

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**  
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 20507

(13) С1

(46) 2016.10.30

(51) МПК

G 02B 27/48 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ЗАХВАТА ЧАСТИЦЫ МЯГКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
ТКАНИ В ОПТИЧЕСКУЮ ЛОВУШКУ**

(21) Номер заявки: а 20131371

(22) 2013.11.21

(43) 2015.06.30

(71) Заявители: Государственное научное учреждение "Институт физики имени Б.И.Степанова Национальной академии наук Беларуси" (ВУ); Учреждение образования "Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники" (ВУ); Технический университет Молдовы (MD)

(72) Авторы: Барун Владимир Владимирович (ВУ); Дик Сергей Константинович (ВУ); Шонтя Виктор Порфирьевич (MD); Яшин Константин Дмитриевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Государственное научное учреждение "Институт физики имени Б.И.Степанова Национальной академии наук Беларуси" (ВУ); Учреждение образования "Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники" (ВУ); Технический университет Молдовы (MD)

(56) US 4893886, 1990.

ВУ 9070 С1, 2007.

US 2011/0117028 А1.

US 3808550, 1974.

US 4327288, 1982.

(57)

Способ захвата частицы мягкой биологической ткани в оптическую ловушку, при котором задают глубину  $z$  нахождения захватываемой частицы в ткани, выбирают длину волны лазерного излучения  $\lambda^*$  в зависимости от  $z$ , причем при  $z$  меньше 0,1 мм  $\lambda^*$  выбирают равным 450 нм, а при  $z$  от 0,1 мм и более  $\lambda^*$  определяют исходя из выражения:

$$\lambda^* = 1250 \cdot (1 - e^{-\frac{z}{1,35}}),$$

а затем формируют параллельный пучок когерентного лазерного излучения на длине волны  $\lambda^*$  и посредством облучения поверхности мягкой биологической ткани осуществляют захват указанной частицы.

Изобретение относится к созданию оптической ловушки (лазерного пинцета) для захвата частицы или агрегата частиц внутри мягких биологических тканей. Он может быть использован при изучении структурных, биофизических, морфологических и оптических свойств частиц биологической ткани в условиях *in vivo* и их взаимодействия с окружающей средой для удерживания частиц в определенном месте биоткани или манипулирования ими.

Известно [1], что при изменении плотности потока  $I$  светового поля вдоль произвольной оси  $x$  возникает сила  $F_{\text{grad}}$  электромагнитной природы, которая действует на диэлектрическую частицу, попадающую в пространственную область указанного изменения.

Абсолютная величина силы  $F_{\text{grad}}$  зависит от градиента  $dI/dx$  в направлении оси  $x$ , а также от оптических и структурных параметров частицы и среды, в которой она находится. Силу  $F_{\text{grad}}$  называют градиентной и используют в оптических ловушках (лазерных пинцетах) для захвата, перемещения и проведения иных бесконтактных операций с малыми частицами.

Известен [2] способ захвата диэлектрической частицы в оптическую ловушку, создаваемую силами  $F_p$  давления света на частицу, формируемыми одним или несколькими лазерными источниками. Эти силы действуют в направлении распространения излучения, а их абсолютная величина есть

$$F_p = \pi R^2 (1 + A) I / c, \quad (1)$$

где  $A$  - коэффициент отражения света частицей.

Недостатками способа [2] являются формирование слабых сил (1) и его непригодность для захвата частиц внутри биоткани из-за необходимости использовать большую плотность мощности  $E_0$  облучения поверхности ткани, чтобы обеспечить требуемую силу  $F_p$ . Увеличение  $E_0$  вызывает избыточный нагрев ткани и может привести к ее повреждению или гибели.

Известен также способ [3], в котором градиент плотности светового потока создается путем интерференции двух пучков одномодового лазера с длиной волны  $\lambda = 632,8$  нм. Эти пучки направляются в кювету с частицами, которые, вследствие действия градиентных сил, захватываются вблизи максимумов (ярких участков) интерференционной картины.

Недостатком способа [3] является его неприменимость для биоткани в условиях *in vivo*, т.к. свет с длиной волны 632,8 нм не обеспечивает требуемой величины силы  $F_{\text{grad}}$  в широком интервале глубин  $z$  ткани, где может находиться захватываемая частица. Кроме того, из-за рассеяния света в биоткани интерференционная картина, формируемая в глубине среды, обычно сильно размыта по пространству, что приводит к заметному уменьшению градиента плотности потока и, следовательно, силы  $F_{\text{grad}}$ .

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ [4] захвата биологической частицы в оптическую ловушку, создаваемую инфракрасным лазером, генерирующим свет с фиксированной длиной волны в интервале от 800 до 1800 нм. Лазерное излучение падает на собирающую линзу с малым фокусным расстоянием, и в области ее фокуса (перетяжки пучка) формируются большой градиент светового поля и соответствующая сила  $F_{\text{grad}}$ . Сходящийся пучок лазера направляется в кювету, содержащую частицу, которая захватывается вблизи указанной фокальной точки собирающей линзы.

Недостатком способа [4] является его неприменимость для биоткани *in vivo*, т.к. инфракрасное излучение с указанными длинами волн не обеспечивает требуемой величины силы  $F_{\text{grad}}$  в широком интервале глубин  $z$  ткани, где может находиться захватываемая частица. Кроме того, из-за сильного рассеяния света в биоткани область перетяжки пучка обычно сильно размыта по пространству, что приводит к заметному уменьшению градиента плотности потока и, следовательно, силы  $F_{\text{grad}}$ . Отметим также, что способ [4] не дает ответа на вопрос, какая длина волны лазерного облучения оптимальна для улавливания частицы на заданной глубине  $z$  в биоткани с точки зрения обеспечения максимальной силы захвата частицы.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение возможности захвата частицы или агрегата частиц в широком интервале глубин  $z$  биологической ткани путем оптимального выбора длины волны  $\lambda^*$  облучения ее поверхности, формируя максимальную силу захвата частицы при минимальном нагреве ткани.

Решение поставленной задачи достигается тем, что в способе захвата частицы мягкой биологической ткани в оптическую ловушку, при котором задают глубину  $z$  нахождения захватываемой частицы в ткани, выбирают длину волны лазерного излучения  $\lambda^*$  в зависимости от  $z$ , причем при  $z$  меньше 0,1 мм  $\lambda^*$  выбирают равным 450 нм, а при  $z$  от 0,1 мм и более  $\lambda^*$  определяют исходя из выражения:

$$\lambda^* = 1250 \cdot \left(1 - e^{-\frac{z}{1,35}}\right),$$

а затем формируют параллельный пучок когерентного лазерного излучения на длине волны  $\lambda$  и посредством облучения поверхности мягкой биологической ткани осуществляют захват указанной частицы.

Сущность предлагаемого изобретения поясняется фигурами, где

на фиг. 1 изображена радиальная структура плотности потока  $I(r)$  в мягкой биоткани на примере дермы кожи на длинах волн  $\lambda = 600$  нм (сплошные кривые) и 700 нм (штриховые) при степени оксигенации крови  $S = 0,5$  (а, в) и 0,97 (б, г), объемной концентрации крови  $C_b = 0,04$  (а, б) и 0,02 (в, г); объемной концентрации меланина  $C_m = 0,08$ ,  $z = 1$  мм,  $E_0 = 1$  Вт/см<sup>2</sup>;

на фиг. 2 показаны зависимости градиентной силы  $F$ , создаваемой лазерным пучком света на глубинах  $z = 0,16$  (кривые 1), 0,2 (2), 0,5 (3), 1 (4), 2 (5), 4 (6) и 8 мм (7) при облучении поверхности кожи на различных длинах волн  $\lambda = 400-1800$  нм;

на фиг. 3 приведены расчетная (сплошная кривая) и аппроксимационная (штриховая) зависимости длины волны  $\lambda^*$  облучения, обеспечивающей максимальную градиентную силу  $F_{\max}$ , от глубины  $z$  положения захватываемой частицы внутри дермы кожи.

Известно, что процессы рассеяния биологической тканью когерентного пучка излучения приводят к формированию внутри среды спекл-структуры светового поля. Спекл-структура есть результат интерференции излучения, рассеянного под небольшими углами относительно направления падения света [5]. В радиальной плоскости или плоскости, перпендикулярной этому направлению, она представляет собой чередующиеся яркие и темные участки, называемые спеклами. Это изменение плотности светового потока  $I$  обуславливает формирование градиентной силы  $F_{\text{grad}}$ , которую можно рассчитать по формуле

$$F_{\text{grad}} = (8\pi^2/3c)\alpha R^3(dI/dx) = B(dI/dx), \quad (2)$$

где  $c = 3 \cdot 10^{10}$ /н см/с - скорость света в среде,

$n$  - абсолютное значение показателя преломления среды,

$\alpha = 3(m^2-1)/(m^2 + 2)$  - удельная поляризуемость частицы,

$m = n_p/n$  - относительный показатель преломления частицы,

$n_p$  - абсолютное значение показателя преломления частицы,

$R$  - радиус сферы такого же объема, как и частица,

$dI/dx$  - градиент плотности светового потока (Вт/см<sup>3</sup>),

$B$  - константа пропорциональности, зависящая от параметров частицы ( $n_p$  и  $R$ ) и среды ( $n$ ), в которой она находится.

Из (2) следует, что сила  $F_{\text{grad}}$  направлена вдоль оси  $x$  в сторону увеличения (при  $m > 1$ ) или уменьшения (при  $m < 1$ ) плотности светового потока. Для частиц биоткани обычно  $m \approx 1,05$ .

Характерный радиус  $L$  спекла, зависящий от длины волны  $\lambda$  облучения поверхности ткани и глубины  $z$ , определяется по формуле [5, 6]

$$L(\lambda, z) = \lambda / \{ \pi [2D(\lambda, z)]^{0,5} \}, \quad (3)$$

где  $D(\lambda, z)$  - дисперсия углового распределения интенсивности света, распространяющегося под малыми углами относительно направления освещения поверхности.

Плотность полного светового потока на глубине  $z$  в радиальной плоскости можно рассчитать по формуле [6]

$$I(\lambda, z, r)/E_0 = E_c(\lambda, z) \{ 1 + \cos[\pi r/L(\lambda, z) + \varphi] \} + E_{nc}(\lambda, z), \quad (4)$$

где  $E_0$  - освещенность поверхности ткани,

$r$  - расстояние, отсчитываемое от оси пучка,

$\varphi$  - случайная фаза,

$E_c(\lambda, z)$  и  $E_{nc}(\lambda, z)$  - нормированные значения освещенности, создаваемой соответственно когерентным и некогерентным рассеянным светом на глубине  $z$  в указанной плоскости при облучении поверхности на длине волны  $\lambda$ .

Отметим, что в правой части (4) первое слагаемое дает составляющую светового поля, зависящую от  $r$ , а второе - некогерентный фон, не зависящий от  $r$ . Поэтому в формировании градиентных сил в глубине среды вклад вносит только первое слагаемое.

На фиг. 1 представлена радиальная структура плотности потока  $I(\lambda, z, r)$ , рассчитанная авторами по формуле (4) при двух значениях  $\lambda = 600$  и  $700$  нм на глубине  $z = 1$  мм. В качестве примера биоткани взята кожа человека. Ее структурные и оптические параметры приведены в [7], а методика расчета характеристик  $E(\lambda, z)$  и  $L(\lambda, z)$  светового поля [5, 6, 8]. Выбраны типичные значения структурных и биофизических параметров кожи. Здесь степень оксигенации крови  $S = 0,5$  (а, в) и  $0,97$  (б, г), объемная концентрация крови  $C_b = 0,04$  (а, б) и  $0,02$  (в, г), объемная концентрация меланина  $C_m = 0,08$ , толщины рогового слоя  $20$  мкм и эпидермиса  $100$  мкм. Авторами были выполнены расчеты при других значениях указанных параметров кожи. Они варьировались в пределах, характерных для этого типа ткани [7]. Оказалось, что переменная по  $r$  составляющая (первое слагаемое в правой части (4)), слабо зависит от таких изменений и определяется в основном значениями  $\lambda$  и  $z$ .

Из формулы (4) находим градиент плотности светового потока  $dI/dr$ , создающий силу  $F_{grad}$ , действующую на частицу, находящуюся на глубине  $z$ :

$$dI/dr = -E_c(\lambda, z)\pi\sin[\pi r/L(\lambda, z) + \phi]/L(\lambda, z). \quad (5)$$

Знак "минус" указывает на направление силы - в сторону уменьшения или увеличения  $r$ . Как видно из (1) и (5), градиентная сила  $F_{grad}$  в радиальной плоскости принимает по абсолютной величине наибольшие значения, соответствующие выполнению равенства  $|\sin[\pi r/L(\lambda, z) + \phi]| = 1$ . Из (1) и (5) также следует, что максимальная абсолютная величина силы  $F_{grad}$

$$F_{max}(\lambda, z) = \pi B E_c(\lambda, z)/L(\lambda, z) \quad (6)$$

зависит от  $\lambda$  и  $z$  через характеристики спеклов  $E_c(\lambda, z)$  и  $L(\lambda, z)$ .

Сопоставим максимальные значения градиентной силы (6) и силы давления (2) при одинаковой плотности мощности облучения поверхности. Для этого на примере частицы с  $R = 3$  мкм рассмотрим отношение  $F_{max}(\lambda, z)/F_{Pmax} = \{8\pi\alpha R/[3(1 + A)I_{max}(\lambda, z, r)]\}(dI/dr)_{max}$ , где индекс  $max$  означает максимальные значения соответствующих величин. Пусть для оценок  $A = 1$ . Расчеты показали, что это отношение заключено в пределах  $150-800$  при  $z < 2$  см. Иными словами, максимум градиентной силы примерно на  $2-3$  порядка превышает наибольшую силу давления, так что последней можно с уверенностью пренебречь. Аналогичные вычисления показали, что можно, из-за малости по сравнению с  $dI/dr$ , не учитывать градиент плотности светового потока  $dI/dz$  в направлении оси  $z$ , т.е. в направлении распространения света.

На фиг. 2 представлены значения градиентной силы  $F(\lambda, z)$  (в Ньютонах), создаваемой параллельным лазерным пучком света с  $E_0 = 1$  Вт/см<sup>2</sup> на глубинах  $z = 0,16$  (кривые 1),  $0,2$  (2),  $0,5$  (3),  $1$  (4),  $2$  (5),  $4$  (6) и  $8$  мм (7) при облучении поверхности ткани на различных длинах волн  $\lambda = 400-1900$  нм. При вычислениях использованы типичные для мягких тканей параметры  $n = 1,33$ ,  $m = 1,05$  и  $R = 3$  мкм. Как видно, по мере увеличения  $z$  максимальную силу  $F_{max}$  обеспечивает облучение на возрастающей длине волны  $\lambda^*$ . Так, в верхних слоях дермы при  $z \approx 0,12$  мм наибольшее значение  $F_{max}$  имеет место при  $\lambda^* \approx 450$  нм, при  $z \approx 0,5$  мм -  $\lambda^* \approx 700$  нм, при  $z \approx 1$  мм -  $\lambda^* \approx 850$  нм и т.д. Особенности зависимости силы  $F$  от длины волны  $\lambda$ , показанные на фиг. 2, и наличие максимума при  $\lambda = \lambda^*$ , обусловлены спектральным поведением характеристик поглощения и рассеяния света компонентами мягких тканей, прежде всего - дериватов гемоглобина крови и воды.

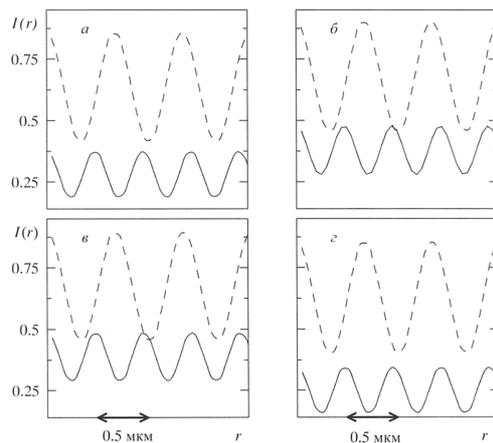
Используя данные фиг. 2, сопоставим значения силы  $F_{\max}$ , действующей на частицу внутри ткани, при облучении поверхности среды по предлагаемому способу и по прототипу [4] ( $\lambda = 800-1800$  нм). Пусть для конкретности облучение осуществляют на длине волны  $\lambda = 1000$  нм. Как видно из фиг. 2, в верхнем слое ткани при  $z \leq 0,5$  мм (кривые 1-3) и в глубине при  $z \geq 4$  мм (кривые 6 и 7) значения  $F_{\max}$  по предлагаемому способу примерно в 2-4 раза превышают максимальную силу согласно [4] при одинаковой плотности мощности  $E_0$ . При  $z = 1-2$  мм (кривые 4 и 5) оба способа дают примерно одинаковую максимальную силу. Аналогичные выводы можно сделать и для других длин волн облучения поверхности ткани из диапазона 800-1800 нм, предложенного в [4]. Отметим, что результаты расчетов на фиг. 2 представлены для случая облучения поверхности ткани параллельным пучком света. Если пучок сходящийся, как в [4], превышение силы  $F_{\max}$  по предлагаемому способу над [4] будет в широком интервале глубин  $z$  еще заметнее, т.к. в этом случае падающая на поверхность энергия лазера будет в глубине распределена на большей площади.

На фиг 3 проиллюстрировано, как найти длину волны  $\lambda^*$ , обеспечивающую максимальную силу  $F_{\max}$  на заданной глубине  $z$  в биоткани. Здесь показаны расчетная зависимость  $\lambda^*(z)$ , полученная из графиков фиг 2 (сплошная кривая), и ее аппроксимация (штриховая кривая) формулой  $\lambda^* = 1250 \cdot [1 - \exp(-z/1,35)]$ , где  $\lambda^*$  в нм,  $z$  в мм. Незначительные различия между этими кривыми приводят к небольшому отклонению силы  $F_{\max}$  от ее максимального значения. Однако такое отклонение не превышает 5 %.

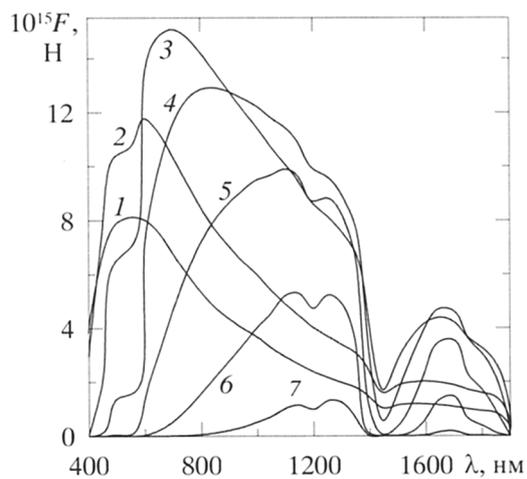
Таким образом, предлагаемый способ позволяет в широком интервале глубин  $z$  в ткани сформировать максимальную силу  $F_{\max}$  захвата частицы или агрегата частиц за счет оптимального выбора длины волны облучения поверхности ткани. Указанная сила в 2 и более раз превышает силу захвата частицы в соответствии с прототипом.

## Источники информации:

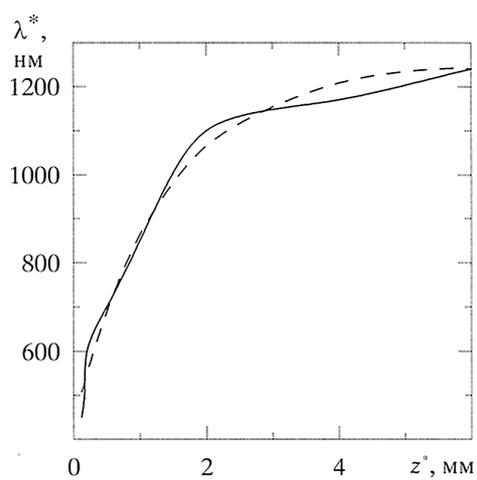
1. Яворский Б.М., Детлаф А.А. Справочник по физике. - 3-е изд. - М.: Наука, 1965. - С. 347-348.
2. Патент US 370279, МПК H 01S 3/06, 3/09. 09.01.1973.
3. Афанасьев А.А., Катаркевич В.М., Рубинов А.Н., Эфендиев Т.Ш. Модуляция концентрации частиц в интерференционном поле лазерного излучения // Прикладная спектроскопия. - 2002. - Т. 69. - № 5. - С. 675-679.
4. Патент US 4893886, МПК G 02B 27/00, 1990.
5. Иванов А.П., Кацев И.Л. О спекл-структуре светового поля в дисперсной среде, освещенной лазерным пучком // Квантовая электроника. - 2005. - Т. 35. - № 7. - С. 670-674.
6. Абрамович Н.Д., Барун В.В., Дик С.К., Терех А.С. Аналитическая методика оценки контраста спекл-структуры светового поля, рассеянного мягкими биотканями // 5-я Троицкая конференция "Медицинская физика и инновации в медицине": Сб. материалов. - 2012. - Т. 1. - С. 212-214.
7. Барун В.В., Иванов А.П., Волотовская А.В., Улащик В.С. Спектры поглощения и глубина проникновения света в нормальную и патологически измененную кожу человека // Прикладная спектроскопия. - 2007. - Т. 74. - № 3. - С. 387-394.
8. Барун В.В., Иванов А.П. Поглощение света кровью при низкоинтенсивном лазерном облучении кожи // Квантовая электроника. - 2010. - Т. 40. - № 4. - С. 371-376.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3