

# Спекл-корреляционный анализ микрокапиллярного кровотока ногтевого ложа

М.А.Виленский, Д.Н.Агафонов, Д.А.Зимняков, В.В.Тучин, Р.А.Здражевский

*Представлены результаты экспериментальных исследований возможности мониторинга микроциркуляции крови в ногтевом ложе пальца человека с применением спекл-корреляционного анализа на основе оценок контраста усредненных по времени динамических спеклов. Приводится анализ гемодинамики при нормальном кровообращении и в результате частичного подавления кровотока. Для визуализации структурных изменений в капиллярах, происходящих при подавлении кровообращения, были проведены микроскопические исследования. Обсуждены проблемы и перспективы спекл-корреляционного мониторинга микрогемодинамики ногтевого ложа в лабораторных и клинических условиях.*

**Ключевые слова:** спеклы, спекл-корреляционный мониторинг, микроциркуляция, капилляроскопия, ногтевое ложе.

## 1. Введение

При сердечно-сосудистых осложнениях, атеросклерозе, сахарном диабете, хронической венозной недостаточности и других заболеваниях происходят функциональные и морфологические изменения в микроциркуляторном русле. В современной медицине вопросы, связанные с исследованием механизмов микроциркуляции, являются одними из основных при изучении системы кровообращения в целом. Это объясняется тем, что процессы, происходящие между микрососудами и тканями в различных органах, направлены на доставку кислорода и других необходимых веществ к отдельным органам, а также на удаление отработанных в процессе их функционирования продуктов. Плодотворность изучения системы микроциркуляции была обеспечена гармоничным сочетанием традиционных и новых морфологических и функциональных методов анализа. Применяемые морфологами методы изучения микроциркуляторного русла на аутопсийном и биопсийном материалах имеют ряд недостатков, связанных с определением состояния интрамуральных сосудов преимущественно на поперечных и косых срезах, а также большими трудностями при исследовании одновременно сосудов гемо- и лимфоциркуляции. Морфологические исследования микроциркуляции, проводящиеся в большинстве случаев биопсийным методом, отражают состояние микроциркуляции только в конкретной точке и не могут отражать динамические процессы.

**М.А.Виленский, Д.Н.Агафонов.** Саратовский государственный университет, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; e-mail: vilenskyma@mail.ru

**Д.А.Зимняков, Р.А.Здражевский.** Саратовский государственный технический университет, Россия, 410054 Саратов, ул. Политехническая, 77; Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая, 24; e-mail: zimnykov@mail.ru, sweetnuts@inbox.ru

**В.В.Тучин.** Саратовский государственный университет, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая, 24; e-mail: tuchinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 17 марта 2011 г.

С развитием методов лазерной доплеровской флуометрии [1, 2], капилляроскопии [3, 4], интравивальной микроскопии [5], оптической когерентной томографии [6], магнитно-резонансной томографии [7], радиоизотопной ангиографии и др. появились возможности прижизненного динамического исследования состояния микроциркуляции. Некоторые из этих методов имеют ряд ограничений, таких как пространственное и временное разрешение, недостаточное количество информации о потоке частиц, неполнота получаемой информации при сканировании по глубине из-за возможностей инвазивности измерений и др. В настоящее время к наиболее эффективным диагностическим методам определения основных параметров микроциркуляции относятся методы динамического рассеяния света – лазерная доплеровская флуометрия (ЛДФ), спекл-визуализация, а также методы компьютерной биомикроскопии.

Физической основой методов динамического рассеяния света (ДРС) является доплеровская модуляция частоты рассеянного излучения при взаимодействии когерентного светового поля с движущимися рассеивающими центрами. При рассеянии когерентного излучения ансамблем движущихся частиц рассеянное световое поле представляет собой суперпозицию парциальных частотно-модулированных полей, рассеянных на отдельных частицах в зондируемом объеме. Общепринятым подходом к исследованию динамики рассеивателей в зондируемом объеме является спектральный или корреляционный анализ флуктуаций интенсивности рассеянного излучения в фиксированной точке наблюдения.

С помощью метода ЛДФ проводится, например, оценка состояния микроциркуляции крови у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также с поражениями системы микроциркуляции в диабетологии, кардиологии, гастроэнтерологии, дерматологии, стоматологии. В клинической практике успешно применяется прибор ЛАКК-01, действие которого основано на использовании ЛДФ [8]. Главным недостатком такого подхода является невозможность определять скорости движения клеток крови в капиллярах в физических единицах.

Одним из широко используемых для мониторинга состояния микроциркуляции микроскопических подходов с высокой разрешающей способностью является метод видеокапилляроскопии, который успешно применяется в клинических и дерматологических исследованиях [3, 4]. Данный метод позволяет проводить визуализацию в режиме реального времени (например, для капилляров, расположенных в дерме кожи), что является клинически важным при некоторых патологиях, таких как поражение кожи, пролежневая язва или диабет [9, 10]. Как правило, в клинической диагностике видеокапилляроскопия используется для определенных участков кожи (ногтевое ложе, пигментированные области), где капилляры расположены близко к поверхности. Для снижения эффекта многократного рассеяния и повышения эффективности часто применяют различные просветляющие агенты [11–14]. Данный метод предназначен для оценки различных морфологических и функциональных параметров капиллярного русла, например для измерения диаметра капилляров, плотности капиллярной сети и ее извитости. Однако для определенных типов пигментированной кожи, где меланин очень сильно поглощает свет в видимой области спектра, применение такого подхода затруднительно. В подобных случаях используют флуоресцентные маркеры, что делает метод в определенной степени инвазивным. Другой недостаток метода видеокапилляроскопии заключается в невозможности получения информации по глубине.

К приложениям данного метода можно отнести его интересную модификацию, названную авторами поляризационно-чувствительной капилляроскопией (ПЧК). Так, в работах [15, 16] для выявления патологий в микроциркуляторном русле при серповидной клеточной анемии исследования проводились с помощью поляризационно-чувствительного капилляроскопа. Причиной серповидной клеточной анемии является мутация гена бета гемоглобина, которая приводит к появлению аномального гемоглобина HbS. Изменение свойств цепи полимеризованного гемоглобина при такой мутации влечет за собой изменение свойств всей молекулы и формирование на поверхности гемоглобина «липкого» участка. При дезоксигенации гемоглобина участок «раскрывается» и связывает одну молекулу гемоглобина S с другими подобными. Результатом является полимеризация гемоглобиновых молекул и образование крупных белковых тяжелей, вызывающих деформацию эритроцита и гемолиз при прохождении капилляров. Для мониторинга таких изменений проводились измерения состояния поляризации при полимеризации гемоглобина у изолированных эритроцитов, а также измерения изменений скорости кровотока, вызванных серповидной формой клеток, затрудняющей свободный проход по капиллярам.

Совмещение методов ДРС и микроскопии позволяет получить высокоэффективный инструмент для определения параметров микроциркуляции. Подобные попытки предпринимаются с начала 70-х годов прошлого века [15, 17]. С помощью спекл-микроскопии проводится оценка изменений контраста спекл-картин для отдельных капилляров. Так, в работе [18] для выявления влияния токсичности препаратов на состояние микроциркуляции использовался спекл-микроскоп со сверхвысоким пространственным разрешением. В результате удалось не только оценить продолжительность токсического действия фотоинактивированных вакцин, но и природу их воздействия.

Для мониторинга гемодинамики крови в капиллярах ногтевого ложа в настоящей работе выбран спекл-контрастный метод, который относится к методам лазерной спекл-визуализации. Этот простой и высокоэффективный метод, применяемый в том числе для визуализации кровотока, был предложен в середине 90-х годов прошлого века и получил название LASCA (LAsEr Speckle Contrast Analysis) [19]. Он основан на близости значений статистических моментов пространственно-временных флуктуаций интенсивности эргодических и статистически однородных спекл-полей, оцениваемых путем усреднения во времени и пространстве [20–22]. В данном методе предполагается оценка контраста усредняемых по времени динамических спеклов в зависимости от времени усреднения спекл-модулированных изображений:  $V(T) = \delta I(T)/\langle I \rangle$ , где  $\langle I \rangle$  и  $\delta I(T)$  – соответственно среднее и среднеквадратичное значение флуктуаций яркости спекл-модулированного изображения при заданном времени усреднения  $T$ .

Для осуществления измерений в режиме реального времени необходимо проводить усреднение спекл-изображений за время от 5 до 30 мс. Скорость убывания контраста регистрируемых спеклов при увеличении времени усреднения зависит от среднего времени смещения подвижных рассеивающих центров в зондируемом объеме на расстояние, равное длине волны зондирующего излучения в среде, а также от среднего числа актов рассеяния при распространении излучения в зондируемом объеме. Анализ локальных оценок контраста спекл-модулированных изображений поверхности объекта при фиксированном времени экспозиции по зонам, покрывающим заданное число спеклов, позволяет визуализировать участки, в которых характеристики подвижности рассеивающих центров существенно отличаются от усредненных по зондируемой области значений. Максимальная чувствительность данного метода к вариациям подвижности динамических рассеивающих центров по зондируемой области достигается при выборе времени экспозиции, соответствующему максимальному по модулю значению производной  $V(T)/dT$ . Метод спекл-коррелометрии полного поля на основе анализа контраста усредненных по времени спекл-модулированных изображений успешно применялся в лабораторных и клинических условиях для исследований микроциркуляции крови в областях ожоговых поражений кожи [23], в коре головного мозга лабораторных животных при воздействии лекарственных препаратов [24], для исследований кинетики термической модификации хрящевых тканей при воздействии ИК лазерного излучения [25–27] и др. [28].

К числу возможных приложений метода LASCA относится, например, обследование состояния больных сахарным диабетом на основе мониторинга микроциркуляции крови в ногтевом ложе. Сахарный диабет – хроническое полиэтилогичное заболевание, характеризующееся глубокими нарушениями углеводного, жирового, белкового и минерального обменов, что ведет к нарушению микроциркуляции. Например, у детей при лабильном течении сахарного диабета отмечается характерный румянец (диабетический рубеоз) — результат расширения капилляров кожи [29]. Наиболее глубокие изменения при диабете происходят на уровне микроциркуляторного русла. Они характеризуются замедлением линейной скорости кровотока, агрегацией и стазом форменных элементов крови, повышением проницаемости сосудов. Микроциркуляторные нарушения носят генерализованный характер, имеют определенную стадийность и, как правило, за-

висят от формы диабета и тяжести вызванных им деструктивных изменений тканей. Мониторинг микрогемодинамики в капиллярах ногтевого ложа позволил бы выявить закономерности течения патологического процесса при диабете и контролировать адекватность проводимого лечения.

## 2. Методика проведения эксперимента

Спекл-коррелометрический мониторинг вариаций микрогемодинамики в ногтевом ложе проводился с помощью лабораторного образца спекл-коррелометрического капилляроскопа полного поля (рис.1). В качестве источника излучения применялся одномодовый гелий-неоновый лазер ГН-5П. Для расширения лазерного пучка использовался микрообъектив ЛОМО ( $20\times$ ,  $NA = 0.40$ ). Спекл-модулированные изображения поверхности анализируемого участка регистрировались монохромной КМОП-камерой Basler A602f (число пикселей в матрице  $656 \times 491$ , размер пикселя  $9.9 \times 9.9$  мкм; 8 бит/пиксель), оснащенной объективом ЛОМО с фокусным расстоянием  $f = 30$  мм. Управление камерой в процессе ее настройки и последующей регистрации видеоданных осуществлялось с помощью специализированной программы, разработанной в среде программирования LabView; видеоданные сохранялись на жесткий диск для последующего анализа в формате AVI без сжатия, что обеспечивало постоянство межкадрового интервала при последующем разбиении видеоданных на последовательности изображений динамических спеклов. Регистрация данных осуществлялась с кадровой частотой 40 Гц в режиме неполного кадра (subframe mode) с размерами «окна»  $1 \times 5$  пикселей и временем экспозиции кадра 20 мс. Параметры камеры (усиление, яркость) в зависимости от оптических характеристик анализируемой биоткани автоматически выбирались таким образом, чтобы обеспечить максимальный разброс значений яркости пикселей по анализируемому участку при отсутствии насыщения отдельных элементов изображения (максимальная яркость пикселей в пределах анализируемого участка не превышала 200 единиц). На рис.2 в качестве примера приведены полнокадровые изображения регистрируемых спекл-структур для ногтевого ложа человека в условиях кратковременного подавления гемодинамики и при нормальном кровообращении.

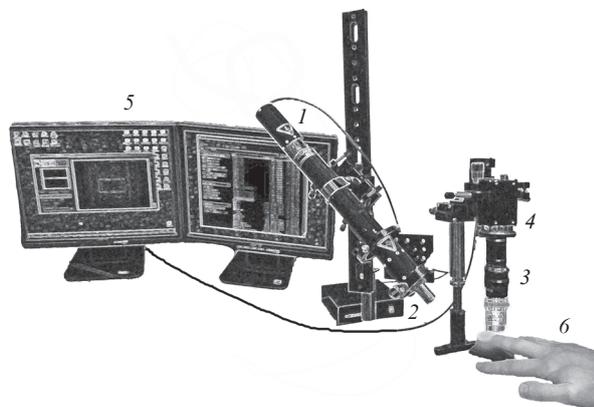


Рис.1. Экспериментальная установка: 1 – гелий-неоновый лазер ГН-5П; 2 – расширитель пучка; 3 – объектив камеры; 4 – КМОП-камера Basler A602f; 5 – компьютер; 6 – объект исследований.

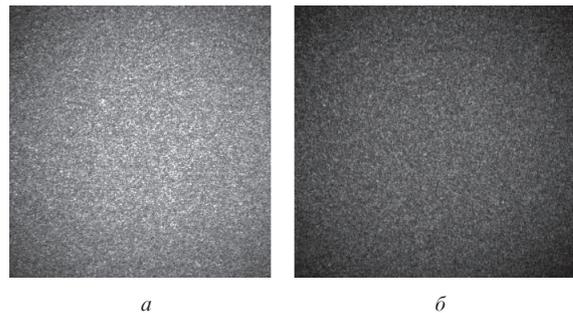


Рис.2. Полнокадровые изображения регистрируемых спекл-структур в условиях кратковременного подавления гемодинамики (а) и нормального кровообращения (б).

В ходе обработки спекл-модулированных изображений анализируемого участка поверхности внутренних органов вычислялись значения контраста  $V_k = \sigma_{I_k} / \bar{I}_k$ , где  $k$  – номер кадра в последовательности спекл-модулированных изображений,  $\bar{I}_k$  и  $\sigma_{I_k}$  – усредненное по кадру значение яркости и среднеквадратичное значение флуктуационной составляющей яркости пикселей:

$$\bar{I}_k = \frac{1}{MN} \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N I_k(m, n);$$

$$\sigma_{I_k} = \left[ \frac{1}{MN} \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \{I_k(m, n) - \bar{I}_k\}^2 \right]^{1/2}.$$

Здесь  $M$  и  $N$  – соответственно количество пикселей в строках и столбцах анализируемого фрагмента;  $I_k(m, n)$  – яркость  $m, n$ -го пикселя в  $k$ -м кадре. При использовании  $V_k$  в качестве диагностического параметра анализируются вариации контраста усредненных за время экспозиции спекл-модулированных изображений; для статистически однородных эргодических динамических спекл-структур контраст усредняемых по времени спеклов связан с нормированной временной корреляционной функцией флуктуаций интенсивности  $g_2(\tau)$  следующим образом [22, 30]:

$$V(T) = \left[ \frac{1}{T} \int_0^T g_2(\tau) d\tau \right]^{1/2}, \quad (1)$$

где  $\tau$  – время экспозиции;

$$g_2(\tau) = \langle [I(t + \tau) - \langle I \rangle][I(t) - \langle I \rangle] \rangle / \langle [I(t) - \langle I \rangle]^2 \rangle.$$

Как показано в ряде работ (см., например, [15, 24]), в случае детектирования лазерного излучения, обратно рассеянного поверхностными слоями биологических тканей с выраженной микрогемодинамикой, временная корреляционная функция флуктуаций интенсивности рассеянного света с приемлемой точностью допускает экспоненциальную аппроксимацию вида  $g_2(\tau) \approx \exp(-\tau/\tau_c)$ , где время корреляции флуктуаций интенсивности  $\tau_c$  определяется характерным временем смещения динамических рассеивателей (эритроцитов) на расстояние порядка длины волны зондирующего излучения  $\lambda$  и оптическими характеристиками зондируемой среды:  $\tau_c \approx K\lambda/\bar{v}$  (здесь  $K$  – коэффициент, зависящий от геометрии детектирования и оптических характеристик биоткани в анализируемой области,  $\bar{v}$  – средняя скорость движения эритроцитов по системе микрокапилляров).

При использовании спекл-коррелометрии полного поля на основе анализа контраста усредненных по времени спекл-модулированных изображений может быть установлена следующая взаимосвязь между вариациями контраста и средней скоростью эритроцитов в зондируемом объеме [20]:

$$\delta V(T) = - \left\{ \frac{1}{2V(T)} \frac{1}{T} \int_0^T \frac{\partial [g_2(\tau)]}{\partial \bar{v}} d\tau \right\} \delta \bar{v}. \quad (2)$$

Для модели динамического рассеяния зондирующего лазерного излучения с экспоненциально затухающей автокорреляционной функцией флуктуаций интенсивности  $g_2(\tau) = \exp(-\tau\bar{v}/K\lambda)$  данное выражение может быть преобразовано к виду:  $\delta V(T) = \{C(T)/[2K\lambda V(T)]\} \delta \bar{v}$ ; параметр  $C(T) = (1/T) \int_0^T \tau g_2(\tau) d\tau$  можно интерпретировать как оценку по конечному времени выборки данных  $T$  отношения первого момента корреляционной функции  $g_2(\tau)$  к времени выборки. Для принятой модели динамического рассеяния можно показать, что  $C(T) \rightarrow 0$  при  $T \ll \tau_c$  и  $T \gg \tau_c$ ; данный параметр достигает максимального значения при  $T \sim \tau_c$ , что определяет оптимальный режим регистрации спекл-модулированных изображений, при котором достигается максимальная чувствительность спекл-корреляционного метода полного поля.

Для участия в эксперименте были отобраны 5 добровольцев, не страдающих заболеваниями, связанными с сердечно-сосудистой системой. У каждого добровольца исследовался безымянный палец левой руки в случае нормального кровообращения кисти руки и в случае его частичной блокады. Блокада кровотока осуществлялась путем пережатия магистральных артерий с помощью эластичной манжеты тонометра Medica CS-105. Степень пережатия контролировалась встроенным манометром. Следует отметить, что во всех экспериментах степень пережатия была одинакова. Эксперименты проводились при постоянной температуре в помещении (23–25 °С).

Результатом блокады кровотока является снижение микроциркуляции. Сразу после прекращения блокады развивается реактивная постокклюзионная гиперемия, которая при нормальных условиях выражается в увеличении кровотока до уровня, превышающего исходный. Для контроля морфологических изменений капилляров при частичной блокаде кровотока проведены микроскопические исследования, основанные на визуализации капилляров с помощью компьютерного капилляроскопа, содержащего монохромную КМОП-камеру Basler A602f, а также микрообъектив ЛОМО (8<sup>x</sup>, NA = 0.20). Диаметр освещаемой области (0.5 мм) был фиксированный, время экспозиции видеокамеры составляло 25 мс.

Для уменьшения влияния рассеяния оптического излучения в клеточных структурах и биотканях при микроскопических измерениях использовался метод оптического просветления, который заключается в нанесении на ткань иммерсионного вещества – просветляющего агента, имеющего высокую осмолярность и более высокий показатель преломления, чем у внутритканевой жидкости. В его состав в равных долях входили 95%-ный глицерин, диметилсульфоксид (ДМСО) и вода. Мониторинг состояния микроциркуляции проводился через 4 мин после нанесения просветляющего агента.

На рис.3 приведены изображения участка капиллярного русла ногтевого ложа до и после введения просветляющего агента. Снимки сделаны с промежутком в 4 мин.

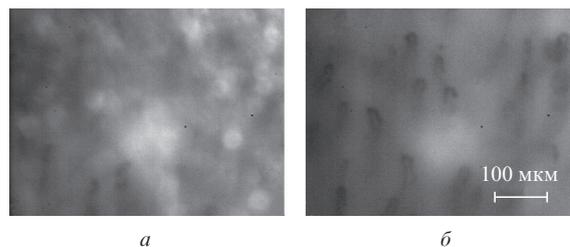


Рис.3. Изображения участка капиллярного русла ногтевого ложа до (а) и после (б) введения просветляющего агента.

Такой промежуток времени был выбран исходя из данных, полученных другими исследователями.\*

Толщина рогового слоя эпидермиса на исследуемом в нашей работе участке ногтевого ложа добровольца составляла  $0.19 \pm 0.12$  мм. ДМСО использовался для увеличения трансдермального переноса действующих веществ (раствор глицерина), поскольку, как биполярный апротонный растворитель, он является эффективным проводником разнообразных молекул через роговой слой кожи.

### 3. Спекл-корреляционный анализ капиллярного кровотока ногтевого ложа

По данным микроскопических измерений диаметр видимого капилляра до блокады кровотока составлял 7.5 мкм, а после – 11 мкм, что свидетельствовало о частичном снижении уровня микроциркуляции в ткани. Аналогичные выводы можно сделать из рис.4, на котором представлена временная зависимость контраста усредненных динамических спекл-полей (усреднение проводилось по пяти независимым измерениям контраста микроциркуляции для пяти добровольцев).

Данные по контрасту получены для трех установившихся физиологических режимов. В течение первых 10 с во

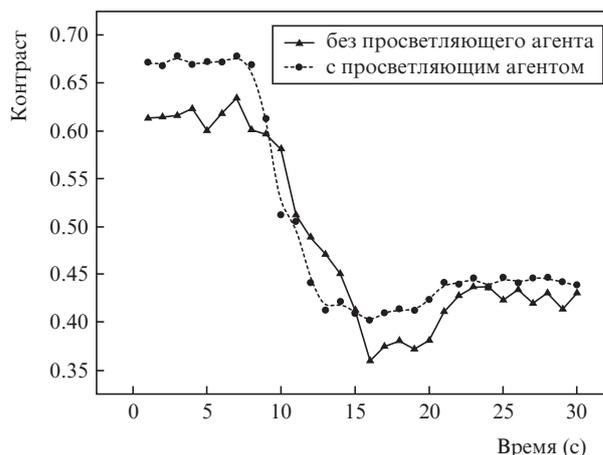


Рис.4. Временная зависимость контраста усредненных динамических спекл-полей.

\* В работах [16, 31] рассматривались спектры коэффициента диффузного отражения кожи крысы *in vivo*, снятые в различные моменты времени после подкожной инъекции раствора глицерина. В первые 3.5–4 мин авторы наблюдали снижение коэффициента диффузного отражения участка кожи (бедро, средняя толщина кожи на данном участке составляла  $0.57 \pm 0.16$  мм) в среднем на 16% без изменения формы спектра. В течение последующих 5–6 мин наблюдалось повышение коэффициента диффузного отражения приблизительно на 20% также без изменения формы спектров. В дальнейшем вплоть до окончания измерений уровень сигнала сохранялся.

время блокады кровотока (1-й физиологический режим) контраст соответствовал уровню 0.6, затем с 11 по 20 с наблюдалась постокклюзионная гиперемия (2-й физиологический режим) и снижение контраста до 0.38, далее последующее восстановление микроциркуляции (3-й физиологический режим) до начального уровня с незначительным снижением контраста до уровня 0.42. Следует отметить, что использование просветляющего агента не повлияло на отношение полученных значений контраста спекл-изображений до и после блокады кровотока, но исключило влияние многократного рассеяния (увеличение контраста при нулевых скоростях рассеивателей). Применение просветляющего агента также позволило провести микроскопические измерения с более высокой точностью и чувствительностью.

#### 4. Заключение

Продемонстрирована эффективность мониторинга микрогемодинамики капилляров ногтевого ложа методом спекл-коррелометрии полного поля с целью выявления возможности применения данного метода в лабораторных и клинических условиях. Контраст усредненных по времени динамических спеклов, используемый в качестве диагностического параметра, характеризуется достаточно высокой чувствительностью к изменениям микроциркуляции крови под воздействие внешних факторов. Одним из возможных перспективных направлений применения данного метода в клинической практике является мониторинг микрогемодинамики при диабете и других заболеваниях, влияющих на микроциркуляцию, с целью диагностики и контроля осуществляемой терапии.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №09-02-01048-а и 224014, PHOTONICS4LIFE-FP7-ICT-2007-2, проектов Министерства образования и науки РФ №1.4.09, 2.1.1/4989 и 2.2.1.1/2950, а также госконтрактов РФ №02.740.11.0484, 02.740.11.0770 и 02.740.11.0879.

- Leahy M.J., de Mul F.F., Nilsson G.E., Maniewski R. *Technol. Health Care*, **7**, 143 (1999).
- Yaoeda K., Shirakashi M., Funaki S., Nakatsue T., Abe H. *Am. J. Ophthalmol.*, **129**, 734 (2000).
- Hanazawa S., Prewitt R.L., Terzis J.K. *J. Reconstr. Microsurg.*, **10**, 21 (1994).
- Dixon J.B., Zawieja D.C., Gashev A.A., Coté G.L. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 064016 (2005).
- Lipowsky H.H., Sheikh N.U., Katz D.M. *J. Clin. Invest.*, **80**, 117 (1987).
- Chen Z.P., Milner T.E., Dave D., Nelson J.S. *Opt. Lett.*, **22**, 64, (1997).
- Schvartzman P.R., White R.D. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Ed. by E.J.Topol (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
- Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. *Функциональная диагностика*, **2**, 18 (2010).
- Ryan T.J., in *The Physiology and Pathophysiology of the Skin*. Ed. by A.Jarrett (London: Academic Press, 1973, vol. 1, p. 653).
- Fagrell B., Fronek A., Intaglietta M.A. *Am. J. Physiol.*, **233**, 318 (1977).
- Galanzha E.I., Tuchin V.V., Solovieva A.V., Stepanova T.V., Luo Q., Cheng H. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**, 1739 (2003).
- Bashkatov A.N., Korolevich A.N., Tuchin V.V., Sinichkin Y.P., Genina E.A., Stolnitz M.M., Dubina N.S., Vecherinski S.I., Belsley M.S. *Asian J. Phys.*, **15** (1), 1 (2006).
- Dolezalova P., Young S.P., Bacon P.A., Southwood T.R. *Ann. Rheum. Dis.*, **62**, 444 (2003).
- Ohtsuka T., Tamura T., Yamakage A., Yamazaki S. *Br. J. Dermatol.*, **139**, 622 (1998).
- Riva C.E., Ross B., Benedek G.B. *Invest. Ophthalmol.*, **11**, 936 (1972).
- Morgan S.P., Stockford I.M. *Advanced Optical Cytometry: Methods and Disease Diagnoses* (Weinheim: Wiley, 2011, p. 433–462).
- Mishina H., Asakura T., Nagai S. *Opt. Commun.*, **11**, 99 (1974).
- Ulyanov S.S. *Physiol. Meas.*, **22**, 681 (2001).
- Тучин В.В. *Лазерная и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях* (М.: Физматлит, 2010, с. 155–156).
- Briers J.D., Webster S. *J. Biomed. Opt.*, **1**, 174 (1996).
- Briers J.D., Richards G.J., He X.W. *J. Biomed. Opt.*, **4** (1), 164 (1999).
- Тучин В.В. *Оптическая биомедицинская диагностика* (М.: Физматлит, 2007, с. 284–321).
- Briers J.D. *Physiol. Meas.*, **22**, 35 (2001).
- Dunn A.K. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **21**, 195 (2001).
- Zimnyakov D.A. *Appl. Opt.*, **41** (28), 5984 (2002).
- Zimnyakov D.A. *Appl. Opt.*, **45** (18), 4480 (2006).
- Зимняков Д.А., *Журн. физ. химии*, **81** (4), 725 (2007).
- Применение лазерной доплеровской флоуметрии в эндоскопии и эндохирургии при неотложных заболеваниях органов брюшной полости*. Под ред. В.М.Тимербулатова (М.: МЕДпресс-информ, 2006, с. 17–20).
- Ефимов А.С. *Клиническая диабетология* (Киев: Здоровье, 1998, с. 85–94).
- Le T.M., Paul J.S., Al-Nashash H., Tan A., Luft A.R., Sheu F.S., Ong S.H. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **26** (6), 833 (2007).
- Генина Э.А., Башкатов А.Н., Синичкин Ю.П., Тучин В.В. *Оптика и спектроскопия*, **109** (2), 256 (2010).