что в области длин волн 2 – 2.1 мкм наблюдается плавный спад коэффициента поглощения. То есть варьируя длину волны, а соответственно коэффициент поглощения, можно менять глубину проникновения в биоткани. Поскольку в указанном спектральном диапазоне коэффициент поглощения тканей изменяется от долей до десятков  $\text{см}^{-1}$ , то можно подобрать длину волны генерации как для слабопоглощающих (жировая ткань), так и для сильнопоглощающих (мышечные, спинной мозг и твердая мозговая оболочка спинного мозга) тканей.

Для исследованных биологических тканей (скелетные мышечные ткани коровы и свиньи, подкожная жировая ткань и твердая мозговая оболочка спинного мозга) была проведена оценка глубины проникновения лазерного



излучения двухмикронного диапазона в эти ткани с помощью выражения (4) [147].

Расчет выполнялся с использованием значений коэффициента поглощения ( $\mu_a$ ) и рассеяния ( $\mu_s$ ) исследованных биотканей. Значение фактора анизотропии, использованного в расчете, составило 0.9, поскольку это значение характерно для многих тканей в видимом и ближнем ИК–диапазоне [156]. Результат расчета представлен на рис. 41.

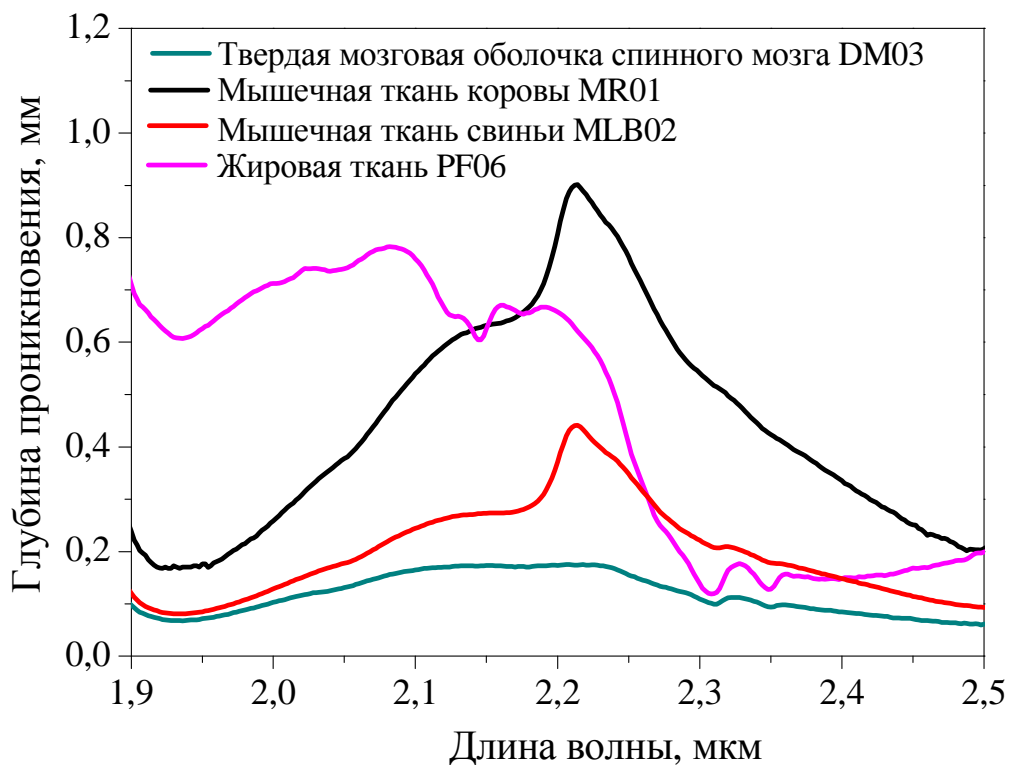


Рис. 41 – Рассчитанная глубина проникновения излучения в образцы тканей длиннейшей мышцы спины коровы (MR01) и свиньи (MLB02), жировой ткани свиньи (PF06) и твердой мозговой оболочки (DM03) в диапазоне 1.9 – 2.5 мкм.

Из графиков видно, что для всех тканей, кроме жировой, минимальная глубина проникновения, как и следовало ожидать, находится на длине волны 1.93 мкм. Как уже было сказано выше, используя лазерное излучение с длинами волн, лежащих в диапазоне 2 – 2.2 мкм можно варьировать глубину проникновения в те или иные биологические ткани. Таким образом, для мышечных тканей коровы и свиньи глубина проникновения в данном диапазоне меняется от 260 до 810 мкм и

от 130 до 370 мкм, соответственно. Для твердой мозговой оболочки спинного мозга глубина проникновения в диапазоне 2 – 2.2 мкм меняется незначительно и находится в пределах 100 – 180 мкм. Поскольку в жировой ткани не наблюдалось ярко выраженного поглощения в диапазоне 2 – 2.2 мкм, то глубина проникновения такого излучения не сильно варьируется в данном диапазоне и находится в пределах значения  $680 \pm 30$  мкм. Для жировой ткани следует ожидать уменьшения глубины проникновения в диапазоне длин волн 2.3 – 2.5 мкм ввиду наличия поглощения в данном диапазоне.

Использование лазеров двухмикронного диапазона представляется предпочтительным по сравнению с лазерами с длиной волны излучения около 1.5 мкм не только с точки зрения большего коэффициента поглощения в биологических тканях, но и с точки зрения значительно меньшего коэффициента рассеяния света.

## 2.4 Выводы к Главе II.

Таким образом, в данной главе описаны результаты исследования оптических свойств таких биологических тканей, как скелетные мышечные ткани коровы и свиньи, подкожная жировая ткань свиньи, а также спинной мозг и твердая мозговая оболочка спинного мозга свиньи.

Исследовано изменение спектров пропускания в зависимости от времени, прошедшего между подготовкой образцов и проведением измерений. Последовательные измерения спектров пропускания с интервалом 10 мин показали, что с увеличением времени между подготовкой образца и измерением, пропускание кюветы с образцом увеличивается, но величина коэффициента экстинкции в линиях поглощения образца остается той же самой. То есть процесс смачивания предметных стекол тканевой жидкостью влияет на коэффициент отражения света от этих стекол (коэффициент отражения уменьшается). Поэтому для получения корректных данных требуется проводить измерения через 30 минут после подготовки образца.

Сравнение спектров поглощения образцов скелетных мышечных тканей коровы с различной плотностью мышечных показало, что величина коэффициента поглощения трапециевидной мышцы («жесткое» мясо с высокой плотностью мышечных волокон и малым содержанием жира) на длинах волн  $\lambda \approx 1.45$  мкм и  $1.93$  мкм ( $\mu_a \approx 17$  см<sup>-1</sup> и  $\mu_a \approx 70$  см<sup>-1</sup>) примерно в два раза превышает значения, полученные для длиннейшей мышцы спины («мягкое» мясо) на этих же длинах волн ( $\mu_a \approx 9$  см<sup>-1</sup> и  $\mu_a \approx 34$  см<sup>-1</sup>), что говорит о большем содержании воды в образце, вырезанном из трапециевидной мышцы. Основные линии поглощения в говяжьих и свиных мышечных тканях совпадают. Для образца свиной мышечной ткани (длиннейшая мышца спины) средние значения коэффициента поглощения составляют:  $\mu_a = 16 \pm 5$  см<sup>-1</sup> на длине волны  $\lambda \approx 1.45$  мкм и  $\mu_a = 71 \pm 7$  см<sup>-1</sup> на длине волны  $\lambda \approx 1.93$  мкм. Таким образом, содержание воды в длиннейшей мышце спины свиньи практически такое же, как в трапециевидной мышце коровы.

Для образцов подкожной жировой ткани наблюдается зависимость оптических свойств от места извлечения образцов (расстояние от кожного покрова/шкуры). В образцах, вырезанных ближе к шкуре, содержание воды выше, чем в образцах, вырезанных дальше от шкуры. Во всех образцах хорошо выражены линии поглощения на длинах волн 1.21 мкм, 1.72 мкм, 1.76 мкм, 2.14 мкм, 2.31 мкм и 2.35 мкм, которые соответствуют холестеролу, липидам, коллагену и жирным спиртам. В подкожной жировой ткани, в отличие от остальных исследованных тканей, линии поглощения воды выражены слабо.

Поглощение в твердой мозговой оболочке спинного мозга, также как и поглощение мышечных тканей, определяется поглощением воды. Также вклад в поглощение твердой мозговой оболочки вносят линии поглощения на длинах волн 1.727 мкм и 1.763 мкм, а также 2.31 мкм и 2.35 мкм, которые хорошо проявляются в жировой ткани.

Несмотря на то, что спектральная зависимость рассеяния света в спинном мозге свиньи ближе по характеру к жировым тканям, спектр поглощения спинного мозга свиньи похож на спектр поглощения твердой мозговой оболочки спинного мозга. В этих спектрах наблюдается небольшое отличие по уровню поглощения на длинах волн 1.45 мкм ( $\mu_a = 20 \pm 3 \text{ см}^{-1}$ ) и 1.93 мкм ( $\mu_a = 75 \pm 5 \text{ см}^{-1}$ ).

Также была проведена оценка глубины проникновения двухмикронного лазерного излучения в исследованные биоткани. Для всех тканей, кроме жировой, минимальная глубина проникновения находится на длине волны 1.93 мкм. В диапазоне 2 – 2.2 мкм глубина проникновения для мышечных тканей коровы и свиньи меняется от 260 до 810 мкм и от 130 до 370 мкм, соответственно. Для твердой мозговой оболочки спинного мозга глубина проникновения меняется незначительно и находится в пределах 100 – 180 мкм. В жировой ткани глубина проникновения такого излучения находится в пределах значения  $680 \pm 30$  мкм.

### Глава III

#### Гольмиевые волоконные источники лазерного излучения.

В данной главе описаны схемы исследованных гольмиевых волоконных лазеров, работающих как в непрерывном, так и в импульсном режимах в диапазоне от 2.02 до 2.15 мкм. Продемонстрированы полностью волоконные гольмиевые лазеры, работающие в импульсных режимах за счет самомодуляции добротности с генерацией импульсов, длительностью от 500 нс до 220 нс, а также за счет синхронизации мод с генерацией импульсов, длительностью менее 50 пс. Также, в целях отработки временных параметров и подтверждения возможности получения длинных импульсов, непрерывное излучение лазеров в диапазоне от 2.02 до 2.12 мкм было промодулировано по амплитуде с помощью электрооптического модулятора. Длительность импульсов составила 500 нс, а период следования 1 мкс. Также показана возможность усиления как непрерывного, так и импульсного сигнала, а также продемонстрированы спектры усиления выходного излучения.

#### 3.1 Непрерывный гольмиевый волоконный лазер.

На рис. 42 представлена схема гольмиевого волоконного лазера, работающего в непрерывном режиме на длине волны 2.1 мкм.

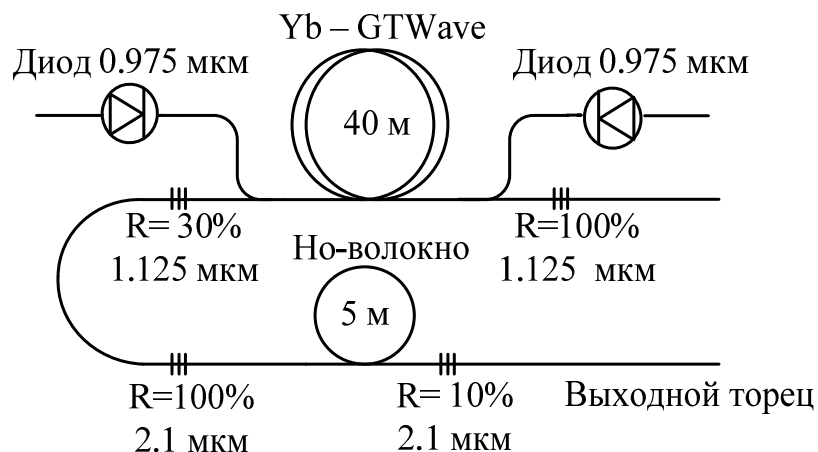


Рис. 42 – Схема гольмиевого волоконного лазера, работающего в непрерывном режиме.

Для накачки лазера использовался иттербиевый волоконный лазер с встречной накачкой, длиной волны генерации 1.125 мкм и максимальной

выходной мощностью 28.9 Вт. Накачка иттербиевого лазера осуществлялась двумя полупроводниковыми лазерными диодами с волоконным выходом, длиной волны излучения 0.975 мкм и выходной мощностью до 26 Вт каждый. В качестве активного волокна использовалось оптическое волокно с многокомпонентной оболочкой (GTWave волокно), легированное ионами иттербия ( $\varnothing$  6/125 мкм) [166]. Такой световод представляет собой структуру, состоящую из активного волоконного световода, находящегося в оптическом контакте с многомодовым световодом на основе плавленого кварца (рис. 43). При этом оба световода такой структуры покрыты общей полимерной оболочкой с показателем преломления ниже показателя преломления плавленого кварца. Поскольку активный и пассивный световоды механически не связаны между собой (кроме как полимерной оболочкой), то при необходимости их можно отделить друг от друга и независимо соединить пассивный световод с источниками излучения накачки, а активный с одномодовыми световодами (брэгговскими зеркалами) для создания лазерного резонатора, а также для ввода и вывода лазерного излучения. Такая конструкция световода позволяет сравнительно просто собрать полностью волоконные схемы лазеров без использования волоконных сумматоров/разветвителей и объемных оптических элементов.

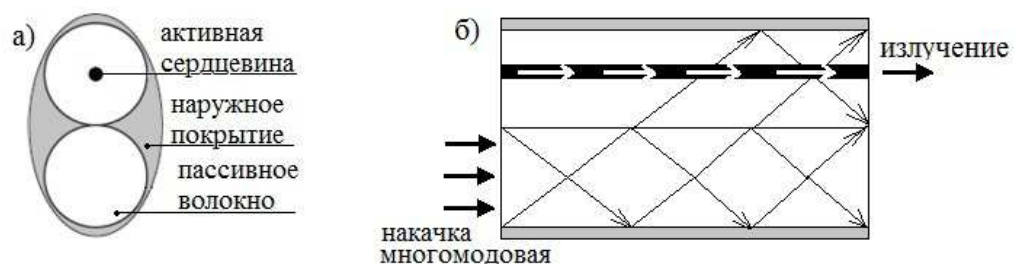


Рис. 43 – а) Поперечное сечение GTWave – световода, б) Схема перехода многомодового излучения накачки в активный световод и преобразование его в одномодовое излучение.

В качестве активной среды гольмиевого лазера использовалось оптическое волокно, легированное ионами гольмия, изготовленное по MCVD-технологии (modified chemical vapor deposition – модифицированное химическое осаждение из газовой фазы) в Пермской научно-производственной приборостроительной

компании. Концентрация активной примеси составила  $5 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ , разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005, длина волны отсечки первой высшей моды 1.8 мкм. Диаметр сердцевины волокна составил 13 мкм. Поглощение данного волокна на длине волны накачки ( $\lambda = 1.125 \text{ мкм}$ ), измеренное методом обрыва, составило около 6.5 дБ/м. Резонатор гольмиевого лазера был образован двумя волоконными брэгговскими решетками (ВБР), входной и выходной, с резонансной длиной волны 2.1 мкм и коэффициентами отражения 1 и 0.1, соответственно. Длина активного волокна в резонаторе составила около 5 метров. Собранный по такой оптической схеме гольмиевый волоконный лазер, работал в непрерывном режиме. Максимальная выходная мощность достигла 8.25 Вт, а эффективность лазера составила 30%. При измерении выходной мощности излучения лазера, непоглощенная часть мощности накачки отсекалась оптическим фильтром с подавлением излучения в спектральном диапазоне до 1.5 мкм более 30 дБ. На рис. 44 представлен спектр излучения гольмиевого волоконного лазера. Соответствующая зависимость выходной мощности от мощности накачки представлена на рис. 45.

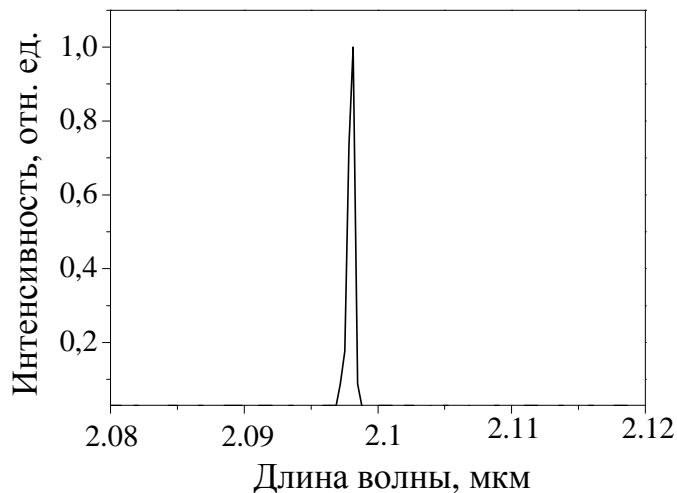


Рис. 44 – Спектр излучения гольмиевого лазера, работающего в непрерывном режиме генерации.

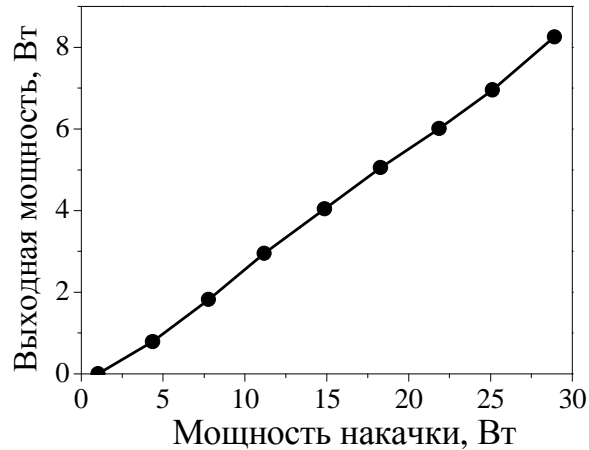


Рис. 45 – Зависимость выходной мощности гольмиевого лазера от мощности накачки.

### 3.2 Импульсные гольмиевые волоконные лазеры.

#### 3.2.1 Гольмиевый волоконный лазер с самомодуляцией добротности.

На рис. 46 показана схема гольмиевого волоконного лазера, работающего в импульсном режиме на длине волны 2.1 мкм. Для накачки лазера использовался иттербиевый волоконный лазер с длиной волны генерации 1.125 мкм и максимальной мощностью 28.9 Вт. Накачка иттербиевого лазера осуществлялась двумя полупроводниковыми лазерными диодами с длиной волны излучения 0.975 мкм и выходной мощностью до 26 Вт каждый. В качестве активного волокна использовалось оптическое волокно с многокомпонентной оболочкой (GTWave волокно), легированное ионами иттербия ( $\varnothing$  6/125 мкм).

В качестве активной среды гольмиевого лазера использовалось оптическое волокно, легированное ионами гольмия, изготовленное по MCVD-технологии в Пермской научно-производственной приборостроительной компании. Концентрация активной примеси составила  $12 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ , разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005, длина волны отсечки первой высшей моды около 2 мкм. Диаметр сердцевины волокна составил 10 мкм. Поглощение данного волокна на длине волны накачки ( $\lambda=1.125 \text{ мкм}$ ), измеренное методом обрыва, составило примерно 15 дБ/м. Резонатор гольмиевого лазера был образован двумя волоконными брэгговскими решетками (ВБР), входной и



выходной, с резонансной длиной волны 2.1 мкм и коэффициентами отражения 1 и 0.1 соответственно. Длина активного волокна в резонаторе составила около 2 метров. Импульсный режим генерации обеспечивался за счет эффекта самомодуляции добротности, вызванной кластеризацией активных ионов гольмия вследствие их высокой концентрации [116]. На рис. 47 представлен спектр излучения гольмиевого волоконного лазера, работающего в режиме модуляции добротности. На рис. 48 приведена зависимость средней выходной мощности гольмиевого волоконного лазера от мощности накачки. Максимальная средняя выходная мощность составила 7.6 Вт. При измерении выходной мощности излучения лазера, непоглощенная часть мощности накачки отсекалась оптическим фильтром с подавлением излучения в спектральном диапазоне до 1.5 мкм более 30 дБ.

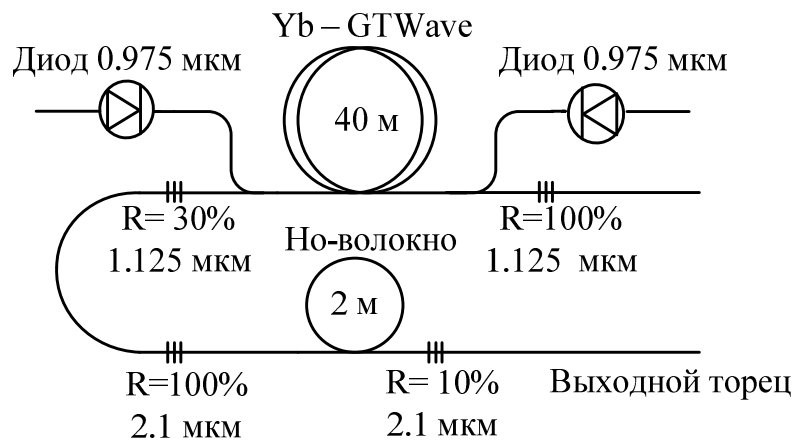


Рис. 46 – Схема гольмиевого волоконного лазера с самомодуляцией добротности.

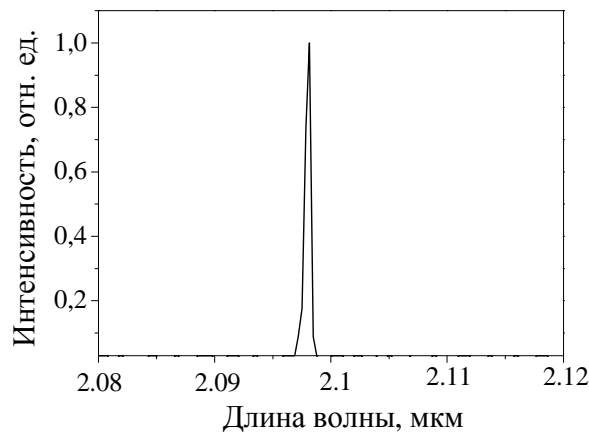


Рис. 47 – Спектр излучения гольмиевого волоконного лазера с самомодуляцией добротности.

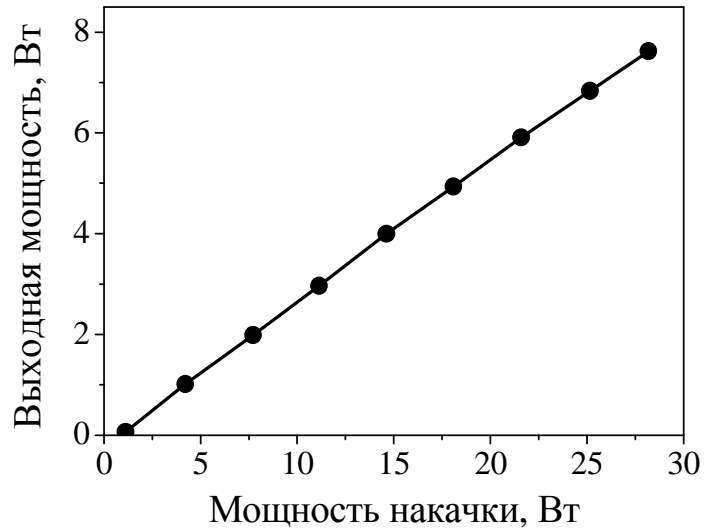


Рис. 48 – Зависимость средней выходной мощности гольмиевого лазера от мощности накачки.

Осциллограмма последовательности импульсов представлена на рис. 49. Частота следования импульсов существенно зависела от мощности накачки, что иллюстрируется на рис. 50. Длительность импульсов вблизи порога генерации составила около 500 нс, а при увеличении мощности накачки уменьшалась до 220 нс (рис. 50).

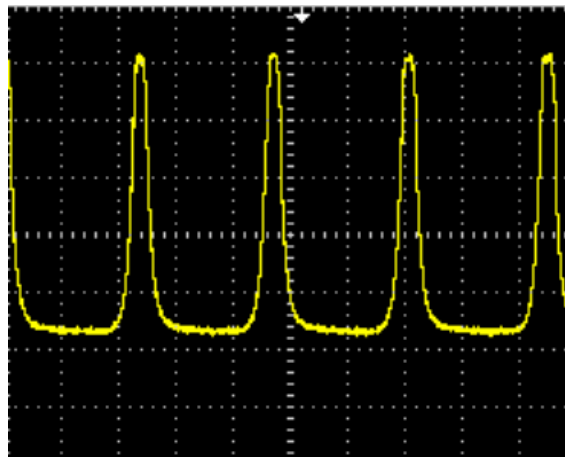


Рис. 49 – Осциллограмма последовательности импульсов. Большое деление шкалы соответствует 1 мкс.

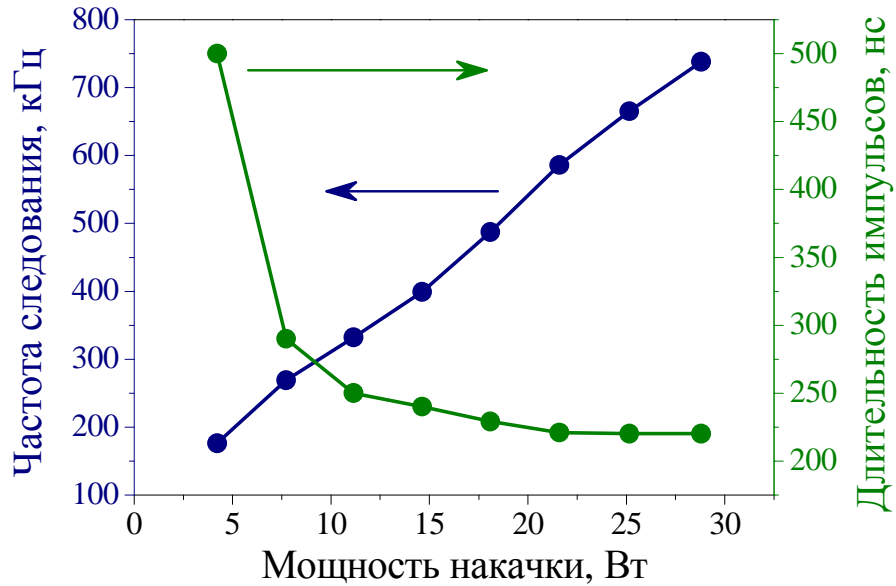


Рис. 50 – Зависимость частоты следования импульсов и длительности импульсов от мощности накачки.

Максимальное значение пиковой мощности составило 46.7 Вт. На рис. 51 показана зависимость пиковой мощности от мощности накачки.

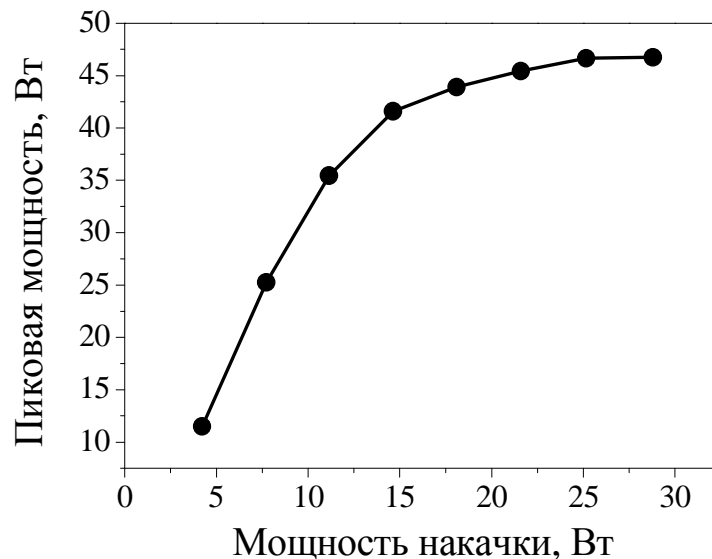


Рис. 51 – Зависимость пиковой мощности гольмиевого лазера от мощности накачки.

Исходя из полученных данных, были посчитаны значения энергии в импульсе. С увеличением мощности накачки энергия в импульсе увеличивалась от 5.7 мкДж до 10.3 мкДж при максимальной мощности накачки.

### 3.2.2 Гольмиевый волоконный лазер с синхронизацией мод.

Как уже было отмечено, в волоконных лазерах для генерации УКИ в основном применяют пассивную синхронизацию мод. В данном случае для реализации режима пассивной синхронизации мод в гольмиевом волоконном лазере использовался эффект нелинейного вращения плоскости поляризации (НВП), который основан на нелинейном оптическом эффекте Керра в волокнах.

Оптическая схема лазера представлена на рис. 52. В качестве источника накачки использовался иттербиевый волоконный лазер, работающий на длине волны 1.125 мкм. Диодная накачка иттербиевого лазера позволяла получать непрерывное излучение мощностью от 1 до 10 Вт. Излучение лазера накачки поступало в кольцевой резонатор гольмиевого лазера через волоконный мультиплексор, работающий в диапазоне 1.125/2.1 мкм. Резонатор лазера, длина которого варьировалась от 24 метров до 26 метров, был образован активным волокном, легированным ионами гольмия и одномодовым волокном Corning SM-332. Длина гольмиевого волокна варьировалась от 4.5 метров до 6.3 метров. Длина пассивного одномодового волокна с учетом волокон всех оптических компонентов, составила примерно 20 метров.

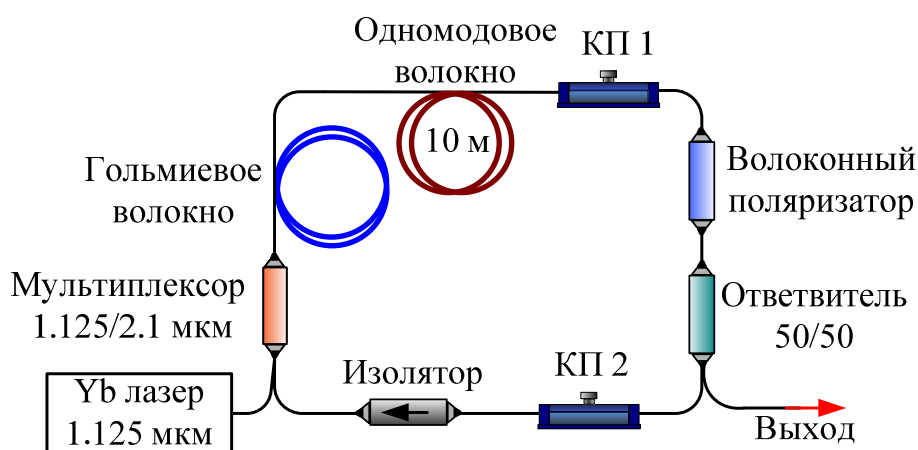


Рис. 52 – Схема гольмиевого волоконного лазера, работающего в режиме синхронизации мод.

Активное волокно было изготовлено по MCVD – технологии и имело разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005; диаметр сердцевины 13 мкм, и длину волны отсечки первой высшей моды 1.8 мкм.

Концентрация активной примеси составила  $5 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ , а поглощение гольмиевого волокна на длине волны накачки (1.125 мкм), измеренное методом обрыва, составило примерно 6.2 дБ/м.

В двухмикронном спектральном диапазоне кварцевые волокна обладают аномальной дисперсией групповых скоростей (ДГС или  $\beta_2$ ), которая отвечает за характер распространения импульсов. ДГС одномодового волокна SM-332 на длинах волн 2.05 – 2.08 мкм варьируется в диапазоне от  $-0.102$  до  $-0.105 \text{ пс}^2/\text{м}$ . Дисперсия гольмиевого волокна также аномальна. Таким образом, внутрирезонаторная дисперсия лазера была отрицательной. При распространении импульсов в среде с аномальной ДГС наблюдается солитонный режим работы лазера.

Для реализации режима синхронизации мод за счет НВПП в резонатор были введены волоконный поляризатор и два контроллера поляризации, с помощью которых осуществлялась подстройка нужного режима работы. Для выделения одного направления распространения генерируемого излучения использовался волоконный изолятор, работающий в области 2 мкм; потери излучения в прямом направлении составляли 0.6 дБ, а в обратном – более 30 дБ. Для вывода излучения из резонатора лазера использовался волоконный ответвитель 50/50.

При исследовании характеристик лазера было использовано следующее оборудование: оптический анализатор спектра (Avesta ASP-IR-2.6), 60 МГц фотодиод, осциллограф Tektronix TDS 2022C (200 МГц), а также сканирующий автокоррелятор (Avesta AA-20DD).

Были проведены эксперименты по определению зависимости спектральных характеристик лазерного излучения от длины активного волокна в резонаторе лазера. Длина гольмиевого волокна варьировалась от 4.5 м до 6.3 м. На рис. 53 представлены спектры выходного излучения с разными длинами гольмиевого волокна в резонаторе лазера, а именно 4.5 м и 6.3 м. Оба спектра имеют типичную форму с боковыми пиками Келли, характерными для солитонного режима работы лазера, которые образуются за счет спектральной

интерференции между солитонной и дисперсионной волной [167]. При длине активного волокна в резонаторе, равной 4.5 м, центральная длина волны излучения составила 2.065 мкм, а ширина спектра на полувысоте 2.6 нм (рис. 53 (а)). Выходная мощность лазера составила 4.5 мВт, а частота следования импульсов 7.5 МГц, что соответствовало времени обхода резонатора. Рис. 54 демонстрирует типичную осциллограмму последовательности импульсов на выходе лазера. При увеличении длины активного волокна до 6.3 м получено незначительное увеличение периода следования. Спектр при этом сдвигается в длинноволновую область на 15 нм. В результате центральная длина волны составила 2.08 мкм, а ширина спектра на полувысоте 2.5 нм (рис. 53 (б)). Выходная мощность излучения была равна 2 мВт. Смещение в длинноволновую область и уменьшение средней выходной мощности объясняется перепоглощением в гольмиевом волокне на длине волны излучения. При измерении выходной мощности излучения лазера, непоглощенная часть мощности накачки отсекалась оптическим фильтром с подавлением излучения в спектральном диапазоне до 1.5 мкм более 30 дБ.

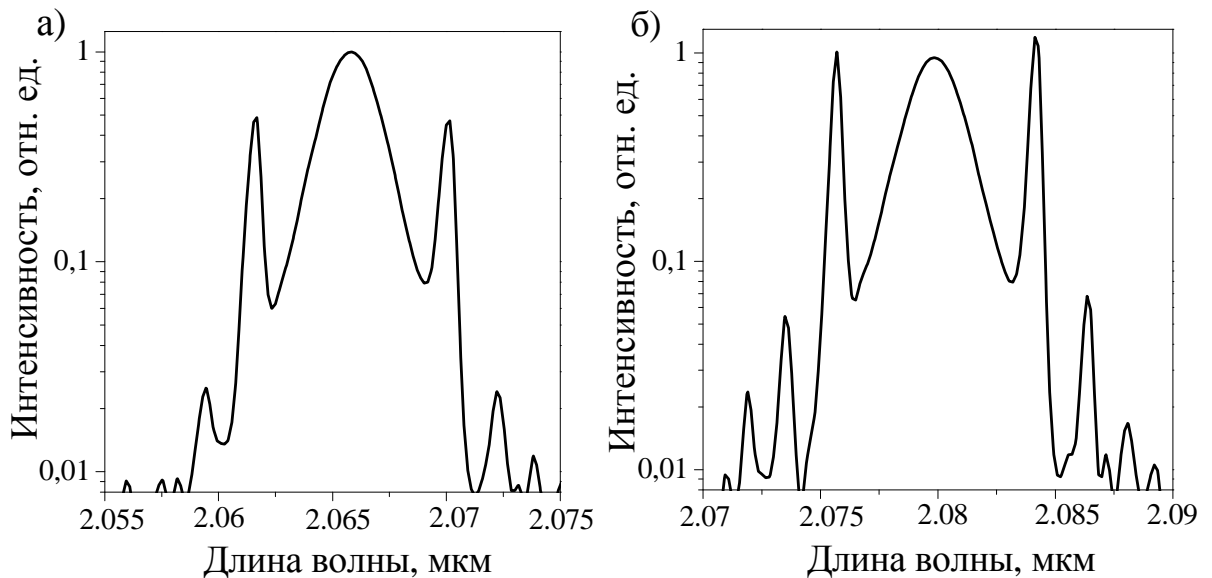


Рис. 53 – Спектр излучения гольмиевого волоконного лазера с длиной активного волокна в резонаторе а) 4.5 м, б) 6.3 м.

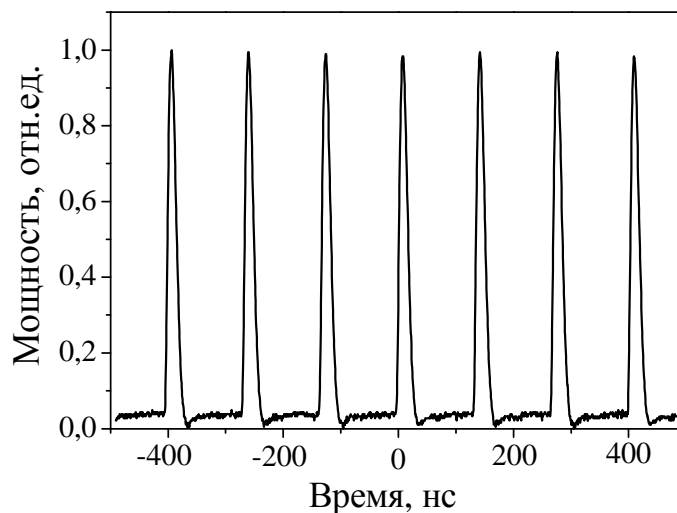


Рис. 54 – Осциллограмма последовательности импульсов.

В случае спектрально-ограниченных импульсов, можно оценить минимально возможную длительность импульсов для данного лазера по формуле, связанной с шириной спектра излучения на полувысоте:

$$\tau = \frac{K}{\Delta\nu}, \quad (7)$$

где  $\Delta\nu = c\Delta\lambda/\lambda_c^2$ ,  $\lambda_c$  – центральная длина волны,  $c$  – скорость света,  $K$  – коэффициент зависящий от формы генерируемых импульсов. Предполагая, что в случае солитонного режима работы лазера, форма импульсов представляет собой гиперболический секанс, получим значение  $K = 0.315$  [95]. Тогда минимально возможная длительность импульсов в случае, когда длина активного волокна в резонаторе лазера равна 6.3 м и центральная длина волны генерации 2.08 мкм, составит  $\tau \approx 1.81$  пс. Однако, если измерить длительность импульса одним из стандартных методов измерения, например, с помощью автокоррелятора, то обратными вычислениями можно оценить является ли наш импульс спектрально-ограниченным, либо chirпированным (частотно-модулированным). На рис. 55 представлена автокорреляционная функция импульсного излучения на длине волны генерации 2.08 мкм, измеренная с помощью автокоррелятора. Измеренная длительность импульса составила 1.83 пс. Поскольку измеренное значение длительности импульсов практически точно совпадает с расчетным значением, то

можно сделать вывод о том, что генерируемые импульсы являются спектрально-ограниченными. Значения энергии в импульсе и пиковой мощности составили 0.26 нДж и 148 Вт, соответственно.

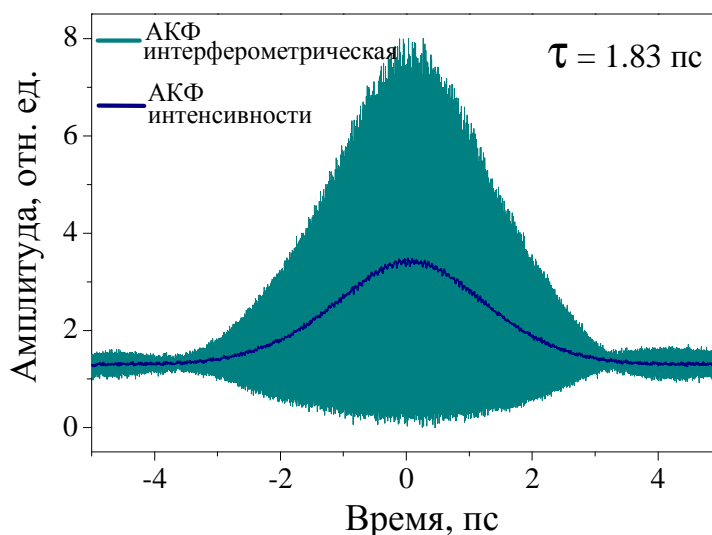


Рис. 55 – Автокорреляционная функция импульса.

Поскольку оба типа волокон, используемых для создания резонатора, обладали аномальной дисперсией, то и «чистая» дисперсия резонатора ( $\beta_2 L$ ) должна быть аномальной. По полученным спектрам излучения, характерным для солитонного режима работы лазера, и по пикам Келли, отстоящим от центральной длины волны  $\lambda_c$  на величину  $\Delta\lambda_N$ , следуя работе [ 168 ], можно оценить внутрирезонаторную дисперсию лазера по формуле (8):

$$\beta_2 L = -\frac{N\lambda_c^2}{\pi c^2} \left[ \left( \frac{\Delta\lambda_N}{\lambda_c} \right)^2 + \frac{(\ln(1+\sqrt{2}))^2}{\pi^2} \left( \frac{\lambda_c}{c\Delta\tau} \right)^2 \right]^{-1}, \quad (8)$$

где  $N$  – порядок пика Келли. Таким образом, для лазера, генерирующего импульсное излучение на длине волны 2.08 мкм, с длиной резонатора, равной примерно 26 метров, расчетная «чистая» дисперсия резонатора составила  $-2.9 \text{ пс}^2$ . Зная общую внутрирезонаторную дисперсию и дисперсию одномодового волокна, а также длину используемых оптических волокон, можно оценить значение дисперсии гольмиевого волокна. Учитывая, что длина одномодового и гольмиевого волокон в резонаторе лазера составила примерно 20 метров и 6.3



метра, соответственно, а дисперсия одномодового волокна на длине волны 2.08 мкм равна  $-0.105 \text{ пс}^2/\text{м}$ , то расчетное значение дисперсии гольмиевого волокна составляет примерно  $-0.126 \text{ пс}^2/\text{м}$ .

Также следует отметить, что при незначительном увеличении мощности накачки лазера наблюдалось удвоение частоты следования импульсов с 7.5 до 15 МГц (рис. 56). Таким образом, можно сказать, что на гольмиевом волоконном лазере получена гармоническая синхронизация мод, подобная реализованной в работах [169, 170, 171].

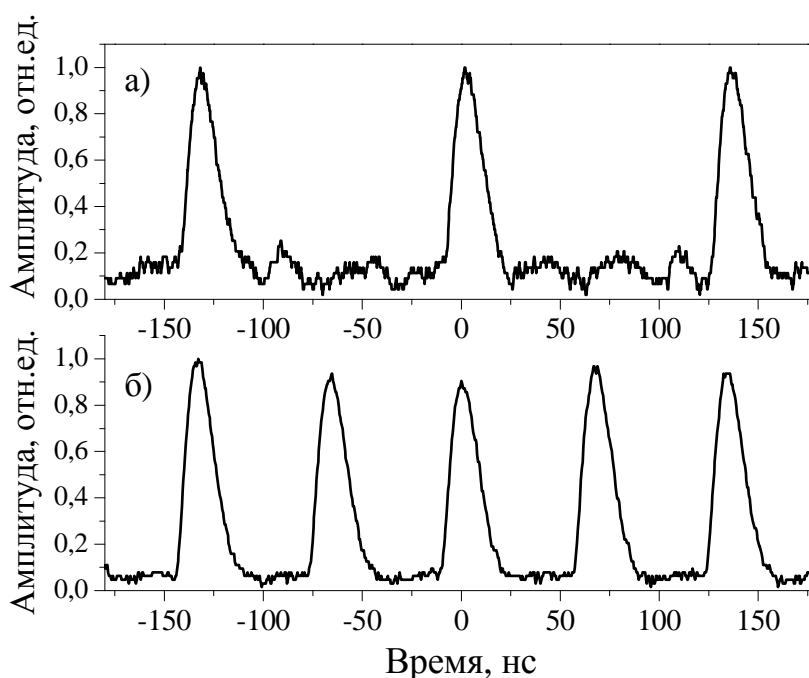


Рис. 56 – Осциллограммы последовательностей импульсов с частотой следования (а) 7.5 МГц, (б) 15 МГц.

Сократить длительность импульса можно путем уменьшения величины дисперсии резонатора, а также путем уменьшения длин одномодового и активного волокон или с помощью добавления в резонатор волокна, обладающего нормальной дисперсией в двухмикронной области (высоконелинейное волокно). Стоит отметить, что при работе с импульсными лазерами, работающими в режиме синхронизации мод на основе НВП, наблюдаются некоторые сложности с самозапуском лазера. Для решения этой проблемы в резонатор лазера добавляют относительно медленный насыщающийся поглотитель [172], получая таким

образом гибридную синхронизацию мод. Медленный насыщающийся поглотитель (время отклика 300 – 700 фс), имеющий низкий порог насыщения, инициирует синхронизацию мод. Быстрый поглотитель, такой как НВПИ или эффект Керра («искусственный» насыщающийся поглотитель), обладающий малым временем отклика  $\approx 10$  фс, обеспечивает эффективное формирование импульсов. Такая задача, а именно сборка схемы гольмиевого волоконного лазера с гибридной синхронизацией мод, является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, была показана принципиальная возможность создания полностью волоконного лазера двухмикронного диапазона, работающего в режиме синхронизации мод с генерацией ультракоротких импульсов, длительностью менее 50 пс.

### **3.3 Гольмиевые волоконные усилители.**

#### ***3.3.1 Усиление в 2-мкм спектральном диапазоне.***

В данном исследовании были изучены спектры усиления слабого сигнала в спектральном диапазоне 2.02 – 2.12 мкм с целью оптимизации длины волокна в усилителе для получения максимального коэффициента усиления. Таким образом, было определено предельное усиление для каждой длины волны в выбранном спектральном диапазоне. Эти данные могут быть полезными для источников, работающих на фиксированной длине волны.

Экспериментальная установка представлена на рис. 57. В качестве задающего сигнала для усилителей были использованы гольмиевые волоконные лазеры, работающие в непрерывном режиме и излучающие в диапазоне 2.02 – 2.12 мкм. То есть для проведения экспериментов по усилению в указанном спектральном диапазоне, были собраны и оптимизированы гольмиевые волоконные лазеры на следующих длинах волн: 2.02 мкм, 2.05 мкм, 2.07 мкм, 2.1 мкм, 2.12 мкм. Накачка гольмиевых лазеров осуществлялась иттербиевым волоконным лазером на длине волны 1.125 мкм. Резонатор гольмиевых лазеров образовывали волоконные брэгговские решетки (ВБР), с резонансными длинами волн 2.02 мкм, 2.05 мкм, 2.07 мкм, 2.1 мкм, 2.12 мкм. Метровый отрезок волокна, легированного ионами самария был использован в схеме для поглощения

остаточного излучения накачки от иттербиевого лазера. Гольмиевое волокно было изготовлено по MCVD – технологии и имело разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005; диаметр сердцевины 13 мкм, и длину волны отсечки первой высшей моды 1.8 мкм. Концентрация активной примеси составила  $5 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ , а поглощение гольмиевого волокна на длине волны накачки (1.125 мкм), измеренное методом обрыва, составило примерно 6.2 дБ/м. Такое же волокно было использовано в качестве активной среды в усилителях.

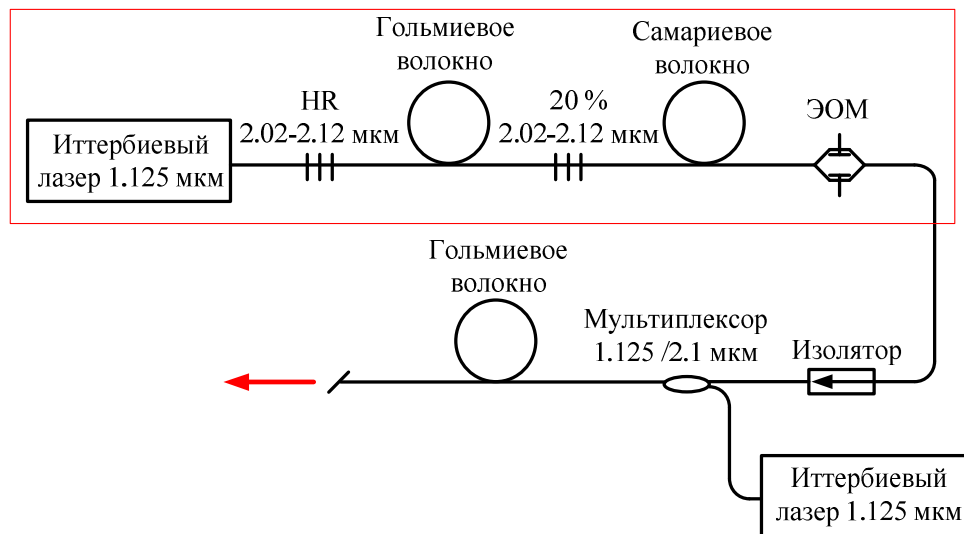


Рис. 57 – Схема гольмиевого волоконного усилителя.

Непрерывное выходное излучение гольмиевых лазеров было промодулировано по амплитуде с помощью электрооптического модулятора, изготовленного Пермской научно-производственной приборостроительной компанией. Длительность импульсов составила 500 нс, а период следования 1 мкс. Мультиплексор, работающий в диапазоне 1.125/2.1 мкм, объединял излучение иттербиевого лазера, который служил накачкой для активной среды усилителей, и импульсное излучение задающих источников. Для подавления обратной связи в усилителе, перед мультиплексором был помещен изолятор с изоляцией 21 дБ и потерями излучения в прямом направлении в пределах 0.6 дБ. Чтобы предотвратить возможное самовозбуждение усилителя, на выходе усилителя был приварен оптический коннектор FC/APC с углом полировки  $8^\circ$ .

Средняя мощность задающих источников была понижена до 240 мкВт для формирования слабого сигнала. Сигнал называют слабым, если он не вызывает какого-либо насыщения усиления. В режиме непрерывного излучения это означает, что на всем протяжении усиливающей среды мощность сигнала значительно ниже мощности насыщения [173]. Для того, чтобы показать, что сигнал действительно слабый, для каждого сигнала на определенной длине волны была посчитана мощность насыщения по следующей формуле [174]:

$$P_{sat} = \frac{h \cdot c \cdot \pi \cdot \omega_s^2}{\lambda_s \cdot \tau_2 \cdot (\sigma_{12} + \sigma_{21})}, \quad (9)$$

где  $h$  – постоянная Планка ( $6.626 \cdot 10^{-34}$  Дж×с),  $c$  – скорость света ( $3 \cdot 10^8$  м/с),  $\omega_s$  – модовый размер излучения сигнала ( $\approx 10$  мкм),  $\lambda_s$  – длина волны сигнала (2.02 мкм, 2.05 мкм, 2.07 мкм, 2.1 мкм, 2.12 мкм),  $\tau_2$  – время жизни верхнего уровня гольмия ( $\approx 0.5$  мс),  $\sigma_{12}$  – сечение поглощения ионов гольмия на длине волны сигнала,  $\sigma_{21}$  – сечение люминесценции ионов гольмия на длине волны сигнала. В Таблице 5 представлены полученные значения мощности насыщения для сигналов на определенных длинах волн:

Таблица 5. Рассчитанные значения мощности насыщения для сигналов на определенных длинах волн для световода с диаметром активированной сердцевинны 13 мкм.

Длина волны, мкм	2.02	2.05	2.07	2.1	2.12
Мощность насыщения, мВт	18.5	30	35	51	71

Коэффициент усиления рассчитывался для различных длин активных волокон в усилителях для указанных длин волн излучения как отношение выходной мощности к мощности сигнала по следующей формуле:

$$G = 10 \log \left( \frac{P_{out}}{P_{in}} \right), \quad (10)$$

При измерении выходной мощности излучения, непоглощенная часть мощности накачки отсекалась оптическим фильтром с подавлением излучения в спектральном диапазоне до 1.5 мкм более 30 дБ. Исходя из полученных значений

коэффициента усиления, выбиралась оптимальная длина гольмиевого волокна в усилителе для каждой длины волны сигнала. На рис. 58 приведены зависимости коэффициента усиления от длины гольмиевого волокна в усилителях для сигналов на длинах волн 2.12 мкм и 2.10 мкм.

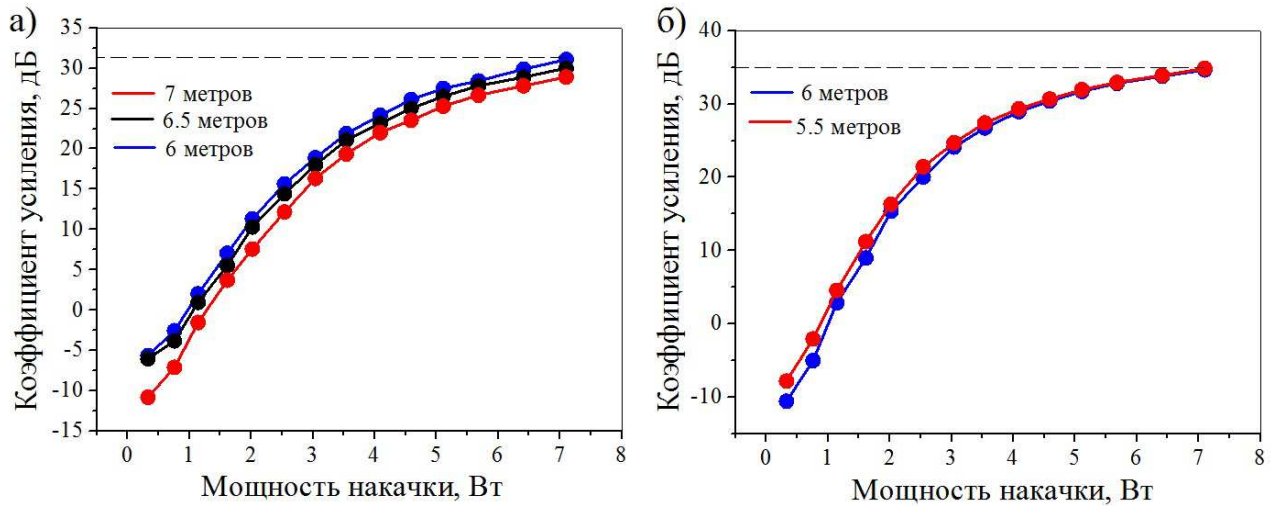


Рис. 58 – Зависимость коэффициента усиления от длины гольмиевого волокна в усилителе для сигнала на длине волны а) 2.12 мкм, б) 2.10 мкм.

В результате экспериментов было получено, что оптимальная длина гольмиевого волокна в усилителях, уменьшалась примерно с 6 м для сигнала на длине волны 2.12 мкм до 4.6 м для сигнала на длине волны 2.02 мкм. В Таблице 6 представлены полученные оптимальные длины гольмиевого волокна для усилителей на указанных длинах волн:

Таблица 6. Оптимальные длины гольмиевого волокна в усилителе для сигналов на определенных длинах волн.

Длина волны, мкм	2.02	2.05	2.07	2.1	2.12
Длина волокна, м	4.6	4.8	5	5.5	6

На рис. 59 показаны графики зависимостей выходной мощности излучения усилителя от мощности накачки для трех длин волн сигнала: 2.05, 2.1 и 2.12 мкм. По представленным графикам и данным из Таблицы 5 можно сказать, что мощность сигнала в процессе распространения по усилителю с определенного

момента превышает мощность насыщения усиления, что, в свою очередь, приводит к изменению динамики коэффициента усиления.

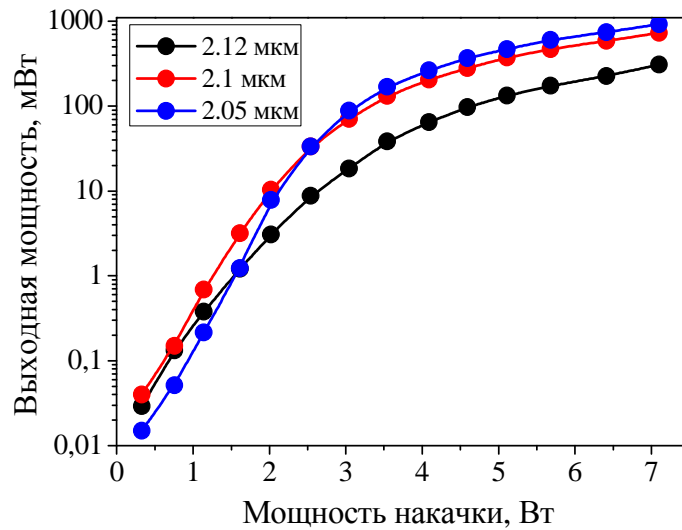


Рис. 59 – Зависимость выходной мощности усилителя от мощности накачки для разных длин волн.

Для всех сигналов обнаружено усиленное спонтанное излучение и была измерена его амплитуда. Уровень усиленного спонтанного излучения контролировался с помощью спектроанализатора Avesta ASP-IR-2.6. Соответствующие спектры, измеренные с разрешением 1 нм, показаны на рис. 60. Разница по уровню спектральной плотности мощности для усиленного спонтанного излучения и сигналов составляет более 30 дБ.

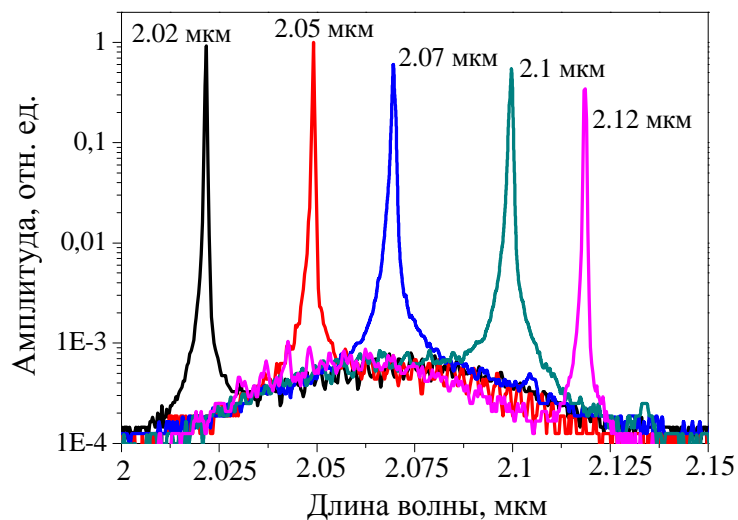


Рис. 60 – Спектры усиленных сигналов на разных длинах волн.

Максимальное значение коэффициента усиления 35.8 дБ было получено на длине волны 2.05 мкм. Спектральная зависимость коэффициента усиления представлена на рис. 61. Следует отметить, что в отличие от результатов, представленных для лазеров, значительного снижения усиления в коротковолновой части спектра не наблюдалось. Это можно объяснить влиянием поглощения ионов гольмия в коротковолновой части спектра усиления на генерационные характеристики (см. рис. 62 [175]). Дополнительным фактором может служить относительно низкая концентрация гольмия и, следовательно, небольшая степень кластеризации [176]. Резкое падение усиления на длине волны 2.12 мкм вызвано соответствующим уменьшением сечения люминесценции.

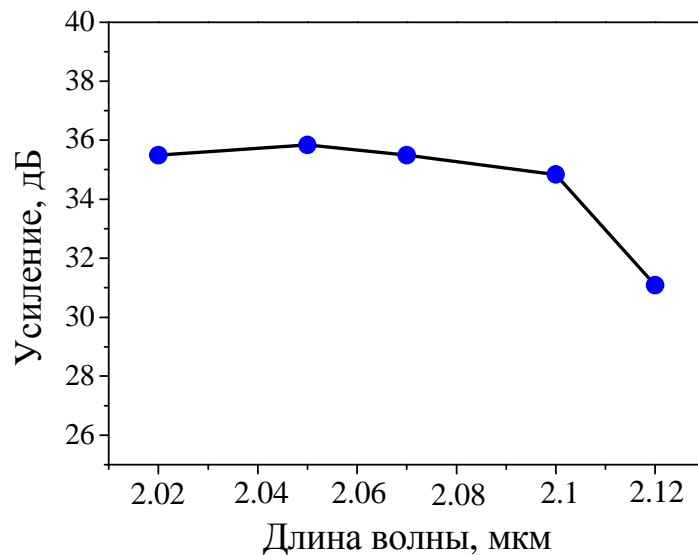


Рис. 61 – Спектральная зависимость коэффициента усиления.



Рис. 62 – Сечение люминесценции и поглощения гольмиевого волокна.

На основе вышеописанной схемы было получено усиление в еще более длинноволновой области, а именно на длине волны 2.144 мкм. Отличие данного эксперимента заключалось в том, что непрерывный сигнал гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.144 мкм не модулировался, то есть электрооптический модулятор в схеме экспериментальной установки отсутствовал. Еще одним отличием являлось то, что в качестве активной среды усилителя использовалось гольмиевое волокно с большей концентрацией активных ионов. Концентрация активной примеси составила  $12 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ , разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005, длина волны отсечки первой высшей моды около 2 мкм. Диаметр сердцевины волокна составил 10 мкм. Поглощение данного волокна на длине волны накачки ( $\lambda=1.125$  мкм), измеренное методом обрыва, составило примерно 15 дБ/м. Таким образом, в гольмиевый волоконный усилитель входил непрерывный сигнал мощностью 3 мВт. Для этого сигнала на длине волны 2.144 мкм также была рассчитана мощность насыщения по вышеуказанной формуле (9) и ее значение составило 166 мВт. В данном эксперименте была проведена оптимизация длины активного волокна в усилителе, и оптимальная длина гольмиевого волокна составила 6 метров. На рис. 63 представлена зависимость выходной мощности усиленного излучения от мощности накачки иттербиевого лазера в логарифмическом масштабе. Максимальная мощность после усиления составила 212 мВт, что немногим превышает рассчитанную мощность насыщения усиления.



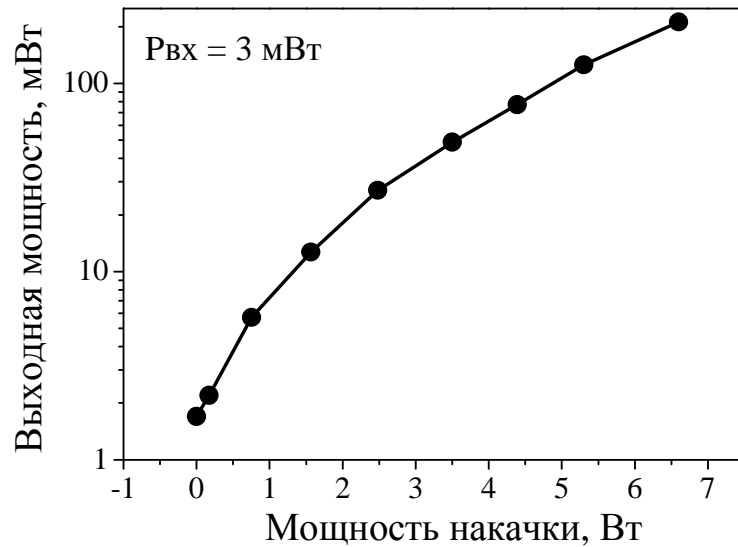


Рис. 63 – Зависимость выходной мощности усилителя от мощности накачки  $Y_b$  лазером.

Для данной длины волны также наблюдается усиленное спонтанное излучение. Усиленное спонтанное излучение и сигнал имеют разницу по уровню спектральной плотности мощности, равную 22 дБ (рис. 64).

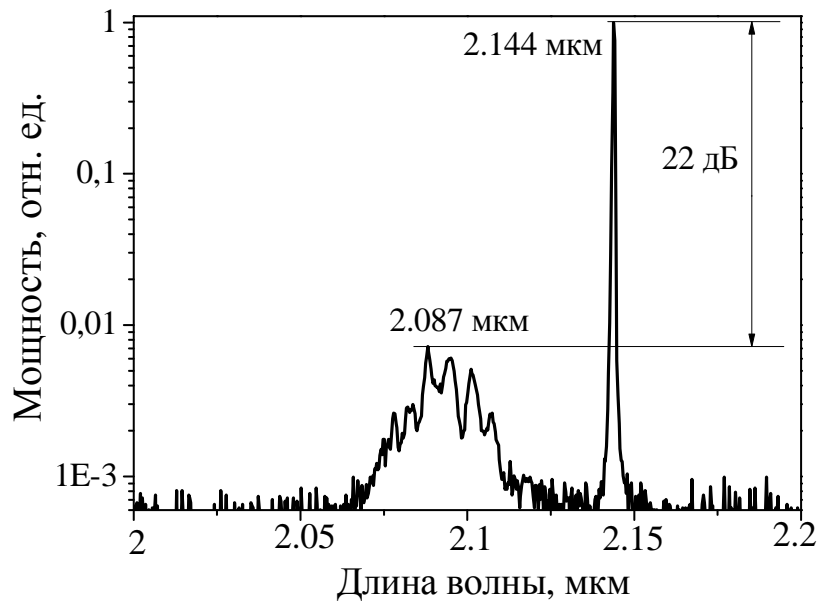


Рис. 64 – Выходной спектр усиленного сигнала на длине волны 2.144 мкм.

Максимально зафиксированное значение коэффициента усиления составило 18.4 дБ. На рис. 65 представлена зависимость коэффициента усиления от мощности накачки иттербиевого лазера.

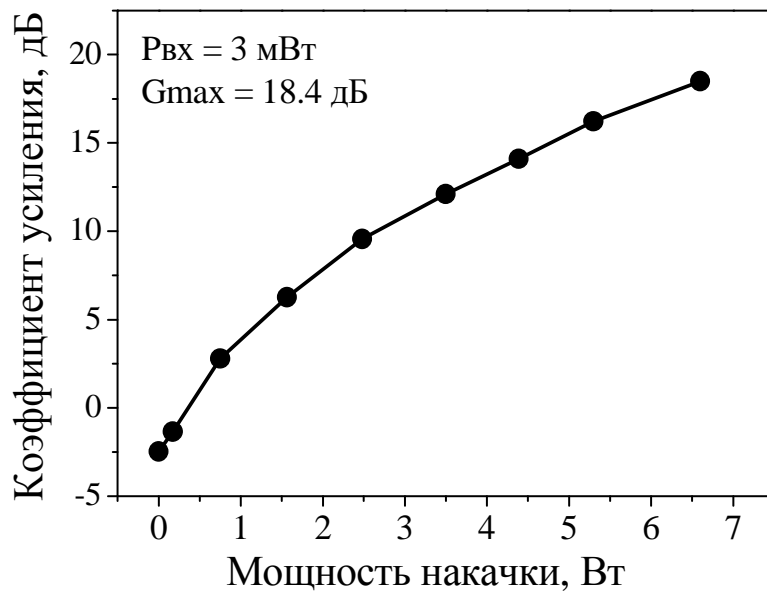


Рис. 65 – Зависимость коэффициента усиления от мощности накачки.

Таким образом, было получено усиление слабого сигнала в диапазоне длин волн 2.02 – 2.144 мкм (рис. 66).

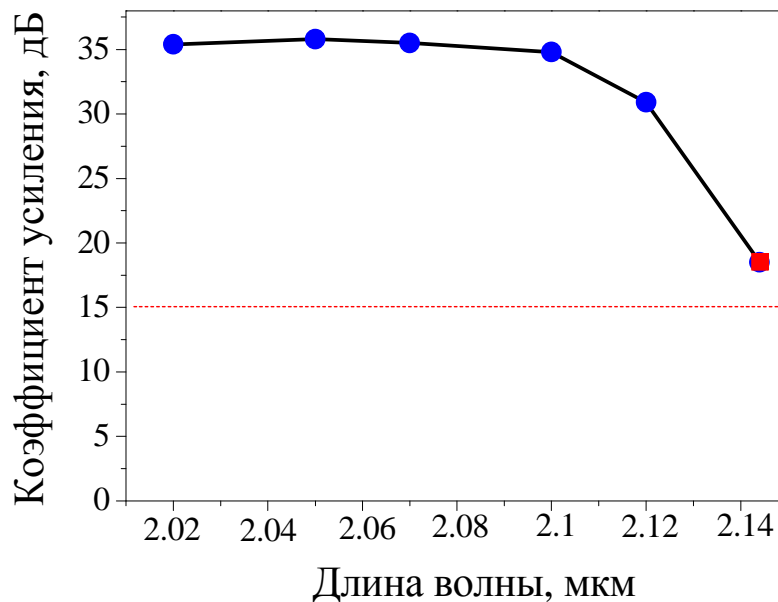


Рис. 66 – Спектральная зависимость коэффициента усиления.

Для каждой длины волны проводилась оптимизация активного волокна. Максимальный коэффициент усиления 35.8 дБ достигнут на длине волны 2.05 мкм. В целом, во всем диапазоне достигнуто усиление более 15 дБ.

### 3.3.2 Усиление ультракоротких импульсов.

Как правило, источники ультракороткого импульсного излучения (УКИ) обладают небольшой энергией, порядка нДж. Для некоторых технологических применений такого уровня энергии недостаточно, поэтому возникает вопрос усиления УКИ. С середины 80-х годов активно используется методика усиления УКИ, основанная на предварительном временном растяжении усиливаемых импульсов, названная усилением чирпированных импульсов (Chirped pulse amplification, CPA, рис. 67) [177]. Исходный фемтосекундный импульс с высокой пиковой мощностью растягивается во времени до нескольких сотен пикосекунд путем прохождения через стретчер, имеющий сильную нормальную дисперсию. За счет большей длительности импульса понижается интенсивность, и лазерный импульс можно усиливать при гораздо меньших поперечных размерах лазерного пучка и, соответственно, всех оптических элементов. После усиления лазерный импульс расширяется в поперечном сечении и проходит через компрессор, который за счет сильной аномальной дисперсии сжимает импульс до исходной длительности [178].

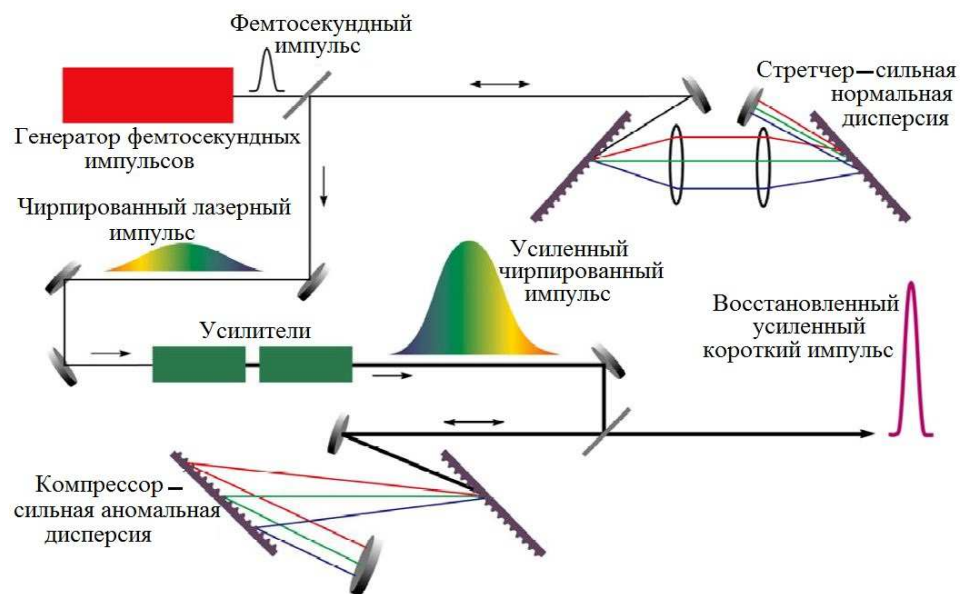


Рис. 67 – Схема усиления чирпированных импульсов.

Использование техники усиления чирпированных импульсов позволяет существенно увеличить энергию импульсного излучения, однако необходимость использования объемных элементов снижает стабильность и компактность таких

лазеров по сравнению с полностью волоконными системами. Усиление УКИ в волоконных световодах может позволить сократить длительность импульса и увеличить его энергию без помощи объемных стретчеров и компрессоров [179].

На рис. 68 представлена схема экспериментальной установки задающего генератора и гольмиевого волоконного усилителя УКИ. Задающий генератор представляет собой вышеописанный гольмиевый волоконный лазер, работающий в режиме синхронизации мод с генерацией ультракоротких импульсов, длительностью 1.8 пс и центральной длиной волны излучения 2.065 мкм. Для проведения экспериментов с измерением усиления средняя мощность излучения задающего генератора была понижена до 0.073 мВт. Для подавления генерации в объеме усилителя перед мультиплексором 1.125/2.1 мкм, объединяющим излучение иттербиевой накачки и импульсный сигнал, был установлен волоконный изолятор с коэффициентом изоляции 30 дБ и потерями на прямое прохождение не превышающими 0.6 дБ.

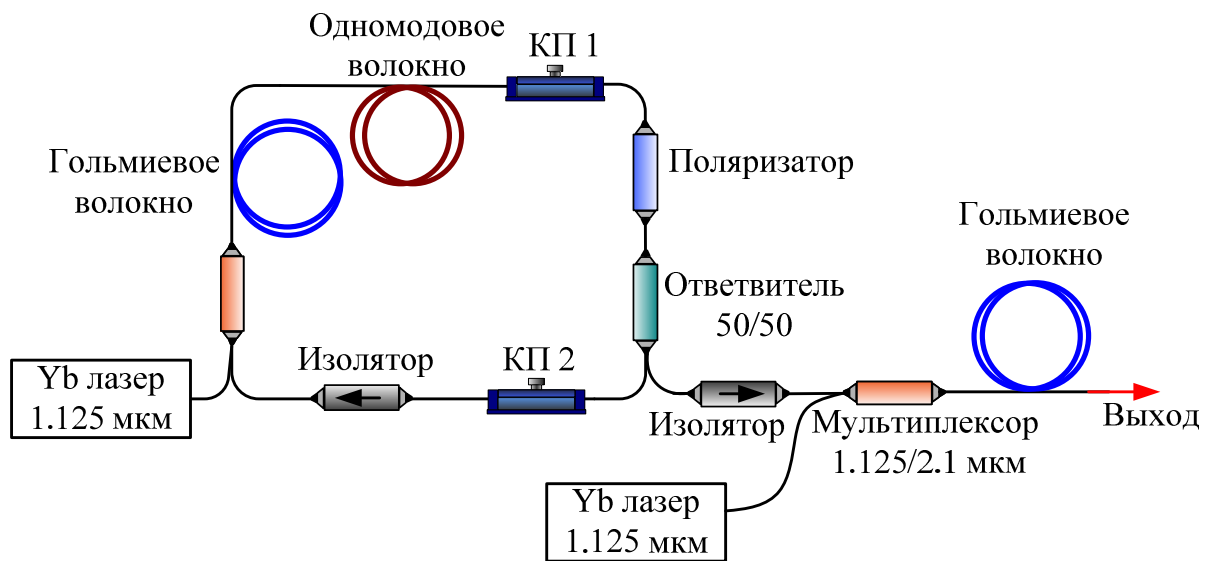


Рис. 68 – Схема экспериментальной установки задающего генератора и гольмиевого волоконного усилителя.

Волоконный усилитель был реализован на том же активном волокне, что и резонатор задающего импульсного лазера. Гольмиевое волокно имело разность показателей преломления сердцевины и оболочки 0.005; диаметр сердцевины 13 мкм, и длину волны отсечки первой высшей моды 1.8 мкм. Концентрация

активной примеси составила  $5 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$ . Длина гольмиевого волокна в усилителе составила 3.5 метра. Такая длина волокна в усилителе была выбрана в целях уменьшения вероятности проявления нежелательных нелинейных эффектов. Накачка активного волокна усилителя осуществлялась непрерывным излучением иттербиевого волоконного лазера на длине волны 1.125 мкм.

Максимальное значение средней мощности усиленного сигнала достигало 45 мВт при исходной мощности сигнала 0.073 мВт. Значение энергии для сигнала с максимальной мощностью усиления составило 6 нДж. На рис. 69 представлен график зависимости выходной мощности от мощности накачки иттербиевого лазера.

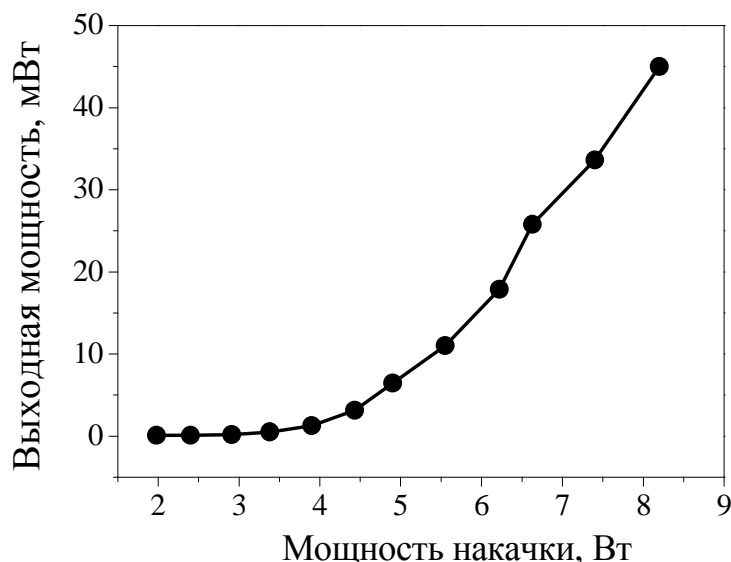


Рис. 69 – Графики зависимости выходной мощности и коэффициента усиления от мощности накачки иттербиевого лазера.

Стоит отметить, что в процессе усиления при достижении значения средней мощности усиленного сигнала 12.5 мВт и более наблюдалась спектральная деформация усиленного излучения. При максимальных значениях мощности усиленного сигнала форма спектров заметно деформируется в связи с совместным действием отрицательной дисперсии групповых скоростей и нелинейных эффектов (фазовая самомодуляция, рамановский самосдвиг солитона) [180, 181]. Для демонстрации динамики спектральной деформации, на

рис. 70 представлен ряд спектров усиленного сигнала при различных значениях мощности.

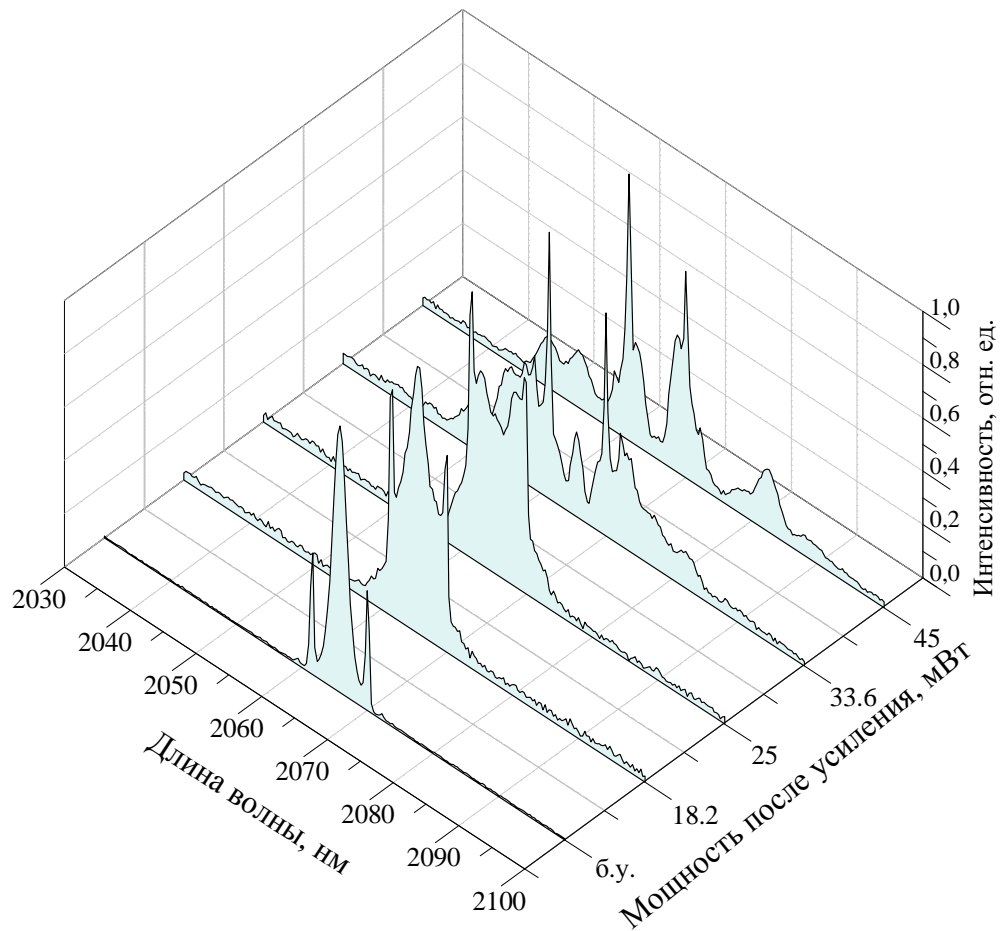


Рис. 70 – Спектры выходного усиленного сигнала при различных значениях коэффициента усиления.

По полученной спектральной деформации и уширению спектра можно сделать вывод о том, что данная система – задающий генератор и усилитель, может быть в дальнейшем применима для создания источников суперконтинуума.

### 3.4 Выводы к Главе III.

Таким образом, в данной главе были исследованы волоконные источники излучения (лазеры и усилители) двухмикронного диапазона. Показано, что концентрация ионов гольмия в кварцевом волокне влияет на реализацию различных режимов генерации. Продемонстрирована возможность создания эффективных лазеров, работающих как в непрерывном режиме в диапазоне длин волн 2.02 – 2.144 мкм и максимальной выходной мощностью до 8 Вт, так и в режиме самомодуляции добротности с генерацией импульсов, длительностью от 220 нс до 500 нс, на длине волны 2.1 мкм и максимальной пиковой мощностью до 45 Вт, за счет использования гольмиевых волокон с различной концентрацией активных ионов. Показана возможность создания полностью волоконного гольмиевого лазера, работающего в режиме генерации ультракоротких импульсов (солитонный режим), длительностью 1.8 пс, частотой следования импульсов 7.5 МГц и энергией в импульсе  $\approx 0.3$  нДж. Также показана возможность спектральной перестройки центральной длины волны излучения (2.065 мкм – 2.08 мкм) в зависимости от длины активного волокна в резонаторе лазера. Для демонстрации возможности усиления как непрерывного, так и импульсного сигналов двухмикронного диапазона, были созданы гольмиевые волоконные усилители в диапазоне 2.02 – 2.144 мкм и получено усиление более 30 дБ для импульсного излучения ( $\tau = 500$  нс) в диапазоне 2.02 – 2.12 мкм. На длине волны 2.144 мкм усиление непрерывного излучения составило около 18 дБ. Кроме того, продемонстрировано усиление ультракороткого импульсного излучения ( $\tau \approx 1.8$  пс) на длине волны 2.065 мкм. Максимальная средняя мощность усиленного сигнала достигала 45 мВт. Однако ввиду совместного действия отрицательной дисперсии групповых скоростей и нелинейных эффектов наблюдается спектральная деформация усиленного излучения при достижении значения средней мощности усиленного сигнала 12.5 мВт.

## Глава IV

### Воздействие двухмикронного лазерного излучения на биологические ткани.

#### 4.1 Бесконтактный метод воздействия.

Были проведены эксперименты по бесконтактному методу воздействия лазерного излучения двухмикронного диапазона для изучения характера разрушения интересующих нас биологических тканей (жировая, мышечная и ткань твердой мозговой оболочки спинного мозга), а также для наблюдения временной статистики разрушения биотканей.

##### *4.1.1 Используемые образцы биологических тканей и оборудование.*

В качестве исследуемых материалов были использованы специально приготовленные образцы неживой биологической ткани: десять образцов ткани твердой мозговой оболочки свиного спинного мозга (размер  $2 \times 1$  см, толщина 200 – 500 мкм) (рис. 71) [182], десять образцов свиной жировой ткани ( $2 \times 3$  см, толщина 5 – 7 мм) (рис. 72) и десять образцов свиной мышечной ткани ( $2 \times 3$  см, толщина 4 – 5 мм). Все образцы имели комнатную температуру; для имитации естественных условий они помещались в физиологический раствор во время проведения эксперимента. Воздействие на биологические ткани осуществлялось гольмиевым волоконным лазером с длиной волны излучения 2.1 мкм, характеристики которого описаны в разделе 3.1 данной диссертации. Лазерный пучок направлялся на образец ткани сверху вниз строго перпендикулярно поверхности образца, как показано на рис. 73. Расстояние от торца излучающего волокна до образца, мощность излучения и длительность облучения варьировались в пределах 3 – 5 мм, 3 – 8 Вт, 10 – 60 с, соответственно. Перед началом каждого эксперимента выходной торец волокна проверяли на наличие загрязнения и нарушения поверхности, при необходимости для обеспечения корректных условий эксперимента его зачищали и скалывали.

После экспериментов по воздействию лазерным излучением, для исследования повреждений поверхности образцы замораживались до температуры  $-30$  °С и в месте воздействия производились поперечные срезы толщиной 20 мкм. Заморозка и срезы образцов проводились с помощью



устройства Thermo Scientific Microm HM 560. Исследование срезов проводилось на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Zeiss LSM 710 NLO с коротко импульсным фемтосекундным инфракрасным лазером, работающим в перестраиваемом диапазоне (0.8 – 1.5 мкм) для мультифотонного возбуждения флуоресценции. Оценка результатов экспериментов производилась по величине зон коагуляционного некроза (нарушение клеточной структуры под действием лазерного излучения) и карбонизации (повышенного содержания углерода в органическом веществе под действием тепла, света, ионизирующих излучений, ферментов).



Рис. 71 – а) строение спинного мозга, б) образец твердой мозговой оболочки свиного спинного мозга после воздействия лазерным излучением.

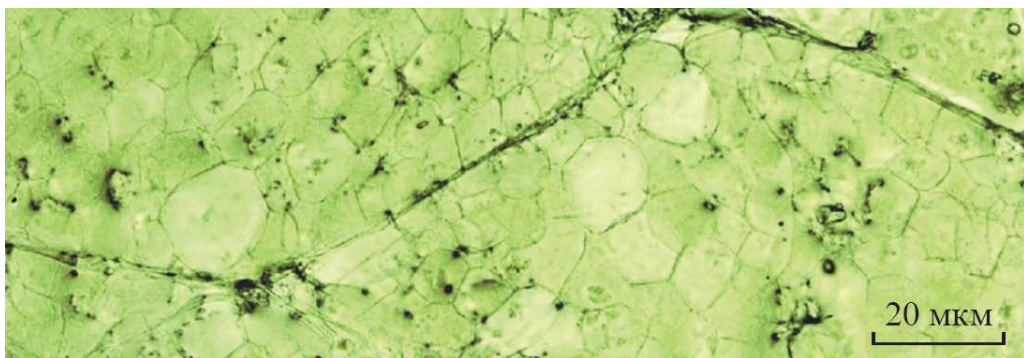


Рис. 72 – Увеличенный образец жировой ткани в обычном состоянии (до воздействия лазерного излучения).



Рис. 73 – Схема бесконтактного метода воздействия лазерного излучения на образец биологической ткани (свиная мышечная ткань).

#### ***4.1.2 Результаты экспериментов.***

- **Твердая мозговая оболочка спинного мозга:**

Для проведения экспериментов исследуемые образцы были закреплены в чашке Петри и зафиксированы с четырех сторон. При помощи капельницы осуществлялась непрерывная подача физиологического раствора, для имитации естественных условий. На твердую мозговую оболочку свиного спинного мозга воздействовали лазерным излучением мощностью 4 Вт. Торец излучающего волокна находился на расстоянии 3 мм от образца. Плотность мощности на поверхности образца составляла около  $300 \text{ Вт/см}^2$ . Результаты воздействия лазерного излучения были заметны сразу после включения лазера. В течение нескольких секунд образец начинал деформироваться и гореть до тех пор, пока не образовывалось сквозное отверстие (рис. 71 (б)). Суммарное время воздействия на образцы составляло 20 с. Далее образцы замораживались и подготавливались срезы в месте воздействия. Толщина срезов составила 20 мкм. На рис. 74 представлены увеличенные фотографии поперечных срезов образцов твердой мозговой оболочки спинного мозга после воздействия лазерного излучения. Из фотографий видно, что получившиеся отверстия имели округлую форму, а размер отверстий составил 400–500 мкм в диаметре. На рис. 74 (а) черной линией отмечена зона коагуляционного некроза, размеры которой составили 125 – 250

мкм, а также прослеживается черный контур на границе отверстия – карбонизация, размеры которой по сравнению с зоной коагуляционного некроза невелики и лежат в пределах 10 мкм. На рис. 74 (б) представлен окрашенный гематоксилин – эозином образец твердой мозговой оболочки, на котором более наглядно виден контур зоны карбонизации. В среднем по образцам, размер зоны коагуляционного некроза составлял  $190 \pm 50$  мкм, а зоны карбонизации  $15 \pm 7$  мкм. В процентном соотношении область повреждения биоткани относительно диаметра получившегося отверстия составила примерно 50%.

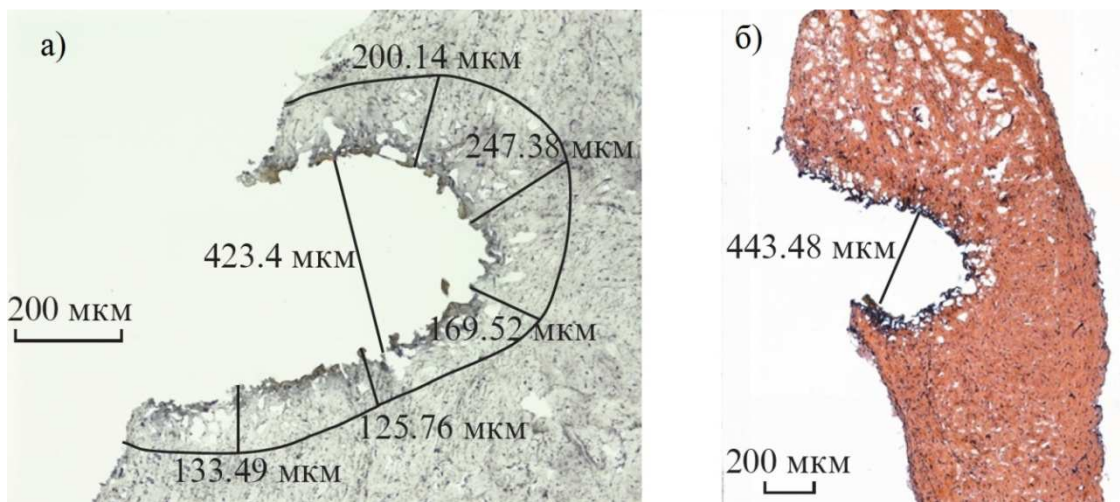
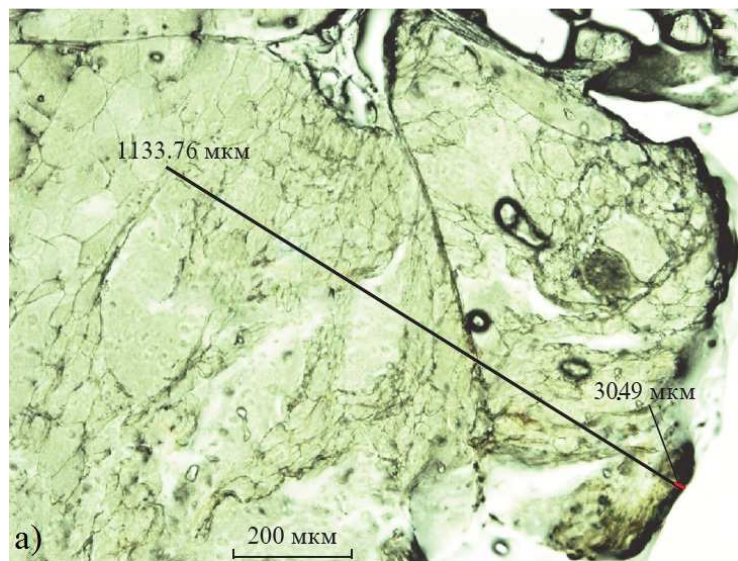


Рис. 74 (а, б) – Увеличенные образцы твердой мозговой оболочки после воздействия лазерного излучения в разрезе.

- **Жировая ткань:**

Для проведения экспериментов исследуемые образцы были закреплены в чашке Петри. При помощи капельницы осуществлялась непрерывная подача физиологического раствора, для имитации естественных условий. Толщина образца составила 6 мм. Расстояние от торца излучающего волокна до поверхности образца составило 5 мм. Время воздействия на образец составило 50 с. Мощность лазерного излучения составила 5 Вт. Плотность мощности, действовавшей на образец, составила около  $138 \text{ Вт/см}^2$ . В результате лазерного воздействия, на поверхности жировой ткани образовалось отверстие диаметром 2 мм и глубиной 3.5 – 4 мм. Изменение поверхности образца было заметно после 5 секунд проведения эксперимента, происходило нагревание, плавление и

возгорание ткани. Следует отметить, что возгорание жировой ткани происходит в случае попадания лазерного луча на имеющиеся в этой ткани прослойки соединительных тканей. Если же лазерный луч попадает исключительно на жировую ткань, то наблюдается продолжительное плавление и деформация этой ткани. Далее образцы замораживались и подготавливались срезы в месте воздействия. Толщина срезов составила 20 мкм. На рис. 75 показаны увеличенные образцы жировой ткани после лазерного воздействия. Толщина образцов составила 20 мкм. На обоих рисунках отчетливо прослеживается черный контур на границе отверстия – так называемая область карбонизации. Ее величина колеблется в пределах 20 – 35 мкм. Также, если сравнить полученную структуру поверхности ткани с поверхностью жировой ткани в ее обычном состоянии (рис. 72), то видно, что после лазерного воздействия происходит деформация (спекание) жировых клеток, так называемый коагуляционный некроз, который распространяется вглубь ткани на величину 800 – 1200 мкм. В среднем по образцам, размер зоны коагуляционного некроза лежал в пределах  $1000 \pm 200$  мкм, а зоны карбонизации в пределах  $20 \pm 10$  мкм. В процентном соотношении область повреждения биоткани относительно диаметра полученного отверстия составила примерно 49 %.



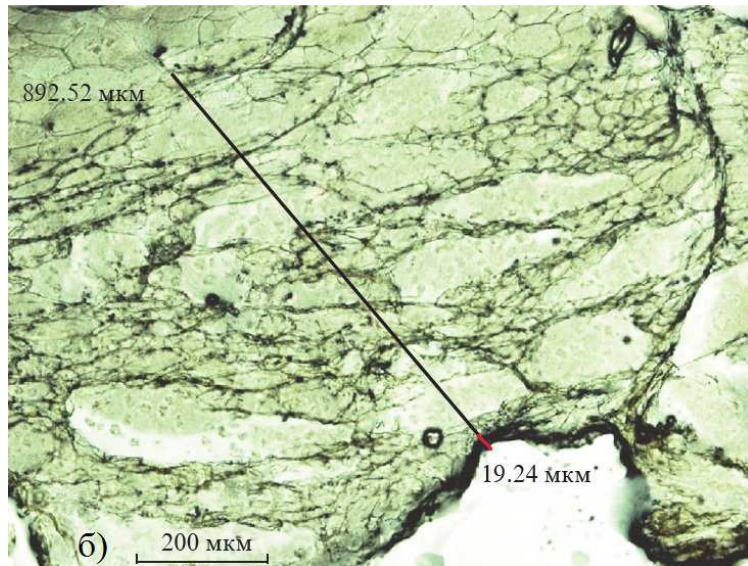


Рис. 75 (а, б) – Образцы жировой ткани после воздействия лазерного излучения.

Для проверки влияния величины коэффициента поглощения биоткани на эффект воздействия также были проведены эксперименты по воздействию непрерывного излучения полупроводникового лазерного диода с длиной волны 0.91 мкм и мощностью 10 Вт на жировую ткань бесконтактным методом. Но какого-либо эффекта от воздействия такого излучения не наблюдалось. За время воздействия (5 – 10 мин) поверхность ткани незначительно меняла свою структуру. Отсутствие видимого эффекта воздействия связано с тем, что жировая ткань не обладает достаточным поглощением света на длине волны в области 0.9 мкм, демонстрируя только рассеяние света (рис. 35).

- **Мышечная ткань:**

Для проведения экспериментов образцы мышечной ткани закреплялись в чашке Петри, и с помощью капельницы на образец подавался физиологический раствор. Толщина образца составляла 3 мм. На образцы мышечной ткани воздействовали лазерным излучением мощностью до 5 Вт на расстоянии 5 мм. Плотность мощности на поверхности образца составляла около  $138 \text{ Вт/см}^2$ . Время воздействия на образцы составило 50 секунд. После 20 секунд воздействия, наблюдалась деформация поверхности ткани и ее обгорание, сопровождавшееся выделением дыма. В результате лазерного воздействия получилось сквозное отверстие диаметром 1.7 мм с обугленными краями. Далее образцы

замораживались и подготавливались срезы в месте воздействия. На рис. 76 показаны увеличенные образцы мышечной ткани после лазерного воздействия, толщина которых составила 20 мкм (поперечный срез). Довольно ярко выражены обугленные края получившегося отверстия, величина зоны карбонизации лежит в пределах 50 – 80 мкм, что превышает значение карбонизации в жировых тканях. А величина коагуляционного некроза (нарушение клеточной структуры) составляет 150 – 370 мкм, что значительно меньше относительно коагуляции в жировой ткани. В среднем по образцам, размер зоны коагуляционного некроза лежал в пределах  $170 \pm 40$  мкм, а зона карбонизации в пределах  $60 \pm 20$  мкм. В процентном соотношении область повреждения биоткани относительно диаметра получившегося отверстия составила примерно 24 %.

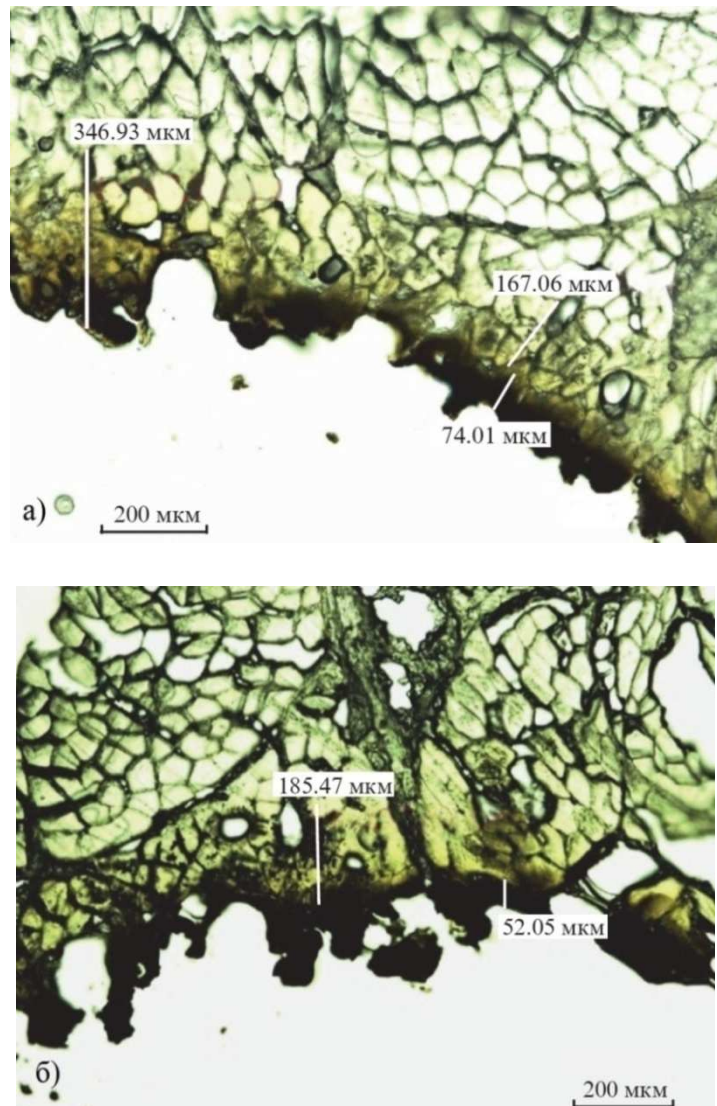


Рис. 76 (а, б) – Образцы мышечной ткани после воздействия лазерного излучения.

Таким образом, были проведены эксперименты по воздействию непрерывного излучения гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.1 мкм на мертвые образцы таких биологических тканей, как свиные мышечные и жировые ткани, а также на ткани твердой мозговой оболочки свиного спинного мозга. Оценивались эксперименты по величинам зон карбонизации и коагуляционного некроза. По результатам исследований видно, что в жировой ткани величина зоны карбонизации невелика, но в свою очередь, велика область коагуляционного некроза. Совершенно другой результат наблюдается для образцов мышечной ткани. При воздействии на ткань твердой мозговой оболочки спинного мозга величина зон карбонизации и коагуляции невелика. Такой разнообразный результат воздействия лазерного излучения и характер повреждения вышеперечисленных биологических тканей можно объяснить разным уровнем поглощения двухмикронного излучения в этих тканях, которое обусловлено различным содержанием воды в этих тканях.

По полученным результатам можно сказать, что излучение гольмиевого волоконного лазера может не только хорошо разрушать жировую ткань, но и деформировать ее. Полученные значения величины зоны карбонизации и коагуляции тканей считаются приемлемыми для лазерной хирургии [183, 184]. Таким образом, лазер двухмикронного диапазона, работающий в непрерывном режиме способен обеспечить клинически приемлемый характер разрушения биологических тканей с возможными минимальными зонами карбонизации. Более подробное изучение механизмов разрушения биологических тканей (процессов карбонизации и коагуляционного некроза) под действием непрерывного лазерного излучения является предметом дальнейших исследований и экспериментов.

#### **4.2 Контактный метод воздействия.**

Поскольку многие медицинские операции проводятся внутри организма с помощью эндоскопа, то важным аспектом является понимание того, что происходит при воздействии лазерного излучения на биологические ткани в закрытом пространстве или непосредственно при контакте выводящего излучение

волновода с биологической тканью. Прежде всего, это вопрос появления газообразования и дыма. Поэтому было решено провести эксперименты по контактному методу воздействия лазерного излучения двухмикронного диапазона на биологические ткани.

#### ***4.2.1 Используемые образцы биологических тканей и оборудование.***

В качестве исследуемого материала использовались следующие специально приготовленные образцы неживой биологической ткани: свиная мышечная ткань и жировая ткань. Образец свиной мышечной и жировой ткани представляли собой небольшой кусочек прямоугольной или квадратной формы, размером примерно  $1.5 \times 0.7$  см и толщиной 5 – 7 мм. Воздействие осуществлялось гольмиевым волоконным лазером с длиной волны излучения 2.1 мкм, характеристики которого описаны в разделе **3.1** данной диссертации. На выходе лазера было приварено многомодовое волокно, диаметром 100/125 мкм. Для ввода оптического волокна в образцы использовалась медицинская игла диаметром 500 мкм. Оптическое волокно вводилось внутрь образца (вдоль мышечных волокон) как можно ближе к поверхности образца. То есть сначала вводилась игла, затем подавалось волокно, а иглу убирали. Перед началом каждого эксперимента выходной торец волокна проверялся на наличие загрязнения и нарушения поверхности, при необходимости для обеспечения корректных условий эксперимента его зачищали и скалывали. Схема ввода оптического волокна в образец биологической ткани представлена на рис. 77. Во время проведения экспериментов все образцы имели комнатную температуру и не помещались в физиологический раствор. После экспериментов по воздействию лазерным излучением, для исследования повреждений поверхности образцы замораживались до температуры  $-30$  °С и  $-50$  °С (в случае жировой ткани) для последующего исследования срезов этих образцов под микроскопом. В месте воздействия лазерного излучения делались поперечные срезы толщиной 30 мкм, на поверхностях которых с помощью микроскопа определялись размеры зоны повреждения биоткани (коагуляционного некроза и карбонизации). Полученные срезы окрашивались красителем акридином оранжевым (АО) / этидиумом



бромидом (ЭБ) или гематоксилин–эозином для обнаружения некротических клеток. Заморозка, срезы образцов, а также исследование поврежденной поверхности под микроскопом проводились с помощью оборудования, описанного в разделе выше.

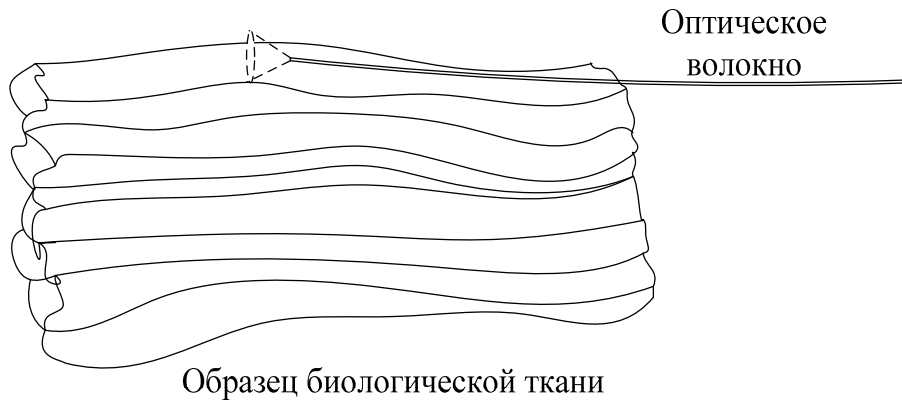


Рис. 77 – Схема ввода оптического волокна в образец биологической ткани (свиной мышечной ткани) при контактном методе воздействия.

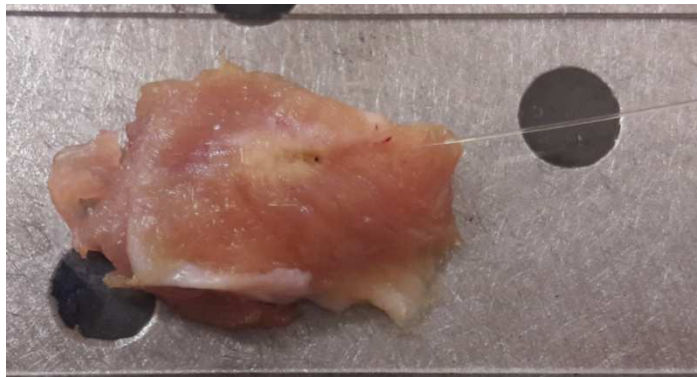


Рис. 78 – Вид образца свиной мышечной ткани после воздействия лазерного излучения с оптическим волноводом.

Воздействие на биологические ткани производилось непрерывным лазерным излучением с длиной волны 2.1 мкм с разными мощностями: 0.7 Вт, 1.3 Вт, 2 Вт.

Воздействие лазерного излучения на образцы биологических тканей было разделено на три этапа:

I этап – от начала воздействия до начала деформации биологической ткани (плавления), рис. 79 (а);

II этап – от начала деформации биоткани до начала возгорания (до появления дыма и едва заметной карбонизации), рис. 79 (б);

III этап – от начала возгорания и появления дыма до полного сгорания биоткани (ярко выраженного обугленного пятна), рис. 79 (в).

Для того, чтобы контролировать происходящий процесс и отслеживать временную статистику на каждом этапе, производилась видео съемка каждого этапа воздействия.

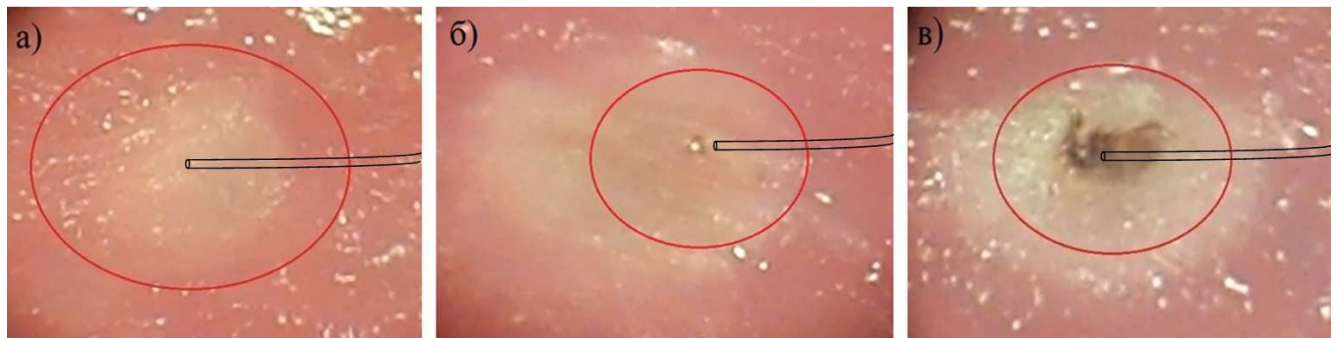


Рис. 79 – Процесс изменения поверхности образца свиной мышечной ткани под действием лазерного излучения. Мощность излучения 0.7 Вт. Время воздействия: (а) – 3 с, (б) – 9 с, (в) – 15 с. Схематически показан волновод, подающий излучение. Увеличение 15х.

#### ***4.2.2 Результаты экспериментов со свиной мышечной тканью.***

- **Мощность излучения 0.7 Вт:**

*Рассмотрим I этап воздействия:* Заметная деформация поверхности биоткани происходит в среднем после 3 секунд воздействия лазерным излучением мощностью 0.7 Вт. Фотографии окрашенных АО/ЭБ срезов образцов с места воздействия лазерным излучением представлены ниже на рис. 80. Светло-зеленая область соответствует области, которую затронуло лазерное излучение. Толщина срезов составила 30 мкм.

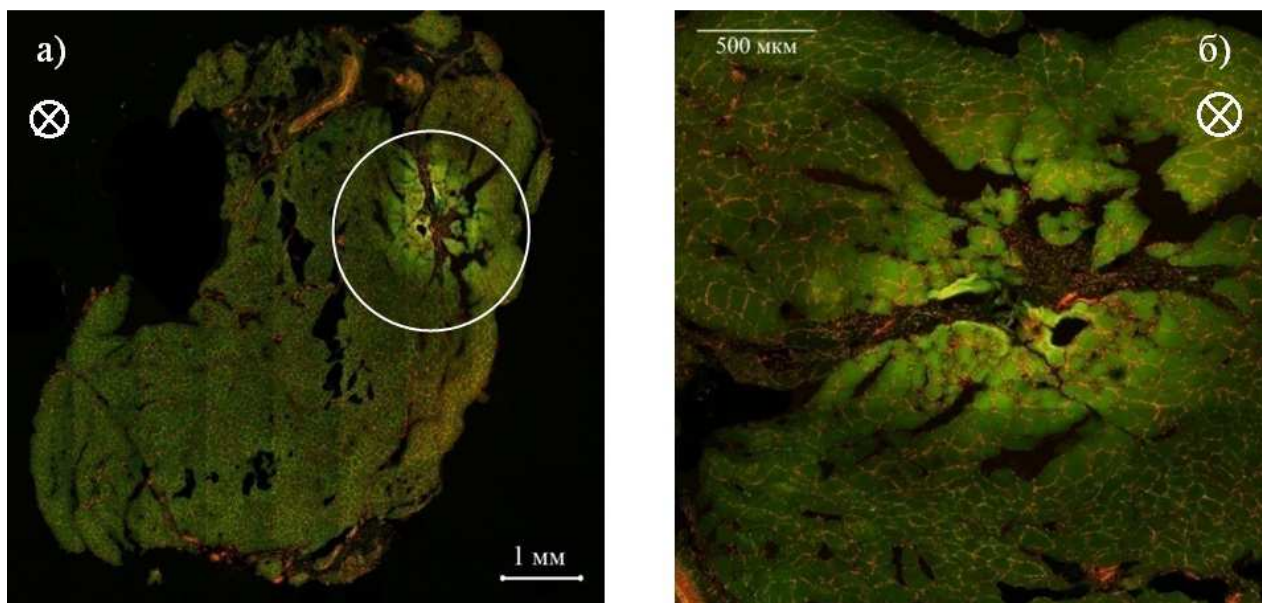


Рис. 80 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 0.7 Вт (I этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

На представленных микрофотографиях мышечная ткань имеет типичное строение – поперечно срезанные мышечные волокна, разделенные тонкими прослойками эндомизия. В поле зрения имеются и более толстые прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани – перимизий. При окрашивании ткани флуоресцентными/витальными красителями – акридином оранжевым и этидиумом бромидом – в клетках рыхлой соединительной ткани (эндомизия и перимизия) наблюдаются аутолитические и некротические процессы, что обуславливает их ярко красное окрашивание. Такие же процессы наблюдаются в ядрах миосимпластов и в миосателлитоцитах. Наиболее активно некротические процессы затронули кровеносные сосуды, в которых наблюдается сливное красное окрашивание, которое соответствует тромботическим массам в просвете капилляров. Единичные участки ярко-зеленого окрашивания являются артефактами, возникшими в ходе окрашивания. Место воздействия лазера не имеет каких-либо гистологических особенностей, отличающих его от окружающей ткани. В целом, по образцам после первого этапа воздействия лазерного излучения мощностью 0.7 Вт значительных повреждений не наблюдается.

*Рассмотрим II этап воздействия:* В среднем, от начала воздействия лазерным излучением мощностью 0.7 Вт до начала возгорания образца биологической ткани проходит 9 секунд. Фотографии окрашенных АО/ЭБ срезов образцов с места воздействия лазерным излучением представлены ниже на рис. 81. Толщина срезов составила 30 мкм.

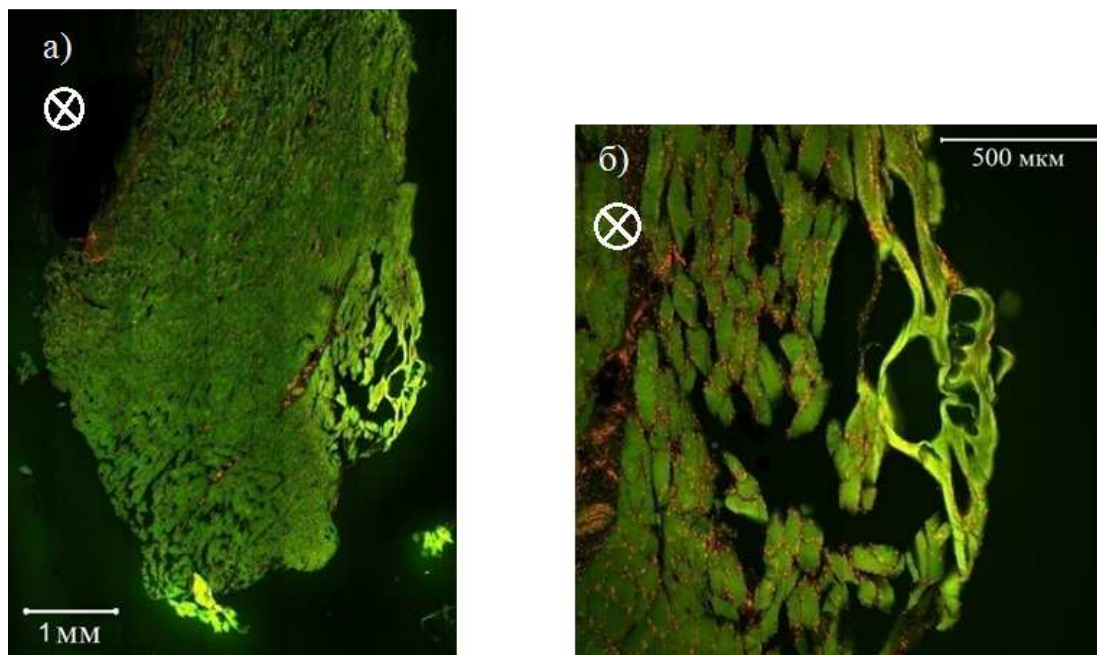


Рис. 81 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 0.7 Вт (II этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

На представленных микрофотографиях мышечная ткань имеет типичное строение – поперечно срезанные мышечные волокна, разделенные тонкими прослойками эндомизия. В поле зрения имеются и более толстые прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани – перимизий. На общем плане среза одного из образцов на рис. 81 наблюдается расслоение мышечных волокон – явление перицеллюлярного отека. Центр фрагмента мышечной ткани более сохранен, однако в некоторых местах наблюдается разрыв соединительной ткани – перимизия. Аутолитические и некротические процессы наблюдаются во всех клетках эндомизия и перимизия, а также в клетках миосимпласта. На периферии исследуемых образцов видны единичные участки ярко – зеленого окрашивания, большая часть из которых – артефакты. Возможно единичные живые ядра

миосателлитоцитов. В области воздействия лазера наблюдается нарушение структуры мышечной ткани, заметны участки коагуляционного некроза диаметром 300 – 400 мкм. Другие фото этой серии эксперимента не отличаются от описанного выше.

*Рассмотрим III этап воздействия:* В среднем полное сгорание ткани при действии лазерным излучением мощностью 0.7 Вт происходит после 15 секунд. Фотография окрашенного АО/ЭБ среза одного из образцов с места воздействия лазерным излучением представлена ниже на рис. 82. Толщина срезов составила 30 мкм.

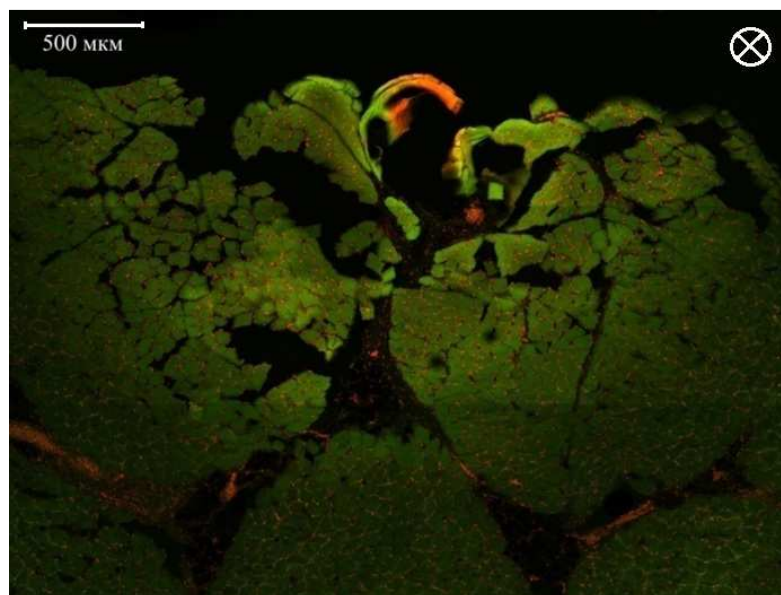


Рис.82 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 0.7 Вт (III этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

Гистологическая картина соответствует предыдущим описаниям – мышечные волокна частично разрушены, между ними наблюдается перицеллюлярный отек, в клетках рыхлой соединительной ткани эндомизия и перимизия наблюдаются аутолитические и некротические процессы, что обуславливает их ярко красное окрашивание. Такие же процессы определяются в ядрах миосимпластов и в миосателлитоцитах. В области лазерного воздействия можно заметить более значительные нарушения структуры мышечной ткани. В центре воздействия, по контуру отверстия заметен участок карбонизации –

обугленной ткани (красно-коричневого цвета). Вокруг участка карбонизации наблюдается очаг коагуляционного некроза, на расстоянии около 1 мм – сморщивание мышечных волокон более значительное, наблюдается дезорганизация эндомизия. В целом, по образцам после третьего этапа воздействия лазерного излучения мощностью 0.7 Вт наблюдаются следующие повреждения ткани: карбонизация – обгорание ткани, размеры которой лежат в пределах  $70 \pm 30$  мкм, коагуляционный некроз – нарушение клеточной структуры, размеры которой  $550 \pm 150$  мкм.

- **Мощность излучения 1.3 Вт:**

*Рассмотрим I этап воздействия:* Заметная деформация поверхности биоткани происходит в среднем после 2 секунд воздействия лазерным излучением мощностью 1.3 Вт. Фотография окрашенного АО/ЭБ среза одного из образцов с места воздействия лазерным излучением представлена ниже на рис. 83. Светло – зеленая область соответствует области, которую затронуло лазерное излучение. Толщина срезов составила 30 мкм.

На представленной микрофотографии мышечная ткань имеет типичное строение – поперечно срезанные мышечные волокна, разделенные тонкими прослойками эндомизия, и более толстые прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани – перимизий. Четкое овальное отверстие, с диаметром большим, чем диаметр волокна, наблюдаемое на поверхности образца – следствие использования иглы для ввода волокна в образец. В целом по образцам, после первого этапа воздействия лазерным излучением мощностью 1.3 Вт повреждения поверхности ткани незначительные и лежат в пределах  $250 \pm 60$  мкм.

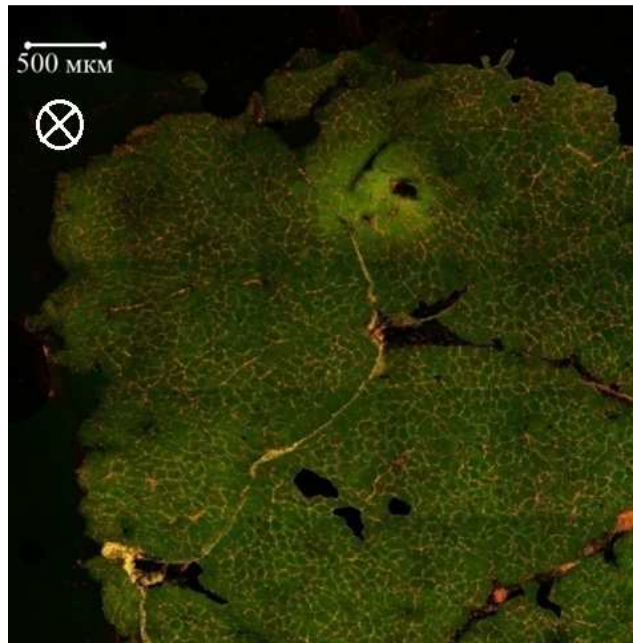


Рис. 83 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 1.3 Вт (I этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

*Рассмотрим II этап воздействия:* В среднем, от начала воздействия лазерным излучением мощностью 1.3 Вт до начала возгорания образца биологической ткани проходит 6 секунд. Фотография окрашенного АО/ЭБ среза одного из образцов с места воздействия лазерным излучением представлена ниже на рис. 84. Светло – зеленая область соответствует области, которую затронуло лазерное излучение. Толщина срезов составила 30 мкм.

На фотографии рис. 84 мышечная ткань имеет типичное строение – поперечно срезанные мышечные волокна, разделенные тонкими прослойками эндомизия. При окрашивании ткани витальными красителями акридином оранжевым и этидиумом бромидом – в клетках рыхлой соединительной ткани эндомизия наблюдаются аутолитические и некротические процессы, что обуславливает их ярко красное окрашивание. Такие же процессы определяются в ядрах миосимпластов и в миосателлитоцитах. Наиболее активно некротические процессы затронули кровеносные сосуды, в которых наблюдается сливное красное окрашивание, которое соответствует тромботическим массам в просвете капилляров. В области лазерного воздействия наблюдается значительная

деструкция мышечной ткани: в центре заметен небольшой участок карбонизации, а вокруг него – область коагуляционного некроза. По окружности радиусом около 700 мкм мышечные волокна теряют связь друг с другом и эндомизием, имеется их частичное сморщивание. Другие фото этой серии эксперимента не отличаются от описанной выше картины, и размеры зон карбонизации и коагуляционного некроза лежат в пределах  $80 \pm 30$  мкм и  $600 \pm 150$  мкм, соответственно.

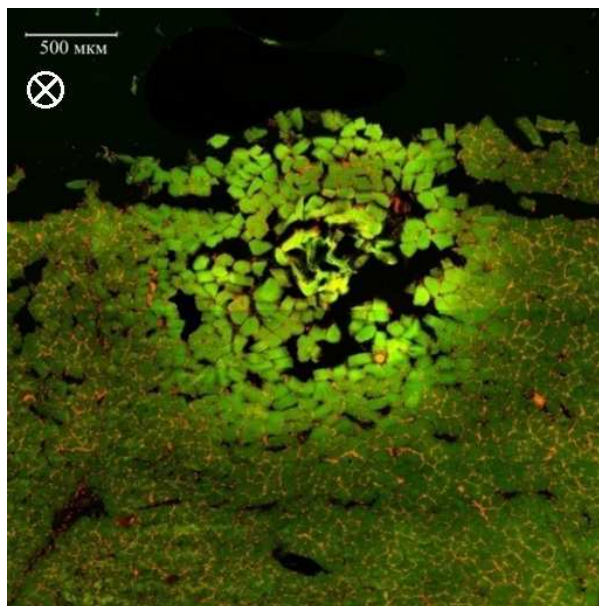


Рис. 84 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 1.3 Вт (II этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

*Рассмотрим III этап воздействия:* В среднем полное сгорание ткани при воздействии лазерным излучением мощностью 1.3 Вт происходит после 10 секунд. Фотография окрашенного АО/ЭБ среза одного из образцов с места воздействия лазерным излучением представлена ниже на рис. 85. Толщина среза составила 30 мкм.

Результат воздействия лазерного излучения, изображенный на фотографии рис. 85 соответствует предыдущей картине и ее описанию. В месте воздействия явно выраженная зона карбонизации, обугленные части образца биоткани, а вокруг нее область коагуляционного некроза, наблюдается значительная деструкция мышечной ткани. В отличие от предыдущего этапа, очаги зон



карбонизации и коагуляционного некроза несколько больше, а именно  $100 \pm 30$  мкм – карбонизация,  $750 \pm 150$  мкм – коагуляционный некроз.

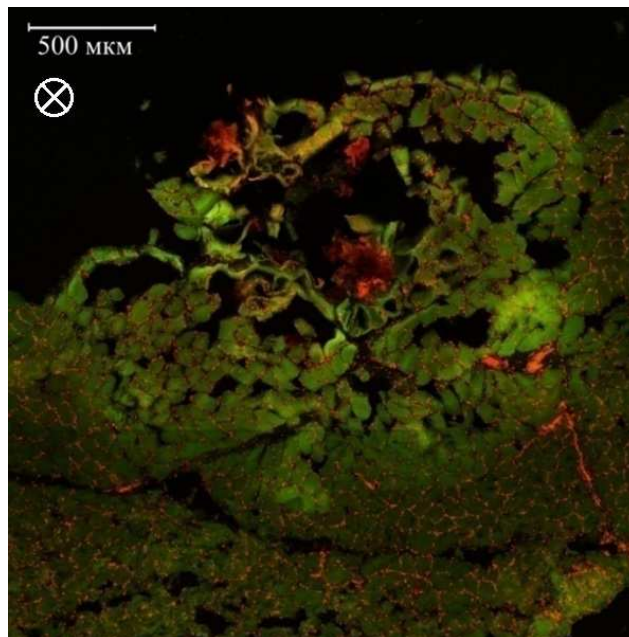


Рис. 85 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 1.3 Вт (III этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

- **Мощность излучения 2 Вт:**

*Рассмотрим I этап воздействия:* Заметная деформация поверхности биоткани происходит в среднем после 1 секунды воздействия лазерным излучением мощностью 2 Вт. Фотографии окрашенных АО/ЭБ срезов образцов с места воздействия лазерным излучением представлены ниже на рис. 86. Толщина срезов составила 30 мкм.

На представленных фотографиях рис. 86 мышечная ткань имеет типичное строение – поперечно срезанные мышечные волокна, разделенные тонкими прослойками эндомизия. В поле зрения имеются и более толстые прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани – перимизия. При окрашивании ткани витальными красителями акридином оранжевым и этидиумом бромидом – в клетках рыхлой соединительной ткани эндомизия и перимизия наблюдаются аутолитические и некротические процессы, что обуславливает их ярко красное окрашивание. Такие же процессы определяются в ядрах миосимпластов и в

миосателлитоцитах. Наиболее активно некротические процессы затронули кровеносные сосуды, в которых наблюдается сливное красное окрашивание, которое соответствует тромботическим массам в просвете капилляров. На общем виде среза на рис. 86 (а) наблюдается большое расслоение мышечной ткани, произошедшее в результате разрушения соединительной ткани в следствие заморозки и нарезки образцов. В месте воздействия лазера отчетливо заметна область коагуляционного некроза – деструкция мышечной ткани, размером около 600 мкм. Можно сказать, что воздействие лазерным излучением мощностью 2 Вт приводит практически к мгновенной деформации и изменению структуры мышечных волокон с возможным образованием области коагуляционного некроза.

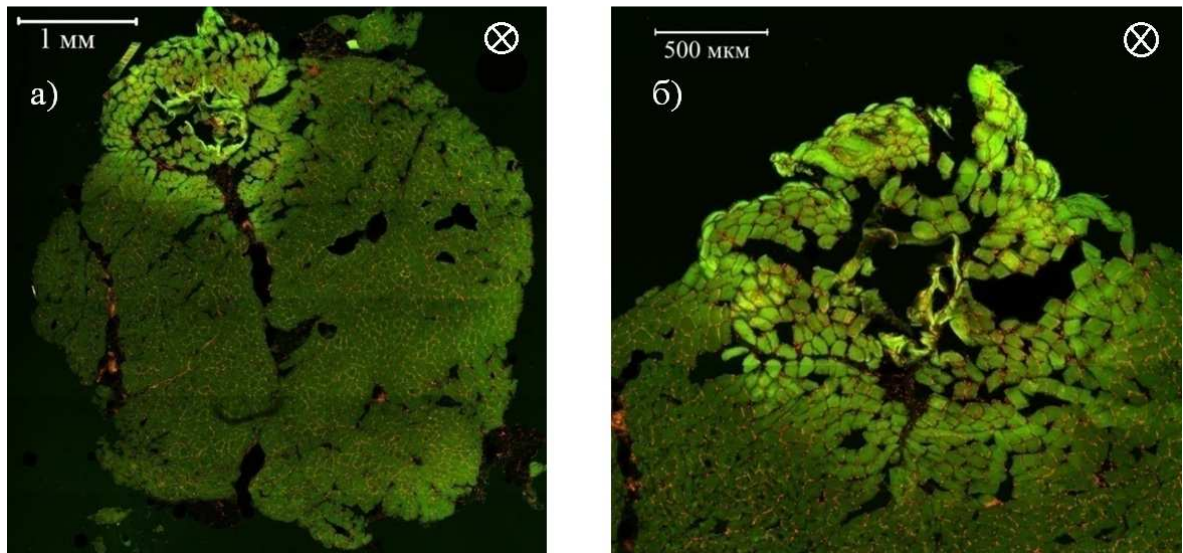


Рис. 86 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 2 Вт (I этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

*Рассмотрим II этап воздействия:* В среднем, от начала воздействия лазерным излучением мощностью 2 Вт до начала возгорания образца биологической ткани проходит 2 секунды. Фотографии окрашенных АО/ЭБ срезов образцов с места воздействия лазерным излучением представлены ниже на рис. 87. Толщина срезов составила 30 мкм.

На фотографии мы видим, что в центре воздействия наблюдается характерное овальное отверстие, от вспомогательной медицинской иглы. В целом

картина соответствует предыдущему описанию за исключением размеров повреждений, образовавшихся в результате лазерного воздействия, а именно размеры области коагуляционного некроза превышают 600 мкм и лежат в пределах 820 мкм ( $740 \pm 90$  мкм). Ярко выраженных участков карбонизации не наблюдается.

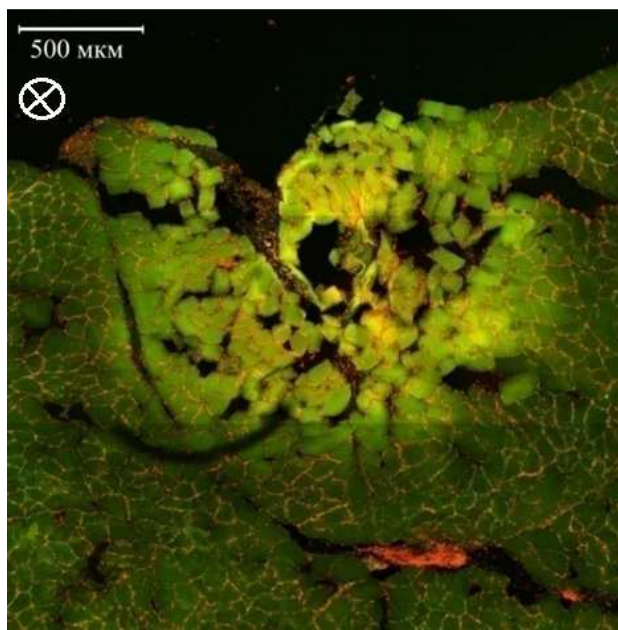


Рис. 87 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 2 Вт (II этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

*Рассмотрим III этап воздействия:* В среднем по образцам полное сгорание ткани при воздействии лазерным излучением мощностью 2 Вт происходит после 5 секунд. Увеличенные фотографии окрашенных АО/ЭБ срезов образцов с места воздействия лазерным излучением представлены ниже на рис. 88 (а, б). Толщина срезов составила 30 мкм.

На фотографиях мы видим мышечную ткань типичного строения. В клетках рыхлой соединительной ткани эндомизия и перимизия наблюдаются аутолитические и некротические процессы, что обуславливает их ярко красное окрашивание. Такие же процессы определяются в ядрах миосимпластов и в миосателлитоцитах. В области лазерного воздействия более значительные нарушения структуры мышечной ткани, чем в предыдущих случаях. Явно

выраженный очаг карбонизации по контуру отверстия в месте воздействия, размером  $110 \pm 35$  мкм. Вокруг отверстия наблюдается зона коагуляционного некроза размером  $900 \pm 120$  мкм, аутолиз мышечных волокон с частичной дезорганизацией соединительной ткани.

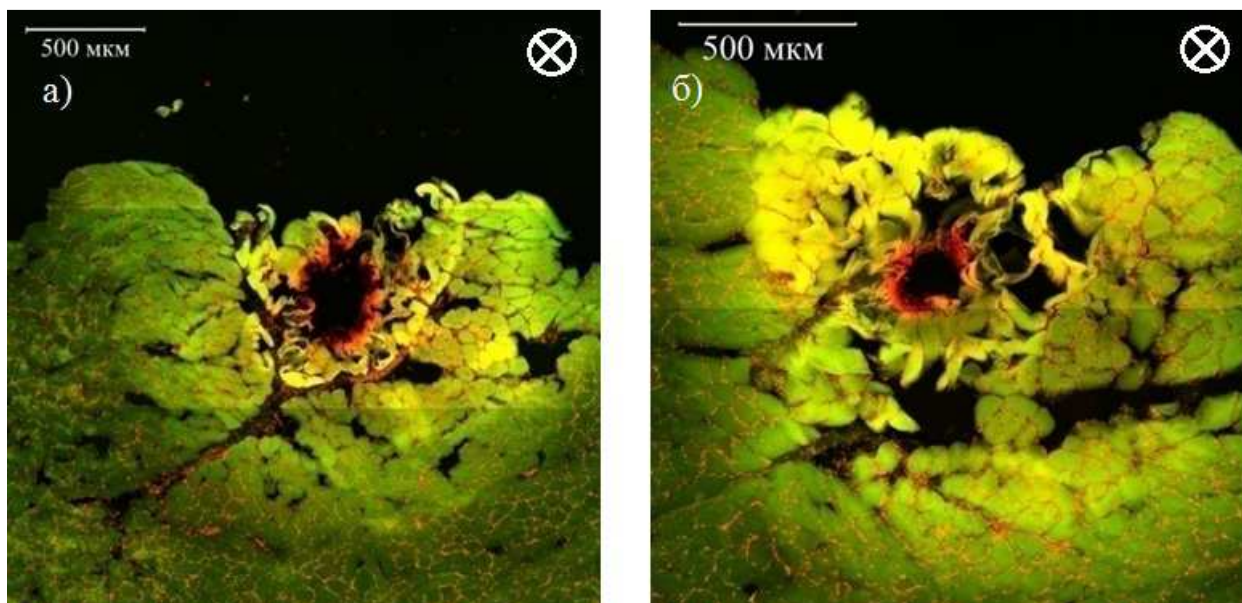


Рис. 88 – Срез образца мышечной ткани после лазерного воздействия мощностью 2 Вт (III этап). Толщина среза 30 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

Таким образом, были проведены эксперименты по контактному методу воздействия непрерывного лазерного излучения разных мощностей гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.1 мкм на мертвые образцы свиных мышечных тканей. Оценку производили по величинам поврежденных участков образца. Глядя на фотографии некоторых срезов, можно сказать, что они деформировались во время их окрашивания, т.е. при промывании их водой, часть образца смывалась, поскольку при заморозке и в процессе нарезания нарушается соединительная ткань. Следует отметить, что методика проведения экспериментов, т. е. разделение воздействия лазерного излучения на 3 этапа и съемка каждого этапа на видео, помогло понять и отследить временную статистику. А именно на каком этапе и в течение какого времени начинается деформация ткани, а значит и образование газа в виде пузырьков. Ярко

выраженное газообразование наблюдалось в основном во время второго этапа. Во время третьего этапа наблюдалось возгорание ткани и образование дыма. Таким образом, в зависимости от того, какой требуется результат воздействия лазерного излучения на ткань, нужно выбирать соответствующее время воздействия.

Таблица 7. Размеры поврежденных зон биологических тканей в зависимости от мощности лазерного излучения и времени воздействия.

	I этап	II этап	III этап
0.7 Вт	3 секунды Незначительные повреждения	9 секунд $350 \pm 50$ мкм	15 секунд $650 \pm 90$ мкм
1.3 Вт	2 секунды $250 \pm 60$ мкм	6 секунд $680 \pm 90$ мкм	10 секунд $850 \pm 90$ мкм
2 Вт	1 секунда $560 \pm 50$ мкм	2 секунды $750 \pm 90$ мкм	5 секунд $1010 \pm 70$ мкм

#### 4.2.3 Результаты экспериментов со свиной жировой тканью.

Аналогичные эксперименты по контактному методу воздействия лазерного излучения с длиной волны 2.1 мкм и мощностью 0.7 Вт были проведены со свиной жировой тканью. Методика проведения экспериментов была аналогична вышеописанной, за исключением того, что для исследования срезов не использовалась конфокальная микроскопия.

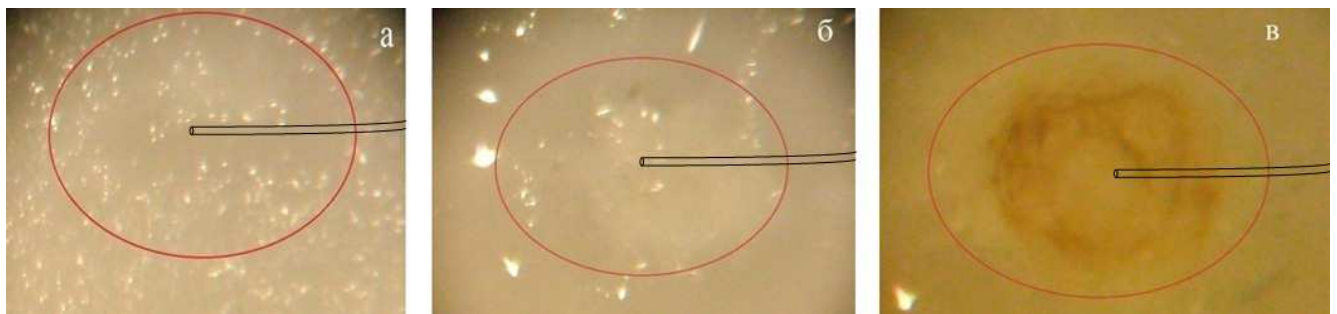


Рис. 89 – Процесс изменения поверхности образца свиной жировой ткани под действием лазерного излучения. Мощность излучения 0.7 Вт. Время воздействия:

(а) – 3 с, (б) – 13 с, (в) – 23 с. Схематически показан волновод, подающий излучение. Увеличение  $15^{\times}$

На рис. 89 представлены фотографии, вырезанные из видеофрагментов, снятых во время проведения экспериментов по воздействию лазерного излучения на образцы жировых тканей. Воздействие лазерного излучения также делилось на три этапа. Отличие разделения этапов в случае мышечных тканей и жировых связано с тем, что в большинстве экспериментов жировая ткань не горела, а деформировалась. Жировая ткань горит только в том случае, когда лазерное излучение попадает на соединительную ткань или капилляры. Поэтому разделение на этапы было следующим:

I этап – от начала воздействия до начала деформации жировой ткани (плавления), рис. 89 (а);

II этап – от начала плавления биоткани до появления пузырьков во время деформации ткани, рис. 89 (б);

III этап – от начала появления пузырьков до появления взрывного характера у пузырьков, рис. 89 (в).

Во время приготовления срезов образцов жировой ткани по технологии, использованной для образцов мышечной ткани возникли некоторые трудности. При нарезании образцов, замороженных до температуры  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  нарушалась целостность и сохранность поверхности образцов, т. е. они морщились или расслаивались. Было принято решение заморозить образец и нож, используемый для резки, до максимально возможной температуры  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  и  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  соответственно. Толщину срезов тоже увеличили до 40 мкм. Только после этой процедуры удалось получить качественные срезы образцов для их дальнейшего исследования на микроскопе.

*Рассмотрим I этап воздействия:* Деформация поверхности биоткани происходит в среднем после 3 секунд воздействия лазерным излучением мощностью 0.7 Вт. Наблюдается активное «плавление» поверхности жировой ткани по мере ее прогревания от воздействия лазерного излучения. Значительных повреждений поверхности не наблюдалось. Более того, было сложно определить их месторасположение при исследовании срезов под микроскопом.

*Рассмотрим II этап воздействия:* В среднем, от начала воздействия лазерным излучением мощностью 0.7 Вт до появления пузырьков во время плавления биологической ткани проходит 13 секунд. Поверхность ткани по-прежнему продолжает деформироваться. Значительных повреждений поверхности не наблюдалось.

*Рассмотрим III этап воздействия:* В среднем по образцам взрывной характер появления пузырьков при воздействии лазерным излучением мощностью 0.7 Вт происходит после 23 секунд. Лазерный нагрев приводит к значительной перестройке молекулярной структуры и разрушению молекулярных ассоциатов триацилглицеридов – основных компонентов жировой ткани [185].

На рис. 90 представлена фотография среза образца неокрашенной жировой ткани. Представленный образец на фото не горел во время воздействия лазерным излучением. На фотографии красным контуром выделена зона, подвергшаяся воздействию лазерного излучения. Видно нарушение клеточной структуры (бледный цвет), которое уходит вглубь ткани примерно на 650 мкм.

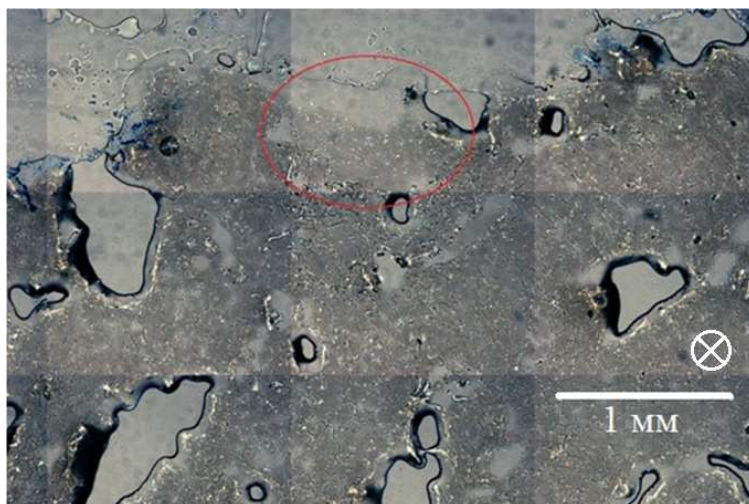


Рис. 90 – Фотография среза образца неокрашенной жировой ткани после лазерного воздействия мощностью 0.7 Вт (III этап). Толщина среза 40 мкм. Масштаб 1 мм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.

На рис. 91 (а, б) представлены срезы образца жировой ткани, окрашенные масляным красным красителем (redoil). Данный краситель зачастую используется для выявления в клетках нейтральных триглицеридов и липидов. При воздействии

лазерного излучения на вышеописанный образец, излучение затронуло соединительную ткань и произошло возгорание. На рис. 91 (а, б) хорошо заметен кусочек обугленной ткани (карбонизации) коричневого цвета, соединительная ткань не прокрашена – полупрозрачного цвета.

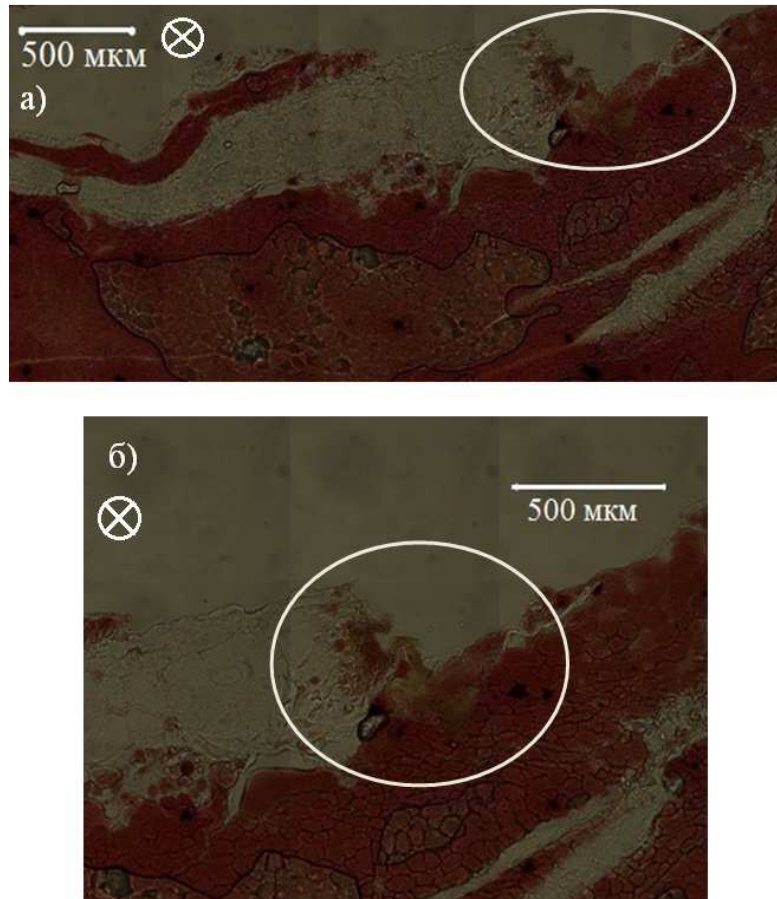


Рис. 91 (а, б) – Срезы образца жировой ткани после лазерного воздействия мощностью 0.7 Вт (III этап). Масштаб 500 мкм. Толщина срезов 40 мкм. Направление излучения перпендикулярно плоскости изображения.



### 4.3 Выводы к главе IV.

Проведены эксперименты по бесконтактному методу воздействия лазерного излучения гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.1 мкм и мощностью от 3 Вт до 5 Вт на мертвые образцы таких биологических тканей, как свиные мышечные и жировые ткани, а также на ткани твердой мозговой оболочки свиного спинного мозга. Оценка воздействия проводилась по величинам зон карбонизации и коагуляционного некроза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в жировой ткани величина зоны карбонизации невелика (порядка 25 мкм), но велика область коагуляционного некроза (порядка 1000 мкм). Для образцов мышечной ткани наблюдается обратный результат, а именно величина зоны карбонизации находилась в пределах 70 мкм, а область коагуляционного некроза в пределах 200 мкм. При воздействии на ткань твердой мозговой оболочки спинного мозга величина зон карбонизации и коагуляции невелика, размер поврежденных участков ткани находился в пределах 210 мкм. В процессе экспериментов было выявлено, что излучение гольмиевого волоконного лазера может не только хорошо разрушать жировую ткань, но и деформировать или расплавлять ее. Таким образом, лазер двухмикронного диапазона, работающий в непрерывном режиме способен обеспечить клинически приемлемый характер разрушения биологических тканей с возможными минимальными зонами карбонизации.

Проведены эксперименты по контактному методу воздействия лазерного излучения разных мощностей (0.7 Вт, 1.3 Вт, 2 Вт) гольмиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 2.1 мкм на мертвые образцы свиных мышечных и жировых тканей. Оценка воздействия производилась по величине поврежденных участков образцов. Методика проведения экспериментов, т. е. разделение воздействия лазерного излучения на 3 этапа и съемка каждого этапа на видео, помогла понять и отследить временную статистику. А именно на каком этапе и в течение какого времени происходит плавление ткани, образование газа в виде пузырьков и сгорание ткани. С увеличением мощности лазерного излучения – процесс деформации биологической ткани протекает быстрее. Таким образом, в

зависимости от того какой требуется результат воздействия лазерного излучения на ткань, нужно выбирать время воздействия.

Кроме того, проведенные эксперименты показали, что для прецизионного воздействия на биоткани, что требуется, в частности, для нейрохирургических и сосудистых операций, требуемые мощности двухмикронного излучения не должны превышать 2 Вт. При таких мощностях сочетание скорости воздействия и величины термического повреждения становится приемлемым для проведения прецизионных хирургических операций.

## Заключение

Основными результатами и выводами данной диссертационной работы является следующее:

1. На основе анализа исследованных спектров пропускания в диапазоне 0.35 – 2.6 мкм таких биологических тканей, как скелетные мышечные ткани коровы и свиньи, свиная жировая ткань, спинной мозг и твердая мозговая оболочка спинного мозга свиньи, показано, что лазерное воздействие обусловлено поглощением воды в области 2 мкм. Выявлены отличия в спектрах поглощения свиного спинного мозга и подкожной жировой ткани.
2. На основе гольмиевых волокон с различной концентрацией активных ионов созданы эффективные лазеры, работающие как в непрерывном режиме в диапазоне длин волн 2.02 – 2.144 мкм и максимальной выходной мощностью до 8 Вт, так и в режиме самомодуляции добротности на длине волны 2.1 мкм с генерацией импульсов длительностью 500 – 220 нс и максимальной пиковой мощностью 47 Вт.
3. Впервые реализован полностью волоконный гольмиевый лазер с оптимальной концентрацией ионов гольмия и длиной активного волокна, работающий в режиме синхронизации мод за счет нелинейного вращения плоскости поляризации и генерирующий ультракороткие импульсы длительностью 1.8 пс, частотой следования импульсов 7.5 МГц и энергией в импульсе  $\approx 0.3$  нДж. Длина волны излучения 2.06 – 2.08 мкм, менялась в зависимости от длины активного волокна в резонаторе.
4. Впервые создан, исследован и оптимизирован усилитель слабого сигнала на основе кварцевого волокна, легированного ионами гольмия, работающий в диапазоне длин волн 2.02 – 2.15 мкм. Максимальный коэффициент усиления слабого сигнала в оптимизированном варианте был достигнут на длине волны 2.05 мкм и составил 35.8 дБ.
5. Показано, что усиление ультракоротких импульсов двухмикронного излучения в среде с аномальной дисперсией приводит к деформации

выходного спектра усиленного излучения. Форма спектра изменяется при достижении значения средней мощности усиленного сигнала 12.5 мВт.

6. Проанализирован характер разрушения тканей и размер поврежденных зон при воздействии непрерывным излучением с длиной волны 2.1 мкм бесконтактным и контактными методами на биологические ткани (мышечные ткани, жировые ткани и твердую мозговую оболочку спинного мозга). На основе полученных данных показано, что для прецизионного воздействия на биоткани (например, для нейрохирургических и сосудистых операций), требуемые мощности двухмикронного излучения не должны превышать 2 Вт.

## **Благодарности**

Автор благодарит своего научного руководителя доктора физико-математических наук Цветкова Владимира Борисовича за помощь на всех этапах работы над диссертацией, регулярные консультации и обсуждения полученных результатов. Особая благодарность сотрудникам и аспирантам лаборатории активных сред твердотельных лазеров ИОФ РАН Камынину Владимиру, Трикшеву Антону, Жлуктовой Ирине и Поносовой Анастасии за активные обсуждения и помощь в организации и проведении экспериментов.

Автору хочется выразить признательность сотруднику лаборатории волоконной оптики НЦВО РАН Медведкову Олегу Игоревичу за изготовление волоконных брэгговских решеток, которые были использованы при выполнении работы, а также коллективу Пермской научно-производственной приборостроительной компании (ПНППК) за изготовление образцов кварцевого волокна, легированного ионами гольмия и электрооптического модулятора.

За оказанную помощь в биологических исследованиях хотелось бы поблагодарить заведующего лабораторией лазерной биоспектроскопии ИОФ РАН Лощенова Виктора Борисовича и сотрудников его лаборатории, Рябову Анастасию, Поминову Дарью, Скобельцина Алексея, без взаимодействия с которыми часть работы не была бы выполнена.

За помощь в экспериментах по воздействию лазерного излучения двухмикронного диапазона на биологические ткани, и помощь в оценке полученных результатов хотелось бы выразить благодарность научному сотруднику Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, нейрохирургу Зеленкову Петру Владимировичу.

За предоставленный сканирующий автокоррелятор, который использовался для измерения длительности ультракороткого импульсного излучения двухмикронного диапазона, хотелось бы поблагодарить сотрудников Ульяновского Государственного Университета Золотовского Игоря Олеговича и Столярова Дмитрия.

**Список цитируемой литературы:**

- 
1. Shi W., Fang Q., Zhu X. et al. Fiber lasers and their applications //Applied Optics. – 2014. – V. 53. – №. 28. – P. 6554-6568.
  2. Jeong Y. E., Sahu J. K., Payne D. N. et al. Ytterbium-doped large-core fiber laser with 1.36 kW continuous-wave output power //Optics express. – 2004. – V. 12. – №. 25. – P. 6088-6092.
  3. Digonnet M. J. F. Rare-earth-doped fiber lasers and amplifiers, revised and expanded. – CRC press, 2001.
  4. Moulton P. F., Rines G. A., Slobodtchikov E. V. et al. Tm-doped fiber lasers: fundamentals and power scaling //IEEE Journal of selected topics in quantum electronics. – 2009. – V. 15. – №. 1. – P. 85-92.
  5. Jackson S. D. Towards high-power mid-infrared emission from a fibre laser //Nature photonics. – 2012. – V. 6. – №. 7. – P. 423.
  6. Hemming A., Simakov N., Haub J. et al. A review of recent progress in holmium-doped silica fibre sources //Optical Fiber Technology. – 2014. – V. 20. – №. 6. – P. 621-630.
  7. Scholle K. 2  $\mu\text{m}$  laser sources and their possible applications //Frontiers in Guided Wave Optics and Optoelectronics. – InTech, 2010.
  8. Xiao X., Guo H., Yan Z. et. al. Ultra-short wavelength operation in Thulium-doped silica fiber laser with bidirectional pumping //Second International Conference on Photonics and Optical Engineering. – International Society for Optics and Photonics, 2017. – V. 10256.– P. 102561F.
  9. Clarkson W. A., Barnes N. P., Turner P. W. et al. High-power cladding-pumped Tm-doped silica fiber laser with wavelength tuning from 1860 to 2090 nm //Optics letters. – 2002. – V. 27. – №. 22. – P. 1989-1991.

- 
10. Ehrenreich T., Leveille R., Majid I. et al. 1-kW, all-glass Tm: fiber laser //Proc. SPIE. – 2010. – V. 7580. – №. 758016.
  11. Simakov N., Hemming A., Clarkson W. A., et al. A cladding-pumped, tunable holmium doped fiber laser //Optics express. – 2013. – V. 21. – №. 23. – P. 28415-28422.
  12. Rustad G., Stenersen K. Modeling of laser-pumped Tm and Ho lasers accounting for upconversion and ground-state depletion //IEEE Journal of Quantum Electronics. – 1996. – V. 32. – №. 9. – P. 1645-1656.
  13. Jackson S. D., Sabella A., Hemming A. et al. High-power 83 W holmium-doped silica fiber laser operating with high beam quality //Optics letters. – 2007. – V. 32. – №. 3. – P. 241-243.
  14. Hemming A., Simakov N., Davidson A. et al. A monolithic cladding pumped holmium-doped fibre laser //CLEO: Science and Innovations. – Optical Society of America, 2013. – P. CW1M. 1.
  15. Hanna D. C., Percival R. M., Smart R. G. et al. Continuous-wave oscillation of holmium-doped silica fibre laser //Electronics Letters. – 1989. – V. 25. – №. 9. – P. 593-594.
  16. Bilici T., Mutlu S., Kalaycioglu H. et al. Development of a thulium (Tm: YAP) laser system for brain tissue ablation //Lasers in medical science. – 2011. – V. 26. – №. 5. – P. 699-706.
  17. Vinnichenko V., Kovalenko A., Arkhipova V. et al. Comparison of a novel high-power blue diode laser ( $\lambda= 442$  nm) with Ho: YAG ( $\lambda= 2100$  nm), Tm fiber ( $\lambda= 1940$  nm), and KTP ( $\lambda= 532$  nm) lasers for soft tissue ablation //Therapeutics and Diagnostics in Urology 2018. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – V. 10468.– P. 104680F.

- 
18. Blackmon R. L., Fried N. M., Irby P. B. Comparison of holmium: YAG and thulium fiber laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects //Journal of biomedical optics. – 2011. – V. 16. – №. 7. – P. 071403.
19. Fried N. M., Murray K. E. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94  $\mu\text{m}$  //Journal of endourology. – 2005. – V. 19. – №. 1. – P. 25-31.
20. Tunc B., Gulsoy M. Tm: Fiber laser ablation with real-time temperature monitoring for minimizing collateral thermal damage: ex vivo dosimetry for ovine brain //Lasers in surgery and medicine. – 2013. – V. 45. – №. 1. – P. 48-56.
21. Bashkatov A. N., Genina E. A., Tuchin V. V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review //Journal of Innovative Optical Health Sciences. – 2011. – V. 4. – №. 01. – P. 9-38.
22. Wilson R. H., Nadeau K. P., Jaworski F. B. et al. Review of short-wave infrared spectroscopy and imaging methods for biological tissue characterization //Journal of biomedical optics. – 2015. – V. 20. – №. 3. – P. 030901.
23. Hamaoka T., Katsumura T., Murase N. et al. Quantification of ischemic muscle deoxygenation by near infrared time-resolved spectroscopy //Journal of biomedical optics. – 2000. – V. 5. – №. 1. – P. 102-106.
24. Liu H., Song Y., Worden K. L. et al. Noninvasive investigation of blood oxygenation dynamics of tumors by near-infrared spectroscopy //Applied optics. – 2000. – V. 39. – №. 28. – P. 5231-5243.
25. Andersson-Engels S., Canti G., Cubeddu R. et al. Preliminary evaluation of two fluorescence imaging methods for the detection and the delineation of basal cell carcinomas of the skin //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2000. – V. 26. – №. 1. – P. 76-82.



- 
26. Kolinko V. G., de Mul F. F. M., Greve J. Feasibility of picosecond laser-Doppler flowmetry provides basis for time-resolved Doppler tomography of biological tissues //Journal of biomedical optics. – 1998. – V. 3. – №. 2. – P. 187-191.
27. Bigio I. J., Bown S. G., Briggs G. M. et al. Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results //Journal of biomedical optics. – 2000. – V. 5. – №. 2. – P. 221-229.
28. Benavides J. M., Chang S., Park S. Y. et al. Multispectral digital colposcopy for in vivo detection of cervical cancer //Optics express. – 2003. – V. 11. – №. 10. – P. 1223-1236.
29. Benaron D. A., Hintz S. R., Villringer A. et al. Noninvasive functional imaging of human brain using light //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2000. – V. 20. – №. 3. – P. 469-477.
30. Demos S. G., Gandour-Edwards R., Ramsamooj R. et al. Spectroscopic detection of bladder cancer using near-infrared imaging techniques //Journal of biomedical optics. – 2004. – V. 9. – №. 4. – P. 767-712.
31. Ильина И. В., Овчинников А. В., Ситников Д. С. и др. Применение фемтосекундных лазерных импульсов в биомедицинских клеточных технологиях //Теплофизика высоких температур. – 2013. – Т. 51. – №. 2. – С. 198-204.
32. Ильина И. В., Овчинников А. В., Чефонов О. В. и др. Бесконтактная микрохирургия клеточных мембран с помощью фемтосекундных лазерных импульсов для оптоинъекции в клетки заданных веществ //Квантовая электроника. – 2013. – Т. 43. – №. 4. – С. 365-369.
33. Ilina I. V., Khramova Y. V., Filatov M. A. et al. Femtosecond laser assisted hatching: dependence of zona pellucida drilling efficiency and embryo development on laser wavelength and pulse energy //High Temperature. – 2016. – V. 54. – №. 1. – P. 46-51.

- 
34. Sitnikov D. S., Ilina I. V., Khramova Y. V. et al. Femtosecond scalpel-optical tweezers: efficient tool for assisted hatching and trophoctoderm biopsy //Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2016. – V. 735. – №. 1. – P. 012034.
35. Buscher B. A., McMeekin T. O., Goodwin D. Treatment of leg telangiectasia by using a long-pulse dye laser at 595 nm with and without dynamic cooling device //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2000. – V. 27. – №. 2. – P. 171-175.
36. Abela G. S., Hage-Korban E. E., Tomaru T. et al. Vascular procedures that thermo-coagulate collagen reduce local platelet deposition and thrombus formation: Laser and laser-thermal versus balloon angioplasty //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2001. – V. 29. – №. 5. – P. 455-463.
37. Shah R. K., Nemati B., Wang L. V. et al. Optical-thermal simulation of tonsillar tissue irradiation //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2001. – V. 28. – №. 4. – P. 313-319.
38. Genina E. A., Bashkatov A. N., Simonenko G. V. et al. Low-intensity indocyanine-green laser phototherapy of acne vulgaris: pilot study //Journal of biomedical optics. – 2004. – V. 9. – №. 4. – P. 828-835.
39. Kormeili T., Yamauchi P. S., Lowe N. J. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology //British Journal of Dermatology. – 2004. – V. 150. – №. 6. – P. 1061-1069.
40. Cheong W. F., Prahl S. A., Welch A. J. A review of the optical properties of biological tissues //IEEE journal of quantum electronics. – 1990. – V. 26. – №. 12. – P. 2166-2185.

- 
41. Tuchin V. V. Light scattering study of tissues //Physics-Uspekhi. – 1997. – V. 40. – №. 5. – P. 495-515.
42. Tuchin V. V. Selected papers on tissue optics: applications in medical diagnostics and therapy. – Society of Photo Optical, 1994. – V. 102.
43. Chance B., Cope M., Gratton E. et al. Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue //Review of scientific instruments. – 1998. – V. 69. – №. 10. – P. 3457.
44. Тучин В. В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике //М: Физматлит. – 2012.
45. Roggan A., Dorschel K., Minet O. et al. The optical properties of biological tissue in the near infrared wavelength range //Laser-induced Interstitial Therapy. – 1995. – P. 10-44.
46. Tuchin V. V., Utz S. R., Yaroslavsky I. V. Tissue optics, light distribution, and spectroscopy //Optical Engineering. – 1994. – V. 33. – №. 10. – P. 3178-3189.
47. Seyfried M. Optical radiation interactions with living tissue //Radiation Measurement in Photobiology. – 1989. – P. 191-223.
48. Wang L. V., Jacques S. L. Source of error in calculation of optical diffuse reflectance from turbid media using diffusion theory //Computer methods and programs in biomedicine. – 2000. – V. 61. – №. 3. – P. 163-170.
49. Del Bianco S., Martelli F., Zaccanti G. Penetration depth of light re-emitted by a diffusive medium: theoretical and experimental investigation //Physics in Medicine & Biology. – 2002. – V. 47. – №. 23. – P. 4131.
50. Sahni D. C., Dahl E. B., Sjöstrand N. G. Diffusion coefficient for photon transport in turbid media //Physics in Medicine & Biology. – 2003. – V. 48. – №. 23. – P. 3969.

- 
51. Gebhart S. C., Lin W. C., Mahadevan-Jansen A. In vitro determination of normal and neoplastic human brain tissue optical properties using inverse adding-doubling // *Physics in Medicine & Biology*. – 2006. – V. 51. – №. 8. – P. 2011.
52. Troy T.L., Thennadil S.N. Optical properties of human skin in the near infrared wavelength range of 1000 to 2200 nm // *J. Biomed. Opt.* 2001. V. 6. P. 167-176.
53. Wang L. V., Wu H. *Biomedical optics: principles and imaging*. – John Wiley & Sons, 2012.
54. Bashkatov A. N., Genina E. A., Tuchin V. V. Tissue optical properties // *Handbook of Biomedical Optics*. – 2011. – P. 67-100.
55. Тучин В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – Litres, 2017.
56. Берлиен Х. П., Коротеев Н. И. *Прикладная лазерная медицина*. – М. : АО "Интерэксперт", 1997.
57. Минаев В.П. Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе. // *Долгопрудный: Издательский дом "Интеллект"*, 2017.–352с.
58. Vo-Dinh T. (ed.). *Biomedical photonics handbook: biomedical diagnostics*. – CRC press, 2014.
59. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I. et al. Quantification of tissue optical properties: perspectives for precise optical diagnostics, phototherapy and laser surgery // *J. Phys. D: Appl. Phys.* – 2016. – V. 49.– P. 501001.
60. Hale G. M., Querry M. R. Optical constants of water in the 200-nm to 200- $\mu$ m wavelength region // *Applied optics*. – 1973. – V. 12. – №. 3. – P. 555-563.
61. van Veen R. L. P., Sterenborg H. J. C. M., Pifferi A. et al. Determination of VIS-NIR absorption coefficients of mammalian fat, with time-and spatially resolved diffuse

---

reflectance and transmission spectroscopy //Biomedical Topical Meeting. – Optical Society of America, 2004. – P. SF4.

62. Altshuler G. B., Anderson R. R., Manstein D. Method and apparatus for the selective targeting of lipid-rich tissues : пат. 6605080 США. – 2003.

63. Nachabé R., Hendriks B. H., Lucassen G. W. et al. Diagnosis of breast cancer using diffuse optical spectroscopy from 500 to 1600 nm: comparison of classification methods //Journal of biomedical optics. – 2011. – V. 16. – №. 8. – P. 087010.

64. Жилин К. М., Минаев В. П., Соколов А. Л. О влиянии особенностей поглощения лазерного излучения в воде и крови на выбор рабочей длины волны для эндовенозной облитерации вен при лечении варикозной болезни //Квантовая электроника. – 2009. – Т. 39. – №. 8. – С. 781-784.

65. <https://poznayka.org/s84129t1.html>

66. Беликов А. В. и др. Лазеры в стоматологии (Часть 1) //СПб: Университет ИТМО. – 2015.

67. <http://hironic.com/p/Afit>

68. Johnson L. F., Geusic J. E., Van Uitert L. G. Coherent oscillations from Tm<sup>3+</sup>, Ho<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup> and Er<sup>3+</sup> ions in yttrium aluminum garnet //Applied Physics Letters. – 1965. – V. 7. – №. 5. – P. 127-129.

69. Chicklis E., Naiman C., Folweiler R. et al. Stimulated emission in multiply doped Ho<sup>3+</sup>: YLF and YAG-A comparison //IEEE Journal of Quantum Electronics. – 1972. – V. 8. – №. 2. – P. 225-230.

70. Ehrenreich T., Leveille R., Majid I. et al. 1-kW, all-glass Tm: fiber laser //Proc. SPIE. – 2010. – V. 7580. – №. 758016.

- 
71. Eichhorn M., Jackson S. D. High-pulse-energy, actively Q-switched Tm <sup>3+</sup>, Ho <sup>3+</sup>-codoped silica 2μm fiber laser //Optics letters. – 2008. – V. 33. – №. 10. – P. 1044-1046.
72. Walsh B. M. Review of Tm and Ho materials; spectroscopy and lasers //Laser physics. – 2009. – V. 19. – №. 4. – P. 855.
73. Li J., Sun Z., Luo H. et al. Wide wavelength selectable all-fiber thulium doped fiber laser between 1925 nm and 2200 nm //Optics express. – 2014. – V. 22. – №. 5. – P. 5387-5399.
74. Hemming A., Simakov N., Oermann M. et al. Record efficiency of a holmium-doped silica fibre laser //Lasers and Electro-Optics (CLEO), 2016 Conference on. – IEEE, 2016. – P. 1-2.
75. Kurkov A. S., Dvoyrin V. V., Marakulin A. V. All-fiber 10 W holmium lasers pumped at λ= 1.15 μm //Optics letters. – 2010. – V. 35. – №. 4. – P. 490-492.
76. Jackson S. D., Bugge F., Erbert G. Directly diode-pumped holmium fiber lasers //Optics letters. – 2007. – V. 32. – №. 17. – P. 2496-2498.
77. Hudson D., Magi E., Gomes L. et al. 1W diode-pumped tunable Ho <sup>3+</sup>, Pr <sup>3+</sup>-doped fluoride glass fibre laser //Electronics letters. – 2011. – V. 47. – №. 17. – P. 985-986.
78. <https://www.innolume.com/index.htm>
79. <https://www.eagleyard.com/>
80. Антипов С. О., Камынин В. А., Медведков О. И. и др. Гольмиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 2.21 мкм //Квантовая электроника. – 2013. – Т. 43. – №. 7. – С. 603-604.
81. Kurkov A. S., Sholokhov E. M., Medvedkov O. I. et al. Holmium fiber laser based on the heavily doped active fiber //Laser Physics Letters. – 2009. – V. 6. – №. 9. – P. 661-664.

- 
82. Kir'yanov A. V., Barmenkov Y. O., Garcia I. V. 2.05  $\mu\text{m}$  holmium-doped all-fiber laser diode-pumped at 1.125  $\mu\text{m}$  //Laser Physics. – 2017. – V. 27. – №. 8. – P. 085101.
83. Курков А. С., Шолохов Е. М., Цветков В. Б. и др. Гольмиевый волоконный лазер с рекордной квантовой эффективностью //Квантовая электроника. – 2011. – Т. 41. – №. 6. – С. 492-494.
84. Kim J. W., Boyland A., Sahu J. K. et al. Ho-doped silica fibre laser in-band pumped by a Tm-doped fibre laser //The European Conference on Lasers and Electro-Optics. – Optical Society of America, 2009. – P. CJ6\_5.
85. Jackson S. D. Midinfrared holmium fiber lasers //IEEE journal of quantum electronics. – 2006. – V. 42. – №. 2. – P. 187-191.
86. Kurkov A. S. Oscillation spectral range of Yb-doped fiber lasers //Laser Physics Letters. – 2006. – V. 4. – №. 2. – P. 93.
87. Jackson S. D., Bugge F., Erbert G. High-power and highly efficient diode-cladding-pumped Ho<sup>3+</sup>-doped silica fiber lasers //Optics letters. – 2007. – V. 32. – №. 22. – P. 3349-3351.
88. Shardlow P. C., Simakov N., Billaud A. et al. Holmium doped fibre optimised for resonant cladding pumping //The European Conference on Lasers and Electro-Optics. – Optical Society of America, 2017. – P. CJ\_11\_4.
89. Rudy C. W., Digonnet M. J. F., Byer R. L. Advances in 2- $\mu\text{m}$  Tm-doped mode-locked fiber lasers //Optical fiber technology. – 2014. – V. 20. – №. 6. – P. 642-649.
90. Hargrove L. E., Fork R. L., Pollack M. A. Locking of He–Ne laser modes induced by synchronous intracavity modulation //Applied Physics Letters. – 1964. – V. 5. – №. 1. – P. 4-5.
91. Звелто О. Принципы лазеров/пер. под науч. ред. ТА Шмаонова.–4-е изд //Спб.: Издательство «Лань». – 2008.

- 
92. Крюков П. Г. Лазеры ультракоротких импульсов //Квантовая электроника. – 2001. – Т. 31. – №. 2. – С. 95-119.
93. Siegman A. E. Lasers university science books //Mill Valley, CA. – 1986. – V. 37.– P. 208.
94. Ngo N. Q. Ultra-fast fiber lasers: principles and applications with MATLAB® models. – CRC Press, 2016.
95. Nelson L. E., Jones D. J., Tamura K. et al. Ultrashort-pulse fiber ring lasers //Applied Physics B: Lasers and Optics. – 1997. – V. 65. – №. 2. – P. 277-294.
96. Aguegaray C., Broderick N. G., Erkintalo M. et al. Mode-locked femtosecond all-normal all-PM Yb-doped fiber laser using a nonlinear amplifying loop mirror //Optics express. – 2012. – V. 20. – №. 10. – P. 10545-10551.
97. Zhong Y. H., Zhang Z. X., Tao X. Y. Passively mode-locked fiber laser based on nonlinear optical loop mirror with semiconductor optical amplifier //Laser physics. – 2010. – V. 20. – №. 8. – P. 1756-1759.
98. Herda R., Okhotnikov O. G., Rafailov E. U. et al. Semiconductor quantum-dot saturable absorber mode-locked fiber laser //IEEE photonics technology letters. – 2006. – V. 18. – №. 1. – P. 157-159.
99. Matsas V. J., Newson T. P., Richardson D. J. et al. Selfstarting passively mode-locked fibre ring soliton laser exploiting nonlinear polarisation rotation //Electronics Letters. – 1992. – V. 28. – №. 15. – P. 1391-1393.
100. Smirnov S., Kobtsev S., Kukarin S. et al. Three key regimes of single pulse generation per round trip of all-normal-dispersion fiber lasers mode-locked with nonlinear polarization rotation //Optics express. – 2012. – V. 20. – №. 24. – P. 27447-27453.
101. Dziedzic J. M., Stolen R. H., Ashkin A. Optical Kerr effect in long fibers //Applied optics. – 1981. – V. 20. – №. 8. – P. 1403-1406.



- 
102. Chamorovskiy A. Y., Marakulin A. V., Kurkov A. S. et al. Tunable Ho-doped soliton fiber laser mode-locked by carbon nanotube saturable absorber //Laser Physics Letters. – 2012. – V. 9. – №. 8. – P. 602.
103. Chamorovskiy A., Marakulin A. V., Ranta S. et al. Femtosecond mode-locked holmium fiber laser pumped by semiconductor disk laser //Optics letters. – 2012. – V. 37. – №. 9. – P. 1448-1450.
104. Li P., Ruehl A., Bransley C. et al. Low noise, tunable Ho: fiber soliton oscillator for Ho: YLF amplifier seeding //Laser Physics Letters. – 2016. – V. 13. – №. 6. – P. 065104.
105. Schmidt O., Rothhardt J., Röser F. et al. Millijoule pulse energy Q-switched short-length fiber laser //Optics letters. – 2007. – V. 32. – №. 11. – P. 1551-1553.
106. Fang Q., Qin Y., Wang B. et al. 230 W average-power all-fiber-based actively Q-switched fiber master oscillator–power amplifier //Applied optics. – 2013. – V. 52. – №. 27. – P. 6744-6747.
107. Liu J., Wu S., Yang Q. H. et al. Stable nanosecond pulse generation from a graphene-based passively Q-switched Yb-doped fiber laser //Optics letters. – 2011. – V. 36. – №. 20. – P. 4008-4010.
108. Kurkov A. S., Sadovnikova Y. E., Marakulin A. V. et al. All fiber Er-Tm Q-switched laser //Laser Physics Letters. – 2010. – V. 7. – №. 11. – P. 795-797.
109. Wu K. S., Ottaway D., Munch J. et al. Gain-switched holmium-doped fibre laser //Optics express. – 2009. – V. 17. – №. 23. – P. 20872-20877.
110. Yang J., Tang Y., Xu J. Development and applications of gain-switched fiber lasers //Photonics Research. – 2013. – V. 1. – №. 1. – P. 52-57.

- 
111. Gruk D. A., Kurkov A. S., Razdobreev I. M. et al. Self-Q-switched ytterbium-doped cladding-pumped fibre laser //Quantum electronics. – 2002. – V. 32. – №. 11. – P. 1017.
112. Fotiadi A. A., Mégret P., Blondel M. Dynamics of a self-Q-switched fiber laser with a Rayleigh–stimulated Brillouin scattering ring mirror //Optics letters. – 2004. – V. 29. – №. 10. – P. 1078-1080.
113. Sanchez F., Le Boudec P., François P. L. et al. Effects of ion pairs on the dynamics of erbium-doped fiber lasers //Physical Review A. – 1993. – V. 48. – №. 3. – P. 2220.
114. Le Boudec P., Francois P. L., Delevaque E. et al. Influence of ion pairs on the dynamical behaviour of  $\text{Er}^{3+}$ -doped fibre lasers //Optical and quantum electronics. – 1993. – V. 25. – №. 8. – P. 501-507.
115. Myslinski P., Nguyen D., Chrostowski J. Effects of concentration on the performance of erbium-doped fiber amplifiers //Journal of lightwave technology. – 1997. – V. 15. – №. 1. – P. 112-120.
116. Kurkov A. S., Sholokhov E. M., Marakulin A. V. et al. Dynamic behavior of laser based on the heavily holmium doped fiber //Laser Physics Letters. – 2010. – V. 7. – №. 8. – P. 587.
117. Sholokhov E. M., Marakulin A. V., Kurkov A. S. et al. All-fiber Q-switched holmium laser //Laser Physics Letters. – 2011. – V. 8. – №. 5. – P. 382-385.
118. Chamorovskiy A. Y., Marakulin A. V., Kurkov A. S. et al. High-repetition-rate Q-switched holmium fiber laser //IEEE Photonics Journal. – 2012. – V. 4. – №. 3. – P. 679-683.
119. Antipov S. O., Kurkov A. S. A holmium-doped fiber amplifier at 2.1  $\mu\text{m}$  //Laser Physics Letters. – 2013. – V. 10. – №. 12. – P. 125106.

- 
120. Kamynin V. A., Antipov S. O., Baranikov A. V. et al. Holmium-doped fibre amplifier operating at 2.1  $\mu\text{m}$  //Quantum Electronics. – 2014. – V. 44. – №. 2. – P. 161.
121. Simakov N., Li Z., Alam S. U. et al. Holmium-doped fiber amplifier for optical communications at 2.05–2.13  $\mu\text{m}$  //Optical Fiber Communications Conference and Exhibition (OFC), 2015. – IEEE, 2015. – P. 1-3.
122. Hemming A., Richards J., Simakov N. et al. Pulsed operation of a resonantly pumped, linearly polarised, large mode area holmium-doped fibre amplifier //Optics express. – 2014. – V. 22. – №. 6. – P. 7186-7193.
123. Murari K., Cankaya H., Li P. et al. 1.2 mJ, 1 kHz, ps-pulses at 2.05  $\mu\text{m}$  from a Ho: fibre/Ho: YLF laser //Europhoton Conference. – 2014.
124. Malevich P., Andriukaitis G., Flöry T. et al. High energy and average power femtosecond laser for driving mid-infrared optical parametric amplifiers //Optics letters. – 2013. – V. 38. – №. 15. – P. 2746-2749.
125. Sliney D. H., Trokel S. L. Medical lasers and their safe use. – Springer Science & Business Media, 2012.
126. Ash C., Dubec M., Donne K. et al. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods //Lasers in medical science. – 2017. – V. 32. – №. 8. – P. 1909-1918.
127. Müller G. J., Sliney D. H., Potter R. F. Dosimetry of laser radiation in medicine and biology //Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Conference Series. – 1989. – V. 10305.
128. Шахно Е. А. Физические основы применения лазеров в медицине //СПб: НИУ ИТМО. – 2012.
129. Welch A. J., Van Gemert M. J. (ed.). Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. – New York: : Springer, 2011. – V. 2.

- 
130. Wright C. H. G., Barrett S. F., Welch A. J. Laser-tissue interaction //Medical Applications of Lasers. – Springer, Boston, MA, 2002. – P. 21-58.
131. Niemz M. H. Laser-tissue interactions: fundamentals and applications. – Springer Science & Business Media, 2013.
132. Serebryakov V. A., Boïko É. V., Petrishchev N. N. et al. Medical applications of mid-IR lasers. Problems and prospects //Journal of Optical Technology. – 2010. – V. 77. – №. 1. – P. 6-17.
133. Katzir A. Lasers and optical fibers in medicine. – Elsevier, 2012.
134. Alagha H. Z., Gülsoy M. Photothermal ablation of liver tissue with 1940-nm thulium fiber laser: an ex vivo study on lamb liver //Journal of Biomedical Optics. – 2016. – V. 21. – №. 1. – P. 015007.
135. Guney M., Tunc B., Gulsoy M. Investigating the ablation efficiency of a 1940-nm thulium fibre laser for intraoral surgery //International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2014. – V. 43. – №. 8. – P. 1015-1021.
136. Khoder W., Zilinberg K., Waidelich R. M. et al. Ex vivo comparison of the tissue effects of six laser wavelengths for potential use in laser supported partial nephrectomy //Journal of biomedical optics. – 2012. – V. 17. – №. 6. – P. 068005.
137. Huusmann S., Wolters M., Kramer M. W. et al. Tissue damage by laser radiation: an in vitro comparison between Tm: YAG and Ho: YAG laser on a porcine kidney model //SpringerPlus. – 2016. – V. 5. – №. 1. – P. 266.
138. <http://www.lisalaser.de/>
139. <http://www.lumenis.com/Solutions/Surgical/Products/Holmium-Product-Family>
140. <http://www.ipgphotonics.com/ru/products/meditsinskie-apparaty>
141. Беликов А. В., Скрипник А. В. Лазерные биомедицинские технологии //СПб: СПбГУ ИТМО. – 2008.

- 
142. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I. et al. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm //Journal of Physics D: Applied Physics. – 2005. – V. 38. – №. 15. – P. 2543.
143. Аскаръян Г. А. Увеличение прохождения лазерного и другого излучения через мягкие мутные физические и биологические среды //Квантовая электроника. – 1982. – Т. 9. – №. 7. – С. 1379-1383.
144. Waigh T. A. Applied biophysics: a molecular approach for physical scientists. – John Wiley & Sons, 2007.
- 145 . Тучин В. В. Оптическая биомедицинская диагностика //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2005. – Т. 5. – №. 1.
146. Heusmann H., Koelzer J. G., Mitic G. Characterization of female breasts in vivo by time-resolved and spectroscopic measurements in the near infrared spectroscopy //Journal of Biomedical Optics. – 1996. – V. 1. – №. 4. – P. 425-435.
147. Ritz J. P., Roggan A., Isbert C. et al. Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2001. – V. 29. – №. 3. – P. 205-212.
148. Jacques S. L. Optical properties of biological tissues: a review //Physics in Medicine & Biology. – 2013. – V. 58. – №. 11. – P. R37.
149. Lin W. C., Motamedi M., Welch A. J. Dynamics of tissue optics during laser heating of turbid media //Applied optics. – 1996. – V. 35. – №. 19. – P. 3413-3420.
150. Shchyogolev S. Y. Inverse problems of spectroturbidimetry of biological disperse systems: an overview //Journal of Biomedical Optics. – 1999. – V. 4. – №. 4. – P. 490-504.
151. Wang R. K. Modelling optical properties of soft tissue by fractal distribution of scatterers //Journal of Modern Optics. – 2000. – V. 47. – №. 1. – P. 103-120.

- 
152. Doornbos R. M. P., Lang R., Aalders M. C. et al. The determination of in vivo human tissue optical properties and absolute chromophore concentrations using spatially resolved steady-state diffuse reflectance spectroscopy //Physics in Medicine & Biology. – 1999. – V. 44. – №. 4. – P. 967.
153. Ghosh N., Mohanty S. K., Majumder S. K. et al. Measurement of optical transport properties of normal and malignant human breast tissue //Applied Optics. – 2001. – V. 40. – №. 1. – P. 176-184.
154. Vargas G., Chan E. K., Barton J. K. et al. Use of an agent to reduce scattering in skin //Lasers in Surgery and Medicine. – 1999. – V. 24. – №. 2. – P. 133-141.
155. Simpson C. R., Kohl M., Essenpreis M. et al. Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique //Physics in Medicine & Biology. – 1998. – V. 43. – №. 9. – P. 2465.
156. Tuchin V. V., Tuchin V. Tissue optics: light scattering methods and instruments for medical diagnosis. – 2007.
157. Xia J. J., Berg E. P., Lee J. W. et al. Characterizing beef muscles with optical scattering and absorption coefficients in VIS-NIR region //Meat Science. – 2007. – V. 75. – №. 1. – P. 78-83.
158. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I. et al. Optical properties of the subcutaneous adipose tissue in the spectral range 400–2500 nm //Optics and spectroscopy. – 2005. – V. 99. – №. 5. – P. 836-842.
159. Marbach R., Heise H. M. Optical diffuse reflectance accessory for measurements of skin tissue by near-infrared spectroscopy //Applied Optics. – 1995. – V. 34. – №. 4. – P. 610-621.
160. Zyablov V. I., Shapovalov Y. N., Toskin K. D. et al. Structure and physical-mechanical properties of human dura mater concerning aging //Arch. Anat. Histol. Embryol.(Russia). – 1982. – V. 3. – P. 29-36.

- 
161. Bashkatov A. N., Genina E. A., Sinichkin Y. P. et al. Glucose and mannitol diffusion in human dura mater //Biophysical Journal. – 2003. – V. 85. – №. 5. – P. 3310-3318.
162. Genina E. A., Bashkatov A. N., Kochubey V. I. et al. Optical clearing of human dura mater //Optics and Spectroscopy. – 2005. – V. 98. – №. 3. – P. 470-476.
163. Fleming C. P., Eckert J., Halpern E. F. et al. Depth resolved detection of lipid using spectroscopic optical coherence tomography //Biomedical optics express. – 2013. – V. 4. – №. 8. – P. 1269-1284.
164. Wang P., Wang P., Wang H. W. et al. Mapping lipid and collagen by multispectral photoacoustic imaging of chemical bond vibration //Journal of biomedical optics. – 2012. – V. 17. – №. 9. – P. 096010.
165. Тучин В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – Litres, 2017.
166. Grudinin A. B. et al. Multi-fibre arrangement for high power fibre lasers and amplifiers :пат. 8270070 США. – 2012.
167. Kelly S. M. J. Characteristic sideband instability of periodically amplified average soliton //Electronics Letters. – 1992. – V. 28. – №. 8. – P. 806-807.
168. Dennis M. L., Duling I. N. Experimental study of sideband generation in femtosecond fiber lasers //IEEE Journal of Quantum electronics. – 1994. – V. 30. – №. 6. – P. 1469-1477.
169. Grudinin A. B., Gray S. Passive harmonic mode locking in soliton fiber lasers //JOSA B. – 1997. – V. 14. – №. 1. – P. 144-154.
170. Zhou S., Ouzounov D. G., Wise F. W. Passive harmonic mode-locking of a soliton Yb fiber laser at repetition rates to 1.5 GHz //Optics letters. – 2006. – V. 31. – №. 8. – P. 1041-1043.

- 
171. Li X., Zou W., Chen J. Passive harmonic hybrid mode-locked fiber laser with extremely broad spectrum //Optics express. – 2015. – V. 23. – №. 16. – P. 21424-21433.
172. Kurtner F. X., Der Au J. A., Keller U. Mode-locking with slow and fast saturable absorbers-what's the difference? //IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. – 1998. – V. 4. – №. 2. – P. 159-168.
173. Paschotta R. Encyclopedia of laser physics and technology. – Berlin : Wiley-vch, 2008. – V. 1.
174. Гольшев В. Ю., Кузнецов В. В., Очин О. Ф. Шум-фактор Yb-Er волоконного усилителя в режиме насыщения // Вестник МГТУ МИРЭА. – 2015. – Т. 2. – №. 7. – С. 113-121.
175. Gursel A. T. Fiber Lasers and Their Medical Applications //Optical Amplifiers-A Few Different Dimensions. – IntechOpen, 2018.
176. Kurkov A. S., Sholokhov E. M., Marakulin A. V. et al. Effect of active-ion concentration on holmium fibre laser efficiency //Quantum Electronics. – 2010. – V. 40. – №. 5. – P. 386.
177. Röser F., Eidam T., Rothhardt J. et al. Millijoule pulse energy high repetition rate femtosecond fiber chirped-pulse amplification system //Optics letters. – 2007. – V. 32. – №. 24. – P. 3495-3497.
178. Яшунин Д. А., Мальков Ю. А., Бодров С. Б. Фемтосекундная оптика. Учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский университет. – 2014. – С. 40.
179. Takayanagi J., Nishizawa N., Nagai H. et al. Generation of high-power femtosecond pulse and octave-spanning ultrabroad supercontinuum using all-fiber system //IEEE photonics technology letters. – 2005. – V. 17. – №. 1. – P. 37-39.
180. Agrawal G. Applications of nonlinear fiber optics. – Academic press, 2010.



---

181. Agrawal G. P. Nonlinear fiber optics //Nonlinear Science at the Dawn of the 21st Century. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2000. – P. 195-211.

182 . <http://ponchikov.net/health/pozvonochnik-i-sustavi/584-obolochki-spinnogo-mozga.html>

183. Huang Y., Jivraj J., Zhou J. et al. Pulsed and CW adjustable 1942 nm single-mode all-fiber Tm-doped fiber laser system for surgical laser soft tissue ablation applications //Optics express. – 2016. – V. 24. – №. 15. – P. 16674-16686.

184. Jo D., Lee D. J. The extent of tissue damage in the epidural space by Ho/YAG laser during epiduroscopic laser neural decompression //Pain physician. – 2016. – V. 19. – №. 1. – P. E209-14.

185. Баграташвили В. Н., Баграташвили Н. В., Игнатъева Н. Ю. и др. Структурные изменения в соединительных тканях при умеренном лазерном нагреве //Квантовая электроника. – 2002. – Т. 32. – №. 10. – С. 913-916.