

Мониторинг охлаждения и замораживания ткани с помощью лазерного оптико-акустического метода

К.В.Ларин, И.В.Ларина, М.Мотамеди, Р.О.Есеналиев

Рассмотрен мониторинг охлаждения и замораживания тканей, клеток и других биообъектов в реальном времени с высоким пространственным и временным разрешением, необходимый при селективном разрушении раковых и доброкачественных опухолей во время криотерапии, а также для предотвращения повреждения структуры и функций биообъектов в криобиологии. Для мониторинга охлаждения и замораживания ткани предложено использовать оптико-акустический метод, основанный на измерении и анализе индуцированных короткими лазерными импульсами акустических волн. Исследовано влияние охлаждения и замораживания на амплитуду и временной профиль акустических сигналов, генерируемых в реальной биоткани и модельном объекте. Результаты экспериментов указывают на то, что лазерный оптико-акустический метод может применяться для мониторинга замораживания и охлаждения биообъектов в реальном времени с субмиллиметровым пространственным разрешением и высоким контрастом.

Ключевые слова: замораживание и охлаждение тканей, оптоакустика, оптические свойства, мониторинг в реальном времени.

1. Введение

Криотерапия и локальное охлаждение биотканей уже долгое время используются для лечения раковых и доброкачественных опухолей, мышечных спазмов, травм, ожогов и т. д. [1, 2]. При температуре тканей ниже нормальной температуры тела замедляются или блокируются метаболические реакции в клетках и сужаются сосуды, что в свою очередь вызывает ограничение питания тканей кислородом и другими веществами, необходимыми для нормального функционирования клеточных структур. Замораживание тканей приводит к разрушению клеточных мембран и смерти клеток из-за формирования кристаллов льда.

Все эти процессы вызывают некроз ткани. Криотерапия используется в тех случаях, когда хирургия и химиотерапия могут вызвать осложнения, особенно в таких органах, как печень, почки, мозг и простата. Однако отсутствие метода для мониторинга охлаждения и замораживания тканей в реальном времени с достаточным разрешением и контрастом ограничивает широкое клиническое применение криотерапии.

Охлаждение и замораживание тканей применяются не только в криотерапии, но и в криобиологии – для сохранения органов, тканей и других биообъектов [3, 4]. Мониторинг охлаждения и замораживания тканей в реальном времени и с высоким пространственным и временным разрешением необходим для замораживания биообъектов до требуемой температуры и с такой скоростью охлаждения, которая позволит сохранить нормальную структуру и функционирование биообъектов.

В последнее время было предложено несколько методов мониторинга замораживания тканей во время криотерапии, включая ультразвуковую и компьютерную томографию [5–8], а также ЯМР [9, 10]. Каждый из этих методов имеет преимущества. Однако их применение ограничено недостаточными разрешением и контрастом, высокой стоимостью или длительным временем, необходимым для измерения и обработки сигнала [11].

Мы предложили использовать для мониторинга охлаждения и замораживания тканей в реальном времени с высоким контрастом и разрешением оптико-акустический метод [12]. Этот метод основан на детектировании и анализе лазерно-индуцированных акустических волн, которые генерируются по термоупругому механизму [13] и содержат информацию об оптических и термофизических свойствах ткани. Оптоакустика интенсивно разрабатывается для медицинской диагностики на протяжении последних лет [14–21]. Исследования показывают, что оптико-акустический метод имеет ряд преимуществ (более глубокое детектирование, более высокие контраст получаемых изображений и разрешение) по сравнению с чисто оптическим или ультразвуковым методом. Высокий контраст и разрешение были получены в исследованиях на реальных биотканях *in vivo* и *in vitro*, а также на модельных тканях.

В настоящей работе исследуется возможность оптико-акустического мониторинга охлаждения и замораживания биоткани (печень) и модельного биообъекта (водный раствор хромата калия) в реальном времени и с высоким разрешением.

2. Теория

Поглощение короткого импульса света в среде сопровождается безызлучательной релаксацией, приводящей к нагреву и генерации импульса акустического давления. Распределение акустического давления в поглощающей

University of Texas, Medical Branch, MS 0456, 301 University Boulevard, Galveston, Texas 77555-0456; tel.: (409)-772-8144, fax: (409)-772-0751; e-mail: rinat.esenaliev@utmb.edu

Поступила в редакцию 4 сентября 2002 г.

нерассеивающей среде определяется как [13]

$$P(z) = \frac{\beta c_s^2}{C_p} \mu_a F(z) = \Gamma \mu_a F(z) = \Gamma \mu_a F_0 e^{-\mu_a z}, \quad (1)$$

где β – коэффициент теплового расширения (K^{-1}); c_s – скорость звука в среде ($см/с$); C_p – теплоемкость при постоянном давлении ($Дж \cdot г^{-1} \cdot K^{-1}$); μ_a – коэффициент поглощения света ($см^{-1}$); $F(z)$ – плотность лазерной энергии в среде ($Дж \cdot см^{-2}$); F_0 – плотность энергии падающего лазерного излучения ($Дж \cdot см^{-2}$);

$$\Gamma = \frac{\beta c_s^2}{C_p} \quad (2)$$

– коэффициент Грюнайзена. Как видно из формулы (1), коэффициент поглощения нерассеивающей среды определяет экспоненциальный наклон (показатель экспоненты) распределения импульса акустического давления в среде.

В случае объектов, имеющих не только поглощение, но и сильное рассеяние, экспоненциальный наклон определяется коэффициентом эффективного ослабления μ_{eff} [22]:

$$\mu_{eff} = \left[3\mu_a(\mu_a + \mu'_s) \right]^{1/2}, \quad (3)$$

где $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ – редуцированный (или транспортный) коэффициент рассеяния ($см^{-1}$); μ_s – коэффициент рассеяния ($см^{-1}$); g – безразмерный показатель анизотропии рассеяния [22], который может принимать значения в диапазоне $0 - 1$: $g = 0$ соответствует изотропному (например, рэлеевскому) рассеянию, $g = 1$ – полному рассеянию вперед.

Таким образом, распределение акустического давления внутри биоткани с коэффициентом эффективного ослабления μ_{eff} может быть выражено как

$$P(z) = \Gamma \mu_a k F_0 e^{-\mu_{eff} z}, \quad (4)$$

где k – коэффициент, зависящий от оптических свойств биоткани.

Параметры z и t связаны между собой через скорость звука:

$$z = c_s t, \quad (5)$$

поэтому временной профиль нарастающей экспоненциальной части акустического сигнала при прямом детектировании [23] имеет вид

$$P(t) = \Gamma \mu_a k F_0 e^{-\mu_{eff} c_s t}. \quad (6)$$

Наши предыдущие исследования показали, что коэффициент Грюнайзена биоткани линейно зависит от температуры T в диапазоне $20 - 52^\circ C$ [24]:

$$\Gamma = A + BT, \quad (7)$$

где A и B – константы. Следовательно, выражение (6) можно переписать в виде

$$P(t) = [A + BT(t)] k \mu_a F_0 e^{-\mu_{eff} c_s t}. \quad (8)$$

Из формулы (8) следует, что амплитуда и экспоненциальный наклон (определяемый как $\mu_{eff} c_s$) акустического сигнала в тканях зависят от их температуры, оптических и термофизических свойств, а также от скорости звука. Эта особенность акустических волн применялась для мониторинга нагрева [24, 25] и коагуляции [26] биотканей в реальном времени и с высоким контрастом и разрешением.

Можно ожидать, что коэффициент Грюнайзена линейно уменьшается при охлаждении биоткани от $20^\circ C$ до температуры замораживания. Кроме того, экспоненциальный профиль акустического сигнала может сильно изменяться при замораживании ткани вследствие изменения оптических свойств и скорости звука.

3. Экспериментальные методы

3.1. Охлаждающий агент

В качестве охлаждающего агента использовался жидкий азот (температура конденсации $-196^\circ C$), широко применяемый для замораживания биотканей в криотерапии и криобиологии. Жидкий азот наливался сверху на образцы, покрытые кварцевой пластинкой, которая предотвращала его прямой контакт с образцами, позволяла облучать их лазерными импульсами, а также создавала жесткую границу для генерации акустического сигнала.

3.2. Модельный объект и биоткань

Водный раствор хромата калия (K_2CrO_4) использовался в качестве модельного объекта. Этот раствор имеет высокую стабильность и поглощает в видимой и ультрафиолетовой областях спектра. Коэффициент поглощения раствора μ_a , применяемого в эксперименте, был равен $100 см^{-1}$ на длине волны третьей гармоники Nd:YAG-лазера ($\lambda = 355$ нм). Раствор помещался в специальную кювету, покрытую кварцевой пластинкой для предотвращения прямого контакта с жидким азотом (см. рис.1). Толщина водного раствора в кювете составляла 1 мм.

В экспериментах с биотканью использовалась печень собаки, удаленная сразу после эвтаназии. Выбор биоткани был обусловлен тем, что криотерапия часто применяется для лечения опухолей печени вследствие возможных сильных кровопотерь, сопровождающих хирургическое удаление опухоли, и низкой эффективности химиотерапии. Более того, метастатические опухоли печени являются одной из основных причин смерти пациентов, страдающих раком желудочно-кишечного тракта. Образцы биоткани имели толщину 2–3 см и помещались непосредственно на акустический детектор. Ткань покрывалась сбоку тонкой полимерной пленкой, чтобы предотвратить высыхание и прямой контакт с жидким азотом. Так же как и в экспериментах с поглощающим раствором, на биоткань сверху помещалась кварцевая пластинка.

3.3. Лазерный источник

Экспериментальная установка для оптико-акустического мониторинга охлаждения и замораживания биоткани и модельных образцов показана на рис.1. Для воздействия на ткани печени использовалась первая гармоника Nd:YAG-лазера ($\lambda = 1064$ нм). Излучение с этой длиной волны наиболее глубоко проникает в биоткань [22]. Вследствие этого первая гармоника Nd:YAG-лазера часто используется в лазерной диагностике и терапии. Третья гармоника Nd:YAG-лазера ($\lambda = 355$ нм) применя-

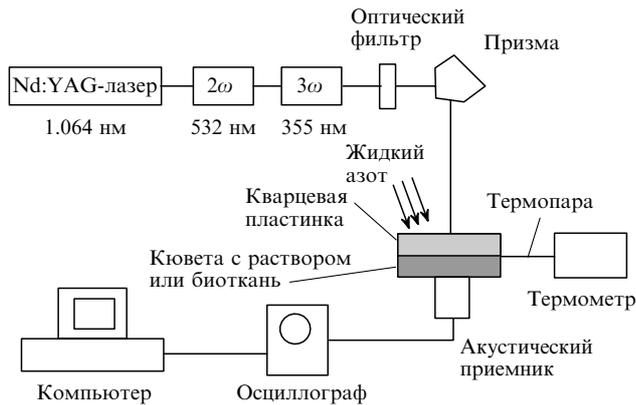


Рис.1. Схема экспериментальной установки для мониторинга охлаждения и замораживания модельных и реальных биотканей.

лась для облучения водного раствора хромата калия. Энергия каждого лазерного импульса измерялась калиброванным измерителем энергии лазерных импульсов. Типичные значения энергий падающего излучения составляли 15 и 2 мДж для $\lambda = 1064$ и 355 нм соответственно. Это обеспечивало плотность энергии падающего лазерного импульса 30 и 4 мДж/см² для $\lambda = 1064$ и 355 нм при диаметре лазерного пучка 8 мм. Длительность лазерных импульсов была равна 10 нс.

3.4. Приемно-регистрающая система

Измерение акустических волн производилось с помощью широкополосных пьезоэлектрических детекторов. Акустические волны, индуцированные в ткани печени, измерялись детектором с PVDF-пьезоэлементом (полоса частот 0.1–5 МГц), тогда как акустические волны, индуцированные в поглощающем растворе, – детектором с PZT-5-пьезоэлементом (полоса частот 0.5–50 МГц). Для усиления акустических сигналов применялся широкополосный предусилитель. Сигнал с предусилителя регистрировался осциллографом и обрабатывался с помощью персонального компьютера.

3.5. Измерение температуры образцов

Термопара, помещенная на верхнюю границу образцов, использовалась в наших экспериментах для измерения температуры. Сигнал с термопары регистрировался цифровым калиброванным термометром ScannerPlus.

4. Результаты

Зависимость коэффициента теплового расширения воды от температуры в диапазоне 0–20 °С представлена на рис.2 [27]. В данном диапазоне коэффициент теплового расширения зависит от температуры практически линейно и равен нулю при температуре 3.9 °С. В диапазоне температур 0–3.9 °С коэффициент теплового расширения воды отрицателен. Это уникальное свойство воды приводит к тому, что при нагревании в этом температурном диапазоне вода сжимается, поэтому коэффициент Грюнайзена Γ при $T = 0–3.9$ °С также отрицателен. При $T > 3.9$ °С коэффициент Грюнайзена положителен. Такая зависимость коэффициента теплового расширения воды и, следовательно, коэффициента Грюнайзена от температуры приводит к тому, что при $T > 3.9$ °С в воде генерируется акустическое давление с положительным знаком (расширение воды), в то время как в диапазоне

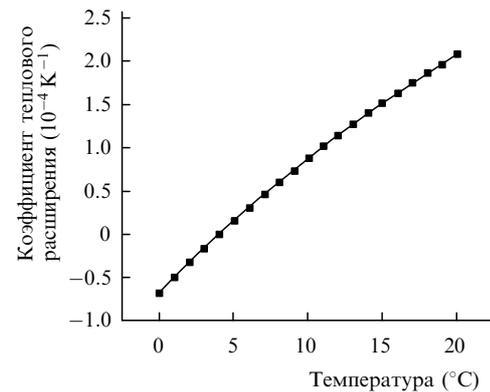


Рис.2. Коэффициент теплового расширения воды в диапазоне температур 0–20 °С.

0–3.9 °С – с отрицательным (сжатие воды) [28]. В диапазоне 0–20 °С скорость звука и теплоемкость воды меняются незначительно. Лед имеет положительный коэффициент теплового расширения, поэтому генерация положительного акустического давления ожидается в замороженных печени и поглощающем растворе.

Типичные акустические сигналы, полученные в эксперименте с водным раствором хромата калия при температурах 25.5, 1.3 и –10 °С, показаны на рис.3. Сигналы, измеренные в растворе, представлены в инвертированном времени, и $t = 0$ соответствует границе раствор–кварц. Такое представление сигналов часто применяется для более наглядной демонстрации распределения акустического давления в облучаемой среде [23]. Из рис.3 видно, что амплитуда и экспоненциальный наклон акустического сигнала, измеренного во льду ($T = -10$ °С), гораздо выше, чем амплитуда и наклон сигнала, измеренного в воде ($T = 25.5$ °С). Кроме того, амплитуда сигнала, измеренного в воде при $T = 1.3$ °С, имеет отрицательное значение.

На рис.4 представлена зависимость амплитуды акустических сигналов, измеренных в водном растворе хромата калия при температурах от 24 до –11 °С. Амплитуда акустических сигналов уменьшается практически линейно при охлаждении до температуры 0 °С. Эта часть графика соответствует воде в жидком состоянии. Вторая

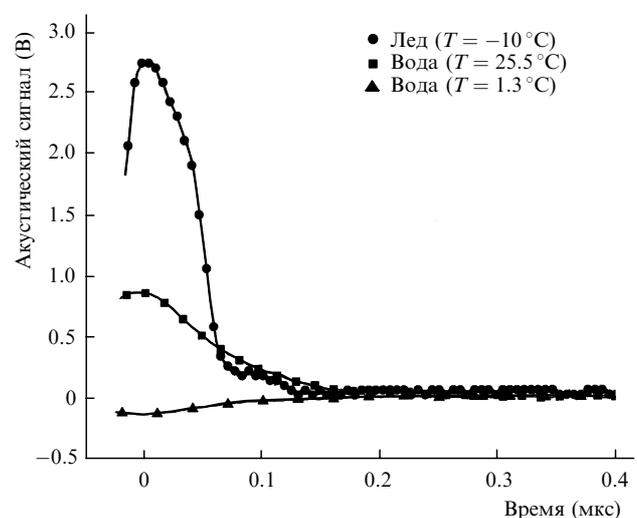


Рис.3. Акустические сигналы, полученные в водном растворе хромата калия во время охлаждения и замораживания.

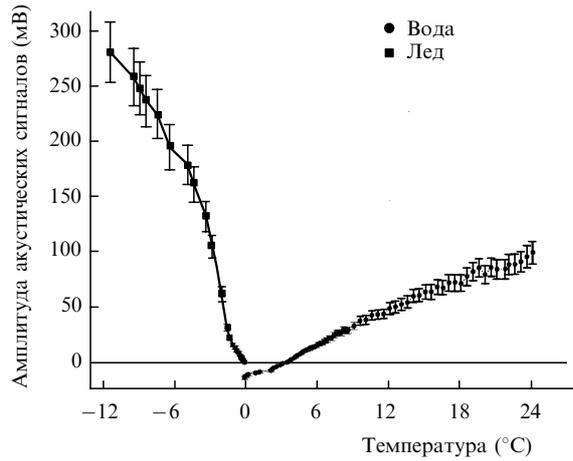


Рис.4. Амплитуда акустических сигналов, измеренных в водном растворе хромата калия во время охлаждения и замораживания.

часть графика (температура ниже 0 °C) представляет данные для воды в твердом (замороженном) состоянии. Амплитуда акустического сигнала, индуцированного в образце при температурах ниже 0 °C, увеличивается с понижением температуры. В диапазоне 0–3.5 °C было зарегистрировано отрицательное акустическое давление. Это находится в хорошем соответствии с теоретическими данными по температурной зависимости коэффициента теплового расширения воды, представленного на рис.2, и с экспериментальными результатами других исследований [28, 29]. График, представленный для поглощающего раствора на рис.4, при 0 °C имеет две экспериментальные точки, поскольку акустический сигнал индуцировался как в жидкой, так и в твердой фазе воды.

На рис.5 показана температурная зависимость экспоненциального наклона акустических сигналов, измеренных в водном растворе хромата калия при охлаждении и замораживании. График имеет три зоны: от 24 °C до приблизительно 0 °C, от 0 °C до -8 °C и ниже -8 °C. Эти зоны соответствуют раствору в жидком, частично жидком и частично замороженном и в полностью замороженном состоянии. Экспоненциальный наклон акустических сигналов (в пределах 10%-ной погрешности его измерений) постоянен в диапазоне температур 24–0 °C

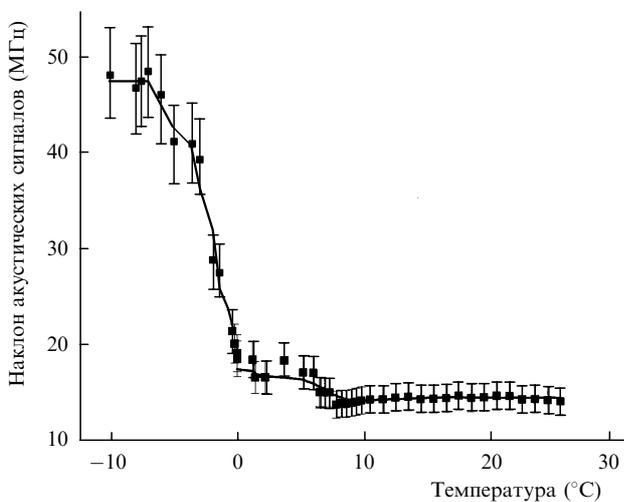


Рис.5. Экспоненциальный наклон акустических сигналов, измеренных в водном растворе хромата калия во время охлаждения и замораживания.

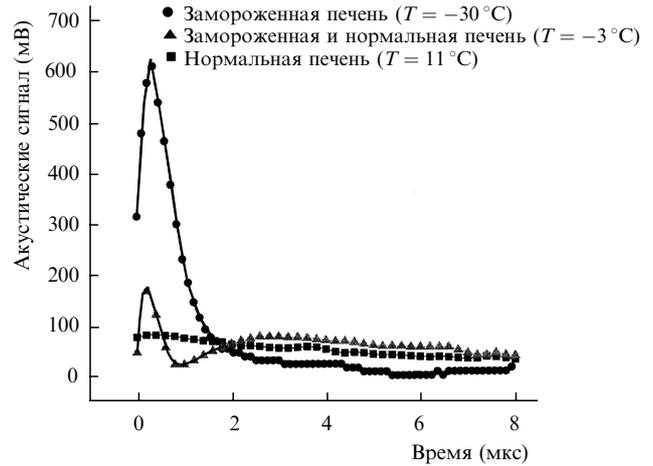


Рис.6. Акустические сигналы, полученные от нормальной, частично замороженной и полностью замороженной печени.

вследствие того, что оптические свойства и скорость звука меняются при таких температурах незначительно. Резкое увеличение наклона акустического сигнала в диапазоне от -2 до -8 °C обусловлено формированием в поглощающем растворе замороженного слоя. При температурах ниже -8 °C наклон акустического сигнала относительно постоянен и превышает наклон, измеренный при положительных температурах.

Типичные акустические сигналы, полученные в эксперименте с нормальной и замороженной тканью печени при температурах 11, -3 и -30 °C, представлены на рис.6. Приведенные данные показывают, что акустические сигналы, генерируемые в биоткани, сильно зависят от температуры. Амплитуда и экспоненциальный наклон сигнала, измеренного в замороженной ткани ($T = -30\text{ °C}$), гораздо больше, чем амплитуда и наклон, измеренные в нормальной ткани ($T = 11\text{ °C}$). Акустический сигнал, измеренный при температуре -3 °C, имеет два пика. Первый пик генерировался в замороженной части биоткани, второй пик – в еще не замороженной (нормальной) части.

Амплитуда акустических сигналов, индуцированных в биоткани при разных температурах, представлена на рис.7. Видно, что амплитуда уменьшается при охлажде-

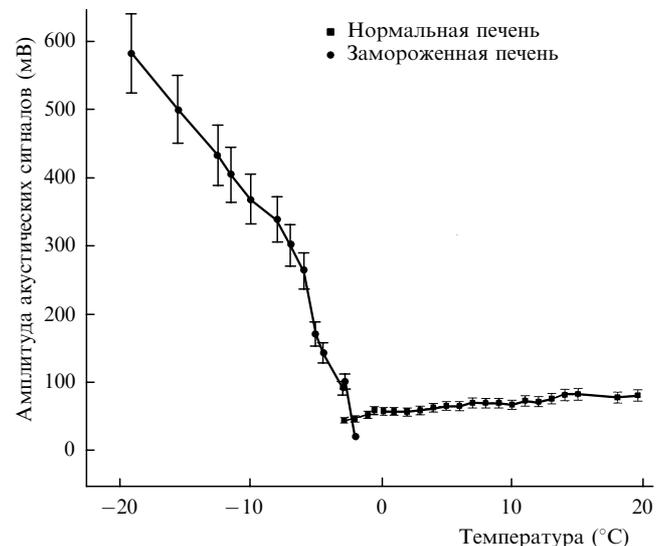


Рис.7. Амплитуда акустических сигналов, измеренных в ткани печени во время охлаждения и замораживания.

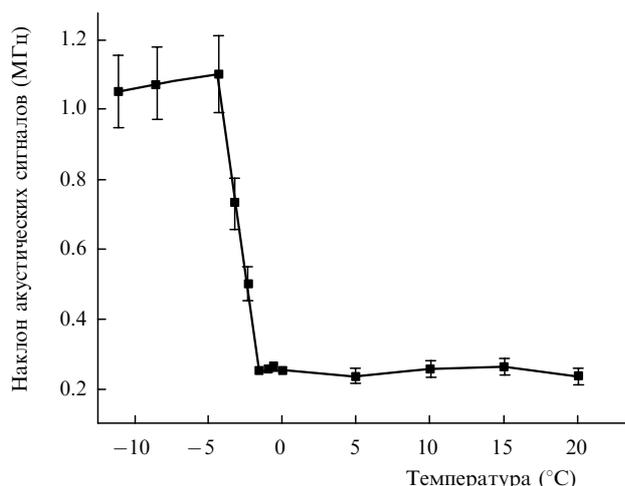


Рис. 8. Экспоненциальный наклон акустических сигналов, измеренных в ткани печени во время охлаждения и замораживания.

нии вплоть до температуры -3°C и резко увеличивается при более низких температурах. В переходной зоне между нормальной и замороженной биотканью (от -2 до -3°C) построенная зависимость двузначна. Это связано с тем, что акустический сигнал имел два пика: первый – индуцированный в замороженной зоне биоткани, второй – в незамороженной.

График наклона акустических сигналов, полученных в ткани печени при разных температурах, показан на рис. 8. Так же как и для поглощающего раствора (см. рис. 5), он имеет 3 зоны: от 20 до -2°C , от -2 до -4°C и ниже -4°C . Эти зоны соответствуют нормальной ткани, ткани, состоящей из нормальной и замороженной частей, и полностью замороженной ткани. При температурах от 20 до -2°C экспоненциальный наклон акустических сигналов постоянен, поскольку оптические свойства и скорость звука в печени в этом температурном диапазоне практически не меняются. Резкое увеличение наклона акустического сигнала при температуре от -2 до -4°C обусловлено формированием замороженного слоя в ткани печени. При температурах ниже -4°C наклон акустического сигнала относительно постоянен и в $4-5$ раз больше наклона, измеренного в нормальной ткани.

Обработка сигналов, полученных от ткани печени, позволила рассчитать толщину замороженной зоны при охлаждении ткани жидким азотом. Толщина замороженной зоны рассчитывалась как произведение длительности акустического сигнала, генерируемого в замороженной зоне, на скорость звука в замороженной биоткани. На рис. 9 показана толщина замороженной зоны при различных температурах, измеренных термопарой. Высокое разрешение оптико-акустического метода позволило измерить толщину замороженной зоны с разрешением не хуже 0.5 мм. Она составила 1.1 мм при температуре -2°C и 3 мм при температуре -10°C .

5. Обсуждение результатов

Наклон акустических сигналов, измеренных в ткани печени (рис. 8), не меняется при температурах от 20 до -2°C . Это обусловлено тем, что скорость звука и оптические свойства биоткани при этих температурах не меняются. Наклон, измеренный в полностью заморо-

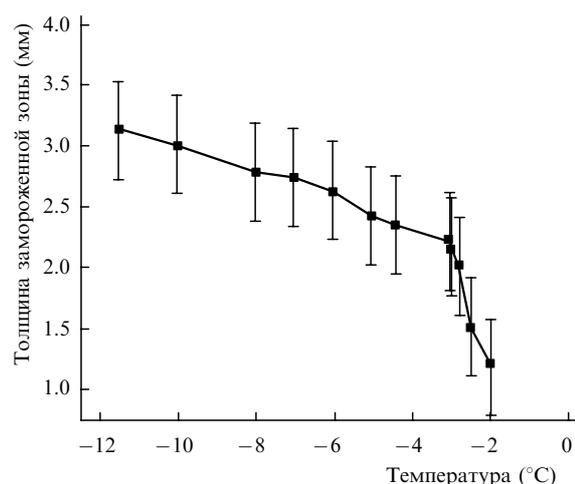


Рис. 9. Зависимость толщины замороженной зоны ткани печени от температуры.

женной биоткани, также практически не меняется с температурой, но он в $4-5$ раз выше по абсолютному значению, чем наклон, измеренный в нормальной ткани. Различие в абсолютных значениях объясняется тем, что скорость звука приблизительно равна 1.5×10^5 см/с в воде и 4.0×10^5 см/с во льду, а коэффициент эффективного ослабления составляет 1.9 и 3.2 см $^{-1}$ для замороженной и нормальной ткани печени соответственно [22]. Резкое увеличение наклона акустического сигнала при температуре от -2 до -4°C вызвано образованием в биоткани замороженной зоны.

Данные, представленные на рис. 9, продемонстрировали высокое разрешение оптико-акустического метода (не хуже 0.5 мм). Полученное разрешение достаточно для мониторинга замораживания биообъектов с высокой точностью. Однако это разрешение может быть улучшено при использовании акустических детекторов с более широкой приемной полосой и приемно-регистрирующей системы с более высоким временным разрешением.

В проведенных экспериментах акустические сигналы измерялись в реальном времени. Следовательно, оптико-акустический метод может применяться для мониторинга охлаждения и замораживания ткани в реальном времени, что необходимо для точного мониторинга при криотерапии и в криобиологии.

Применение одномерных и двумерных матриц, состоящих из пьезоэлементов, может позволить получать двух- и трехмерные изображения замороженных и охлажденных тканей.

Облучение поглощающих сред короткими оптическими импульсами приводит к нагреву этих сред и, следовательно, к генерации положительного акустического давления. Результаты наших экспериментов, полученные в водном растворе, продемонстрировали уникальную особенность генерации акустического давления с отрицательным знаком при температурах от нуля до приблизительно 4°C . Облучение воды короткими лазерными импульсами в этом диапазоне температур приводит к сжатию воды [22, 29]. Поскольку вода имеет отрицательный коэффициент теплового расширения (и, следовательно, коэффициент Грюнайзена) в диапазоне температур от нуля до примерно 4°C , мы зарегистрировали при этих температурах отрицательное акустическое давление.

6. Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что амплитуда акустических сигналов, генерируемых в биоткани и модельном биообъекте, зависит от температуры; амплитуда и наклон этих сигналов резко возрастают при замораживании биоткани и модельного биообъекта; использование оптико-акустического метода позволяет следить за изменением температур и формированием замороженной зоны в реальном времени; толщина зоны замораживания может измеряться с помощью этого метода с пространственным разрешением не хуже 0.5 мм. Таким образом, оптико-акустический метод может применяться для мониторинга охлаждения и замораживания тканей во время криотерапии и в криобиологии.

Авторы выражают благодарность Whitaker Foundation за поддержку исследований.

- Lehmann J.F. *Therapeutic heat and cold* (Baltimore – Hong Kong – London – Sidney, 1990).
- Fuller B.J., Grout W.W. *Clinical applications of cryobiology* (Boca Raton: CRC Press, 1991).
- Dobrinsky J.R. *Theriogenology*, **57**, № 1, 285 (2002).
- Diller K.R. *Cryobiology*, **34**, № 4, 304 (1997).
- Gilbert J.C., Onik G.M., Hoddick W.K., Rubinsky B. *Cryobiology*, **22**, № 4, 319 (1985).
- Laugier P., Berger G. *Ultrasonic Imaging*, **15**, №1, 14 (1993).
- Sandison G.A., Loye M.P., Rewcastle J.C., et al. *Physics in Medicine & Biology*, **43**, № 11, 3309 (1998).
- Saliken J.C., McKinnon J.G., Gray R. *American J. of Roentgenology*, **166**, № 4, 853 (1996).
- Matsumoto R., Selig A.M., Colucci V.M., Jolesz F.A. *J. of Magnetic Resonance Imaging*, **3**, № 5, 770 (1993).
- Matsumoto R., Oshio K., Jolesz F.A. *J. of Magnetic Resonance Imaging*, **2**, № 5, 555 (1992).
- Tacke J., Speetzen R., Heschel I., Hunter D.W., Rau G., Gunther R.W. *Cryobiology*, **38**, № 3, 250 (1999).
- Larina I.V., Larin K.V., Motamedi M., Esenaliev R.O. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4001**, 361 (2000).
- Гусев В.Е., Карабутов А.А. *Лазерная оптоакустика* (М.: Наука, 1993).
- Esenaliev R.O., Oraevsky A.A., Letokhov V.S., Karabutov A.A., Malinsky T.V. *Lasers in Surgery and Medicine*, **13**, 470 (1993).
- Oraevsky A.A., Jacques S.L., Esenaliev R.O., Tittel F.K. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2134**, 122 (1994).
- Esenaliev R.O., Karabutov A.A., Tittel F.K., Fornage B.D., Thomson S.L., Stelling C., Oraevsky A.A. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2979**, 71 (1997).
- Oraevsky A.A., Andreev V.G., Karabutov A.A., Esenaliev R.O. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3601**, 256 (1999).
- Esenaliev R.O., Larina I.V., Larin K.V., Motamedi M., Karabutov A.A., Oraevsky A.A. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3594**, 101 (1999).
- Esenaliev R.O., Karabutov A.A., Oraevsky A.A. *IEEE J. of Selected Topics in Quantum Electron.*, **5**, № 4, 981 (1999).
- Larin K.V., Hartrumpf O., Larina I.V., Esenaliev R.O. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4256**, 147 (2001).
- Esenaliev R.O., Larina I.V., Larin K.V., Deyo D.E., Motamedi M., Prough D.S. *Appl. Opt.*, **41**, № 22, 4722 (2002).
- Welch A.J., van Gemert M.J.C. *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue* (New York: Plenum Press, 1995).
- Karabutov A.A., Podymova N.B., Letokhov V.S. *Appl. Phys. B*, **63**, 545 (1996).
- Esenaliev R.O., Oraevsky A.A., Larin K.V., Larina I.V., Motamedi M. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3601**, 268 (1999).
- Larin K.V., Larina I.V., Motamedi M., Esenaliev R.O. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3916**, 311 (2000).
- Esenaliev R.O., Larina I.V., Larin K.V., Motamedi M. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3916**, 302 (2000).
- Gray D.E. *American Institute of Physics Handbook* (McGraw-Hill Book Co., 1972).
- Дунина Т.А., Егерев С.В., Наугольных К.А. *Письма в ЖТФ*, **9**, 410 (1983).
- Sigrist M.W. *J. Appl. Phys.*, **60**, R83 (1986).