



УДК 535.3

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С КОЖЕЙ: МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

П.Ю. Рогов^a, Чао-Жень Чжэн^b, С.С. Налегает^a, В.А. Скобников^a, В.Г. Беспалов^a^a Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация^b Тайваньский государственный педагогический университет, Тайбэй, 10610, Тайвань

Адрес для переписки: rogov1350@gmail.com

Информация о статье

Поступила в редакцию 24.10.16, принята к печати 28.02.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-215-223

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Рогов П.Ю., Чжэн Ч.Дж., Налегает С.С., Скобников В.А., Беспалов В.Г. Взаимодействие фемтосекундного лазерного излучения с кожей: математическая модель // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2017. Т. 17. № 2. С. 215–223. doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-215-223

Аннотация

Исследованы особенности воздействия фемтосекундного лазерного излучения на кожные покровы. С помощью метода Монте-Карло произведена оценка глубины проникновения в кожные покровы излучения с наиболее распространенной для фемтосекундных систем (лазер на сапфире с титаном) длиной волны 800 нм. Разработана математическая модель процесса теплопередачи, основанная на аналитическом решении системы уравнений, описывающих динамику электронной и атомной подсистемы. Проведен эксперимент по определению пороговой энергии повреждения биологических тканей (в качестве тест-объекта была использована куриная кожа). Получено значение времени релаксации электронной подсистемы, которое согласуется с литературными данными. Результаты работы могут найти применение для оценки уровней энергии импульсного лазерного излучения различных длительностей, при которых наблюдается повреждение биологических тканей, а также для формирования стандартов безопасной эксплуатации фемтосекундных лазерных систем.

Ключевые слова

фемтосекундное излучение, биологические ткани, метод Монте-Карло, двухтемпературная модель

Благодарности

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (соглашение No 16–52–52049\16 от 29.01.2016).

INTERACTION OF FEMTOSECOND LASER RADIATION WITH SKIN: MATHEMATICAL MODEL

P.Yu. Rogov^a, Chau-Jern Cheng^b, S.S. Nalegaev^a, V.A. Skobnikov^a, V.G. Bepalov^a^a ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation^b Taiwan Normal University, Taipei, 10610, Taiwan

Corresponding author: rogov1350@gmail.com

Article info

Received 24.10.16, accepted 28.02.17

doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-215-223

Article in Russian

For citation: Rogov P.Yu., Cheng C.J., Nalegaev S.S., Skobnikov V.A., Bepalov V.G. Interaction of femtosecond laser radiation with skin: mathematical model. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 215–223. (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2017-17-2-215-223

Abstract

The features of human skin response to the impact of femtosecond laser radiation were researched. The Monte–Carlo method was used for estimation of the radiation penetration depth into the skin cover. We used prevalent wavelength equal to 800 nm (for Ti: sapphire laser femtosecond systems). A mathematical model of heat transfer process was introduced based on the analytical solution of the system of equations describing the dynamics of the electron and phonon subsystems. An experiment was carried out to determine the threshold energy of biological tissue injury (chicken skin was used as a test object). The value of electronic subsystem relaxation time was determined from the experiment and is in keeping with literature data. The results of this work can be used to assess the maximum permissible exposure of laser radiation of different lengths that cause the damage of biological tissues, as well as for the formation of safe operation standards for femtosecond laser systems.

Keywords

femtosecond radiation, biological tissues, Monte–Carlo method, two–temperature model

Acknowledgements

The authors acknowledge financial support from the grant of the Russian Foundation for Basic Research (agreement No 16–52–52049\16 dated 29.01.2016).

Введение

Определение механизмов и точных пороговых характеристик поля ультракоротких оптических лазерных импульсов при воздействии на биологические объекты имеет большую значимость для множества практических и научных применений в биотехнологиях и медицине [1, 2]. Фемтосекундное излучение высокой мощности применяется для надрезов и удаления поверхностных и подповерхностных тканей, в том числе на коже [3] и в глазах [4, 5]. Фундаментальные и прикладные исследования с использованием фемтосекундного излучения в настоящее время направлены на совершенствование методов нелинейной микроскопии [6, 7], разработку новых методов оптического сверхразрешения и увеличения поля зрения оптических систем [8, 9], на исследование особенностей распространения лазерного излучения в оптически нелинейных средах [10–13] и особенностей генерации фемтосекундного спектрального суперконтинуума [14, 15], на изучение влияния на молекулярную динамику [16, 17] и воздействие излучения на отдельные молекулы (лазерный пинцет) [18]. Известны работы по исследованию воздействия спиральных лазерных пучков фемтосекундной длительности на клетки [19], биопринтингу [20, 21], решаются задачи управления ДНК [22]. Для генерации импульсного терагерцового излучения также широко используются фемтосекундные лазерные системы [23–26].

Следует отметить, что на настоящий момент в Российской Федерации не существует стандартов по безопасным уровням энергии для фемтосекундного лазерного излучения [27]. В настоящей работе приведены результаты исследования по воздействию фемтосекундного лазерного излучения на кожные покровы и предложена математическая модель, описывающая отдельные процессы воздействия. Это позволит в дальнейшем создать предпосылки для оценки уровней энергии импульсного лазерного оптического излучения различных длительностей, при которых может наблюдаться повреждение биологических тканей, и может быть использовано для формирования правил и стандартов безопасного использования фемтосекундных лазерных систем.

Особенности кожи как объекта исследования

Кожа является оптически мутной непрозрачной средой (присутствует поглощение и рассеяние). В то же время кожа является гетерогенной структурой, содержащей включения разного типа и размеров, такие как кровеносные сосуды, волосяные фолликулы и пр., что существенно усложняет понимание процессов, происходящих при воздействии лазерного излучения на кожные покровы. Основными элементами кожи являются вода (70%) и белки (27%), а главным структурным белком – коллаген (порядка 70% сухого веса кожи). Молекулы воды можно разделить на две группы: свободные и участвующие в белковых соединениях (связанное состояние, например, на тройную винтовую группу коллагена приходится порядка 500 молекул воды [28]). Таким образом, для численного расчета процессов воздействия фемтосекундного излучения, протекающих в приповерхностном слое кожи, можно использовать параметры воды с белковыми включениями, по электродинамическим свойствам близкими к диэлектрикам.

Повреждение биологических тканей происходит вследствие температурного воздействия при поглощении лазерного оптического излучения биологической тканью, которое приводит к обратимым или необратимым изменениям в их структуре [29, 30]. Необратимые повреждения можно разделить на следующие виды, которые варьируются в зависимости от температуры ткани (T_{crit}): коагуляция ($T_{crit} = 45–100$ °C); испарение ($T_{crit} \geq 100$ °C) и механическое разрушение биологических тканей – пиролиз ($T_{crit} \approx 350–450$ °C) [31–34]. При наносекундных длительностях лазерного импульса эти процессы часто носят характер взрыва или термической абляции. Во время абляции в ткани развивается высокое давление, которое может быть причиной формирования ударной волны и механического повреждения тканей. Все эти явления названы фототермическим механизмом повреждения тканей [31].

Определение глубины проникновения оптического излучения в кожный покров с помощью метода Монте-Карло

В таблице приведены оптические и теплофизические параметры первых трех слоев кожного покрова – эпидермиса, дермиса и жировой клетчатки [35].

Численное моделирование распространения лазерного излучения с длиной волны 800 нм в тканях кожи с помощью метода Монте-Карло [36, 37] позволило получить данные распределения интенсивности по глубине проникновения. В ходе моделирования в качестве фазовой функции рассеяния была выбрана функция Хени–Гринштейна:

$$p(\theta) = \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{3/2}},$$

где $p(\theta)$ – функция вероятности, θ – угол рассеяния, g – средний косинус угла рассеяния (значения были взяты из таблицы). Отсюда можно получить выражение для угла θ :

$$\theta = \arccos\left(\frac{1+g^2-\left(\frac{1-g^2}{1+g^2-2gR}\right)^2}{2g}\right),$$

где R – случайное равномерно распределенное число из диапазона (0,1).

Ткань	μ_a , 1/мм	μ_s , 1/мм	g	n	c , Дж/(г·К)	k_m , Вт/(м·К)	d , мм
Эпидермис	0,083	21,37	0,85	1,5	3,05	0,29	0,03–2
Дермис	0,026	9,67	0,86	1,5	3,52	0,41	0,5–5
Подкожная жировая клетчатка	0,025	12,39	0,86	1,5	2,3	0,2	>10

Таблица. Оптические ($\lambda=800$ нм) и теплофизические параметры, используемые в физической модели для расчета лазерного нагрева кожи: μ_a – коэффициент поглощения, μ_s – коэффициент рассеяния, g – средний косинус угла рассеяния, n – средняя величина показателя преломления, c – удельная теплоемкость, k_m – коэффициент теплопроводности, d – толщина слоя кожи

На рис. 1 представлены результаты численного моделирования расчета глубины проникновения излучения в объеме приповерхностного слоя кожных покровов, полученные с использованием описанной выше математической модели и с использованием программной среды Mathcad.

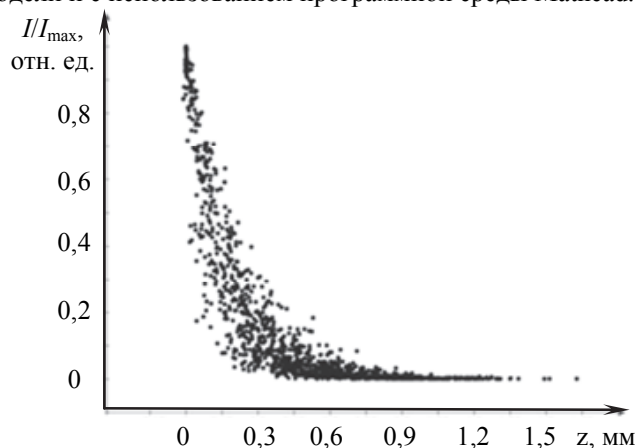


Рис. 1. Зависимость нормированной интенсивности излучения от глубины проникновения на длине волны $\lambda = 800$ нм, где I/I_{\max} – нормированная интенсивность излучения, z – глубина проникновения

Из рис. 1 видно, что в слое толщиной 300 мкм происходит поглощение более 70% фотонов. Следовательно, процессы воздействия излучения на биологические ткани, посредством механизма теплового воздействия и вследствие многофотонных процессов генерации электронов, будут протекать в верхнем слое кожи – в эпидермисе. Во время действия интенсивного фемтосекундного импульса происходит многофотонное возбуждение молекул воды – свободных и участвующих в белковых соединениях [28]. Энергия ионизации при этом процессе составляет 6,5 эВ, таким образом, для ионизации одной молекулы воды требуется порядка 5 фотонов (800 нм), что служит причиной понижения квантовой эффективности процесса ($\eta \leq 20\%$); но одновременно с этим может протекать процесс ударной ионизации. В результате к концу действия лазерного импульса будет возбуждено $N_{\max} \approx \eta \cdot E/h\nu$ (E – энергия импульса, h – постоянная Планка, ν – частота) электронов в верхних ионизированных состояниях молекул воды с энергией более $U_i = 6,5$ эВ. При этом стоит отметить, что вероятность многофотонных процессов при воздействии фемтосекундного излучения определяется по формуле [38]:

$$P = \alpha_N I^N,$$

где P – вероятность многофотонных процессов; N – число фотонов, поглощенных в одном элементарном акте; I – интенсивность излучения; константа α_N зависит от вида ионизируемого атома, а также от частоты и поляризации (для несферических молекул) излучения.

Таким образом, $P = \alpha_5 I^5$, и многофотонные процессы могут происходить только вблизи поверхности, где интенсивность максимальна. Так, например, на глубине 300 мкм, где интенсивность лазерного излучения падает до $0,2I_0$, вероятность многофотонных процессов падает в 3125 раз.

Модель теплопередачи излучения импульсами нано- и пикосекундной длительности

Согласно [31] для описания теплопередачи может быть использовано традиционное уравнение теплового баланса, описывающее изменение температуры с течением времени:

$$\rho \cdot c \frac{dT(\mathbf{r}, t)}{dt} = \nabla[k_m \nabla T(\mathbf{r}, t)] + \mu_a(\mathbf{r})I(\mathbf{r}),$$

где ρ – массовая плотность; c – удельная теплоемкость; $T(\mathbf{r}, t)$ – температура биологических тканей в момент времени t ; ∇ – оператор набла; k_m – коэффициент теплопроводности; $S(\mathbf{r})$ – вклад теплового источника; $I(\mathbf{r})$ – локальная интенсивность оптического излучения, \mathbf{r} – радиус-вектор полярных координат.

Количество неповрежденных молекул можно описать с помощью функции Аррениуса:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C(\tau)}{C(0)} = A \int_0^\tau e^{-\frac{E_a}{RT(t)}} dt,$$

где Ω – интегральная функция повреждения; τ – общее время нагрева; $C(0)$ – концентрация неповрежденной ткани; $C(\tau)$ – концентрация неповрежденной ткани после термического воздействия; A – константа, определяемая эмпирическим путем; E_a – определяемый эмпирическим путем энергетический барьер; R – универсальная газовая постоянная и T – температура нагревания ткани.

Откуда

$$T_{crit} = \frac{E_a}{R \ln(A)}.$$

Например, в статье В.В. Тучина приводятся значения $A=3,1 \cdot 10^{98}$, $E_a=6,28 \cdot 10^5$ Дж/моль, откуда $T_{crit}=332,8$ К или $59,7$ °С [31].

Двухтемпературная модель термического воздействия

В случае воздействия на биологические ткани фемтосекундного излучения время, за которое температура электронного газа, возникающего вследствие многофотонных процессов, достигает максимума, можно оценить по формуле [39]:

$$t_m \approx c_e \cdot \tau_{ep} \ln \left(1 + \frac{c_a}{k_m \alpha^2 c_e \tau_{ep}} \right),$$

где τ_{ep} – время возбуждения электронной подсистемы; c_a , c_e – теплоемкости кристаллической решетки и электронного газа; k_m – теплопроводность решетки; α – показатель поглощения.

Для расчета мы воспользовались балансной системой уравнений, описывающих динамику электронно-атомной подсистемы, основываясь на предположении, что атомы взаимодействуют через полуэмпирические потенциалы, а электронные степени свободы явно не учитываются. Под действием лазерного излучения происходит возбуждение неравновесных носителей, которые описываются интегральной концентрацией [40], при этом можно пренебречь процессами Оже-рекомбинации и ударной ионизации, потому что при используемых параметрах излучения их вклад мал. Е.Б. Яковлевым и соавторами была предложена идея определения зависимости между потенциалами атомов и состоянием электронной подсистемы. Это позволяет моделировать эффекты теплопередачи при воздействии фемтосекундных импульсов на диэлектрические материалы [41]. Система уравнений теплопроводности, в одномерном приближении описывающих динамику электронной и атомной подсистем, имеет вид

$$\frac{\partial T_e}{\partial t} = \alpha_e \frac{\partial^2 T_e}{\partial z^2} - \frac{1}{c_e \tau_{ep}} (T_e - T_a) + \frac{\alpha_e h \nu}{c_e} J(t, z),$$

$$\frac{\partial T_a}{\partial t} = \alpha_a \frac{\partial^2 T_a}{\partial z^2} + \frac{1}{c_a \tau_{ep}} (T_e - T_a),$$

где $J(t, z)$ – распределение интенсивности излучения внутри твердого тела в соответствии с дифференциальным законом Бугера–Ламберта; $c_e = \frac{\pi^2 k_B^2 N_e}{2 E_F}$ – теплоемкость электронного газа; c_a – атомная теплоемкость; τ_{ep} – время электрон-фононной релаксации; T_e – температура электронов; T_a – температура атомов, α_e и α_a – температуропроводность электронов и ионов; h – постоянная Планка; ν – частота; t – время; z – глубина проникновения излучения; N_e – количество электронов; E_F – энергия Ферми для воды (основного составляющего); k_B – постоянная Больцмана.

Для моделирования воздействия фемтосекундного лазерного излучения на кожу авторами были выбраны следующие граничные условия:

$$\begin{aligned} T_e|_{t=0} &= T_e|_{t=0} = T_0, \\ \frac{\partial T_e}{\partial z} \Big|_{z=0} &= \frac{\partial T_e}{\partial z} \Big|_{z=L} = \frac{\partial T_a}{\partial z} \Big|_{z=0} = \frac{\partial T_a}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0. \end{aligned}$$

Так как длительность импульса пренебрежимо мала, температуропроводность для биоткани равна $\alpha_a = 1,54 \cdot 10^{-7}$ м²/с [42], т.е. $\alpha_e < \alpha_a$, можно положить $\alpha_e \frac{\partial^2 T_e}{\partial z^2} = 0$ и $\alpha_a \frac{\partial^2 T_e}{\partial z^2} = 0$. Функция $\frac{\alpha_e h \nu}{c_e} \cdot J(t, z)$ для упрощения может быть заменена на функцию $\Gamma \delta(z - vt)$, описывающую тепловой источник, обусловленный быстрым поглощением энергии излучения электронной подсистемой в среде (где Γ – это параметр δ -функции Дирака, характеризующий количество энергии переданной системе). Тогда система может быть переписана в следующем виде:

$$\frac{\partial T_e}{\partial t} = \Gamma \delta(z - vt) - \frac{1}{c_e \tau_{ep}} (T_e - T_a), \quad (1)$$

$$\frac{\partial T_a}{\partial t} = \frac{1}{c_a \tau_{ep}} (T_e - T_a). \quad (2)$$

Ввиду того, что константы данной системы уравнений не определены, используем их оценочное значение для качественной демонстрации фундаментальных особенностей протекания процессов передачи тепла между атомной и электронной подсистемами. Решение может быть представлено в виде схемы, изображенной на рис. 2.

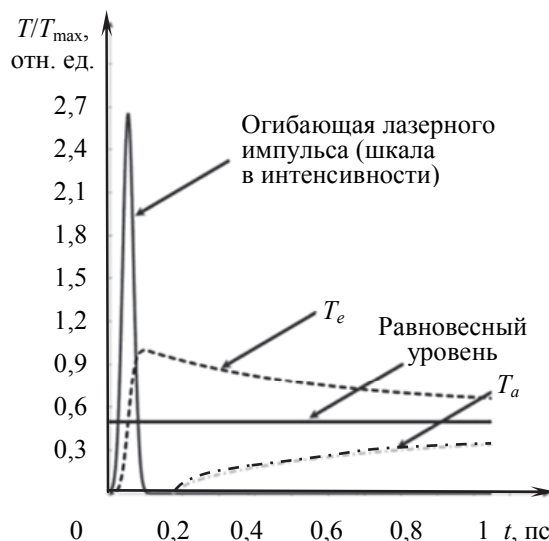


Рис. 2. Схема, поясняющая решение системы уравнений (1) и (2)

Динамика электронной подсистемы описана с помощью распределения энергий электронов. Фемтосекундный импульс (для лучшего понимания изображенный на рис. 2 сплошной линией) вызовет возбуждение электронной подсистемы (показано пунктиром), которая приобретет достаточно высокую энергию. Эта энергия с течением времени переходит в энергию атомной подсистемы, при этом вся система стремится к термодинамическому равновесию [41].

В результате поглощения квантов света неравновесными электронами диэлектрика растет их кинетическая энергия. Это ведет к росту электронной температуры за время, равное длительности светового импульса, в то время как атомная подсистема остается практически холодной (рис. 2). Таким образом, процесс воздействия фемтосекундного лазерного излучения на кожу можно разделить на три стадии. Первая – во время действия фемтосекундного импульса происходит процесс многофотонного возбуждения молекул воды (время импульса), для которого характерны понижение квантовой эффективности ($\eta \leq 20\%$) и процесс ударной ионизации. В результате произойдет возбуждение электронов в верхних ионизированных состояниях молекул воды. Вторая стадия происходит после действия фемтосекундного импульса и продолжается до полной передачи электронной энергии фононной подсистеме, при этом происходит остывание электронного газа и нагревание молекул коллагена (десять пикосекунд). Третья стадия – распределение тепла по объему (времена порядка микросекунд).

В точке окончания фемтосекундного импульса электронной подсистеме в уравнении (1) $\frac{\partial T_e}{\partial t} = 0$ — соответствует точке максимума функции. В этом случае вклад источника тепла, описываемого механизмом теплового плавления, практически равен нулю (пренебрежимо мал в сравнении с нагревом среды, вызванным многофотонными процессами). Если принять приближение, что для импульса длительностью $\tau = 40$ фс время передачи тепла соизмеримо с длительностью на уровне энергии 1%, а огибающая близка к распределению Гаусса, то время передачи энергии составит $t \approx 100$ фс. При этом из уравнения (1), зная пороговую плотность мощности лазерного излучения, можно оценить время электронной релаксации, которое составляет $\tau_{ep} = 2$ фс.

Экспериментальное исследование

Проведен эксперимент по определению порога повреждения биологической ткани фемтосекундным лазерным излучением. Был использован твердотельный лазер на титан-сапфире с длиной волны 800 нм с частотой повторения импульсов $\nu = 2,5$ Гц. Принципиальная схема эксперимента приведена на рис. 3. Излучение лазера с пучком диаметром $d = 7$ мм фокусировалось линзой с $F = 100$ мм. Тест-объект (куриная кожа) был закреплен на жестком каркасе перпендикулярно оптической оси системы. Смещение тест-объекта осуществлялось под углом $\alpha = 75^\circ$ к оптической оси системы, который выбирался исходя из использования рабочей области тест-объекта. Смещение осуществлялось с помощью моторизированного

линейного транслятора «Standa 8MT175» со скоростью 3 мм/с, при этом расположение тест-объекта относительно направления перемещения линейного транслятора под соответствующим углом обеспечивало нормальное падение лазерного излучения на поверхность тест-объекта во всем диапазоне перемещения. Таким образом, обеспечивалось сразу два действия:

1. изменение плотности мощности оптического излучения (из-за изменения площади пятна, вызванного изменением расстояния от тест-объекта до точки фокусировки);
2. смена пространственной области воздействия лазерного излучения на тест-объект при каждом отдельном последующем импульсе.

Величина плотности мощности может быть определена с использованием выражения

$$I(x) = \frac{E \cdot F^2}{\tau \cdot \pi (dx \cos \alpha)^2}, \quad (3)$$

где $E = 2,2$ мДж – энергия импульса; F – фокусное расстояние линзы; $\tau = 40$ фс – длительность импульса; d – диаметр излучения, падающего на линзу; x – смещение тест-объекта по оси моторизованного линейного транслятора, расположенной под углом α к оптической оси системы.

В рамках эксперимента было проведено 20 измерений, в каждом из которых определялось положение крайней точки (порога коагуляции) относительно опорной точки (в которой расстояние до тест-объекта было измерено заранее). Фотография поверхности тест-объекта приведена на рис. 4. Исходя из этого расстояния, рассчитывалась пороговая плотность мощности по формуле (3).

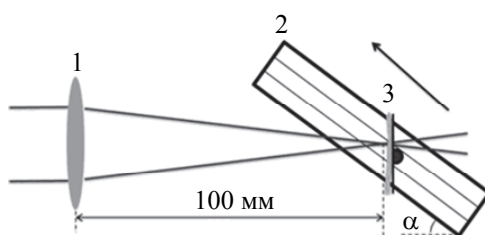


Рис. 3. Схема эксперимента по определению минимальной пороговой величины энергетической плотности лазерного излучения, при которой наблюдается повреждение кожных покровов в области облучения:

- 1 – линза; 2 – моторизованный линейный транслятор «Standa 8MT175», используемый для перемещения тест-объекта; 3 – тест-объект, $\alpha = 75^\circ$ – угол между оптической осью системы и направлением перемещения тест-объекта (направление перемещения обозначено стрелкой)

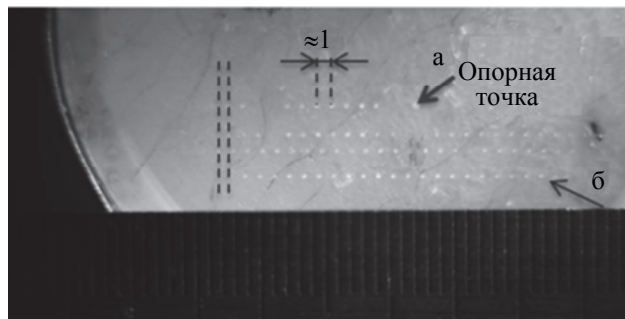


Рис. 4. Экспериментальный образец: а – опорная точка; б – одна из точек, используемых для исследования особенностей повреждения биологических тканей в зависимости от плотности мощности лазерного излучения

Исходя из анализа экспериментальных данных, при длительности импульса 40 фс визуальное детектирование повреждений осуществляется при минимальной плотности мощности $I_n = 7 \cdot 10^{12}$ Вт/см², что соответствует плотности потока фотонов $J = 2,82 \cdot 10^{29}$ 1/(с·см²).

Дискуссия

Исходя из представления описанной системы, механизм и характер повреждения биологической ткани под действием фемтосекундного лазерного излучения значительно отличается от излучения большей длительности (от пикосекунд и выше), в первую очередь, из-за особенностей механизма теплопередачи. Стоит отметить, что при воздействии фемтосекундного лазерного излучения на кожу происходит повреждение биологических тканей, которое не может быть объяснено стандартным механизмом теплового плавления [43]. Отличие объясняется многофотонным возбуждением электронов, которое происходит за время, равное длительности импульса, когда при воздействии излучения пикосекундной длительности энергия передается непосредственно атомной подсистеме [41, 44]. При этом молекулы воды служат в качестве передаточного звена, поглощающего энергию лазерного излучения и возбуждающего колебательные (фононные) моды коллагена со временами релаксации порядка 3 пс [45, 46]. К сожалению, проведенный эксперимент пока не позволяет оценить все константы, использованные в уравнениях

двухтемпературной модели, поэтому мы планируем посвятить этому вопросу наши дальнейшие исследования.

Заключение

С помощью метода Монте-Карло была произведена оценка глубины проникновения излучения в кожные покровы на длине волны 800 нм. Разработана математическая модель, описывающая процессы теплопередачи, основанная на аналитическом решении системы уравнений, описывающих динамику электронной и атомной подсистемы, и получены результаты эксперимента по определению минимальной пороговой величины плотности энергии фемтосекундного излучения, при которой визуальным методом наблюдаются первые признаки повреждения биологических тканей, что позволяет оценить значение времени электронной релаксации. В нашей модели оно составляет порядка 2 пс, что подтверждает, что основной вклад вносит вода, и достоверность модели.

Литература

1. Ахманов С.А., Вислоух В.А., Чиркин А.С. Оптика фемтосекундных лазерных импульсов. М.: Наука, 1988. 312 с.
2. Femtosecond Laser Pulses: Principles and Experiments. Ed. C. Rulliere. 2nd ed. Springer, 2005. 428 p.
3. Frederickson K.S. Precise ablation of skin with reduced collateral damage using the femtosecond-pulsed, terawatt titanium-sapphire laser // *Archives of Dermatology*. 1993. V. 129. N8. P. 989–993. doi: 10.1001/archderm.129.8.989
4. Friedman N.J. et al. Femtosecond laser capsulotomy // *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011. V. 37. N7. P. 1189–1198. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.04.022
5. Рогов П.Ю., Князев М.А., Беспалов В.Г. Исследование линейных и нелинейных процессов, возникающих при распространении фемтосекундного лазерного излучения в среде, моделирующей стекловидное тело глаза человека // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2015. Т. 15. № 5. С. 782–788. doi: 10.17586/2226-1494-2015-15-5-782-788
6. Patterson G.H., Piston D.W. Photobleaching in two-photon excitation microscopy // *Biophysical Journal*. 2000. V. 78. N4. P. 2159–2162. doi: 10.1016/s0006-3495(00)76762-2
7. Campagnola P.J. et al. High-resolution nonlinear optical imaging of live cells by second harmonic generation // *Biophysical Journal*. 1999. V. 77. N6. P. 3341–3349. doi: 10.1016/s0006-3495(99)77165-1
8. Puida M., Ivanauskas F. // *Liet. Matem. Rink*. 2005. V. 45. P. 504.
9. Barsi C., Fleischer W.J. Increased field of view via nonlinear digital holography // *Proc. Conf. on Lasers and Electro-Optics*. San Jose, 2010. doi: 10.1364/CLEO.2010.CMCC4
10. Налегает С.С., Петров Н.В. Численное обращение динамики распространения волнового фронта с учетом пространственного эффекта самовоздействия света // *Химическая физика*. 2015. Т. 34 (8). С. 52–54.
11. Nalegaev S.S., Petrov N.V., Bepalov V.G. Numerical reconstruction of wave field spatial distributions at the output and input planes of nonlinear medium with use of digital holography // *Journal of Physics: Conference Series*. 2014. V. 536. N1. P. 012025. doi: 10.1088/1742-6596/536/1/012025
12. Nalegaev S.S., Petrov N.V., Bepalov V.G. Computational simulation of the light propagation process through nonlinear media // *Fringe 2014*. 2014. P. 321–324. doi: 10.1007/978-3-642-36359-7_56
13. Налегает С.С., Петров Н.В., Беспалов В.Г. Итерационные методы решения фазовой проблемы в оптике и их особенности // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2012. № 6 (82). С. 30–35.
14. Nalegaev S.S., Putilin S.E., Bepalov V.G. Particularities of femtosecond spectral supercontinuum generation in anisotropic crystal media with quadratic nonlinearity // *Proc. SPIE*. 2013. V. 8699. P. 869914. doi: 10.1117/12.2017343
15. Налегает С.С., Путилин С.Э., Беспалов В.Г. Особенности генерации фемтосекундного спектрального суперконтинуума в кристаллических средах с $\chi(2)$ -нелинейностью // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2012. №81(5). С. 29–32.
16. Schlie S., Fadeeva E., Koch J., Ngezahayo A., Chichkov B.N. Femtosecond laser fabricated spike structures for selective control

References

1. Akhmanov S.A., Vysloukh V.A., Chirkin A.S. *Optics of Femtosecond Laser Pulses*. Moscow, Nauka Publ., 1988, 312 p. (In Russian)
2. *Femtosecond Laser Pulses: Principles and Experiments*. Ed. C. Rulliere. 2nd ed. Springer, 2005, 428 p.
3. Frederickson K.S. Precise ablation of skin with reduced collateral damage using the femtosecond-pulsed, terawatt titanium-sapphire laser. *Archives of Dermatology*, 1993, vol. 129, no. 8, pp. 989–993. doi: 10.1001/archderm.129.8.989
4. Friedman N.J. et al. Femtosecond laser capsulotomy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2011, vol. 37, no. 7, pp. 1189–1198. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.04.022
5. Rogov P.Yu., Knyazev M.A., Bepalov V.G. Research of linear and nonlinear processes at femtosecond laser radiation propagation in the medium simulating the human eye vitreous. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 782–788. doi: 10.17586/2226-1494-2015-15-5-782-788 (In Russian)
6. Patterson G.H., Piston D.W. Photobleaching in two-photon excitation microscopy. *Biophysical Journal*, 2000, vol. 78, no. 4, pp. 2159–2162. doi: 10.1016/s0006-3495(00)76762-2
7. Campagnola P.J. et al. High-resolution nonlinear optical imaging of live cells by second harmonic generation. *Biophysical Journal*, 1999, vol. 77, no. 6, pp. 3341–3349. doi: 10.1016/s0006-3495(99)77165-1
8. Puida M., Ivanauskas F. *Liet. Matem. Rink*, 2005, vol. 45, pp. 504.
9. Barsi C., Fleischer W.J. Increased field of view via nonlinear digital holography. *Proc. Conf. on Lasers and Electro-Optics*. San Jose, 2010. doi: 10.1364/CLEO.2010.CMCC4
10. Nalegaev S.S., Petrov N.V. Numerical circulation of wave front expansion dynamics considering spatial effect of light self-action. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2015, no. 8, pp. 52–54.
11. Nalegaev S.S., Petrov N.V., Bepalov V.G. Numerical reconstruction of wave field spatial distributions at the output and input planes of nonlinear medium with use of digital holography. *Journal of Physics: Conference Series*, 2014, vol. 536, no. 1, p. 012025. doi: 10.1088/1742-6596/536/1/012025
12. Nalegaev S.S., Petrov N.V., Bepalov V.G. Computational simulation of the light propagation process through nonlinear media. *Fringe 2014*, pp. 321–324. doi: 10.1007/978-3-642-36359-7_56
13. Nalegaev S.S., Petrov N.V., Bepalov V.G. Special features of iteration methods for phase problem in optics. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2012, no. 6, pp. 30–35. (In Russian)
14. Nalegaev S.S., Putilin S.E., Bepalov V.G. Particularities of femtosecond spectral supercontinuum generation in anisotropic crystal media with quadratic nonlinearity. *Proc. SPIE*, 2013, vol. 8699, p. 869914. doi: 10.1117/12.2017343
15. Nalegaev S.S., Putilin S.E., Bepalov V.G. Particularities of femtosecond spectral supercontinuum generation in crystal media with $\chi(2)$ -nonlinearity. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2012, no. 5, pp. 29–32.
16. Schlie S., Fadeeva E., Koch J., Ngezahayo A., Chichkov B.N.

- of cellular behavior // *Journal of Biomaterials Applications*. 2010. V. 25. N3. P. 217–233. doi: 10.1177/0885328209345553
17. König K., So P.T.C., Mantulin W.W., Gratton E. Cellular response to near-infrared femtosecond laser pulses in two-photon microscopes // *Optics Letters*. 1997. V. 22. N2. P. 135–136. doi: 10.1364/ol.22.000135
 18. Agate B. et al. Femtosecond optical tweezers for in-situ control of two-photon fluorescence // *Optics Express*. 2004. V. 12. N 13. P. 3011–3017. doi: 10.1364/opex.12.003011
 19. Beresna M. et al. Radially polarized optical vortex converter created by femtosecond laser nanostructuring of glass // *Applied Physics Letters*. 2011. V. 98. N20. P. 201101. doi: 10.1063/1.3590716
 20. Michael S. et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice // *PloS One*. 2013. V. 8. N3. Art. e57741. doi: 10.1371/journal.pone.0057741
 21. Murphy S.V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs // *Nature Biotechnology*. 2014. V. 32. N8. P. 773–785. doi: 10.1038/nbt.2958
 22. Dharmadhikari A.K. et al. DNA damage by OH radicals produced using intense, ultrashort, long wavelength laser pulses // *Physical Review Letters*. 2014. V. 112. N13. P. 138105. doi: 10.1103/physrevlett.112.138105
 23. Petrov N.V., Kulya M.S., Tsympkin A.N., Bespalov V.G., Gorodetsky A. Application of terahertz pulse time-domain holography for phase imaging // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2016. V. 6. N3. P. 464–472. doi: 10.1109/tthz.2016.2530938
 24. Balbekin N.S., Kulya M.S., Rogov P.I., Petrov N.V. The modeling peculiarities of diffractive propagation of the broadband terahertz two-dimensional field // *Physics Procedia*. 2015. V. 73. N 49. P. 49–53. doi: 10.1016/j.phpro.2015.09.120
 25. Semenova V.A., Kulya M.S., Petrov N.V., Grachev Y.V., Tsympkin A.N., Putilin S.E., Bespalov V.G. Amplitude-phase imaging of pulsed broadband terahertz vortex beams generated by spiral phase plate // *Proc. 41st Int. Conf. on Infrared, Millimeter, and Terahertz waves (IRMMW–THz)*. 2016. doi: 10.1109/irmmw-thz.2016.7758823
 26. Kulya M.S., Balbekin N.S., Gredyuhina I.V., Uspenskaya M.V., Nechiporenko A.P., Petrov N.V. Computational terahertz imaging with dispersive objects // *Journal of Modern Optics*. 2017. doi: 10.1080/09500340.2017.1285064
 27. ГОСТ Р 50723–94: Лазерная безопасность. Общие требования безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий. М.: Издательство стандартов, 1995. 34 с.
 28. Sriramoju V., Alfano R.R. In vivo studies of ultrafast near-infrared laser tissue bonding and wound healing // *Journal of Biomedical Optics*. 2015. V. 20. N10. P. 108001. doi: 10.1117/1.jbo.20.10.108001
 29. Wright C.H.G., Barrett S.F., Welch A.J. Laser–tissue interaction / In : *Lasers in Medicine*, D.R. Vij, K. Mahesh (eds.). Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 2002.
 30. Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues // *Chemical Reviews*. 2003. V. 103. P. 577–644. doi: 10.1021/cr010379n
 31. Tuchin V.V. Tissue optics and photonics: light-tissue interaction II // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2016. V. 2. N3. P. 030201. doi: 10.18287/jbpe16.02.030201
 32. Müller G.J., Sliney D.H. (eds.) *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology*. SPIE Press, Bellingham, 1989. 253 p.
 33. Sliney D.H., Trokel S.L. *Medical Lasers and their Safe Use*. NY: Academic Press, 1993.
 34. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. (ed.) *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. NY: Springer, 2011. doi: 10.1007/978-90-481-8831-4
 35. Пушкарева А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2008. 103 с.
 36. Meglinski I., Doronin A.V. Monte Carlo modeling for the needs of biophotonics and biomedical optics / In: *Advanced Biophotonics: Tissue Optical Sectioning* / Eds. V.V. Tuchin, R.K. Wang. Taylor & Francis, 2012.
 37. Jacques S. Monte Carlo modeling of light transport in tissue (steady state and time of flight) / In: *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. Springer, 2011. P. 109–144. doi: 10.1007/978-90-481-8831-4_5
 - Femtosecond laser fabricated spike structures for selective control of cellular behavior. *Journal of Biomaterials Applications*, 2010, vol. 25, no. 3, pp. 217–233. doi: 10.1177/0885328209345553
 17. König K., So P.T.C., Mantulin W.W., Gratton E. Cellular response to near-infrared femtosecond laser pulses in two-photon microscopes. *Optics Letters*, 1997, vol. 22, no. 2, pp. 135–136. doi: 10.1364/ol.22.000135
 18. Agate B. et al. Femtosecond optical tweezers for in-situ control of two-photon. *Optics Express*, 2004, vol. 12, no. 13, pp. 3011–3017. doi: 10.1364/opex.12.003011
 19. Beresna M. et al. Radially polarized optical vortex converter created by femtosecond laser nanostructuring of glass. *Applied Physics Letters*, 2011, vol. 98, no. 20, pp. 201101. doi: 10.1063/1.3590716
 20. Michael S. et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PloS One*, 2013, vol. 8, no. 3, art. e57741. doi: 10.1371/journal.pone.0057741
 21. Murphy S.V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 2014, vol. 32, no. 8, pp. 773–785. doi: 10.1038/nbt.2958
 22. Dharmadhikari A.K. et al. DNA damage by OH radicals produced using intense, ultrashort, long wavelength laser pulses. *Physical Review Letters*, 2014, vol. 112, no. 13, pp. 138105. doi: 10.1103/physrevlett.112.138105
 23. Petrov N.V., Kulya M.S., Tsympkin A.N., Bespalov V.G., Gorodetsky A. Application of terahertz pulse time-domain holography for phase imaging. *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*, 2016, vol. 6, no. 3, pp. 464–472. doi: 10.1109/tthz.2016.2530938
 24. Balbekin N.S., Kulya M.S., Rogov P.I., Petrov N.V. The modeling peculiarities of diffractive propagation of the broadband terahertz two-dimensional field. *Physics Procedia*, 2015, vol. 73, no. 49, pp. 49–53. doi: 10.1016/j.phpro.2015.09.120
 25. Semenova V.A., Kulya M.S., Petrov N.V., Grachev Y.V., Tsympkin A.N., Putilin S.E., Bespalov V.G. Amplitude-phase imaging of pulsed broadband terahertz vortex beams generated by spiral phase plate. *Proc. 41st Int. Conf. on Infrared, Millimeter, and Terahertz waves, IRMMW–THz*, 2016. doi: 10.1109/irmmw-thz.2016.7758823
 26. Kulya M.S., Balbekin N.S., Gredyuhina I.V., Uspenskaya M.V., Nechiporenko A.P., Petrov N.V. Computational terahertz imaging with dispersive objects. *Journal of Modern Optics*, 2017. doi: 10.1080/09500340.2017.1285064
 27. *GOST R 0723–94: Laser Safety. General Safety Requirements for the Development and Operation of Laser Devices*. Moscow, Izdatel'stvo Standartov Publ., 1995, 34 p. (In Russian)
 28. Sriramoju V., Alfano R.R. In vivo studies of ultrafast near-infrared laser tissue bonding and wound healing. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, vol. 20, no. 10, pp. 108001. doi: 10.1117/1.jbo.20.10.108001
 29. Wright C.H.G., Barrett S.F., Welch A.J. Laser–tissue interaction. In : *Lasers in Medicine*, D.R. Vij, K. Mahesh (eds.). Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002.
 30. Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chemical Reviews*, 2003, vol. 103, pp. 577–644. doi: 10.1021/cr010379n
 31. Tuchin V.V. Tissue optics and photonics: light-tissue interaction II. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*, 2016, vol. 2, no. 3, p. 030201. doi: 10.18287/jbpe16.02.030201
 32. Müller G.J., Sliney D.H. (eds.) *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology*. SPIE Press, Bellingham, 1989, 253 p.
 33. Sliney D.H., Trokel S.L. *Medical Lasers and their Safe Use*. NY, Academic Press, 1993.
 34. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. (ed.) *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. NY, Springer, 2011. doi: 10.1007/978-90-481-8831-4
 35. Pushkareva A.E. *Methods of Mathematical Modeling in Biotissue Optics*. St. Petersburg, SPbSU ITMO Publ., 2008, 103 p. (In Russian)
 36. Meglinski I., Doronin A.V. Monte Carlo modeling for the needs of biophotonics and biomedical optics. *Advanced Biophotonics: Tissue Optical Sectioning* / Eds. V.V. Tuchin,

38. Федоров М.В. Работа Л.В. Келдыша “Ионизация в поле сильной электромагнитной волны” и современная физика взаимодействия атомов с сильным лазерным полем // ЖЭТФ. 2016. Т. 149. № 3. С. 522–529.
39. Вейко В.П., Шахно Е.А., Яковлев Е.Б. Эффективное время термического воздействия сверхкоротких лазерных импульсов на диэлектрики // Квантовая электроника. 2014. Т. 44. № 4. С. 322–324.
40. Lipp V.P., Ivanov D.S., Rethfeld B., Garcia M.E. On the interatomic interaction potential that describes bond weakening in classical molecular-dynamic modelling // Journal of Optical Technology. 2014. V. 81. N5. P. 254–255. doi: 10.1364/jot.81.000254
41. Дюкин Р.В., Марциновский Г.А., Шандыбина Г.Д., Яковлев Е.Б., Никифоров И.Д., Гук И.В. Динамика диэлектрической проницаемости полупроводника при фемтосекундном лазерном воздействии // Оптический журнал. 2011. Т. 78. № 8. С. 118–124.
42. Serebryakov V.A. et al. Medical Monte-Carlo modeling for the needs of biophotonics and biomedical optics // Advanced Biophotonics: Tissue Optical Sectioning / Eds. V.V. Tuchin, R.K. Wang. Taylor & Francis, 2012.
43. Fredriksson I., Larsson M., Stromberg T. Optical microcirculatory skin model: assessed by Monte Carlo simulations paired with in vivo laser Doppler flowmetry // Journal of Biomedical Optics. 2008. V. 13. N1. Art. 014015. doi: 10.1117/1.2854691
44. Stampfli P., Bennemann K.H. Theory for the instability of the diamond structure of Si, Ge, and C induced by a dense electron-hole plasma // Physical Review B. 1990. V. 42. N11. P. 7163–7173. doi: 10.1103/physrevb.42.7163
45. Kropman M.F., Bakker H.J. Dynamics of water molecules in aqueous solvation shells // Science. 2001. V. 291. N5511. P. 2118–2120. doi: 10.1126/science.1058190
46. Kropman M.F., Nienhuys H.K., Bakker H.J. Real-time measurement of the orientational dynamics of aqueous solvation shells in bulk liquid water // Physical Review Letters. 2002. V. 88. N 7. P. 077601. doi: 10.1103/physrevlett.88.077601
- R.K. Wang. Taylor & Francis, 2012.
37. Jacques S. Monte Carlo modeling of light transport in tissue (steady state and time of flight). In: *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. Springer, 2011, pp. 109–144. doi: 10.1007/978-90-481-8831-4_5
38. Fedorov M.V. L. V. Keldysh’s “Ionization in the Field of a Strong Electromagnetic Wave” and modern physics of atomic interaction with a strong laser field. *Journal of Experimental and Theoretical Physics*, 2016, vol. 122, no. 3, pp. 449–455.
39. Veiko V.P., Shakhno E.A., Yakovlev E.B. Effective time of thermal effect of ultrashort laser pulses on dielectrics. *Quantum Electronics*, 2014, vol. 44, no. 4, pp. 322–324.
40. Lipp V.P., Ivanov D.S., Rethfeld B., Garcia M.E. On the interatomic interaction potential that describes bond weakening in classical molecular-dynamic modelling. *Journal of Optical Technology*, 2014, vol. 81, no. 5, pp. 254–255. doi: 10.1364/jot.81.000254
41. Dyukin R.V., Martsinovskii G.A., Shandybina G.D., Yakovlev E.B., Nikiforov I.D., Guk I.V. Dynamics of the permittivity of a semiconductor acted on by a femtosecond laser. *Journal of Optical Technology*, 2011, vol. 78, no. 8, pp. 558–562.
42. Serebryakov V.A. et al. Medical Monte-Carlo modeling for the needs of biophotonics and biomedical optics. In *Advanced Biophotonics: Tissue Optical Sectioning*. Eds. V.V. Tuchin, R.K. Wang. Taylor & Francis, 2012.
43. Fredriksson I., Larsson M., Stromberg T. Optical microcirculatory skin model: assessed by Monte Carlo simulations paired with in vivo laser Doppler flowmetry. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, vol. 13, no. 1, art. 014015. doi: 10.1117/1.2854691
44. Stampfli P., Bennemann K.H. Theory for the instability of the diamond structure of Si, Ge, and C induced by a dense electron-hole plasma. *Physical Review B*, 1990, vol. 42, no. 11, pp. 7163–7173. doi: 10.1103/physrevb.42.7163
45. Kropman M.F., Bakker H.J. Dynamics of water molecules in aqueous solvation shells. *Science*, 2001, vol. 291, no. 5511, pp. 2118–2120. doi: 10.1126/science.1058190
46. Kropman M.F., Nienhuys H.K., Bakker H.J. Real-time measurement of the orientational dynamics of aqueous solvation shells in bulk liquid water. *Physical Review Letters*, 2002, vol. 88, no. 7, pp. 077601. doi: 10.1103/physrevlett.88.077601

Авторы

Рогов Павел Юрьевич – инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, rogov1350@gmail.com
Чжэн Чао-Жень – PhD, профессор, директор, Тайваньский государственный педагогический университет, Тайбэй, 10610, Тайвань, cjcheng@ntnu.edu.tw
Налегает Сергей Сергеевич – кандидат физико-математических наук, инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, s.nalegaev@gmail.com
Скобников Владислав Андреевич – инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, vlad_skobnikov@mail.ru
Беспалов Виктор Георгиевич – доктор физико-математических наук, профессор, профессор, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, victorbespaloff@gmail.com

Authors

Pavel Yu. Rogov – engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, rogov1350@gmail.com
Chau-Jern Cheng – PhD, Professor, Director, National Taiwan Normal University, Taipei, 10610, Taiwan, cjcheng@ntnu.edu.tw
Sergey S. Nalegaev – PhD, engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, s.nalegaev@gmail.com
Vladislav A. Skobnikov – engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, vlad_skobnikov@mail.ru
Victor G. Bespalov – D.Sc., Full Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, victorbespaloff@gmail.com