

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

Факультет физико-математических и естественных наук

Институт физических исследований и технологий

«Допустить к защите»

Директор ИФИТ

д.ф.-м.н., проф.

_____ О.Т. Лоза

«_____» _____ 20__ г.

**Выпускная квалификационная работа
бакалавра**

Направление 03.03.02 «Физика»

**«Влияние режима работы гольмиевого волоконного лазера
на биологические ткани»**

Выполнил студент Докиш Ольга Михайловна

(Фамилия, имя, отчество)

Группа НФЗбд-01-18

Студ. билет № 1032182609

Руководитель выпускной
квалификационной работы

Чехлова Тамара Константиновна,
_к.ф.-м.н., доцент

(Подпись)

Автор

(Подпись)

г. Москва

2022 г.

Введение	2
Глава I. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими объектами	4
1.1 Оптические свойства биологических тканей	4
1.2 Действие лазерного излучения на биоткань	6
1.3 Устройство лазера. Волоконный лазер	9
1.4 Лазерные источники в двухмикронном спектральном диапазоне	10
1.4.1 Непрерывный режим работы	11
1.4.2 Импульсный режим работы	14
Глава II. Гольмиевые волоконные лазеры	27
2.1 Непрерывный гольмиевый волоконный лазер	27
2.1.1 Описание схемы лазера	27
2.1.2 Спектральные и выходные характеристики лазера	28
2.2 Импульсный гольмиевый лазер с модуляцией добротности	29
2.2.1 Описание схемы лазера	29
2.2.2 Спектральные и выходные характеристики лазера	31
2.3 Методы и материалы	35
2.3.1 Экспериментальная установка	35
2.3.2 Биологический материал	36
2.4 Исследование результатов воздействия лазерного облучения непрерывным и импульсным режимом работы на биологические ткани	38
Глава III. Заключение	44
3.1 Обсуждение и выводы	44

Введение

Как только появились лазеры, представляющие источник света с уникальными свойствами, к которым относятся монохроматичность, направленность и когерентность, возникли идеи использования лазерного излучения в различных областях науки и техники и, в частности, в медицине. Каждая область медицины, в которой используются лазеры, требует определенных характеристик излучения, таких как длина волны, выходная энергия, режим работы и др.

Лазеры активно используются в хирургии, где лазерный луч работает как скальпель, так как обладает такими преимуществами как стерильность, возможность регулирования глубины проникновения, бескровность, поскольку под воздействием лазерного излучения происходит заваривание сосудов в результате коагуляции.

Большое значение лазеры имеют в офтальмологии при лечении таких болезней как глаукома и отслоение сетчатки. В этом случае используются лазеры, работающие в УФ-диапазоне. Лазеры применяются и для коррекции зрения. Широкое применение лазеры нашли и в терапии. Интенсивно развивается фотодинамическая терапия.

Используются лазеры в дерматологии, особенно в операциях, нацеленных на ликвидацию патологических структур без повреждения эпидермиса. Лазеры нашли применение и в физиотерапии и акупунктуре. а также в микробиологии.

Очевидно, что при существующем разнообразии патологий требуется более индивидуальный подход и точный выбор режимов работы лазера. Такие режимы могут обеспечить гольмиевые волоконные лазеры. Активно ведутся исследования в области разработки и применения волоконных лазеров для медицинских целей. Волоконные лазеры способны на минимально

инвазивную хирургию, также полностью совместимы с хирургическими эндоскопами, отличаются компактностью и бюджетностью.

Актуальность данной работы состоит в необходимости оптимизации параметров лазеров для конкретного использования. Важными факторами являются возможность плавно изменять длину волны и энергию в определенных пределах, а также возможность изменять время воздействия лазерного излучения на биологические объекты.

Цель работы

Исследование характеристик гольмиевых волоконных лазеров, работающих в непрерывном и импульсном режимах, с целью оптимизации параметров для эффективного использования при различных патологиях.

Для этого необходимо решить следующие задачи:

1. Исследовать спектральные и энергетические характеристики гольмиевых волоконных лазеров.
2. Исследовать временные характеристики импульсных гольмиевых волоконных лазеров с модуляцией добротности.
3. Провести исследование по воздействию лазерного излучения на различные биологические ткани.
4. Оценить степень воздействия лазерного излучения при различных режимах работы лазера.

Глава I. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими объектами

1.1 Оптические свойства биологических тканей

Биологические ткани являются оптически неоднородными, так как на границе раздела ткань - воздух часть излучения проникает в ткань, а другая часть излучения отражается. При распространении пучка света в биоткани, излучение затухает за счет многократного рассеяния. По оптическим свойствам биоткани делятся на два типа [1]:

- 1 — сильно рассеивающие (кожа, мозг, стенка сосуда, кровь);
- 2 — слабо рассеивающие (роговица, хрусталик).

Основными рассеивающими клетками в биотканях являются клеточные мембраны, митохондрии, меланин [3, 4]. Однако так как биологические ткани имеют достаточно сложное строение, это может привести к изменению рассеивания света в ткани.

Поглощенный свет может преобразовываться в тепло, переизлучаться, участвовать в химических реакциях. Спектр поглощения каждой биологической ткани определяется содержанием воды [1]. На рисунке 1 представлен спектры поглощения воды и других хромофоров.

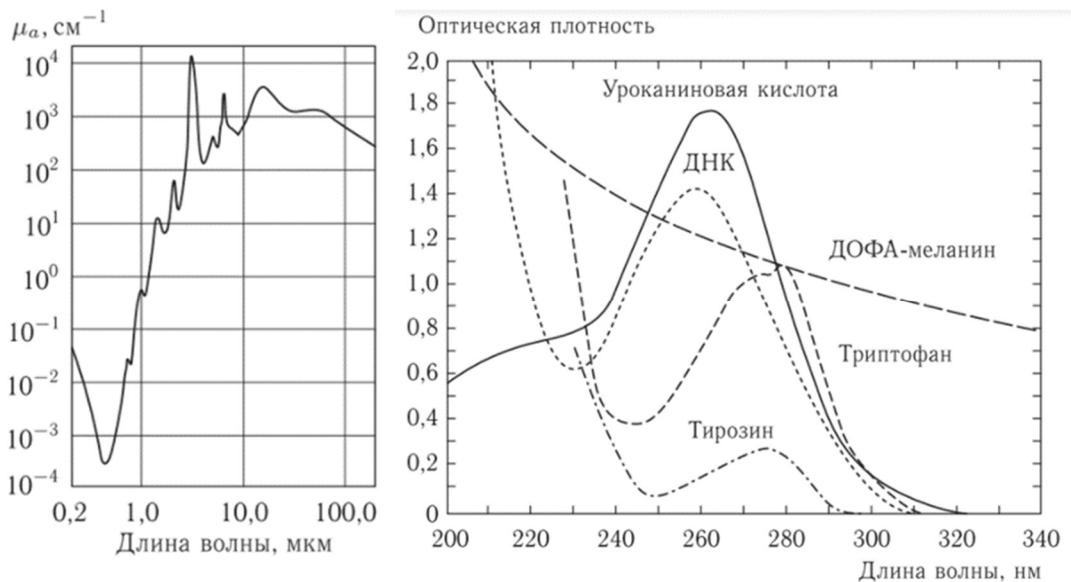


Рисунок 1. а) Спектр поглощения воды в широком спектральном диапазоне. [5]; б) Спектры поглощения разных хромофоров [6].

Ослабление коллимированного пучка в биоткани происходит по экспоненциальному закону Бугера-Ламберта-Бера (1) [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), $[\text{Вт}/\text{см}^2]$; I_0 – интенсивность падающего света, $[\text{Вт}/\text{см}^2]$; $\mu_t = \mu_a + \mu_s$, μ_t – коэффициент экстинкции в слабо рассеивающих средах (коэффициент взаимодействия или полный коэффициент ослабления), $[1/\text{см}]$; μ_a – коэффициент поглощения, $[1/\text{см}]$; μ_s – коэффициент рассеяния, $[1/\text{см}]$.

Хорошим примером сложной многокомпонентной ткани является молочная железа. Молочные железы состоят из гемоглобина, жира и воды. На рисунке 2 представлены спектр поглощения различных хромофоров в данной ткани. Между 700 и 1100 нм имеется окно прозрачности ткани, также узкие окна прозрачности находятся вблизи длин волн 1300 и 1600 нм.

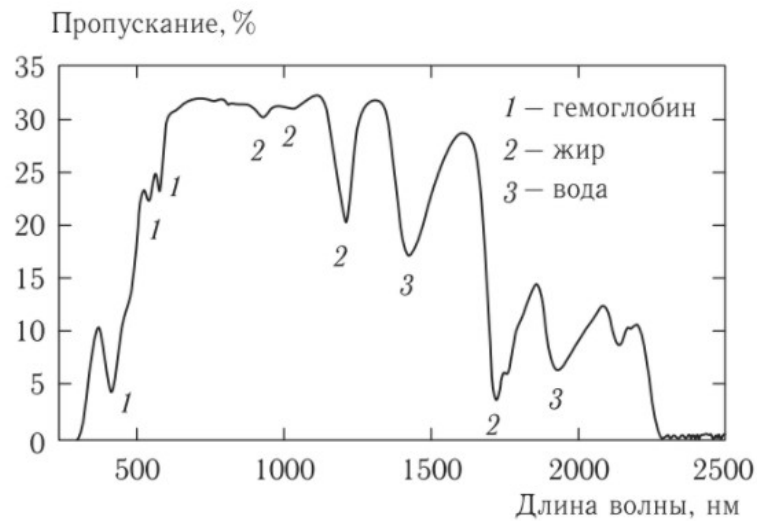


Рисунок 2. Спектр пропускания слоя биоткани молочной железы толщиной 3 мм. Использовался спектрометр с интегрирующей сферой. Отмечены вклады полос поглощения компонентов биоткани: 1 – гемоглобин; 2 – жир; 3 – вода [7].

Для многих тканей, таких как, например, кожа, сетчатка глаза, кровь, характерна и неоднородность поглощения. В то время как твердые ткани (ребра, черепная коробка) имеет хорошее пропускание в области ИК-спектра. Таким образом, распространение света в ткани зависит от рассеивающих и поглощающих свойств ее компонентов: клеток, клеточных органелл и разнообразных волокнистых структур. Размеры, форма и плотность этих структур, их показатель преломления по отношению к окружающему веществу, поляризационное состояние падающего света – все это играет важную роль в распространении света через ткани [1, 8, 9].

1.2 Действие лазерного излучения на биоткань

Таким образом, лазерное излучение при попадании на ткань может: рассеиваться, поглощаться, переизлучаться, отражаться. На рисунке 3 представлены процессы, возникающие при взаимодействии излучения с биологическими тканями.

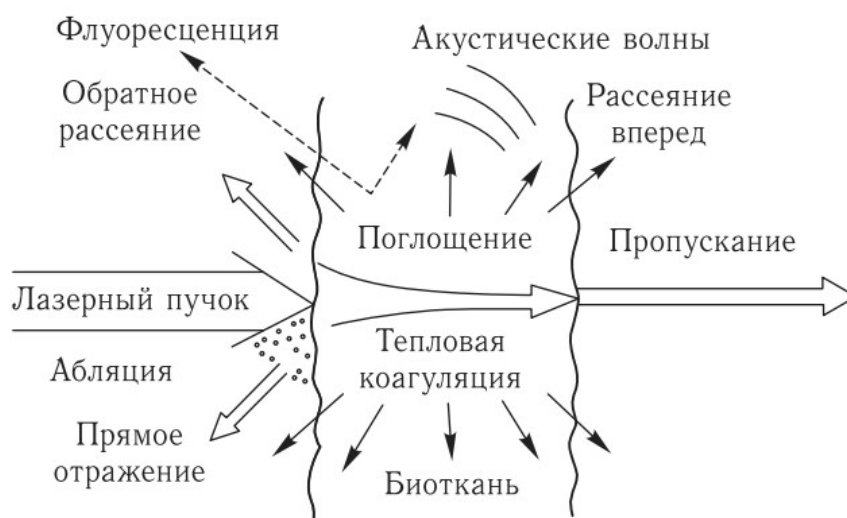


Рисунок 3. Схематическое представление процессов, возникающих при взаимодействии лазерного излучения с биологической тканью [2, 5].

Данные процессы можно разделить на три группы: не оказывающие воздействия, оказывающие тепловое воздействие, разрушающие (коагуляция, абляция), излучение малой интенсивности.

Поглощение света определенной частоты происходит в большей степени молекулами – хромофорами. В тканях выделяют основные эндогенные хромофоры, как меланин, гемоглобин, коллаген, липиды, белки и вода.

Глубина проникновения лазерного излучения средой определяется в большей степени поглотительной способностью хромофоров. Например, для лазеров двухмикронного диапазона основным хромофором является вода. Поэтому использование таких источников приводит к уменьшению глубины проникновения в ткани до нескольких сотен микрометров.

Поглощенный свет преобразуется в тепло, переизлучается в виде флуоресценции, а также тратится на фотобиохимические реакции. В таблице 1 представлены фазовые переходы, возникающие при нагревании биоткани при лазерном воздействии.

Таблица 1. Фазовые переходы, возникающие при воздействии лазерным излучением на биологические ткани [2].

$T, ^\circ\text{C}$	Эффект на биоткани
37	не имеется
40 - 45	активизация ферментов, образование отеков, изменение мембран, возможная смерть клеток (в зависимости от τ)
60	денатурация протеина, начало коагуляции и некроза
80	денатурация коллагена, дефекты мембран
100	обезвоживание
свыше 150	обугливание
300	абляция и газообразование

При дальнейшем повышении температуры в тканях начинают происходить процессы денатурации белков. Эти процессы ведут к коагуляционному некрозу.

Действие лазерного излучения на биологическую ткань в целом зависит от параметров лазерного излучения. Описанные выше процессы, происходящие в биологических тканях под действием лазерного луча, можно охарактеризовать как фотохимическое взаимодействие, тепловое взаимодействие и нелинейные процессы.

Например, в медицине тепловое воздействие лазерного излучения представляют, как испарение (абляция) и коагуляция биотканей. Такое воздействие характеризуется температурой ткани и тепловым распределением в объёме. В зависимости от мощности излучения, отражения и величины показателя поглощения в единице объема биоткани поглощается определенная мощность. В зависимости от длительности воздействия излучения единице объема сообщается определенное количество энергии. Показатель поглощения зависит от вида ткани и длины волны лазерного излучения.

Данная работа посвящена взаимодействию двух микронного лазерного излучения с биологической тканью. Можно выделить ряд исследований по данной теме. В частности, представлены работы по взаимодействию непрерывного и импульсного лазеров с мышечными тканями таких животных как свинья, корова и другие. Особенность двух микронного лазерного

излучения состоит в том, что излучение хорошо поглощается водой, содержащейся в биологических тканях.

1.3 Устройство лазера. Волоконный лазер

Лазер – устройство для усиления света с помощью вынужденного излучения.

Конструкция лазера содержит три основных элемента – активная среда (среда, в которой можно создать инверсию населенности), устройство накачки для получения инверсной населенности, резонатор – устройство обратной связи для получения необходимого уровня инверсии и компенсации потерь.

Лазерное излучение обладает такими уникальными свойствами как монохроматичность, направленность, когерентность. Лазеры способны сконцентрировать световую энергию во времени, в пространстве и частотном интервале.

Наиболее важные параметры лазера: выходная мощность, длина волны генерации и ширина линии, режим работы, длительность импульса, частота следования импульса, энергия и пиковая мощность.

Твердотельные лазеры из-за напряжений в активной среде имеют такие недостатки как ухудшение качества пучка и нестабильная мощность. В отличие от них волоконные лазеры имеют стабильную и большую среднюю мощность. Также к достоинствам волоконных систем можно отнести: широкий диапазон длин волн генерации, возможность быстрой перестройки длины волны, возможность получения различных режимов работы (от непрерывного до ультракоротких импульсов), стабильная выходная мощность, компактность и надежность конструкции.

1.4 Лазерные источники в двухмикронном спектральном диапазоне

Волоконные лазеры двухмикронного диапазона основаны на редкоземельных металлах. Наиболее распространенными волоконными лазерами стали туливые (Tm^{3+}) и гольмивые (Ho^{3+}) лазеры, которые работают в импульсном и непрерывном режимах [2, 10, 11].

Наиболее большой длиной волны генерации обладают гольмиевые волоконные лазеры. На рисунке 4 представлен спектры поглощения и излучения тулия и гольмия.

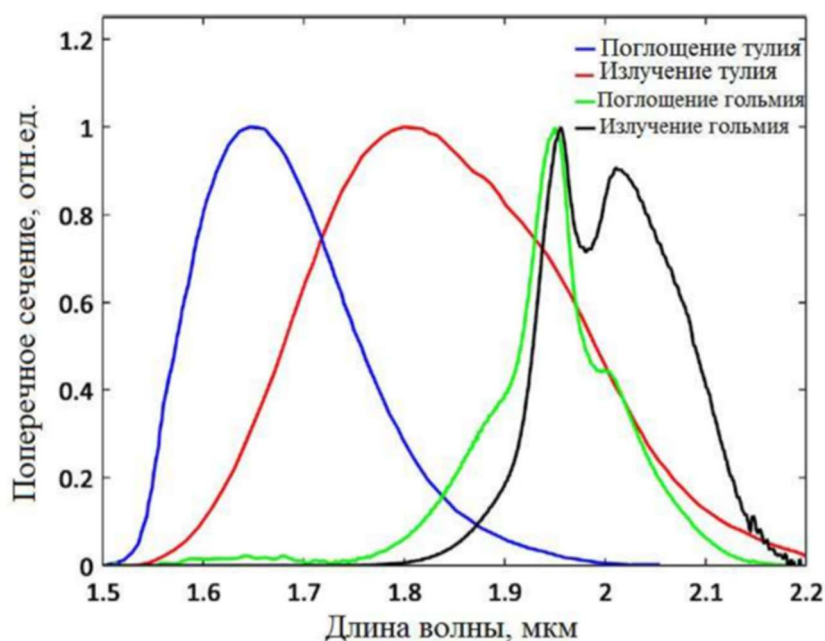


Рисунок 4. Спектры сечения поглощения и излучения волокна, легированного ионами тулия и гольмия [11].

Накачку лазеров удобнее всего совершать с помощью тулиевых волоконных лазеров [11], диодов, иттербиевых волоконных лазеров [12]. Из-за большой разницы между длиной волны генерации и длиной волны накачки, необходима система охлаждения. Мощность таких волоконных лазерных систем может составлять более 1 кВт [13].

Источники излучения в двухмикронном спектральном диапазоне активно используются в медицинских целях. Гольмиевые волоконные лазеры

часто используются в отоларингологии: коагуляция, разрезание мягких тканей; удаление папиллом, рубцов; гипертрофический ларингит. Также такие лазерные системы активно используются в урологии и гинекологии.

1.4.1 Непрерывный режим работы

Непрерывный гольмиевые волоконные лазеры отличаются высокой эффективностью и стабильной выходной мощностью. На данный момент существуют различные лазерные системы со спектральным диапазоном от 2,02 мкм до 2,21 мкм. В качестве накачки часто используются иттербиевые волоконные лазеры с длиной волны 1,125 мкм [14].

В работе [15] была достигнута максимальная выходная мощность равная 4,2 Вт. С целью достижения максимальной выходной мощности для каждой лазерной системы подбирают оптимальную длину волокна. На рисунке 5 можно увидеть полученную зависимость выходной мощности от активного волокна и спектр эффективности лазерной генерации.

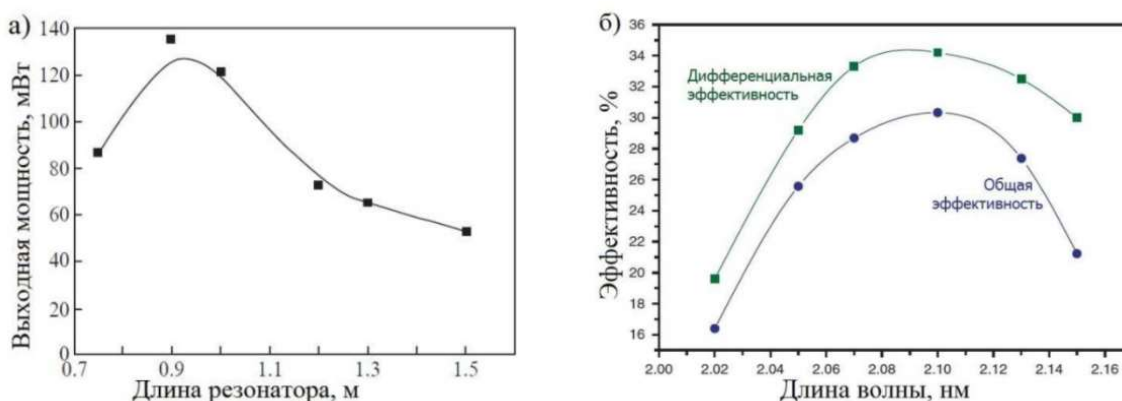


Рисунок 5. а) зависимость выходной мощности от длины активной среды; б) спектр эффективности лазерной генерации на разных длинах волны [14].

В качестве накачки можно использовать лазерный диод [16]. В этом случае была получена непрерывная генерация на длине волны 2 мкм с мощностью 17 мВт.

Накачку гольмиевого волоконного лазера можно осуществить с помощью диодов. В работе [17] накачка гольмиевого лазера осуществлялась сразу четырьмя лазерными диодами. Выходная мощность достигла 2,2 Вт на длине волны 2,21 мкм.

Авторы работы [12] осуществляли накачку иттербиевым волоконным лазером. На рисунке 6 представлена экспериментальная схема такого гольмиевого волоконного лазера. Максимальная выходная мощность достигла 10 Вт.

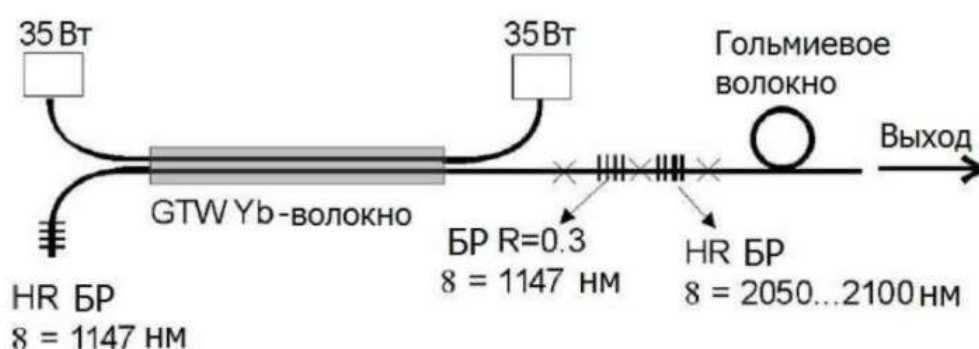


Рисунок 6. Гольмиевый волоконный лазер.

Также в качестве накачки часто используется тулиевые волоконные лазеры. В работе [18]. Конструкция данного лазера (рис. 7) содержит два объектива и три зеркала, следовательно, размеры такого лазера достаточно громоздкие. Максимальная мощность составила 1,5 Вт на длине волны 2,1 мкм.

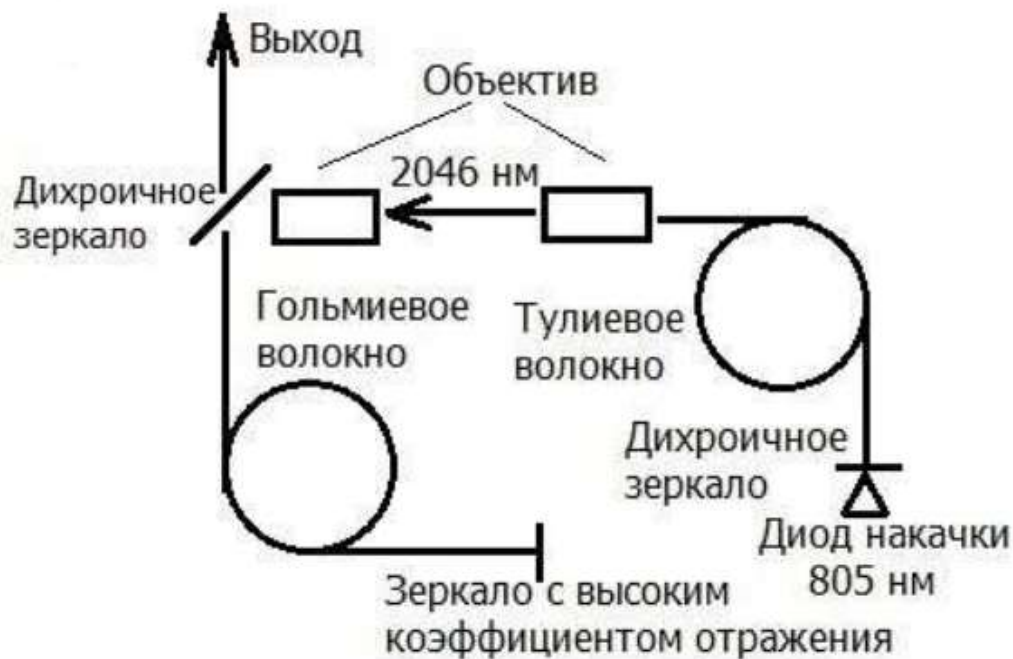


Рисунок 7. Схема гольмиевого волоконного лазера с накачкой от тулиевого лазера.

Самую большую мощность 407 Вт удалось зафиксировать в работе [19]. Накачка осуществлялась шестью тулиевыми волоконными лазерами на длине волны 1,95 мкм. Схема лазера представлена на рисунке 8. По мере увеличения мощности наблюдается сдвиг и увеличение ширины спектра выходного излучения.

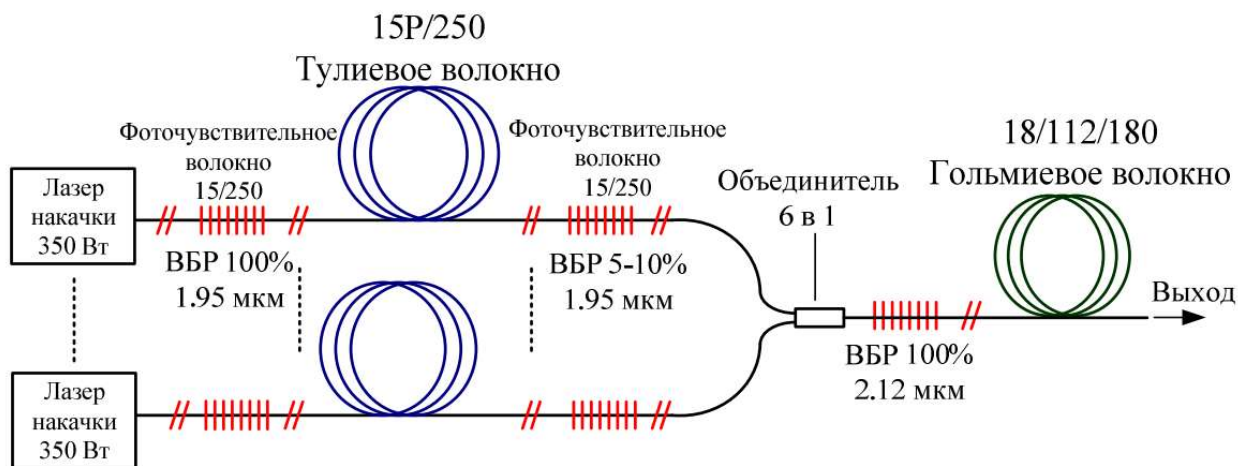


Рисунок 8. Схема гольмиевого лазера.

Данные исследования показывают разнообразные конфигурации гольмиевых волоконных лазерных систем, работающих в непрерывном режиме и достигающие высоких значений мощности.

1.4.2 Импульсный режим работы

В настоящей работе рассматривается импульсный режим работы лазера с модуляцией добротности. Импульсный режим работы лазера с модуляцией добротности обеспечивают высокую энергию в импульсе (мДж). В волоконных лазерах импульсный режим работы реализовывают с помощью модуляторов (акустических и электрических) [20]. Кроме того, также используется техника модуляции коэффициента усиления [21].

В работе [22] изменение модуляции добротности происходит с помощью интерферометра Маха – Цандера. Получение гладких микросекундных импульсов было реализовано с помощью пьезокерамического элемента. Схема исследуемой лазерной системы представлена на рисунке 9.

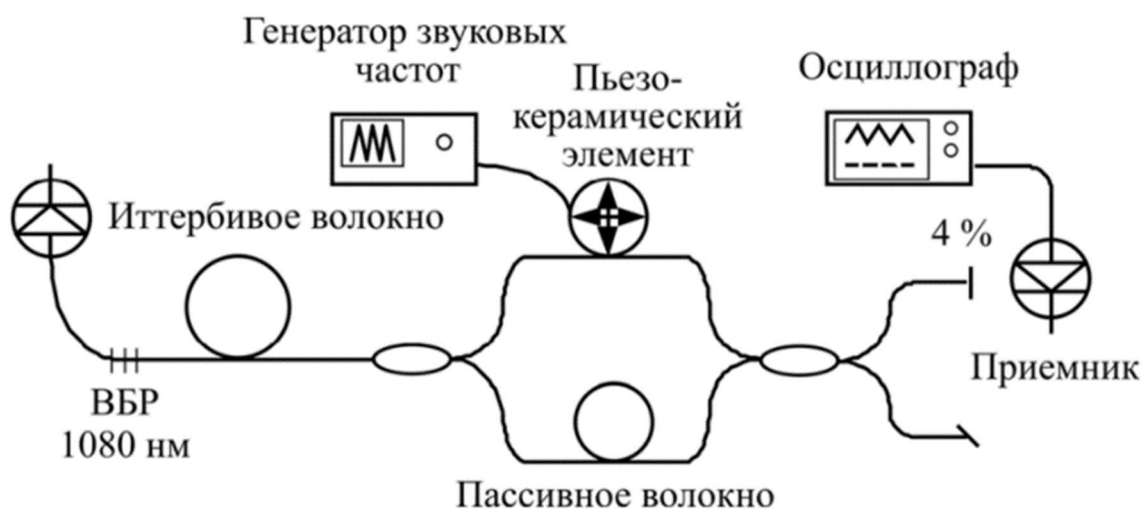


Рисунок 9. Лазер с интерферометром Маха – Цандера.

В качестве активной среды используется иттербиевое волокно длиной 20 м и концентрацией активных ионов равной. Длина волны иттербиевого волоконного лазера составила 1080 нм. Интерферометр Маха-Цандера состоит

из: волокна длиной 5 см, пьезокерамического элемента, за счет которого совершается модуляция добротности.

Таким образом, мощность достигла величины 6,5 Вт при длительности 1,3 мкс. Энергия импульса составила ~10 мкДж.

Также в работе [23] исследована полностью волоконная конструкция лазера с модуляцией добротности, пригодная для работы в широком спектральном диапазоне от 1 до 2.2 мкм.

Активной средой является отрезок гольмиевого волокна длиной 4,5 м. Для накачки использовался иттербиевый волоконный лазер. В резонатор также был добавлен модулятор добротности, созданной по принципу интерферометра Маха – Цандера. Схема установки представлена на рисунке 10.

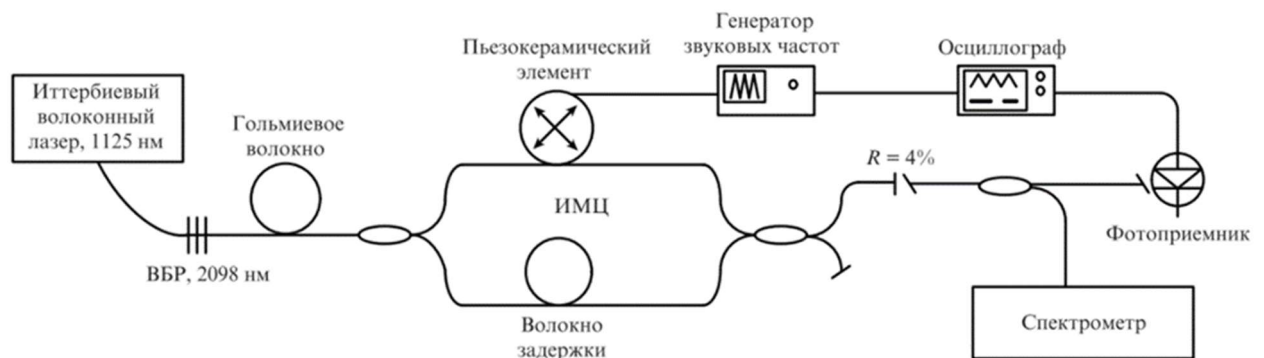


Рисунок 10. Схема волоконного гольмиевого лазера с модулятором Маха – Цандера.

На рисунке 11 представлены результаты в качестве последовательности импульсов и спектров лазерного излучения.

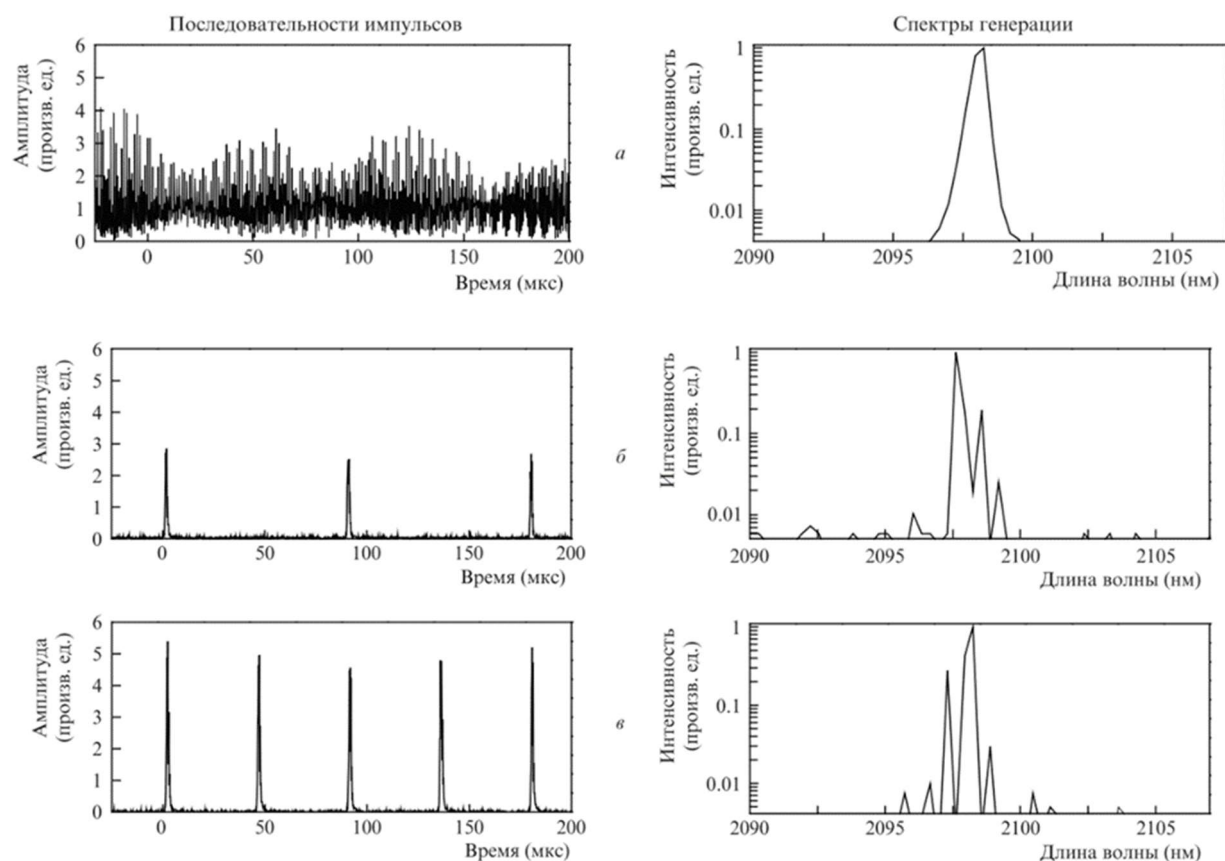


Рисунок 11. Последовательности импульсов генерации (слева) и спектры лазерного излучения (справа): а) – без модулирующего напряжения, мощность накачки 1,8Вт; б) амплитуда напряжения на модуляторе 10 В, мощность накачки 1,8Вт; в) амплитуда напряжения на модуляторе 10 В, мощность накачки 2,9 Вт.

Были зарегистрированы импульсы длительность 0,9 мкс и пиковой мощностью 3,9 Вт. Энергия импульса достигает 3,5 мкДж. К преимуществам данной лазерной системы относится управление частотой следования импульсов, также сохраняется возможность управления длительностью импульсов.

В работе [24] режим модуляции добротности реализован с помощью насыщенного поглотителя из гольмиевого волокна. Схема лазера представлена на рисунке 12.



Рисунок 12. Гольмиевый волоконный лазер с модуляцией добротности.

При длине поглотителя 1,5 м мощность достигла 1,65 Вт. Длительность импульсов равна 20 нс.

Также импульсный режим можно осуществлять методом синхронизации мод. При режиме синхронизации мод генерируется большое число продольных мод, между модами возникает интерференция. Таким образом, импульсы обладают большой мощностью (порядка кВт). Данный метод используют для получения ультракоротких импульсов 100 пс и меньше.

Синхронизацию мод можно реализовать либо добавлением в резонатор синхронизирующего элемента, либо через нелинейные оптические эффекты (например, изменение показателя преломления).

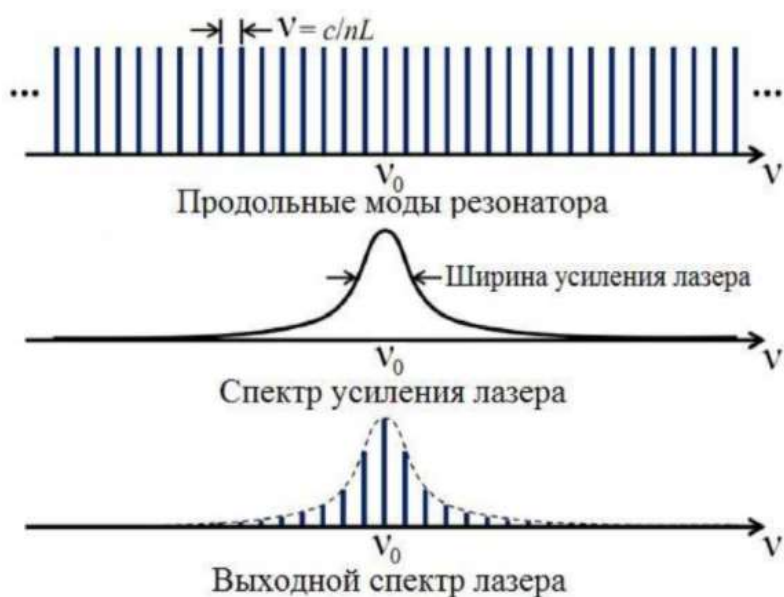


Рисунок 13. Спектр режима синхронизации мод [25].

В работе [26] режим синхронизации мод был реализован с помощью эффекта нелинейного вращения плоскости поляризации. На рисунке 14 представлена схема лазера, работающего в режиме синхронизации мод.

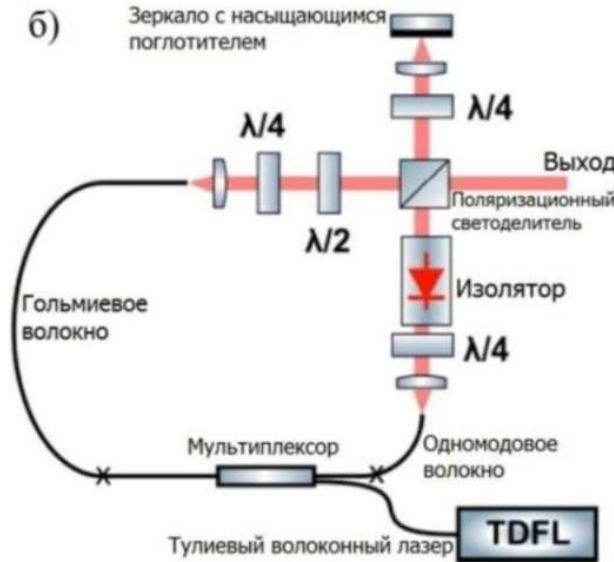


Рисунок 14. Схема лазера в режиме синхронизации мод

Для оптимизации лазерной системы было добавлено зеркало с насыщающимся поглотителем, что увеличило вероятность самозапуска. Таким образом, была реализована гибридная синхронизация мод. Длина волны излучения менялась 2,04 – 2,07 мкм с длительность 920 фс.

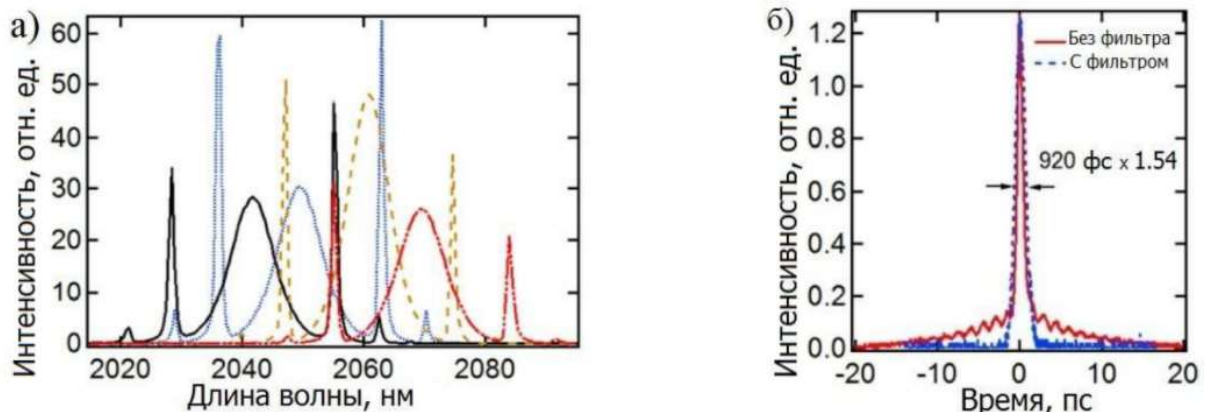


Рисунок 15. а) Спектр выходного излучения; б) функция импульса.

Режим синхронизации мод с работе [27] был реализован углеродными нанотрубками зеркалами с полупроводниковыми насыщающими поглотителями. На рисунке 16 представлена схема используемой лазерной системы. Длина резонатора составила 6 метров, контроллер поляризации используется для подбора режима.

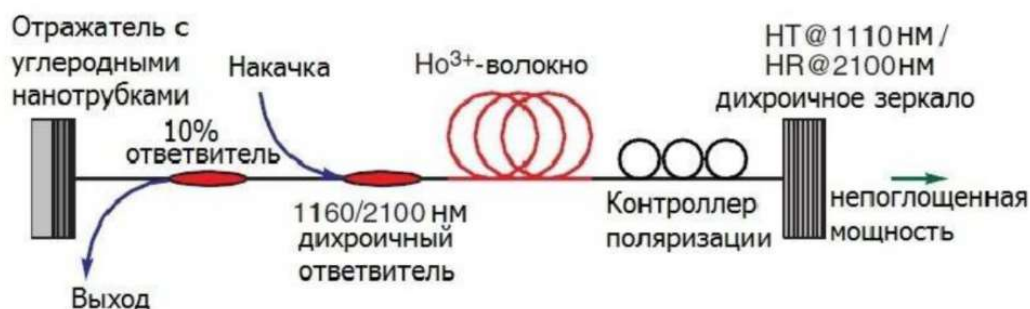


Рисунок 16. Схема гольмиевого лазера, работающего в режиме синхронизации мод.

Были получены импульсы мощность 45 мВт длительностью 890 фс. Также был получен спектр лазерного излучения в диапазоне 2,03 – 2,10 мкм. (рис. 17)

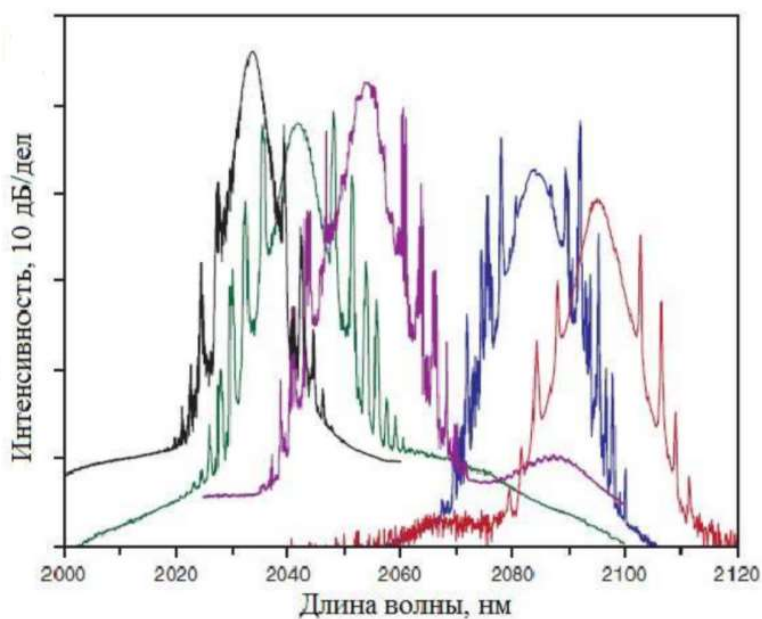


Рисунок 17. Спектр выходного сигнала.

В работе [28] синхронизация мод осуществлялась с помощью насыщающегося поглотителя в резонаторе. Для ввода излучения накачки, как и в предыдущей работе, были использованы зеркала и линзы, что сделало конструкцию объемной.

Так как настоящая работа посвящена взаимодействию лазерного гольмиевого излучения с биологическими тканями, стоит отдельно выделить ряд работ, авторы которых занимались данной темой.

В работе [29] абляция куриной грудки выполнялась тулиевым лазером в непрерывном и импульсном режимах с разными значениями мощности, частоты и времени. Диапазон средней мощности в непрерывном режиме: 0,4-2 Вт. Для импульсного режима: средняя мощность 2 Вт, частота следования импульсов 100 кГц, длительность 160 нс.

Для оценки термического повреждения использовался микроскоп. Исследование образца после воздействия проводилось с помощью оптической когерентной томографии.

Основные результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка термического повреждения последствий излучения лазера

Режим работы лазера (непрерывный/импульсный)	Средняя мощность	Время экспозиции	Диаметр зоны термического повреждения	Диаметр зоны обугливания	Глубина абляции
Непрерыв	0,4 Вт	0,5 сек	~ 1,35 мм	Наблюдается только	Глубина зоны

ный				коагулирован ие.	термич еского повреж дения – 578 МКМ
	0,8 Вт	1 сек	~ 1,5 мм	~ 0,833 мм	373 МКМ
	2 Вт	5 сек	2,48 мм	0,652 мм	
Импульсн ый	2 Вт	1 сек			466 МКМ

Серии экспериментов при различных параметрах представлены на рисунке 18.

Power/Mode	0.4W/CW			0.8W/CW			2W/CW			2W/Pulse		
	Exposure time											
Gas flow rate	0.5s	1s	5s	0.5s	1s	5s	0.5s	1s	5s	0.5s	1s	5s
Red (30SCFH)	← ● →			← ● →			← ● →			← ● →		
Green (50SCFH)	← ● →			← ● →			← ● →			← ● →		
Blue (70SCFH)	← ● →			← ● →			← ● →			← ● →		

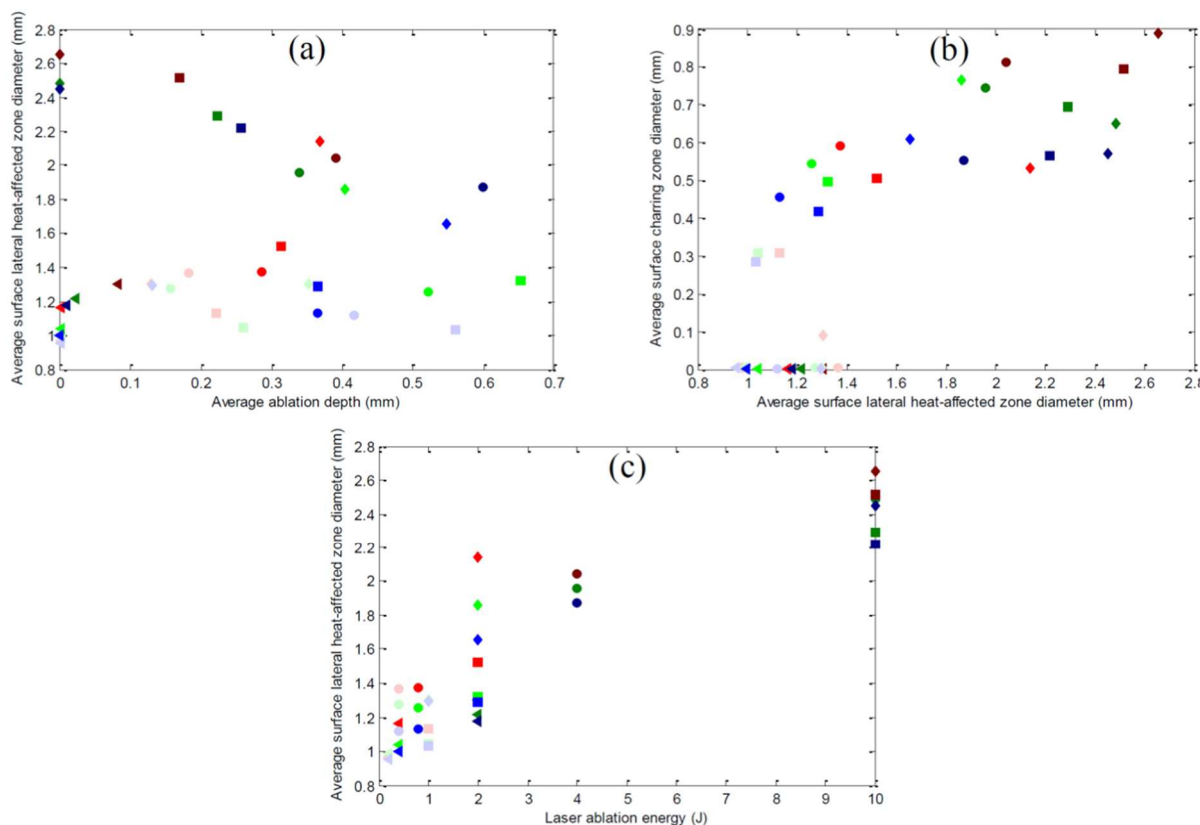


Рисунок 18. Результаты измерений образцов куриной грудки. (а) зависимость среднего диаметра зоны термического повреждения от средней глубины абляции; (б) зависимость среднего диаметра зоны термического повреждения от среднего диаметра зоны обугливания; (в) зависимость диаметра зоны термического повреждения от энергии лазерного излучения.

В данной работе при коротком времени воздействия увеличение выходной мощности лазера сильно влияет на глубину абляции для непрерывного и для импульсного режимов. Максимальная глубина абляции достигается в импульсном режиме, однако при этом зона термического повреждения меньше, чем для непрерывного режима. При высокой мощности увеличивается выброс продуктов абляции, которые могут негативно влиять на

результат. Короткая длительность импульсов позволяет уменьшить тепловое расширение и повреждения окружающих тканей. Диаметр зоны обугливания оставался одинаковым для импульсного и непрерывного режима.

Также в работе [30] проводится исследование с использованием излучения непрерывного Tm:YLF лазера и Ho:YAG с модуляцией добротности на биологические ткани.

Лазер Tm:YAG накачивался с двух сторон диодами. Резонатор лазера представлен в виде плоского зеркала и выходной вогнутое зеркало с отражательной способностью от 80% до 89%. Максимальная выходная мощность 31 Вт.

В качестве объекта исследования использовали свиную печень и почки. Воздействие проводилось точно на расстоянии $d=5\text{мм}$ от ткани.

Параметры лазеров представлены в таблице 3.

Таблица 3. Выходные параметры лазера

Laser type	Wavelength (nm)	Emission mode	Average laser power (W)	Application time (s)	Pulse repetition rate (kHz)	Pulse duration (ns)	Applied energy (J)
Ho:YAG	~2090	cw	10	1			10
				5			50
				10			100
Ho:YAG	~2090	Q-switched	10	10	3	25–30	100
					8	45–50	
					15	90–100	
Tm:YLF	~1909	cw	10	1			10
				5			50
				10			100
			20	1			20
				5			100
10	200						

Для оценки лазерного воздействия рассматривались: глубина абляции, радиальный и осевой размеры коагуляции. Срезы ткани (10-15 мкм), окрашивали и подвергали гистологической оценке с помощью световой микроскопии.

Глубина абляции увеличилась при увеличении энергии, осевые и радиальные размеры коагуляции оставались постоянными в диапазоне 1 мм.

Масштабы наблюдаемых эффектов для лазера Ho:YAG больше, чем для лазера Tm:YLF. При одинаковой приложенной энергии 100 Дж глубина абляции для гольмиевого лазера 5 мм, для тулиевого 3 мм. Для лазера Ho:YAG при смене режима при одинаковой средней мощности, глубина абляции оставалась постоянной на уровне 5 мм для ткани печени и 4 мм для ткани почек, значения коагуляции составляли приблизительно 1 мм.

На рисунке 19 (а) показана почка в месте лазерного воздействия непрерывным излучением средней мощностью 10 Вт. На поверхности кратера есть небольшие признаки карбонизации, в окружающих тканях наблюдаются эффекты коагуляции и вакуолизации. На гистологическом изображении видно, что термическое воздействие как в радиальном, так и в осевом направлении, как правило одинаковы. При воздействии различной частотой повторения лазера наблюдались незначительные различия в радиальном направлении коагуляции (Рис. 19(б)). Карбонизация края кратера наблюдалась при низких частотах повторения для импульсного лазера и при применении непрерывного лазера.

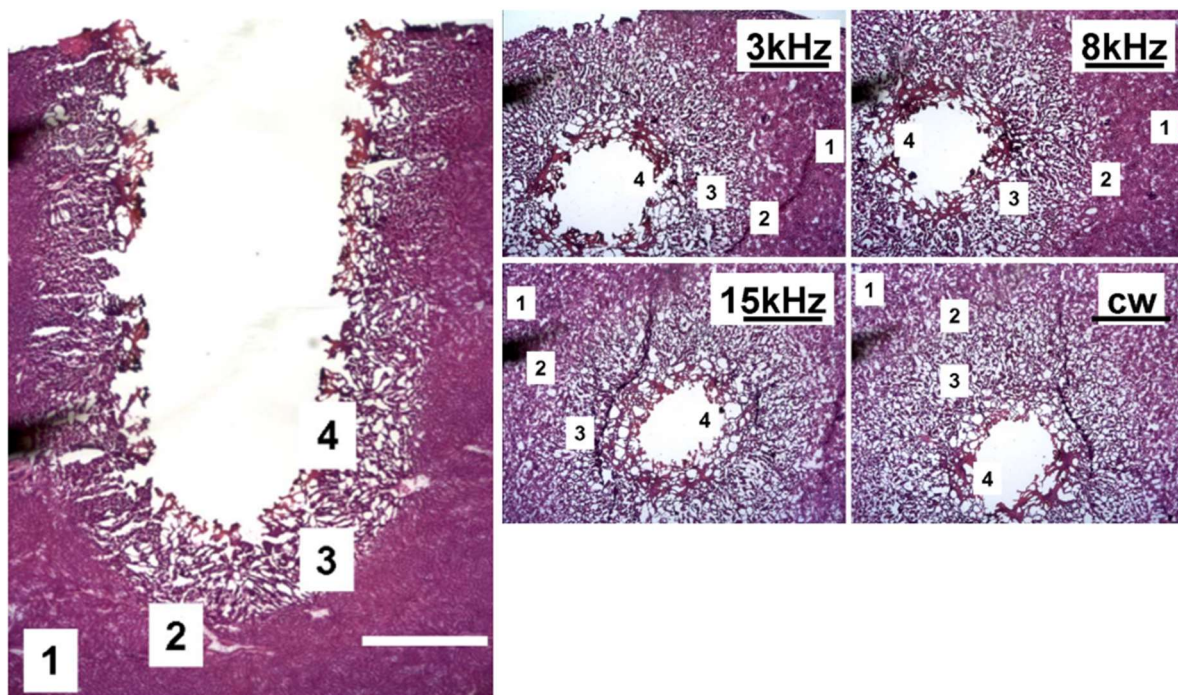


Рисунок 19. (а) Осевое сечение кратера почечной ткани свиньи, индуцированного непрерывным Ho:YAG лазером ($P = 10$ Вт). (б) Поперечное

сечение кратера почечной ткани свиньи, индуцированного Ho:YAG лазером для различных частот повторения 3, 8 и 15 кГц при $P = 10$ Вт. Зоны воздействия: 1 – термически нетронутая ткань, 2 – термически пораженная ткань, 3 – коагулированная ткань с вакуолизацией и 4 – карбонизированная ткани.

Исследование взаимодействия короткоимпульсного тулиевого волоконного лазера с модуляцией добротности и непрерывного волоконного лазера с тканями было проведено в работе [31]. В качестве мягких тканей были использованы ткани грудки и печени курицы, хрящи в качестве твердой ткани.

Пиковая мощность импульса для лазера с модуляцией добротности варьировалась от 1 кВт до почти 4 кВт, длительность от 150 нс до 900 нс и частота повторения от 100 Гц до 17 кГц. Оценку поверхности образцов проводили с помощью микроскопа, также есть фотографии абляционного процесса. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Оценка термического повреждения

Tissue	Type of laser	Average power (mW)	Time (s)	Hole depth (μm)	Affected zone width (μm)	Ablation heat (kJ/cm^3)
Chicken breast	CW	150	20	39	800	153
	Q-switch (100 Hz)	150	20	100	160	0.2
Lamb liver	CW	140	30	100	400	334
	Q-switch (1 kHz)	140	30	200	120	0.64

На рисунке 20 (а) представлена зависимость диаметра абляционного кратера от времени воздействия при облучении ткани куриной грудки непрерывным и импульсным лазером. Диаметр термического повреждения ткани сначала быстро растет, так как энергия накапливается в объеме близком к поверхности ткани, с увеличением времени воздействия скорость роста уменьшается, так как уменьшается количество воды в тканях. На рисунке 20(б) представлена глубина абляционного кратера от приложенной энергии.

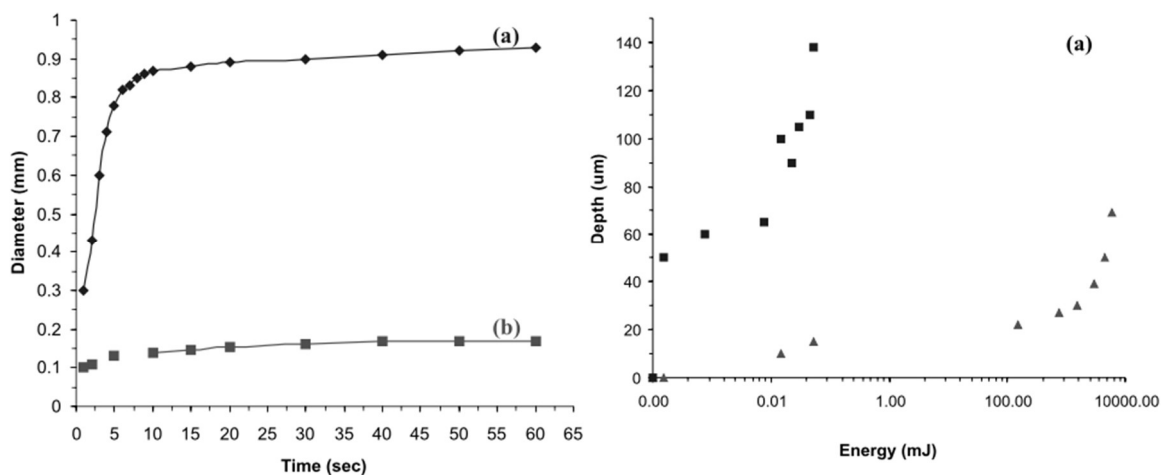


Рисунок 20. а) Диаметр видимой зоны поражения (абляционного кратера) в образцах ткани куриной грудки при облучении непрерывным волоконным лазером мощностью 150 мВт (а) и волоконным лазером с модуляцией добротности (б) при частоте повторения 1 кГц. б) Глубина кратеров в тканях куриной грудки как функция энергии для непрерывного волоконного лазера с мощностью 150 мВт (треугольные точки) и волоконного лазера с модуляцией добротности и частотой следования импульсов 100 Гц

Согласно результатам, воздействие короткими импульсами не привело к образованию карбонизационной зоны кратера абляции в исследуемой ткани при низкой частоте повторения 100 Гц. При более коротких лазерных импульсах обеспечивается более высокая интенсивность, что снижает побочные эффекты.

Можно сделать вывод, что последствия лазерного излучения можно контролировать смещением длины волны излучения. Так как биологические ткани имеют сложное строение, необходимы различные лазерные системы, которые бы помогли достичь нужных целей.

Таким образом, продемонстрированы непрерывный и импульсный режимы генерации, позволяющие получить импульсное излучение в спектральном диапазоне 2 – 2.1 мкм с энергиями от 10 мкДж.

Глава II. Гольмиевые волоконные лазеры

В настоящей работе было проведено исследование двух гольмиевых волоконных лазера, работающих в непрерывном и импульсном режимах.

2.1 Непрерывный гольмиевый волоконный лазер

2.1.1 Описание схемы лазера

Схема непрерывного волоконного лазера представлена на рисунке 21. В качестве активной среды лазера использовалось кварцевое волокно, легированное ионами Ho^{3+} с диаметром сердцевины 13 мкм, концентрация ионов гольмия – $2 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$, а коэффициент поглощения на длине волны накачки (1125 нм) составлял около 5,2 дБ/м. Длина Ho-волокна в резонаторе лазера составила 4,5 м. В качестве зеркал резонатора использовались волоконные брэгговские решетки (ВБР) с высоким – 100% и низким – 100% коэффициентами отражения на длине волны 2100 нм. Накачка гольмиевого волокна реализовывалась непрерывным иттербиевым (Yb^{3+}) лазером, который работает на длине волны $\lambda=1125$ нм. В схеме (рис. 21) блок накачки указан пунктирной линией. В иттербиевом лазере было использовано GTWave волокно, которое представляет из себя два волокна покрытых общей полимерной оболочкой: первое активное, легированное иона иттербия (Yb^{3+}), второе многомодовое пассивное волокно. Такой тип волокна позволяет реализовать резонатор лазера так, что к концам пассивного световода можно приварить оптические выходы диодов накачки с длиной волны генерации 976 нм, а к активным – волоконные брэгговские решетки.

Для снятия характеристик лазера на выход было приварен волоконный разъём FC/APC.

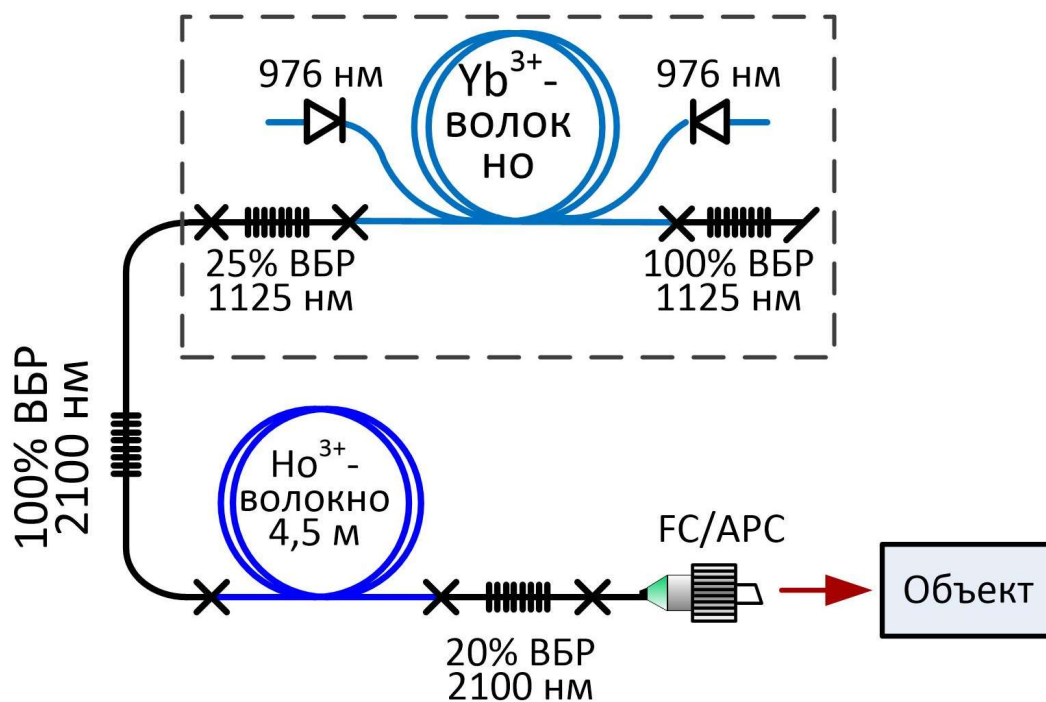


Рисунок 21. Схема непрерывного гольмиевого лазера. ВБР – волоконная брэгговская решетка.

2.1.2 Спектральные и выходные характеристики лазера

На рисунке 22 представлен спектр данного лазера, измеренный с помощью спектроанализатора Yokogawa AQ6375B с разрешением 0,1 нм.

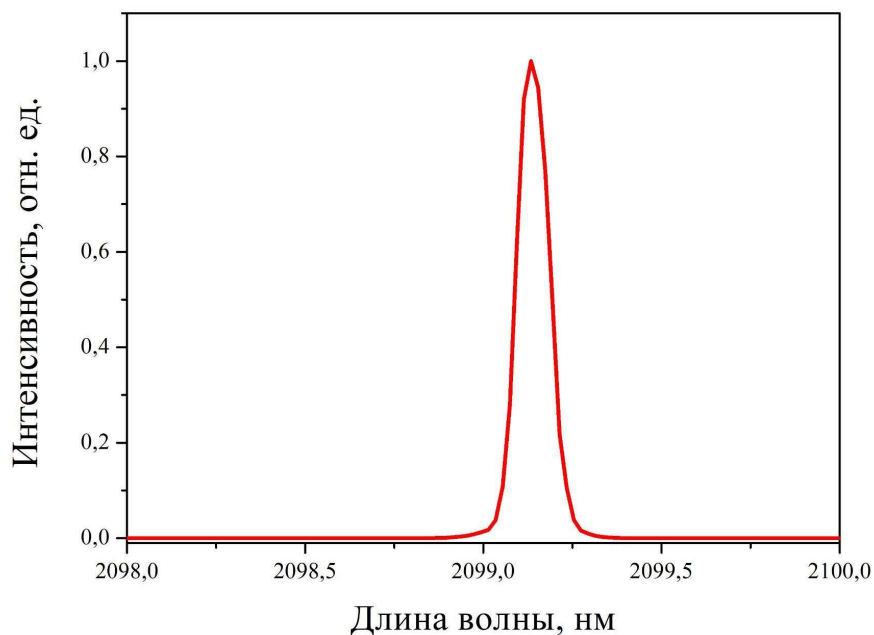


Рисунок 22. Спектр волоконного гольмиевого лазера, работающего в непрерывном режиме.

На рисунке 23 представлены выходные характеристики данного лазера, а именно, зависимость выходной мощности от тока накачки. Для подавления не поглощенного излучения накачки от волоконного иттербиевого лазера, в схеме измерения использовался фильтр, который отсекал излучение с длиной волны меньше 1500 нм и пропускал излучение от исследуемого лазера. Пороговый ток накачки составил 1 А, а максимальная выходная мощность 2,9 Вт без фильтра и 2,2 Вт с фильтром.

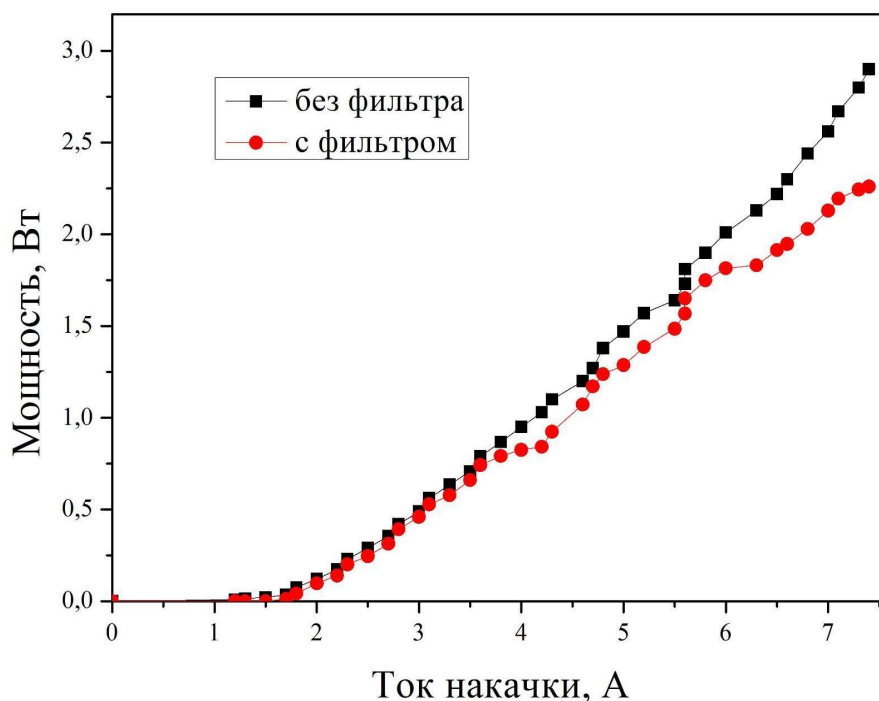


Рисунок 23. Зависимость средней выходной мощности непрерывного Ho^{3+} - лазера от тока накачки с оптическим фильтром с пропусканием 1500 – 2500 нм и без него.

2.2 Импульсный гольмиевый лазер с модуляцией добротности

2.2.1 Описание схемы лазера

В ходе выполнения работы был собран импульсный гольмиевый лазер с модуляцией добротности. На рисунке 24 представлена схема импульсного

Ho^{3+} - лазера с внутриврезонаторным интерферометром Маха – Цандера. Иттербиевый волоконный лазер, генерирующий непрерывное излучение с максимальной мощностью до 6 Вт на длине волны 1125 нм использовался для накачки гольмиевого лазера. В качестве активной среды гольмиевого лазера использовалось кварцевое волокно длиной 3,2 м, легированное ионами гольмия (Ho^{3+}). Концентрация активных ионов составила $2 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}$, $\text{NA}=0,11$ и диаметр сердцевины гольмиевого волокна составил 13 мкм. Поглощение данного волокна на длине волны накачки ($\lambda = 1125 \text{ нм}$), измеренное методом обрыва, составило около 5,2 дБ/м. В качестве высокоотражающего зеркала резонатора гольмиевого лазера была использована ВБР с коэффициентом отражения 99% на длине волны 2100 нм. Коэффициент отражения выходного зеркала резонатора лазера, роль которого исполняла ВБР, составлял 20 %.

Кроме активного волокна, в резонатор гольмиевого лазера был добавлен полностью волоконный модулятор, созданный по схеме интерферометра Маха – Цандера [22, 23]. Модулятор состоял из двух волоконных ответвителей с коэффициентом деления 50/50, работающих на длине волны 2000 нм, и двух плеч – активного и пассивного, длины которых были равны 6 м. В активном плече находился фазовый модулятор, образованный намотанным на пьезокерамический цилиндр одномодовым волокном (SMF 28). Диаметры намотки волокна в обоих плечах были одинаковыми и составляли 8,5 см. В пассивном находился контроллер поляризации и линия задержки, образованная также SMF 28.

При подаче на пьезокерамический цилиндр электрического напряжения синусоидальной формы от генератора импульсов Keysight Technologies 33600A Series *Trueform*, происходило периодическое изменение геометрических размеров цилиндра и, соответственно, изменение длины оптического пути в активном плече, что приводило к фазовой модуляции интенсивности излучения. При исследовании характеристик лазерного излучения было использовано следующее оборудование: фотодетектор Thorlabs и согласованный с ним осциллограф Tektronix TBS 2000 Series (70 МГц),

измеритель мощности 3A-P OPHIR ORIOM 3H, а также оптический анализатор спектра Yokogawa AQ6375B. Характеристики снимались с выхода 1 (рис. 24), а во время проведения экспериментов работа лазера контролировалась через выход 2.

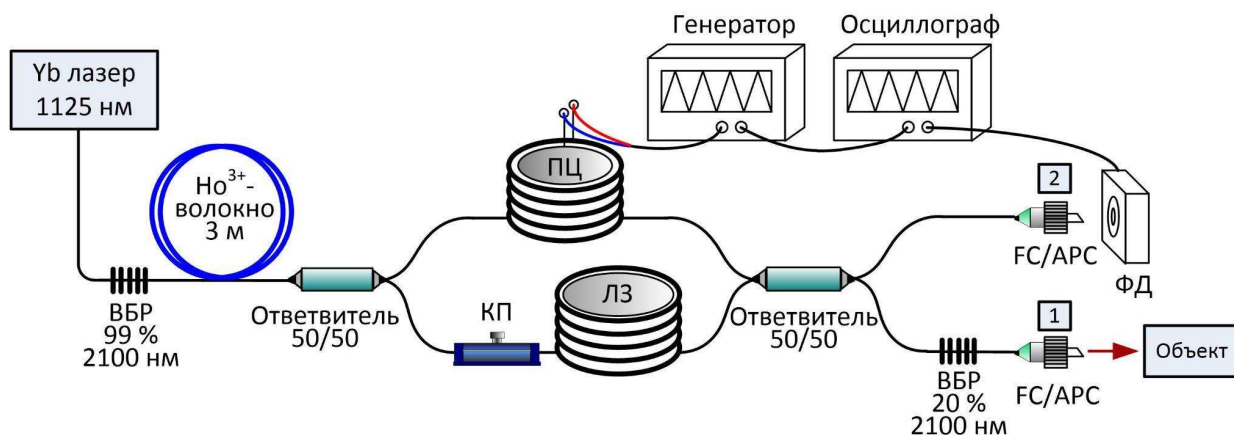


Рисунок 24. Схема импульсного гольмиевого лазера с внутривибраторным модулятором Маха – Цандера. ВБР – волоконная брэгговская решетка, КП – контроллер поляризации, ПЦ – пьезоэлектрический элемент в виде цилиндра, ЛЗ – линия задержки, ФД – фотодетектор, 1 и 2 – выходы ответвителя.

2.2.2 Спектральные и выходные характеристики лазера

На рисунке 25 представлен спектр импульсного гольмиевого лазера с модулятором Маха – Цандера.

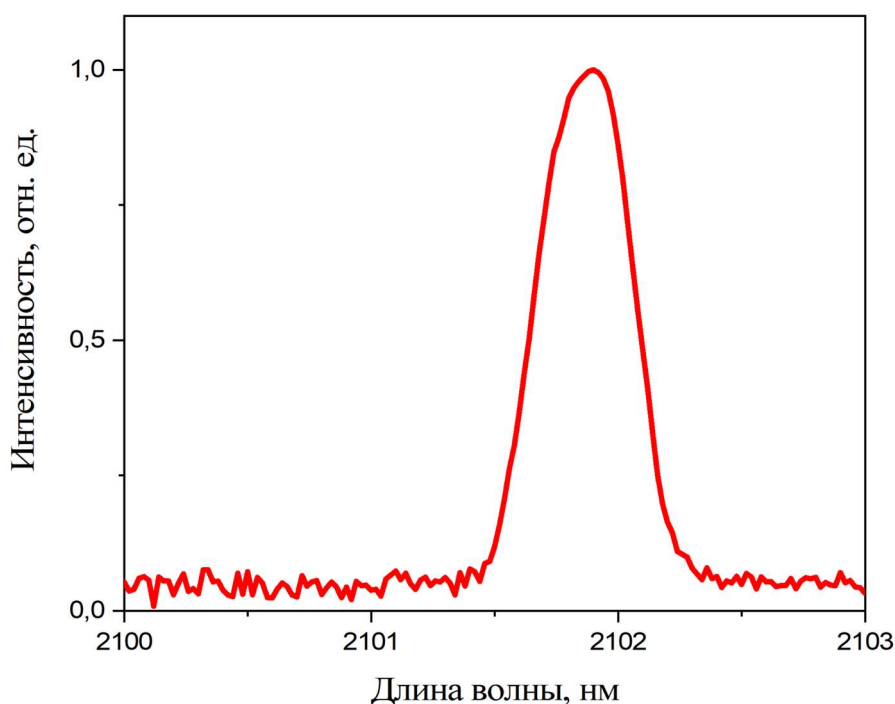


Рисунок 25. Спектр излучения импульсного Ho^{3+} – лазера с внутрирезонаторным модулятором Маха – Цандера. Ток накачки $I= 4,5$ А. Параметры модулятора: $U= 1$ В, $f= 11,6$ кГц.

Для измерения пропускания волоконного модулятора Маха – Цандера была использована схема, представленная на рисунке 26. В качестве сигнального источника был использован гольмиевый волоконный лазер, работающий в непрерывном режиме на длине волны 2100 нм.

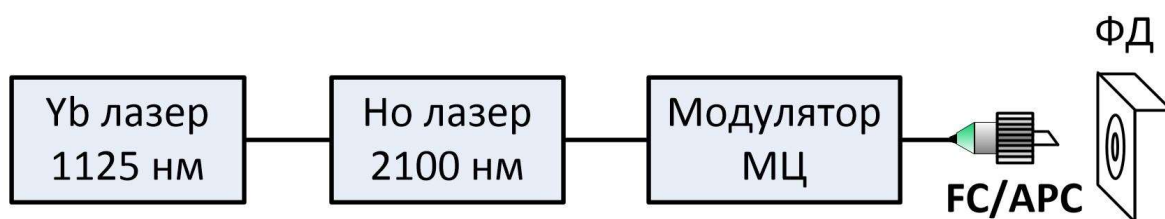


Рисунок 26. Схема для измерения пропускания интерферометра Маха – Цандера (МЦ).

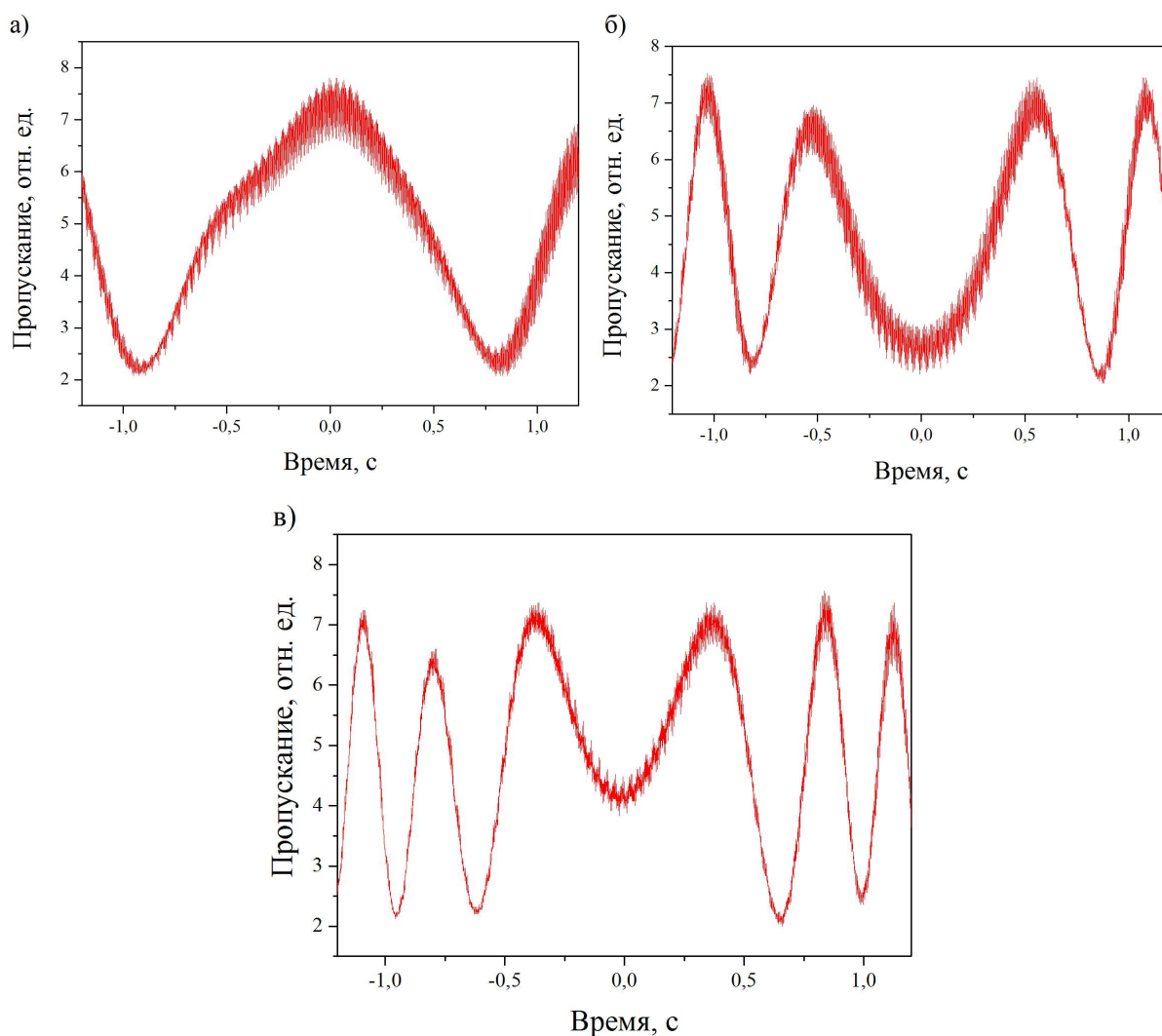


Рисунок 27. Пропускание модулятора Маха – Цандера для значений напряжений на пьезокерамическом цилиндре: а) 0,5 В, б) 1 В, в) 1,5 В, соответственно. Ток накачки составил 3,4 А.

Таблица 5. Длительности импульсов гольмиевого лазера при разных частотах модуляции. Напряжение на пьезокерамическом цилиндре $U= 1,2$ В, а ток накачки $I= 4,5$ А.

$I, \text{А}$	$U, \text{В}$	$f, \text{кГц}$	$E, \text{мкДж}$	$t, \text{мкс}$
4,5	1,2	11,4	3,4	1,535
		11,5	4,8	1,25
		11,6	6	1,14
		11,7	6,6	1,39

		11,8	5	1,404
		11,9	4,4	1,578

Таблица 6. Длительности импульсов гольмиевого лазера с внутрирезонаторным модулятором Маха – Цандера при разных напряжениях на пьезокерамическом цилиндре. Для частоты модуляции $f = 11,6$ кГц и токов накачки $I = 4,5$ А, 5 А и 5,5 А.

I, А	U, В	f, кГц	E, мкДж	t, мкс
4,5	0,4	11,6	4,3	1,533
	0,6		4,3	1,397
	0,8		5,1	1,5196
	1		6,2	1,294
	1,2		6	1,14
5	1,2	11,6	7,6	0,899
	1,4		7,36	0,965
	1,6		7,6	1,031
	1,8		7	0,9225
5,5	3,5	11,6	10,875	0,763
	3,8		11,125	0,68
	4,9		11,625	0,614115
	5,4		11,625	0,63607
	6		11,875	0,67995

Таблица 7. Длительности импульсов гольмиевого лазера с внутривибрационный модулятором Маха – Цандера при разных токах накачки.

I, A	U, B	$f, кГц$	$E, мкДж$	$t, мкс$
4,5	1,2	11,6	6	1,14
5	1,2		7,6	0,899
5,5	4,9		11,625	0,614115

2.3 Методы и материалы

2.3.1 Экспериментальная установка

Для проведения серии экспериментов был собран оптический стенд, который позволяет доставлять излучение от исследуемых гольмиевых лазеров до биологического материала. На рисунке 28 представлена экспериментальная установка для изучения воздействия лазерного излучения на биологическую ткань. Оба исследуемых лазера имеют выходное оптическое волокно, к которому при помощи прецизионного скалывателя и сварочного аппарата фирмы Fujikura приваривался оптический разъём FC/APC, зажатый в цанге и помещенный на вертикальную стойку. Таким образом излучение от исследуемого лазера по волокну доставлялось перпендикулярно поверхности биологического материала, который располагался на предметном стекле. Далее излучение фокусировалось с помощью объектива ЛОМО (увеличение: 8, апертура: 0,20) в пятно размером примерно 40 мкм [32]. Для подстройки фокусного расстояния использовалась вертикальная платформа. В случае воздействия непрерывным лазером на биоткань использовался оптический полосовой фильтр с пропусканием в спектральном диапазоне от 1500 нм до 2500 нм. Фильтр использовался для отсечки непоглощенной мощности накачки от иттербиевого лазера с длиной волны генерации 1125 нм. Для перемещения образца использовался двухосевой моторизованный сканирующий транслятор Standa 8MTF.

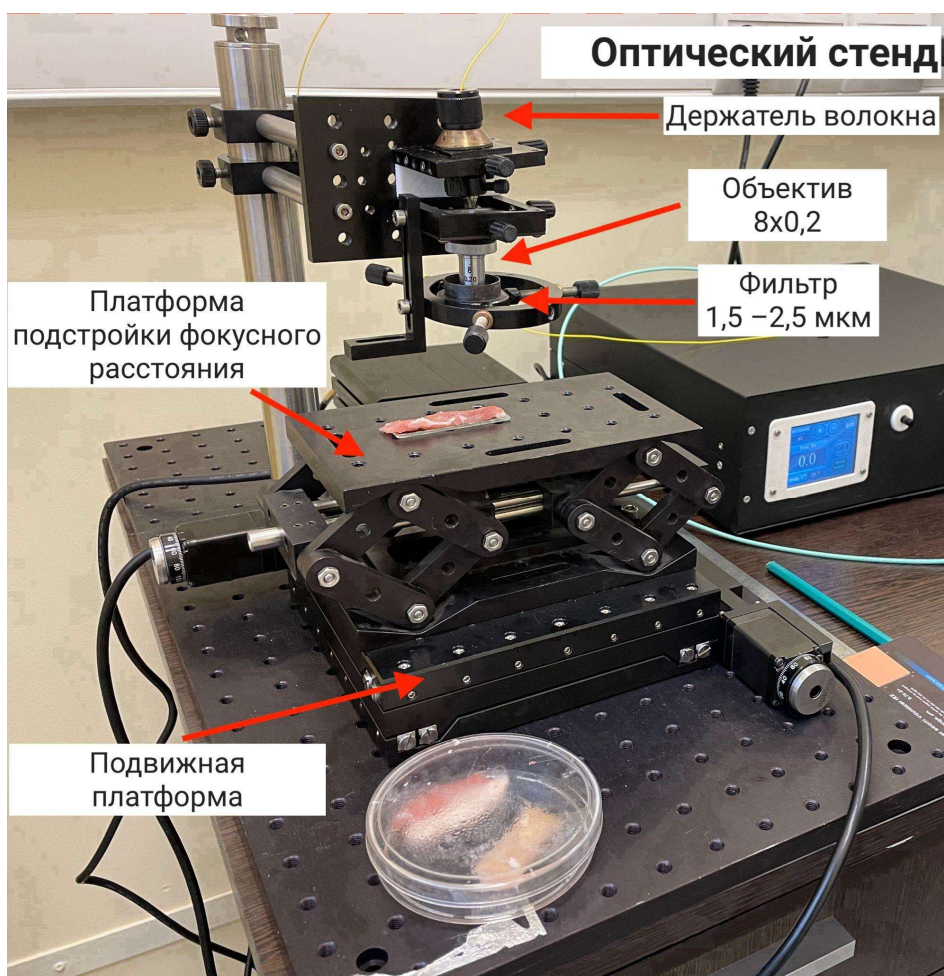


Рисунок 28. Фотография экспериментальной установки для исследования взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями.

Дальнейшее изучение биологического материала после воздействия лазерным излучением проводилось на оптическом микроскопе Nikon Ci-S с цифровой камерой Nikon Ri-2. Для получения изображений, а также проведения анализа и обработки данных с них использовалась лицензионная программа Nikon NIS-Elements [33] и программа с открытым исходным кодом Image J [34].

2.3.2 Биологический материал

В качестве биологической ткани для экспериментов была выбрана длинейшая мышца (*лат. Musculus longissimus*) свиньи, кожа и жировая ткань. С момента сбора материала после умерщвления животного прошло не более

48 часов. Охлажденная до 4 °С ткань была разделана на небольшие образцы толщиной 3 – 5 мм. Непосредственно перед выполнением экспериментов температура образцов доводилась до комнатной. Распыление физиологического раствора не допускало обветривание поверхности.

Предварительный эксперимент по взаимодействию лазерного излучения с разными типами ткани: покровной, мышечной, жировой был проведен с помощью непрерывного гольмиевого лазера мощностью 0,5 Вт. Воздействие длилось в течение 60 секунд. Итоги такого воздействия представлены на рисунке 29.

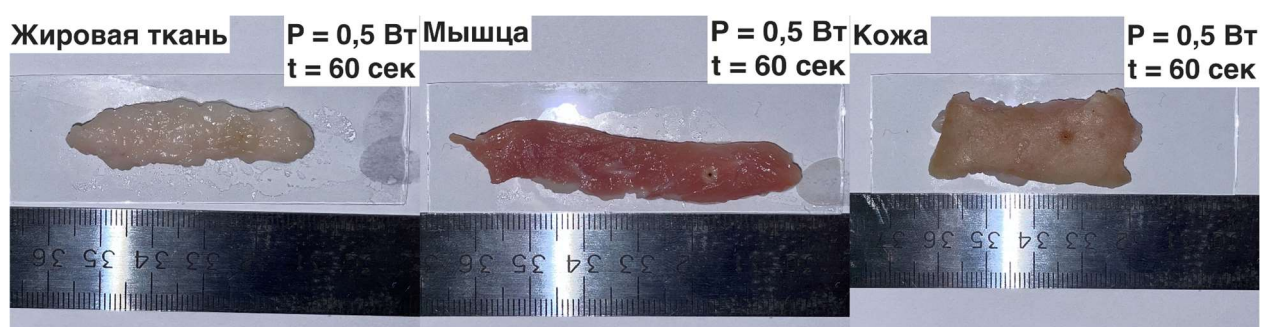


Рисунок 29. Взаимодействие непрерывного лазерного излучения с биологическими тканями разного типа.

Рисунок 29 дает поверхностное представление о взаимодействии луча с тканью. Но уже на этом этапе мы можем четко показать, что для мышечной ткани повреждения оказались более серьезными, чем для кожи. Повреждения жировой ткани оказались наиболее слабыми. Более детально оценить поверхность нам позволил оптический микроскоп. На рисунке 30 представлены последствия лазерного облучения разных видов биологических тканей непрерывным гольмиевым лазером с длиной волны генерации 2100 нм.

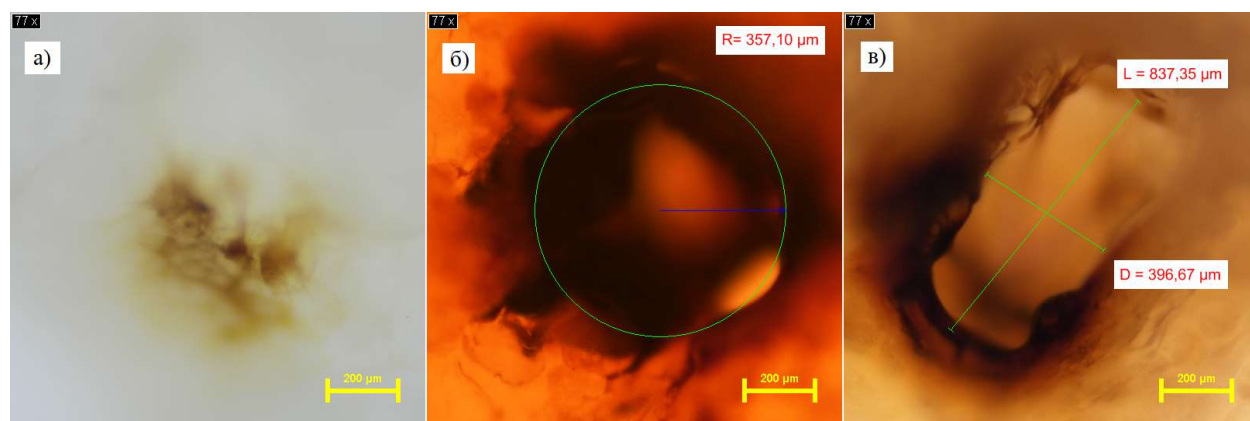


Рисунок 30. Микрофотографии поверхности биологических тканей свиньи: а) жировая ткань, б) мышечная ткань, в) кожа после облучения лазером, работающим в непрерывном режиме, мощность 0,5 Вт в течение 60 секунд.

По результатам эксперимента видно, что наименьшее повреждение на жировой ткани, а наибольшее на мышечной ткани, что связано с составом этих тканей и содержанием воды в них.

Ранее было отмечено, что главным хромофором двухмикронного излучения является вода. Мышечная ткань состоит на 80% из воды. Таким образом, для дальнейшего исследования была выбрана мышечная ткань свиньи.

2.4 Исследование результатов воздействия лазерного облучения непрерывным и импульсным режимом работы на биологические ткани

Была проведена серия экспериментов по взаимодействию непрерывного лазерного излучения с биологической тканью. В таблицах 8 и 9 представлены результаты термических повреждений.

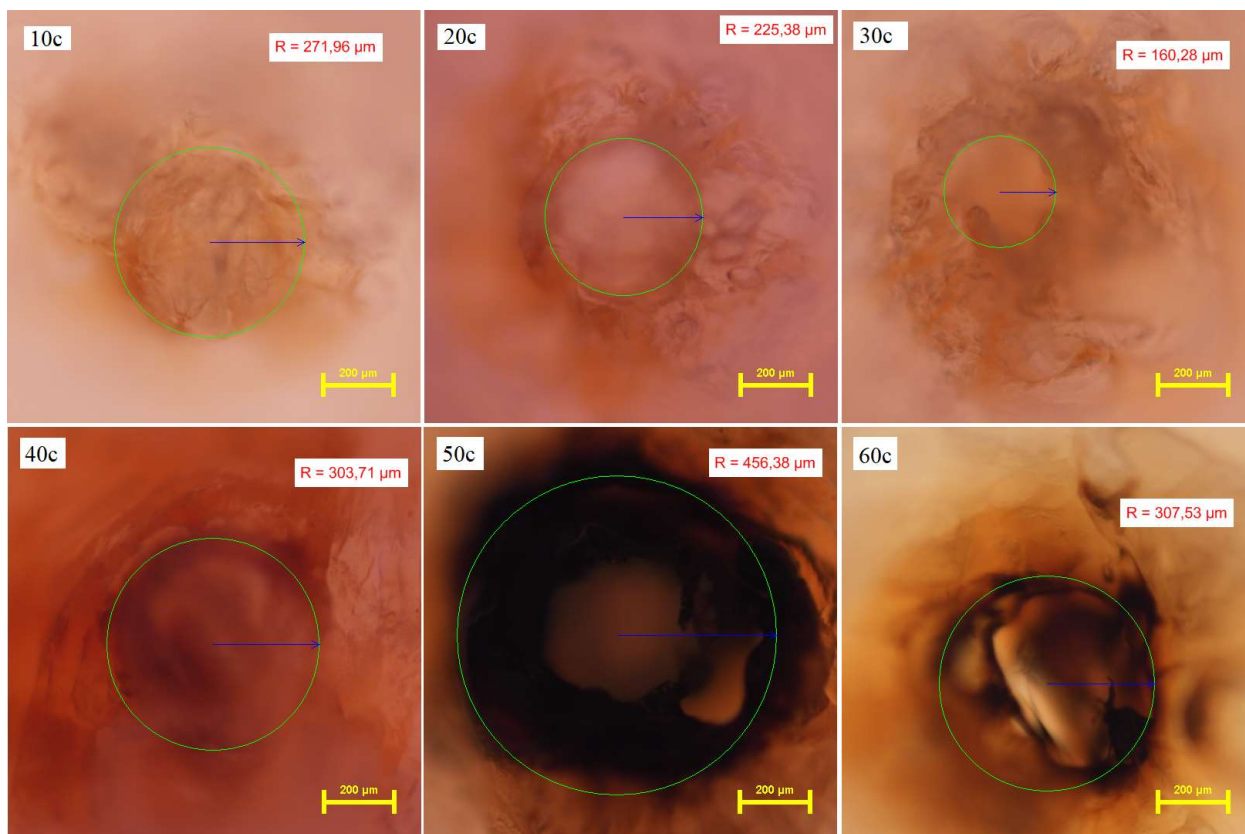


Рисунок 31. Последствия непрерывного лазерного воздействия при мощности $P= 0,5$ Вт.

По результатам эксперимента было зафиксировано увеличение размера термических повреждений и абляционного кратера с увеличением времени воздействия.

Таблица 8. Оценка термических повреждений.

P, Вт	t,с	D±d, мкм
0,5	10	444±57
	20	419±94
	30	628±6
	40	764±168
	50	903±133
	60	1174±54

Также на была реализована серия экспериментов воздействия непрерывного излучения с биологической тканью при мощности 1 Вт. На рисунке 32 представлены результаты термического повреждения в зависимости от времени.

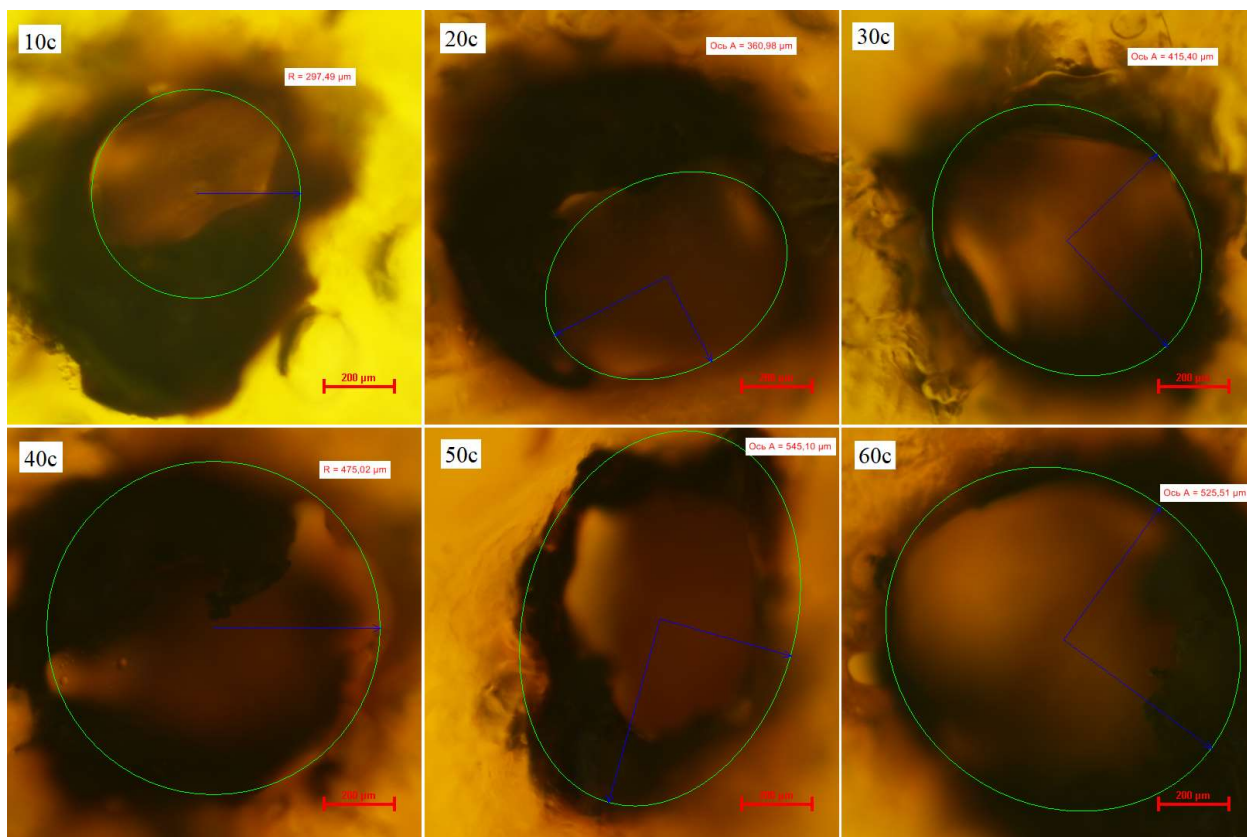


Рисунок 32. Последствия непрерывного лазерного воздействия при мощности $P = 1$ Вт.

По результатам эксперимента также наблюдается увеличение абляционного кратера с увеличением времени воздействия, также даже при минимальном времени происходит карбонизация ткани.

Таблица 9. Оценка термических повреждений.

P, Вт	t, с	D±d, мкм
1	10	444±57
	20	419±94
	30	628±6
	40	764±168

	50	903±133
	60	1174±54

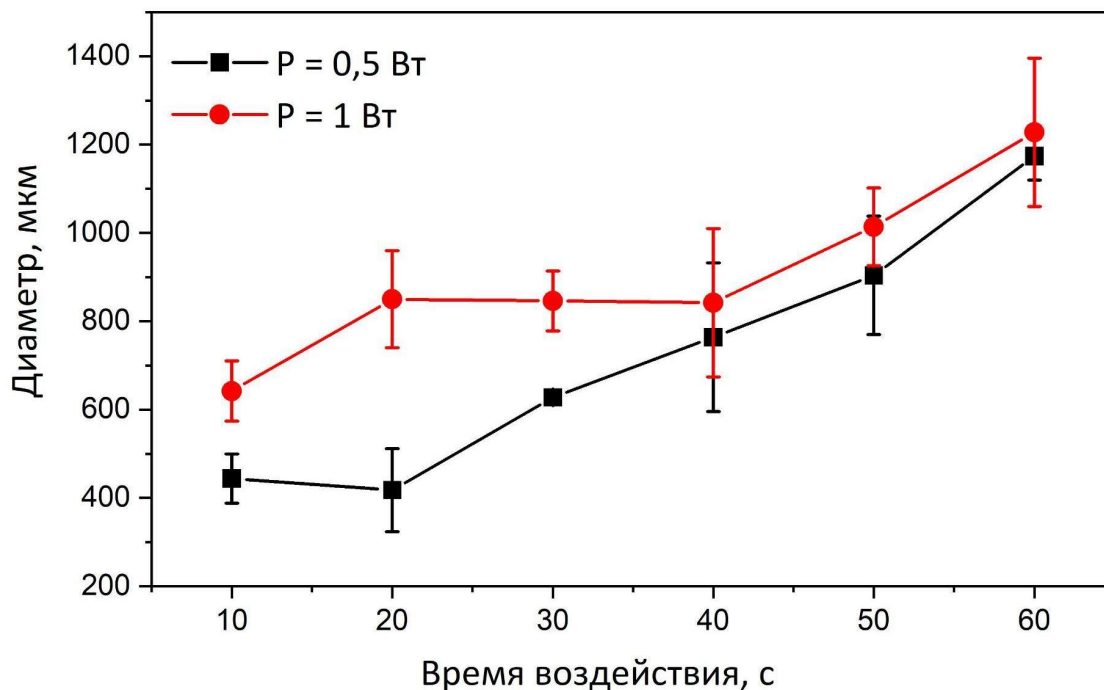


Рисунок 33. Зависимость диаметра абляционного кратера от времени воздействия непрерывным лазерным излучением длиной волны 2100 нм и средними выходными мощностями $P=0,5$ Вт и 1 Вт.

Для сравнения последствий выбора режима работы лазера, была проведена серия экспериментов по взаимодействию импульсного излучения с мышечной тканью свиньи. На рисунке 34 представлены последствия импульсного лазерного излучения различного времени при параметрах $I=5,5$ А и $U=7$ В.

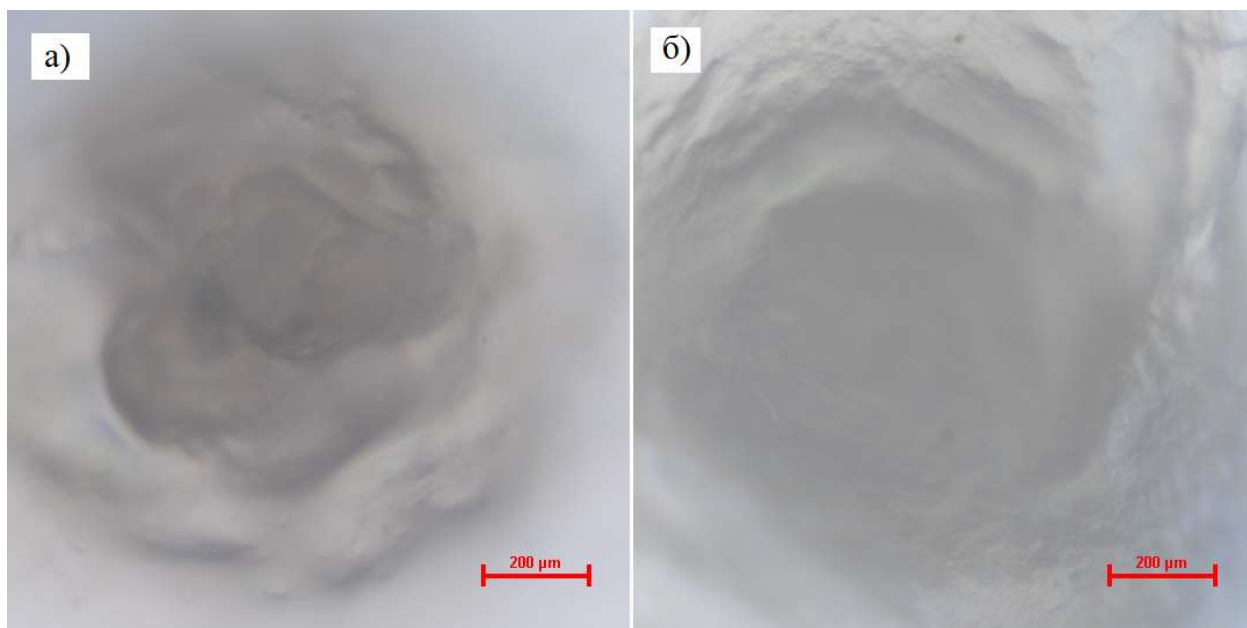


Рисунок 34. Последствие импульсного лазерного излучения: а) время воздействия 1 мин; б) время воздействия 2 мин.

Также на рисунке 35 представлены результаты эксперимента при установленных параметрах импульсного лазера $I = 5,6$ А, $U = 7$ В.

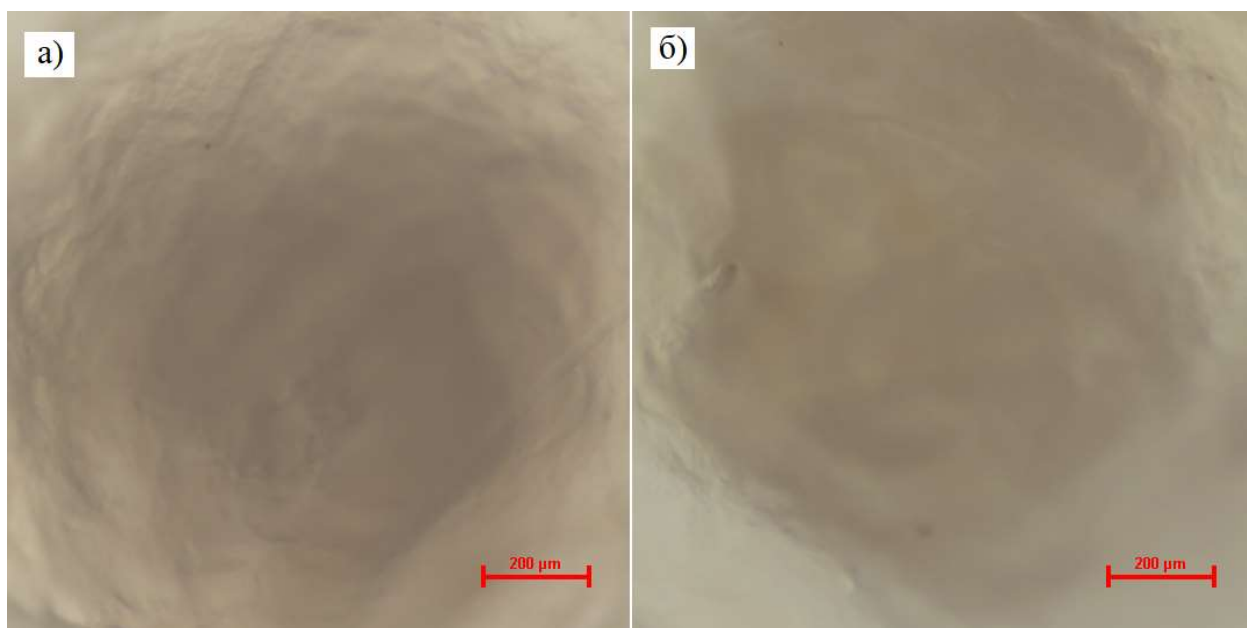


Рисунок 35. Последствие импульсного лазерного излучения: а) время воздействия 1 мин; б) время воздействия 2 мин.

На рисунке 36 представлены последствия лазерного излучения при разных режимах работы: непрерывном и импульсном. Воздействия непрерывным излучением (рис. 36 а,б) осуществлялось при $P = 100$ мВт. Воздействие импульсным излучением (рис. 36 в,г) осуществлялось при параметрах $I = 5,5$ А, $U = 7$ В, мощность излучения составила примерно $P \approx 70$ мВт.

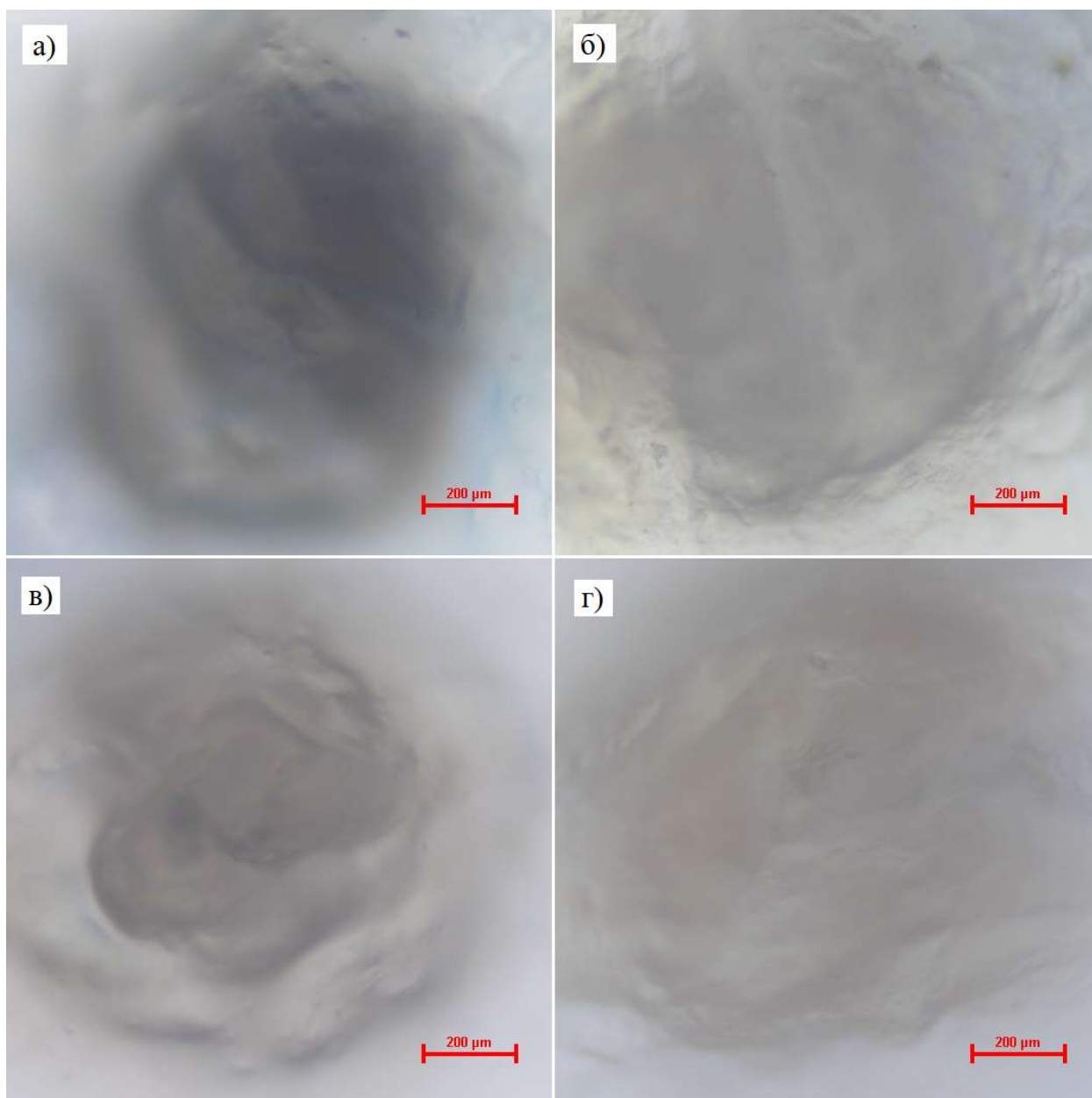


Рисунок 36. Последствия лазерного излучения. а) режим работы непрерывный, время воздействия 1 мин; б) режим работы непрерывный, время воздействия 2 мин; в) режим работы импульсный, время воздействия 1 мин; г) режим работы импульсный, время воздействия 2 мин.

Глава III. Заключение

3.1 Обсуждение и выводы

В настоящей работе были исследованы характеристики гольмиевых волоконных лазеров. Продемонстрированы результаты воздействия на различные биологические ткани излучением гольмиевых волоконных лазеров, работающих в двух режимах работы: импульсном и непрерывном.

В непрерывном режиме была зафиксирована максимальная мощность 2,2 Вт на длине волны 2100 нм.

Была проведена серия экспериментов по взаимодействию лазерного излучения с мышечной тканью свиньи. Исследована зависимость размера абляционного кратера от времени воздействия при разных мощностях излучения 0,5 Вт и 1 Вт. До 40 секунд размер радиусов кратеров, сделанные при разных мощностях, достаточно сильно отличался: чем больше мощность, тем больше радиус. Однако при времени воздействия, превышающего 40 секунд, размер радиусов практически одинаков. Глубина абляционного кратера достигала до 2 мм при мощности 1 Вт.

В импульсном режиме получены импульсы с длительностью в диапазоне 0,6-1,5 мкс при частоте повторения 11,6 кГц на длине волны 2100 нм. Эксперименты по воздействию импульсного лазерного излучения с биологической тканью были проведены при токах питания $I=5,5\text{A}$, $I=5,6\text{A}$ и напряжении $U=7\text{В}$.

По результатам экспериментов можно сделать вывод, что импульсное излучение дает возможность осуществлять более точечное воздействие. Кроме того, термические последствия при непрерывном режиме оцениваются как более глубокие и обширные.

В результате можно сделать вывод о перспективности использования импульсных лазеров в случае, когда необходимо точное и малоразмерное воздействие. При этом инвазивность минимальна.

В ходе выполнения ВКР были получены следующие результаты:

1. Исследованы параметры гольмиевого волоконного лазера в непрерывном и импульсном режимах;
2. Получены спектральные, временные и энергетические характеристики непрерывного и импульсного гольмиевого лазера;
3. Проведена серия экспериментов по воздействию лазерного импульсного и непрерывного излучения с биологической тканью;
4. Показана перспективность использования импульсных лазеров, обеспечивающих меньшую инвазивность;
5. Проведена предварительная оптимизация параметров гольмиевого волоконного лазера при воздействии на различные биологические ткани: мышечная, жировая, покровная.

Предполагается провести исследования с использованием тулиевого волоконного лазера, длина волны излучения которого составляет 1900 нм. Планируется провести аналогичные исследования и сравнить результаты воздействия тулиевого лазерного излучения с полученными в данной работе. Длина волны гольмиевого и тулиевого лазеров отличаются, результаты воздействия могут значительно отличаться, что может расширить возможности использования лазерного излучения при воздействии на конкретные биологические объекты.

Список литературы

1. Тучин В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – Litres, 2017.
2. Филатова С.А. Волоконные лазеры двухмикронного диапазона для медицинских применений дис... канд. физ-мат наук. - М.: 2019.
3. Dunn A., Smithpeter C., Welch A.J., Richards-Kortum R. Finite-difference time-domain simulation of light scattering from single cells // J.Biomed. Opt. 1997. V. 2, No 3.
4. Beauvoit B., Kitai T., Chance B. Contribution of the mitochondrial compartment to the optical properties of the rat liver: a theoretical and practical approach // Biophys. J. 1994. V. 67.
5. Yoon G., Welch A.J., Motamedi M. et al. Development and application of three-dimensional light distribution model for laser irradiated tissue // IEEE J. Quantum Electr. 1987. V. 23, No 10.
6. Anderson R.R., Parrish J. A. Optical properties of human skin // The Science of Photomedicine / Ed. by Regan J. D., Parrish J. A. N. Y.: Plenum Press, 1982.
7. Marks F. A. Optical determination of the hemoglobin oxygenation state of breast biopsies and human breast cancer xenografts in unde mice // Proc. SPIE. Bellingham, 1992. V. 1641.
8. Splinter R., Hooper B. A. An Introduction to Biomedical Optics. N. Y., London: Taylor and Francis Publishers, 2007.
9. Optical Engineering in Ophthalmology / Ed. by Jutamulia S., Asakura T. // Opt. Eng. 1995. V. 34, No 3.
10. 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. – No.3.
11. 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. – No. 6.

12. Kurkov A. S., Dvoyrin V. V., Marakulin A. V. All-fiber 10 W holmium lasers pumped at $\lambda = 1.15 \mu\text{m}$ //Optics letters. – 2010. – V. 35. – No. 4.
13. Ehrenreich T., Leveille R., Majid I. et al. 1-kW, all-glass Tm: fiber laser //Proc.SPIE. – 2010. – V. 7580. – No. 758016.
14. 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. – No. 9.
15. 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. – No. 7.
16. Kir'yanov A. V., Barmenkov Y. O., Garcia I. V. 2.05 μm holmium-doped all-fiber laser diode-pumped at 1.125 μm //Laser Physics. – 2017. – V. 27. – No. 8.
17. Jackson S. D., Bugge F., Erbert G. Directly diode-pumped holmium fiber lasers //Optics letters. – 2007. – V. 32. – No. 17.
18. Jackson S. D. Midinfrared holmium fiber lasers //IEEE journal of quantum electronics. – 2006. – V. 42. – No. 2.
19. 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.
20. 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. – No.27
21. Kurkov A. S., Sadovnikova Y. E., Marakulin A. V. et al. All fiber Er-Tm Q-switched laser //Laser Physics Letters. – 2010. – V. 7. – No. 11.
22. В.Г. Воронин, В.А. Камынин Полностью волоконный лазер с внутрирезонаторным интерферометром Маха-Цандера // Прикладная фотоника. - 2015. - №2
23. И. В. Жлуктова, В. А. Камынин, В. Г. Воронин, О. Е. Наний, В. Б. Цветков Импульсно-периодический волоконный гольмиевый лазер с

внутрирезонаторным модулятором Маха–Цендера // Квантовая электроника . – 2017

24. Sholokhov E. M., Marakulin A. V., Kurkov A. S. et al. All-fiber Q-switched holmium laser // *Laser Physics Letters*. – 2011. – V. 8. – No. 5.
25. Nelson L. E., Jones D. J., Tamura K. et al. Ultrashort-pulse fiber ring lasers // *Applied Physics B: Lasers and Optics*. – 1997. – V. 65. – No. 2.
26. 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. – No. 6.
27. 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. – No. 8.
28. 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. – No. 3.
29. Huang, Y., Jivraj, J., Zhou, J., Ramjist, J., Wong, R., Gu, X., & Yang, V. X. D. (2016). Pulsed and CW adjustable 1942 nm single-mode all-fiber Tm-doped fiber laser system for surgical laser soft tissue ablation applications. *Optics Express*, 24(15), 16674. doi:10.1364/oe.24.016674
30. Antipov, O. L., Zakharov, N. G., Fedorov, M., Shakhova, N. M., Prodanets, N. N., Snopova, L. B., ... Sroka, R. (2011). Cutting effects induced by 2 μ m laser radiation of cw Tm:YLF and cw and Q-switched Ho:YAG lasers on ex-vivo tissue. *Medical Laser Application*, 26(2), 67–75. doi:10.1016/j.mla.2011.02.004
31. El-Sherif, A. F., & King, T. A. (2003). Soft and hard tissue ablation with short-pulse high peak power and continuous thulium-silica fibre lasers. *Lasers in Medical Science*, 18(3), 139–147. doi:10.1007/s10103-003-0267-5
32. Kopyeva, M.S.; Filatova, S.A.; Kamynin, V.A.; Trikshev, A.I.; Kozlikina, E.I.; Astashov, V.V.; Loschenov, V.B.; Tsvetkov, V.B. Ex-Vivo Exposure on Biological Tissues in the 2- μ m Spectral Range with an All-Fiber Continuous-

Wave Holmium Laser. Photonics 2022, 9, 20.
<https://doi.org/10.3390/photonics9010020>

33. NIS-Elements Software Product, Nikon Instruments Inc. // [Электронный ресурс] — URL:
<https://www.microscope.healthcare.nikon.com/products/software/nis-elements> (дата обращения: 10.04.2022)
34. Image Processing and Analysis in Java // [Электронный ресурс] — URL:
<https://imagej.nih.gov/ij/index.html> (дата обращения: 15.04.2022)