



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013154616/28, 09.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.12.2013

(45) Опубликовано: 20.05.2015 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: . US 4893886 A, 16.01.1990. RU 2243630 C2, 27.12.2004. RU 2488905 C1, 27.07.2013. RU 2009149135 A, 10.07.2011. US 3710279 A, 09.01.1973. JP 08-262328 A, 11.10.1996. JP 10-048102 A, 20.02.1998. BY 9070 C1, 30.04.2007.

Адрес для переписки:

220072, г.Минск, пр. Независимости, 68, ГНУ  
"Институт физики имени Б.И. Степанова  
Национальной академии наук Беларуси", Зам.  
директора В.Ю. Плавский

(72) Автор(ы):

Барун Владимир Владимирович (BY),  
Дик Сергей Константинович (BY),  
Шонтя Виктор Порфирьевич (MD),  
Яшин Константин Дмитриевич (BY)

(73) Патентообладатель(и):

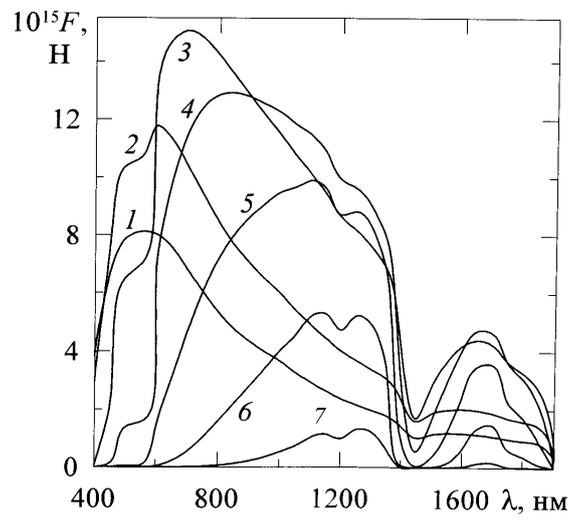
Государственное научное учреждение  
"Институт физики имени Б.И. Степанова  
Национальной академии наук Беларуси"  
(BY),  
Учреждение образования "Белорусский  
государственный университет информатики  
и радиоэлектроники" (BY),  
Технический университет Молдовы (MD)

## (54) СПОСОБ ОПТИЧЕСКОГО ЗАХВАТА ЧАСТИЦЫ В МЯГКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области изучения свойств частиц биологической ткани и предназначено для удерживания частиц или манипулирования ими путем создания оптической ловушки (лазерного пинцета). Способ оптического захвата частицы в мягкой биологической ткани основан на облучении поверхности ткани параллельным пучком

когерентного лазерного излучения и определении глубины  $z$  нахождения захватываемой частицы в ткани. В зависимости от глубины  $z$  выбирают длину волны  $\lambda^*$  облучения - при  $z < 0.1$  мм  $\lambda^* = 450$  нм, при  $z \geq 0.1$  мм  $\lambda^* = 1250 \cdot [1 - \exp(-z/1.35)]$ , где  $\lambda^*$  в нм,  $z$  в мм. Изобретение обеспечивает максимальную силу захвата частицы при минимальном нагреве ткани. 3 ил.



Фиг. 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G21K 1/00* (2006.01)  
*G02B 21/32* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013154616/28, 09.12.2013

(24) Effective date for property rights:  
09.12.2013

Priority:

(22) Date of filing: 09.12.2013

(45) Date of publication: 20.05.2015 Bull. № 14

Mail address:

220072, g.Minsk, pr. Nezavisimosti, 68, GNU  
"Institut fiziki imeni B.I. Stepanova Natsional'noj  
akademii nauk Belarusi", Zam. direktora V.Ju.  
Plavskij

(72) Inventor(s):

Barun Vladimir Vladimirovich (BY),  
Dik Sergej Konstantinovich (BY),  
Shontja Viktor Porfir'evich (MD),  
Jashin Konstantin Dmitrievich (BY)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe nauchnoe uchrezhdenie  
"Institut fiziki imeni B.I. Stepanova Natsional'noj  
akademii nauk Belarusi" (BY),  
Uchrezhdenie obrazovaniya "Belorusskij  
gosudarstvennyj universitet informatiki i  
radioelektroniki" (BY),  
Tekhnicheskij universitet Moldovy (MD)

(54) **METHOD FOR OPTICAL CAPTURING OF PARTICLE IN SOFT BIOLOGICAL TISSUE**

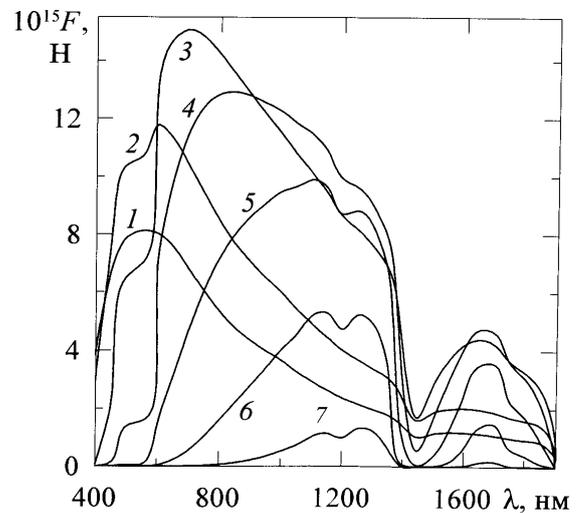
(57) Abstract:

FIELD: physics.

SUBSTANCE: method for optical capturing of a particle in soft biological tissue is based on irradiating the surface of the tissue with a parallel beam of coherent laser radiation and determining the depth  $z$  of the captured particle in the tissue. The radiation wavelength  $\lambda^*$  is selected depending on the depth  $z$  - for  $z < 0.1$  mm  $\lambda^* = 450$  nm, for  $z \geq 0.1$  mm  $\lambda^* = 1250 \cdot [1 - \exp(-z/1.35)]$ , where  $\lambda^*$  is given in nm and  $z$  in mm.

EFFECT: invention provides maximum particle capturing force with minimal heating of the tissue.

3 dwg



Фиг. 2

Изобретение относится к созданию оптической ловушки (лазерного пинцета) для захвата частицы или агрегата частиц внутри мягких биологических тканей. Оно может быть использовано 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) формируется 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 оптического захвата частицы в мягкой биологической ткани, основанном на облучении поверхности ткани лазерным светом, формируют параллельный пучок когерентного лазерного излучения, определяют глубину  $z$  нахождения захватываемой частицы в ткани и в зависимости от глубины  $z$  выбирают длину волны  $\lambda^*$  облучения - при  $z < 0.1$  мм  $\lambda^* = 450$  нм, при  $z \geq 0.1$  мм  $\lambda^* = 1250[1 - \exp(-z/1.35)]$ , где  $\lambda^*$  в нм,  $z$  в мм.

Сущность предлагаемого изобретения поясняется чертежами.

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 7), 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  $F_{\text{max}}$ , 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  $c = 3 \cdot 10^{10}$  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 ( $\text{Вт/см}^3$ ),

$B$  - 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]

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

где  $E_0$  - освещенность поверхности ткани,

$r$  - расстояние, отсчитываемое от оси пучка,

$\varphi$  - случайная фаза,

$E_c(\lambda, z)$  и  $E_{\text{nc}}(\lambda, z)$  - 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 - в [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  $F_{\text{grad}}$ , действующую на частицу, находящуюся на глубине  $z$ :

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

Знак «минус» указывает на направление силы - в сторону уменьшения или увеличения  $r$ . Как видно из (1) и (5), градиентная сила  $F_{\text{grad}}$  в радиальной плоскости принимает по

абсолютной величине наибольшие значения, соответствующие выполнению равенства  $|\sin[\pi r/L(\lambda, z) + \varphi]| = 1$ . Из (1) и (5) также следует, что максимальная абсолютная величина силы  $F_{\text{grad}}$

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

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  $F_{\text{max}}(\lambda, z)/F_{\text{Pmax}} = \{8\pi\alpha R[3(1+A)I_{\text{max}}(\lambda, z, r)]\} (dI/dr)_{\text{max}}$ , 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 Н), 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  $F_{\text{max}}$  обеспечивает облучение на возрастающей длине волны  $\lambda^*$ . Так, в верхних слоях дермы при  $z=0.12$  мм наибольшее значение  $F_{\text{max}}$  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  $F_{\text{max}}$ , 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  $F_{\text{max}}$  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  $F_{\text{max}}$  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  $F_{\text{max}}$  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  $\lambda^* = 1250[1 - \exp(-z/1.35)]$ , 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. Б.М. Яворский, А.А. Детлаф. Справочник по физике. М.: Наука, 3-е издание. 1965. С.347-348.

2. А. Ashkin. Apparatuses for trapping and accelerating neutral particles. US Patent No.370279. H01S 3/06, 3/09. 09.01.1973.

3. А.А. Афанасьев, В.М. Катаркевич, А.Н. Рубинов, Т.Ш. Эфендиев. Модуляция концентрации частиц в интерференционном поле лазерного излучения // Журн. прикл. спектроск. 2002. Т.69. №5. С.675-679.

4. А. Ashkin. Non-destructive optical trap for biological particles and method of doing same. US Patent No.4893886. G02B 27/00. 16.01.1990.

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.

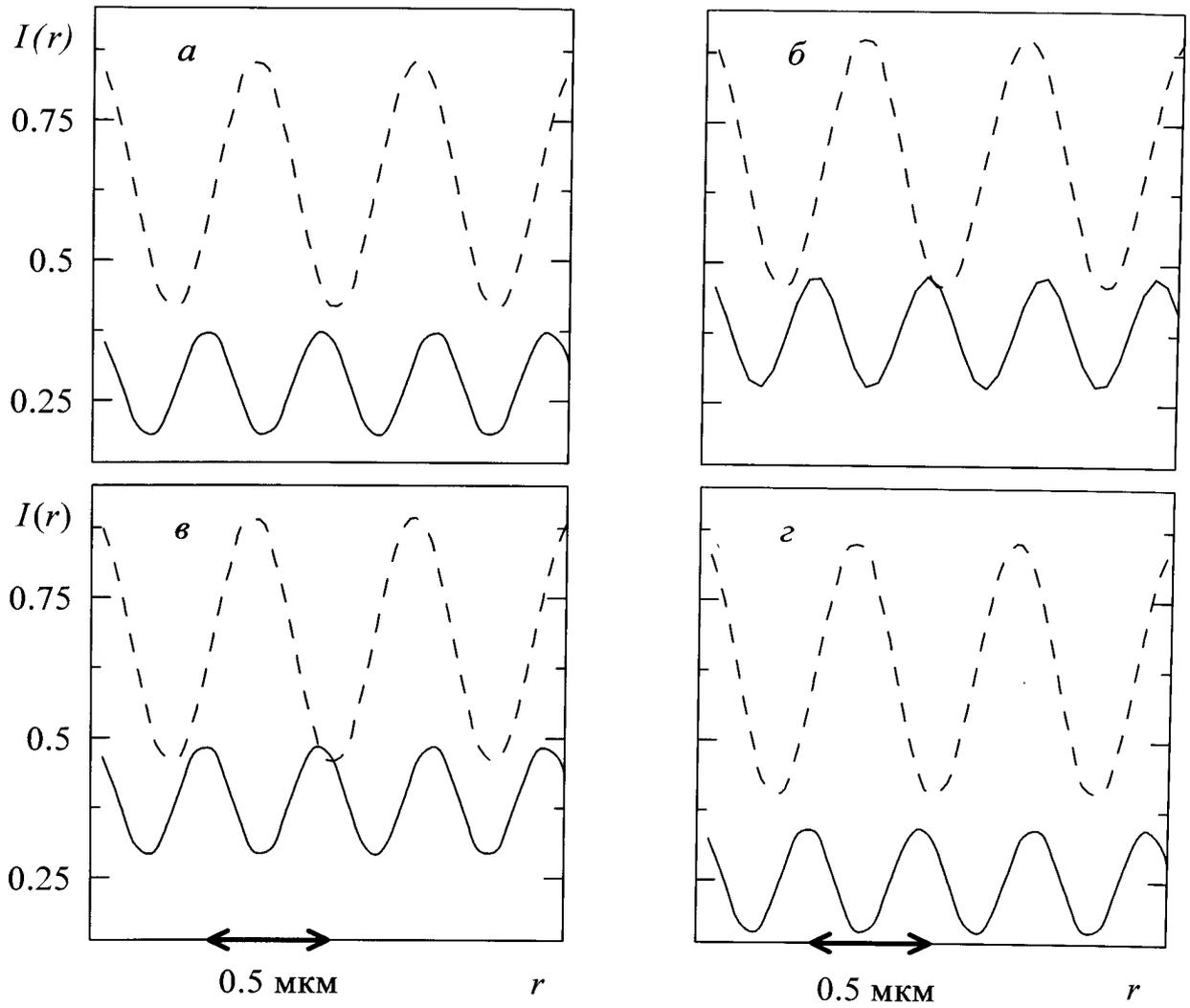
6. Н.Д. Абрамович, В.В. Барун, С.К. Дик, А.С. Терех. Аналитическая методика оценки контраста спекл-структуры светового поля, рассеянного мягкими биотканями // 5-я Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине». Сборник материалов. 2012. Т.1. С.212-214.

7. В.В. Барун, А.П. Иванов, А.В. Вологовская, В.С. Улащик. Спектры поглощения и глубина проникновения света в нормальную и патологически измененную кожу человека // Журнал прикладной спектроскопии. 2007. Т.74. №3. С.387-394.

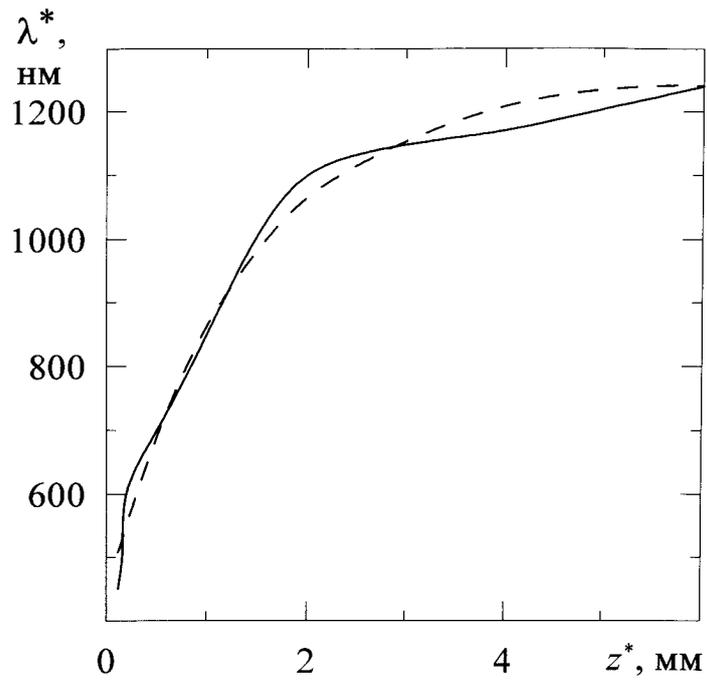
8. В.В. Барун, А.П. Иванов. Поглощение света кровью при низкоинтенсивном лазерном облучении кожи // Квантовая электроника. 2010. Т.40. №4. С.371-376.

#### Формула изобретения

Способ оптического захвата частицы в мягкой биологической ткани, основанный на облучении поверхности ткани лазерным светом, отличающийся тем, что формируют параллельный пучок когерентного лазерного излучения, определяют глубину  $z$  нахождения захватываемой частицы в ткани и в зависимости от глубины  $z$  выбирают длину волны  $\lambda^*$  облучения - при  $z < 0.1$  мм  $\lambda^* = 450$  нм, при  $z \geq 0.1$  мм  $\lambda^* = 1250 \cdot [1 - \exp(-z/1.35)]$ , где  $\lambda^*$  в нм,  $z$  в мм.



Фиг. 1



Фиг. 3