

Визуализация подкожных кровеносных сосудов человека посредством увеличения глубины когерентного зондирования

С.Г.Проскурин, Р.К.Ванг

Описана усовершенствованная сканирующая оптическая фурье-линия задержки в опорном плече интерферометра Майкельсона, позволяющая применять суперлюминесцентный диод малой мощности (до 0.2 мВт) и использовать несколько длин волн одновременно. Метод растрового сканирования и усреднения в плече образца интерферометра в пределах одного пикселя дает возможность дополнительно увеличить отношение сигнал/шум на 4–10 дБ, а также, в сочетании с оптическим просветлением, увеличить глубину когерентного зондирования кожи человека in vivo до 1.5–1.6 мм. В результате впервые визуализированы подкожные кровеносные сосуды и зарегистрирован сигнал от кровотока при работе в переходном режиме – между отражёнными и диффузно рассеянными фотонами. Представлены изображения подкожных кровеносных сосудов ладони и пальца человека in vivo. Обсуждается вопрос построения низкокогерентного доплеровского спектрографа с регулируемой шириной линии излучения.

Ключевые слова: глубина когерентного зондирования, оптическая низкокогерентная томография, доплеровская спектроскопия и анемометрия, оптические свойства кожи, иммерсионное просветление биотканей, кровеносные сосуды.

1. Введение

Известно, что в оптической низкокогерентной рефлектометрии [1, 2] используются принципы сканирующей низкокогерентной интерферометрии [3]. Низкая когерентность импульсного или непрерывного источника излучения ($\lambda^2/\Delta\lambda$) обусловлена широкой спектральной полосой $\Delta\lambda$, что даёт высокое пространственное разрешение в зондирующем плече

$$\Delta z = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda^2}{\Delta\lambda} \approx 0.44 \frac{\lambda^2}{\Delta\lambda}$$

в схемах сканирующих интерферометров. Продольная компонента Δz измерительного объёма (пространственное разрешение по глубине зондирования) при использовании непрерывных суперлюминесцентных диодов (СЛД) ($\lambda = 800 - 1700$ нм, $\Delta\lambda = 20 - 100$ нм) достигает 5–15 мкм. Такой короткий когерентный пакет непрерывного источника соответствует импульсу лазера длительностью 15–50 фс. Если рассматривать распространение излучения в биологических тканях, то необходимо учитывать их показатель преломления $n \approx 1.4$ [4], что даёт аксиальное разрешение по пространству в ткани (при зондировании по глубине (А-линии)) $L_{ax} = \Delta z/n \approx 4 - 11$ мкм. Низкокогерентная рефлектометрия позволяет визуализировать с указанным разрешением сильно рассеивающие ткани на глубину 0.5–1.0 мм. Метод, названный оптической низкокогерентной томографией (ОКТ), за последние 15 лет получил широкое распространение в биомедицине [5]. Как правило, ОКТ-методики основаны

на применении схемы сканирующего интерферометра Майкельсона, выполненного на базе одномодовых световодов (см. рис.1) или микроскопа Линника [3, 6].

По сравнению с квазиупругим рассеянием, когда используется узкополосный источник излучения (лазер) с $\Delta\lambda = 0.1 - 1.0$ нм, в низкокогерентной схеме детектор, кроме интерференционного сигнала, регистрирует ещё и некогерентный паразитный сигнал, который проявляется в виде фазового шума [1, 2].

Детектирование света от опорного и сигнального плеч интерферометра

$$E_r = E_r \cos(kz_r + \varphi_1) \text{ и } E_s = E_s \cos(kz_s + \varphi_2)$$

на квадратичном приёмнике даёт

$$\begin{aligned} I = \langle E_r E_s \rangle &= I_{in} + E_r^2 + E_s^2 + 2E_r E_s \\ &\times \cos[2\pi f_0 t + (\varphi_1 - \varphi_2)] = I_{in} + I_r I_s \\ &+ 2(I_r I_s)^{1/2} \cos(2\pi f_0 t + \Delta\varphi(t)), \end{aligned}$$

где I_{in} – новая некогерентная составляющая. Максимальный контраст интерференционной картины при использовании когерентного источника, который традиционно применяется в схеме квазиупругого рассеяния, достигается при $I_r = I_s$. В режиме оптического гетеродинамирования необходимо увеличивать интенсивность опорной волны I_r . При увеличении интенсивности и эффективной фильтрации низкочастотной компоненты $I_r + I_s$ имеет место рост интенсивности компоненты на несущей частоте интерферометра, соответствующей доплеровской частоте

$$f_0 = \frac{2V}{\lambda}$$

зеркала опорного плеча, линейно сканирующего со скоростью V . При использовании такой линейно-сканирующей оптической линии задержки (ОЛЗ) полоса пропускания фильтра усилителя сигнала Δf должна быть выбрана в соответствии с шириной линии широкополосного источника ($\Delta\lambda \approx 20 - 300$ нм):

$$\Delta f = f_0(\Delta\lambda/\lambda_0).$$

При использовании быстросканирующей ОЛЗ, основанной на дифракционной решётке и сканирующем по углу зеркале (Rapid-scanning optical delay) [7, 8], Δf уширяется приблизительно ещё в четыре раза [7, 9]:

$$\Delta f = 4 \frac{\Delta\lambda}{\lambda^2} \left(\Delta x - \frac{L_f \lambda}{d} \right) \frac{\partial \alpha}{\partial t},$$

где L_f – фокусное расстояние линзы; α – угол сканирования зеркала; d – период решётки. Соотношение для несущей частоты тоже меняется:

$$f_0 = \frac{4\Delta x}{\lambda} \frac{\partial \alpha}{\partial t}.$$

Частота быстросканирующей ОЛЗ достигает нескольких килогерц, что позволяет получать десятки ОКТ-изображений в секунду [9]. Несущая частота и её уширение при этом становятся очень большими и, следовательно, уменьшаются разрешение и глубина когерентного зондирования. Увеличить контраст изображения посредством обычной фильтрации при высоких скоростях сканирования не представляется возможным. Нам удалось уменьшить фокусное расстояние L_f и модифицировать быстросканирующую ОЛЗ таким образом, что это позволило существенно снизить интенсивность источника излучения – СЛД [10]. Уменьшение L_f также дало возможность регулировать динамически меняющуюся интенсивность опорного плеча.

2. Доплеровские методы

Доплеровская оптическая низкокогерентная томография (ДОКТ) [11–14] расширяет функциональные возможности ОКТ и позволяет получать не только структурное изображение объекта, но и двумерные распределения скоростей в потоках по цилиндрическим капиллярам [11, 12] и в потоках со сложной геометрией [15–17]. В настоящее время ДОКТ находит более широкое применение, чем лазерная доплеровская анемометрия (ЛДА) и микроскопия (ЛДМ) [18, 19].

Доплеровская ОКТ продемонстрировала ряд существенных преимуществ по сравнению с ЛДА, но регистрируемый ею доплеровский сдвиг (несколько килогерц) соответствует скорости движения частиц, равной нескольким миллиметрам в секунду. Такие частоты и скорости на 2–3 порядка больше получаемых с помощью знаменитого лазерного доплеровского микроскопа, который может регистрировать изменения частоты на уровне нескольких герц, что соответствует скоростям порядка нескольких микрометров в секунду. При таком частотном разрешении микроскоп, чувствительный к знаку скорости, фактически представляет собой лазерный доплеровский спектрометр (ЛДС) [20], однако локализация измерительного объёма в этом приборе осуществляется фокусирующей оптикой и диафрагмой.

Для преодоления взаимозависимости пространственного разрешения и разрешения по скорости в ДОКТ,

$$\Delta f_D = 2\Delta V/\lambda,$$

по аналогии с ультразвуковой цветовой доплеровской эхографией (ultrasound color Doppler velocimetry) было предложено находить изменение фазы в последовательных А-линиях, когда скорости потоков довольно малы (0.01 – 1 мм/с.) При таком подходе определяется отношение изменения фазы к времени Δt между последовательными А-линиями

$$\Delta f_D = 2\Delta\varphi/(2\pi\Delta t).$$

С увеличением скорости сканирования величины f_0 и Δf растут, однако Δt уменьшается, что должно вести к увеличению точности измерения скорости примерно до 10 мкм/с [13, 14]. Однако пространственному разрешению $L_{ax} = 10$ мкм соответствует, по определению, потеря фазы приблизительно каждые 30 фс, а детектирование соседних А-линий происходит только через $10^{-2} - 10^{-7}$ с. Для преодоления этого несоответствия применяется когерентная модуляция фазы излучения посредством электрооптического модулятора [14]. Такой подход, названный цветовой доплеровской томографией (color Doppler tomography), в основном используется для визуализации скорости кровотока в сетчатке глаза человека [21].

Получаемые с помощью ДОКТ доплеровские спектры обычно довольно широки и изрезаны, однако средняя скорость движения частиц через измерительный объём определяется с довольно малой погрешностью (2% – 5%), что стало важным экспериментальным достижением [13]. Нам удалось экспериментально показать, что несмотря на довольно большое уширение (до нескольких килогерц) ДОКТ-спектры симметричны и имеют гауссову форму с отклонением не более 1%–2% [17]. Это происходит из-за того, что методом ОКТ преимущественно регистрируется сигнал, обратно отражённый от поверхности частиц, а распределение по скоростям в измерительном объёме является гауссовым. С помощью ЛДС регистрируются спектры квазиупругого рассеяния от всего объёма частиц, что даёт довольно сложные спектры, особенно от биологических жидкостей, например от крови и протоплазмы [18, 19].

3. Пределы разрешения когерентного зондирования

При использовании импульсных фемтосекундных лазеров ($\lambda = 800 - 1000$ нм, $\Delta\lambda = 100 - 350$ нм) и тепловых источников излучения пространственное разрешение достигает 1 мкм [3, 6, 21, 22]. Такие системы позволяют визуализировать даже отдельные части клетки, но только лишь полупрозрачных, мало рассеивающих объектов. Глубина зондирования при этом составляет 0.3–0.6 мм, что в два раза больше глубины зондирования конфокального микроскопа [23, 24]. Необходимо отметить, что пока не существует фемтосекундных лазеров с центральной длиной волны свыше 1000 нм, а в биологической ткани наибольшая глубина проникновения излучения достигается на длине волны ~ 1300 нм [4]. К тому же дисперсия пакета длиной менее 3 мкм в биологической ткани только уменьшает глубину зондирования.

4. Экспериментальная установка

Нами была использована стандартная схема сканирующего интерферометра Майкельсона, выполненная на основе одномодовых ИК световодов (рис.1). Излучение СЛД 1 ($\lambda = 1298$ нм, $\Delta\lambda = 52$ нм) поступает в волоконный разветвитель 2 с делением сигнала 50:50, а затем на разветвитель 3 (тоже 50:50). Из последнего одна половина излучения поступает в опорное плечо интерферометра, другая – в объектное плечо и фокусируется на образец системой линз. Отражённое от плеч интерферометра излучение смешивается на квадратичных фотоприёмниках ФД1 и ФД2, включенных в балансную схему. В такой схеме предполагается, что интерференционный сигнал регистрируется в одной фазе (сложение), а избыточный фотонный шум и вибрации системы – в противофазе (вычитание). После балансной схемы электрический сигнал поступает на полосовой фильтр, затем на спектроанализатор и на 12-битовый аналого-цифровой преобразователь (АЦП). После АЦП цифровой сигнал записывается и обрабатывается компьютером.

Быстросканирующая ОЛЗ (рис.2) была разработана для изучения формы и длительности ультракоротких лазерных импульсов [7], что предполагает использование источников излучения большой мощности. Нам впервые [10, 17] удалось построить такую ОЛЗ, чтобы мощность излучения в каждом плече интерферометра составляла около 0.1 мВт. Дальнейшее уменьшение мощности СЛД делает шумы, определяемые источником излучения, сравнимыми с электрическими шумами усилителя и не приводит к дополнительному увеличению отношения сигнал/шум.

Из коллиматора излучение поступает на дифракционную решётку, затем на край фокусирующей линзы и далее на сканирующее зеркало. На обратном пути излучение сканируется через центр линзы, дифрагирует на дифракционной решётке и поступает на зеркало двойного прохода, отразившись от которого возвращается по тому же пути. Варьирование углов сканера, линзы и решётки (α , β и γ соответственно) позволяет максимально эффективно настроить линию задержки. При этом усовершенствованная нами линия задержки дает возможность одновременно использовать обе длины волны (1.3 и 1.5 мкм) с несущественной (10% – 15%) потерей контраста изображения. Последовательное использование обеих длин волн требует незначительной подстройки угла наклона решётки γ , при этом контраст изображения увеличивается на те же 10% – 15%. Очевидно, что в

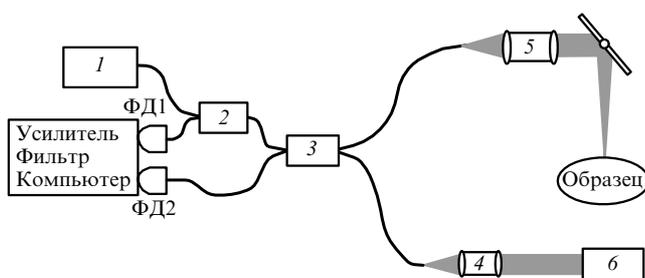


Рис.1. Схема сканирующего интерферометра Майкельсона, выполненного на основе одномодовых световодов: 1 – СЛД; 2, 3 – разветвители световодов (1 × 2 и 2 × 2 соответственно); 4 – коллиматор; 5 – фокусирующая система линз; 6 – быстросканирующая ОЛЗ; ФД1, ФД2 – ИК приёмники излучения, включённые в балансную схему.

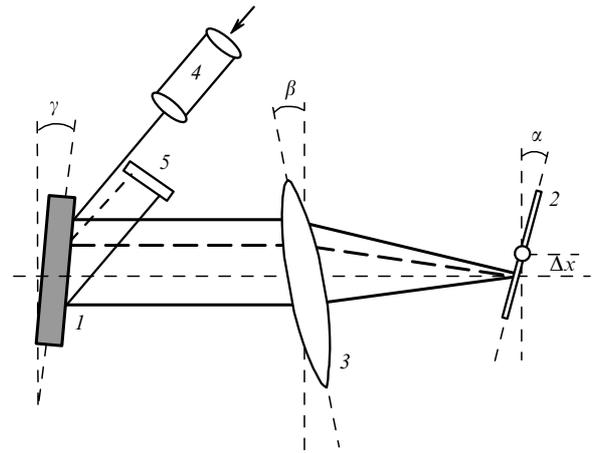


Рис.2. Модифицированная сканирующая линия задержки на основе дифракционной решётки 1 и сканирующего зеркала 2, помещенного в фокальную плоскости линзы 3 с небольшой отстройкой Δx от оптической оси; 4 – коллиматор; 5 – зеркало двойного прохода; α , β , γ – углы наклона зеркала, линзы и решётки соответственно, изменяющиеся в процессе юстировки.

указанном спектральном промежутке можно использовать любые другие длины волн.

Для получения дифференциальных изображений необходимы две длины волн; этот подход был реализован при исследовании роговицы глаза с помощью линейно-сканирующего зеркала [25].

Сканирование в объектном плече. Для получения двухкоординатного изображения сканирование во втором плече (см. рис.1) также осуществляется при помощи зеркала. Использование такого растрового сканирования, в отличие от одномерного сканирования влево и вправо с помощью предметного столика, позволяет осуществить растровое усреднение в пределах одного пикселя изображения и соответственно уменьшить вышеупомянутые шумы, а также спекл-шумы, возникающие из-за пространственной когерентности СЛД и в результате многократного рассеяния в образце [26, 27]. Такое растровое усреднение позволяет дополнительно увеличить отношение сигнал/шум на 4–10 дБ.

Используя фокусирующую оптику с меньшей числовой апертурой NA, мы увеличили конфокальный параметр до размера, соответствующего глубине проникновения сигнала (2–3 мм), при этом диаметр перетяжки пучка

$$\Delta w = \frac{0.61\lambda}{NA}$$

возрос до 30–80 мкм. При этом уменьшается поперечное разрешение, но для визуализации слоистой структуры, такой как кожа, его вполне достаточно. Кроме того, при меньшей числовой апертуре фокусирующей оптики удастся избежать попадания в детектор многократно рассеянных под большими углами фотонов и выделить только отражённую и обратнорассеянную компоненту, которая, собственно, и несёт информацию о структуре объекта. При этом аксиальное разрешение L_{ax} по-прежнему определяется когерентностью источника и остаётся равным примерно 10 мкм.

Обработка сигнала. Записанный интерференционный сигнал представляет собой картину из 100–200 А-линий. Каждая линия обрабатывается при помощи быстрого

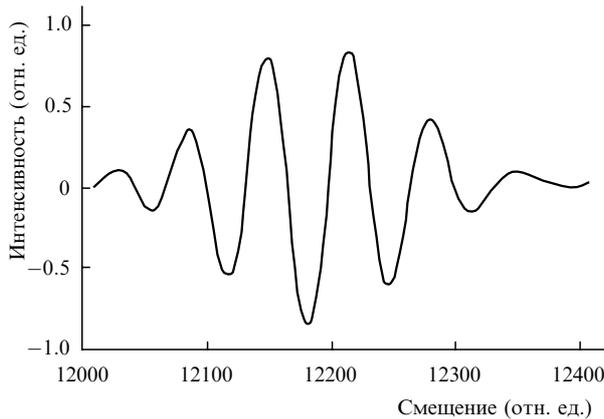


Рис.3. Когерентный пакет низкокогерентного непрерывного излучения, полученный в результате помещения отражающей поверхности в объектное плечо. Длина пакета соответствует разрешению ~ 15 мкм в свободном пространстве.

Фурье-преобразования, при этом движущееся окно преобразования Фурье выбирает из интерферограммы N точек со сдвигом $\sim 20\% - 80\%$ от длины окна. Необходимо, чтобы окно, равное $2^n = N$ точек, максимально соответствовало длине когерентного пакета (рис.3), определяющей разрешение интерферометра L_{ax} . Поскольку при сканировании оптической линии задержки разность хода плеч сканирующего интерферометра меняется непрерывно, окно упомянутого преобразования Фурье теоретически также должно смещаться непрерывно, т.е. на одну точку, что делает обработку сигнала довольно долгой (порядка нескольких минут). Эмпирически было установлено, что обработка сигнала со сдвигом окна на $20\% - 30\%$ даёт такой же контраст изображения, как и при непрерывном сдвиге на одну точку, но занимает всего $1 - 2$ с (при использовании процессора Pentium 4 с тактовой частотой 2.4 ГГц). Если же применять специализированное программное обеспечение, написанное на языке C++, то это время можно сократить до 1 с и менее. Цифровая обработка при этом может проходить параллельно со считыванием сигнала [28]. Такой подход обеспечивает получение изображений в реальном времени и визуальную обратную связь при исследовании живого объекта.

5. Результаты

Нами были созданы три работающие и внедрённые в клиническую практику ОКТ-установки, в которых использовались СЛД с длинами волн от 0.8 до 1.5 мкм (рис.4). Для визуализации подкожных кровеносных сосудов мы, естественно, выбрали СЛД с длиной волны 1.3 мкм.

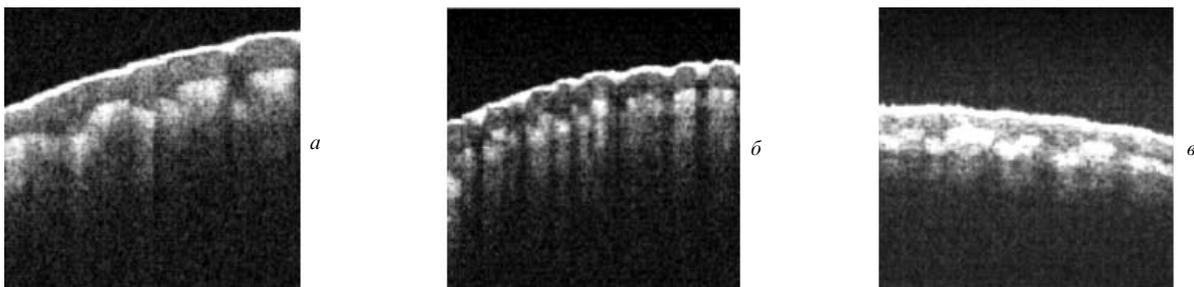


Рис.4. ОКТ-изображение пальца *in vivo*, полученное при использовании СЛД с длиной волны ~ 0.8 мкм ($\lambda = 840$ нм, $\Delta\lambda = 50$ нм) (а), ~ 1.3 мкм ($\lambda = 1298$ нм, $\Delta\lambda = 52$ нм) (б) и ~ 1.5 мкм ($\lambda = 1482$ нм, $\Delta\lambda = 61$ нм) (в). Размер изображений 2×2 мм.

Заметим, что ОКТ с быстросканирующей ОЛЗ и $\lambda \approx 1.5$ мкм (рис.4,в) нами была реализована впервые.

Описанным выше методом с применением оптического просветления нам впервые удалось получить изображение подкожного кровеносного сосуда диаметром $0.2 - 0.5$ мм на глубине $1 - 1.6$ мм с временем записи сигнала $1 - 5$ с [17]. При этом после ряда движений, произведённых кистью руки, впервые удалось зарегистрировать различимый сигнал от кровотока [10]. На рис.5 показаны кровеносные сосуды пальца, расположенные на глубине $1 - 1.6$ мм, до и после оптического просветления, которое достигалось четырехразовым нанесением на поверхность кожи в течение 15 мин биологически нейтрального раствора глицерина с водой [29, 30]. Изображение кровеносного сосуда (рис.5,а) получено с частотой сканирования 80 Гц, что соответствует времени детектирования ~ 2.2 с при считывании каждой следующей (чётной или нечётной) А-линии, и ~ 1.1 с при считывании обеих линий (чётной и нечётной). Увеличение частоты сканирования до нескольких килогерц позволило реализовать видеорежим с частотой $10 - 30$ кадров в минуту, однако при этом не удалось достичь такой глубины когерентного зондирования объекта, чтобы визуализировать подкожные кровеносные сосуды [9, 28]. Изображения того же сосуда после оптического просветления даны на

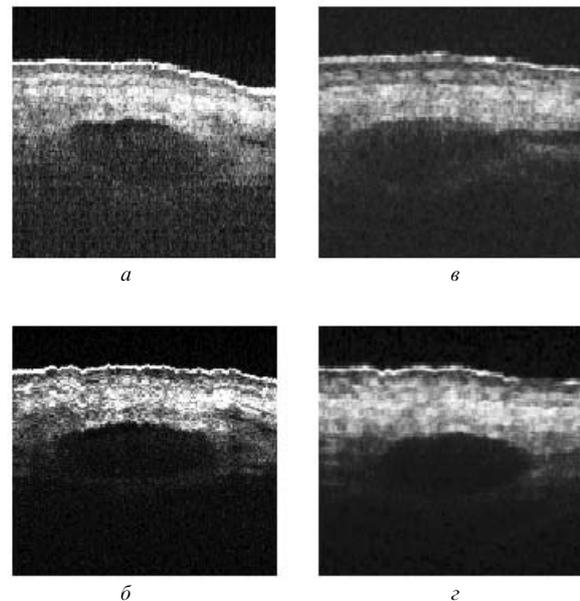


Рис.5. ОКТ-изображения поперечного сечения двух сосудов тройника кровеносных сосудов, расположенных на пальце руки взрослого человека, до (а, в) и после (б, г) оптического просветления. Размер изображений 2×2 мм.

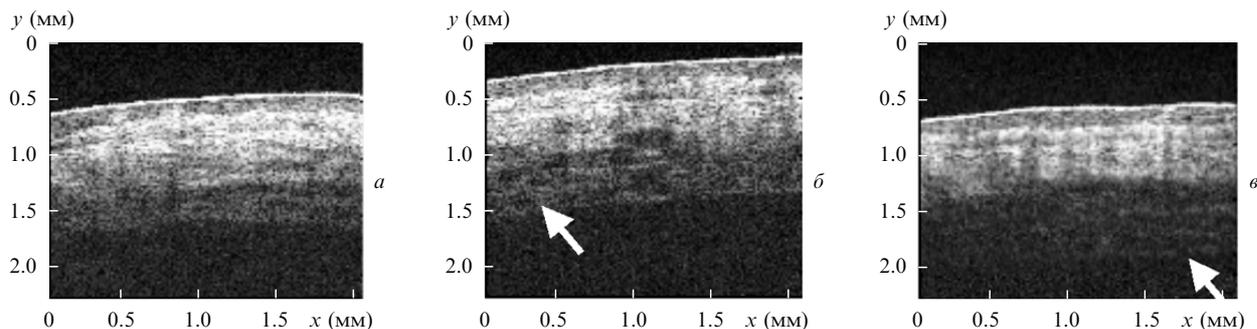


Рис.6. ОКТ-изображения участка кожи на ладони взрослого человека до оптического просветления (а), через 15 мин после просветления (б, сосуды указаны стрелкой) и через 30 мин после просветления (в, сосуды не видны, разрешение уменьшается до 50 мкм, а глубина когерентного зондирования увеличивается до 1.5–1.6 мм).

рис.5,б, в. На рис.5,б изображение получено после применения растрового усреднения по четырем линиям в пределах одного пикселя. Частота сканирования в плече образца уменьшена в четыре раза, что пропорционально увеличивает время детектирования сигнала, но значительно уменьшает спекл-шумы [26, 27] и увеличивает контраст изображения за счёт роста отношения сигнал/шум на 4–10 дБ благодаря растровому усреднению отдельных А-линий.

Обработка отдельных А-линий также показала, что аксиальное разрешение постепенно ухудшается от теоретических 10 мкм до 30–50 мкм. Это означает, что происходит регистрация слабо рассеянного назад излучения, которое всё ещё остаётся когерентным излучению опорного плеча интерферометра. Этот переходный ОКТ-режим позволяет увеличить глубину когерентного зондирования до 1–1.6 мм, где обычный режим детектирования отраженных фотонов уже неосуществим.

На рис.6,а представлено оптическое изображение сечения кожного покрова ладони взрослого человека. Хорошо различимы верхние слои кожи (роговой, эпидермис, дерма), которые уже неоднократно наблюдались. На глубине ~0.6 мм и более становятся различимы другие подкожные структуры, но изображение сильно размыто. Для увеличения контраста изображения и глубины зондирования мы, как и в предыдущем случае, применили метод оптического просветления. На рис.6,б дано изображение того же участка кожи, но со значительно улучшенным контрастом. На глубине ~1.1–1.4 мм различимы структуры в виде окружностей (указаны стрелкой), которые являются кровеносными сосудами. На рис.6,в показан тот же участок через 30 мин после начала просветления. Контраст изображения уменьшился и сосуды перестали быть видны, однако глубина когерентного зондирования увеличилась: регистрируется сигнал из глубины ткани ~1.5–1.6 мм (указано стрелкой), но с ухудшенным в 4–6 раз пространственным разрешением.

6. Обсуждение результатов

В традиционной ОКТ обычно увеличивают числовую апертуру линзы, установленной в объектное плечо. Это позволяет различать структуры с разрешением $L_{ax} \approx 3 - 10$ мкм на глубине до 0.6–0.9 мм, что приблизительно в два-три раза превышает возможности конфокальной микроскопии [9, 14, 28]. При относительно длительном (~4 с) времени получения изображения (рис.5,б) даже микроскопическое дрожание руки пациента ухуд-

шает качество изображения верхних слоёв, которое называется размытым. На качестве изображения слоёв, лежащих глубже 0.5–0.6 мм, дрожание не сказывается. Разрешение в ткани на глубине более 0.5–0.6 мм во всех представленных случаях одинаково, хотя на изображениях верхних слоёв наложены вибрации с амплитудой 10–20 мкм. Это обусловлено существенно меньшим пространственным разрешением при визуализации глубоких слоёв, поэтому последние можно визуализировать только с использованием переходного квазидиффузионного когерентного режима регистрации фотонов. Уменьшение разрешения при получении изображения нижних слоёв в 3–5 раз по сравнению с верхними слоями вызвано наличием рассеяния излучения и переходом в промежуточный режим между когерентной и диффузионной томографией. Это режим слабо рассеянных фотонов, сохраняющих когерентность с сигналом опорного плеча интерферометра [10].

Изменяя когерентность источника, можно добиться соответствия длины когерентного пакета пространственному разрешению в глубоких слоях объекта. Кроме того, это можно осуществить, поместив динамически меняющую диафрагму в фокальную плоскость линзы (см. рис.2), которая является фурье-плоскостью сканирующей линии задержки. При увеличении мощности источника и сужении щелевой диафрагмы такая схема также позволяет ОКТ работать в режиме доплеровского спектрографа. Это дало бы возможность количественно сравнить его работу с работой традиционного лазерного доплеровского микроскопа [18, 19] и реализовать когерентную доплеровскую спектрометрию с перестраиваемой по ширине и частоте линией излучения.

7. Заключение

В данной работе была использована усовершенствованная сканирующая фурье-линия задержки (быстро-сканирующая ОЛЗ), основанная на применении дифракционной решётки. Описанные усовершенствования важны с практической точки зрения, поскольку позволяют уменьшить размеры ОЛЗ до $10 \times 3 \times 5$ см и использовать низкокогерентный источник излучения – СЛД мощностью до 0.4 мВт. Применение оптического изолятора даёт возможность практически исключить обратное влияние излучения на СЛД и уменьшить мощность источника излучения в два раза. Растровое усреднение в пределах одного пикселя увеличивает отношение сигнал/шум на 4–10 дБ. При таком соотношении удалось зарегистри-

ровать фотоны в переходном режиме – от отражения и обратного рассеяния к диффузионному режиму многократного рассеяния. С учетом оптических свойств живых тканей [4] логично предположить возможность дальнейшего увеличения глубины когерентного зондирования слабо рассеянных фотонов до 2–3 мм. Это связано с тем, что после 20–30 средних длин свободного пробега фотона [31] баллистическая составляющая сигнала становится сравнимой с диффузионной составляющей, что означает переход в режим диффузионной оптической томографии.

Авторы выражают глубокую благодарность правительству Её Величества Королевы Великобритании за поддержку данных исследований (грант The Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) GR/R06816/02).

- Youngquist R.C., Carr S., Davies D.E.N. *Opt. Lett.*, **12**, 158 (1987).
- Takada K., Yokohama I., Chida K., Noda J. *Appl. Opt.*, **26**, 1603 (1987).
- Линник В.П. *Труды АН СССР*, **1**, 208 (1933).
- Tuchin V., in: *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics*. Ed. by D.C.O'Shea (Bellingham, USA: SPIE Press, 2000, Vol. TT38, pp 42–44).
- Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., Hee M.R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. *Science*, **254**, 1178 (1991).
- Dubois A., Moneron G., Grieve K., Boccara A.C. *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1227 (2004).
- Kwong K.F., Yankelevich D., Chu K.C., Heritage J.P., Dienes A. *Opt. Lett.*, **18**, 558 (1993).
- Tearney G.J., Bouma B.E., Fujimoto J.G. *Opt. Lett.*, **22**, 1811 (1997).
- Rollins A., Izatt J., Kulkarni M., Yazdanfar S., Ung-arunyawee R. *Opt. Expr.*, **3**, 219 (1998).
- Proskurin S.G., He Y., Wang R.K. *Opt. Lett.*, submitted.
- Wang X., Milner T.E., Chen Z., Nelson S. *Appl. Opt.*, **36**, 144 (1997).
- Izatt J.A., Kulkarni M.D., Yazdanfar S., Barton J.K., Welch J. *Opt. Lett.*, **22**, 1439 (1997).
- Chen Z., Zhao Y., Srinivas S.M., Nelson J.S., Prakash N., Frosting R.D. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **5**, 1134 (1999).
- Zhao Y., Chen Z., Saxer C., Xiang S., de Boer J.F., Nelson J.S. *Opt. Lett.*, **25**, 114 (2000).
- Proskurin S.G., Sokolova I.A., Wang R.K. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 2907 (2003).
- Proskurin S.G., He Y., Wang R.K. *Phys. Med. Biol.*, **49**, 1265 (2004).
- Proskurin S.G., He Y., Wang R.K. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **5330**, 38 (2004).
- Proskurin S.G., Priezzhev A.V., Lapteva N.B. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **2082**, 78 (1993).
- Проскурин С.Г. *Доплеровская микроскопия знакопеременных нестационарных потоков в живых объектах*. Канд. дисс. (М., МГУ, 1993).
- Ахманов С.А., Никитин С.Ю. *Физическая оптика* (М.: изд-во МГУ, 1998, с. 454).
- Drexler W. *J. Biomed. Opt.*, **9**, 47 (2004).
- Drexler W., Morgner U., Kartner F.X., Pitris C., Boppart S.A., Li X.D., Ippen E.P., Fujimoto J.G. *Opt. Lett.*, **24**, 1221 (1999).
- Izatt J.A., Hee M.R., Owen G.M., Swanson E.A., Fujimoto J.G. *Opt. Lett.*, **19**, 590 (1994).
- Fujimoto J.G. *Private communication* (Cranfield University, Silsoe, UK, 2003).
- Pircher M., Gotzinger E., Leitgeb R., Fercher A.F., Hitzenberger C.K. *Opt. Exp.*, **11**, 2190 (2003).
- Schmitt J.M. *Phys. Med. Biol.*, **42**, 1427 (1997).
- Schmitt J.M., Xiang S.H., Yung K.M. *J. Biom. Opt.*, **4**, 95 (1999).
- Park B.H., Pierce M.D., Cense B., de Boer J.F. *Opt. Exp.*, **11**, 782 (2003).
- Bashkatov A.N., Genina E.A., Korovina I.V., Kochubey V.I., Sinichkin Yu.P., Tuchin V.V. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4224**, 300 (2000).
- Меглинский И.В., Башкатов А.Н., Генина Э.А., Чурмаков Д.Ю., Тучин В.В. *Квантовая электроника*, **32**, 875 (2002).
- Hee M.R., Izatt J.A., Jacobson J.M., Fujimoto J.G., Swanson E.A. *Opt. Lett.*, **18**, 950 (1993).