

Исследование влияния гемодилюции на оптические свойства крови методом оптической когерентной томографии*

Б.Лю, И.Лю, Х.Вей, С.Ян, Г.Ву, Ч.Го, Х.Ян, Ю.Хэ, Ш.Се

Исследовано влияние разведения крови изотоническими растворами – гипертоническим (7.5%) и физиологическим (0.9%) – на ее оптические свойства в процессе коагуляции in vitro с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ). Глубина проникновения излучения и коэффициент ослабления крови определялись из зависимостей коэффициента отражения от глубины. Контрольной группой служила цельная донорская кровь. При объемном замещении крови на 2%, 11% и 20% физраствором среднее время коагуляции было равно 420 ± 16 , 418 ± 16 и 358 ± 14 с соответственно, при замещении 2%, 11% и 20% объема крови гипертоническим раствором оно составило 422 ± 17 , 1160 ± 45 и 1730 ± 69 с соответственно. Для цельной крови среднее время коагуляции было равно 425 ± 19 с. Показано, что разбавление крови физраствором оказывает прокоагулянтное действие при замещении 20% ее объема, а гипертонический раствор обладает антикоагулянтным эффектом при замещении не менее 11% объема крови. Сделан вывод о том, что ОКТ является перспективным методом количественного описания и мониторинга перехода жидкости в гелеобразное состояние в процессе коагуляции крови, разбавленной физраствором и гипертоническим раствором.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, кровь, коагуляция, гемодилюция, оптические свойства.

1. Введение

Коагуляция крови – механизм защиты организма-хозяина, помогающий поддерживать целостность замкнутой системы кровообращения у млекопитающих при нарушении целостности вены или артерии [1]. Как известно, кровотечение прекращается после заполнения раны сгустками крови. Это означает, что свертывание крови останавливает кровотечение. При нарушении свертывания крови возможно продолжительное кровотечение даже в случае незначительных повреждений [2]. По статистике травмы занимают четвертое место среди причин смертности в США во всех возрастных группах, и многие, если не все, смерти гражданских лиц от травм связаны с геморрагическим шоком [3, 4]. И хотя хорошая свертываемость крови важна для сохранения жизни, ее сгустки могут препятствовать кровотоку в сосудах. Образование тромбов обусловлено большинством сердечных приступов и инсультов, а также других патологических состояний, включая, например, коронарный тромбоз, тромбоз периферических вен и легочную эмболию. Это может в конечном

счете привести к смерти, если не взять состояние больного под контроль [5]. Эффективная техника исследования механизма и хода процесса коагуляции была бы весьма полезна при клинической диагностике.

Ранее для исследования коагуляции крови применялись различные методы, например тромбоэластография [6], ультразвуковое исследование [5], транзистентная эластография [7], исследование с помощью кварцевого химического анализатора (Quartz Chemical Analyzer) [8], оптическая когерентная томография (ОКТ) [9] и ряд других. Hanke и др. исследовали нарушение коагуляции цельной крови и функции тромбоцитов, используя смесь гипертонического раствора с гидроксипропилкрахмалом при вращательной тромбоэластометрии [6]. Gennisson и др. изучали метод транзистентной эластографии с помощью датчика модуля сдвига для оценки скорости сдвиговой волны V_s и коэффициента ее ослабления α_s в цельной крови свиньи при образовании сгустка in vitro [7]. Методы измерения вязкости и упругости, упомянутые выше, имеют недостатки, т. к. результат измерения зависит от количества и вязкости фибрина и силы магнитного элемента [9]. Методы, основанные на измерении мутности, лишены недостатков, присущих методам измерения вязкости, поскольку в них измеряется интенсивность прошедшего или рассеянного света [9]. ОКТ является совершенной технологией структурной визуализации с высоким пространственным разрешением, с помощью которой измеряется интенсивность диффузно отраженного назад излучения ближнего ИК диапазона. С использованием этого метода можно неинвазивно получать послойные изображения внутренних структур биологических тканей [10]. Показано также, что ОКТ имеет большие потенциальные возможности для получения статического и динамического изображений различных видов тканей и крови. Главным достоинством ОКТ является исследование свойств крови с высокими разрешением и чувствительностью. В работе

* Перевод с англ. В.Л.Дербова.

B.Liu, Y.Liu, H.Wei, X.Yang, Z.Guo. MOE Key Laboratory of Laser Life Science & Institute of Laser Life Science, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou 510631, Guangdong Province, China; e-mail: weihj@scnu.edu.cn

G. Wu. Department of Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

H.Yang, S.Xie. Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine of Ministry of Education of China, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, Fujian, China

Y. He. Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, Guangdong, China

Поступила в редакцию 22 июля 2016 г., после доработки – 30 сентября 2016 г.

[11] свойства крови были подробно изучены с помощью как обычной, так и доплеровской ОКТ (ДОКТ), что стало возможным благодаря их высокому разрешению, измерениям в реальном времени и неинвазивности. В частности исследования, проведенные в [12–14], показали возможность описания процесса коагуляции крови при помощи ОКТ.

Известно, что при травмах и геморрагическом шоке для восстановления объема крови, сердечного выброса и потока микроциркуляции используются жидкости, в первую очередь раствор Рингера и «Гекстенд», которые применяются в травматологических пунктах и в армии США при догоспитальной реанимации [15–21]. С логической точки зрения увеличение степени разведения крови (гемодилуции) должно уменьшать способность крови к свертыванию [22]. Как показано в [23], 7.5%-ный гипертонический раствор оказывает антикоагулянтное действие при замене 7.5% объема крови или более. Напротив, разведение крови до 20% физраствором либо кровезаместителем повышает ее способность к коагуляции [24]. Исследования влияния разведения крови *in vitro* различными растворами на коагуляцию начались уже давно. Действие дигиталиса на коагуляцию G.C.Sutton изучал еще в 1950 г. [25]. R.G.Strauss и др. исследовали влияние гидроксипропилкрахмала на фибриноген, образование фибринового сгустка и фибринолиз [26]. В работе [27] G.A.Egli и др. сравнивали влияние постепенного разведения крови *in vitro* гидроксипропилкрахмалом, желатином и альбумином с гемодилуцией посредством 0.9%-ного физраствора. Charles E.Wade и др. анализировали эффективность гипертонического (7.5%) раствора и 6%-ного декстрана-70 при травмах [3]. T.Luostarinen и др. сравнили влияние гипертонического раствора и маннитола на коагуляцию цельной крови *in vitro* [28].

Цель настоящего исследования – изучить с помощью ОКТ влияние гипертонического раствора (7.5%) и физраствора (0.9%) на процесс коагуляции и продемонстрировать способность этого метода количественно определять глубину проникновения света $D_{1/e}$ и коэффициент ослабления разбавленной крови α_s в эксперименте *in vitro*.

2. Материалы и методы

2.1. Экспериментальная установка

В настоящей работе для измерений использовалась спектральная ОКТ-система (СОКТ) (Shenzhen MOPIM Imaging Technique Co., Ltd., Китай) [29], схема которой приведена в работе [30]. В качестве источника света использовался низкокогерентный широкополосный суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 830 ± 40 нм. Выходная мощность его излучения составляла 5 мВт. Продольное и поперечное разрешение ОКТ-системы в свободном пространстве составляло примерно 15 и 25 мкм соответственно и определялось, в основном, фокальным объемом зондирующего пучка. Отношение сигнал/шум у данной системы составляло 120 дБ, размеры области сканирования были равны 3 мм в латеральном направлении и 1.8 мм в глубину. За счет сканирования падающего пучка по поверхности образца в латеральном направлении и сканирования по глубине (А-сканирование) с помощью интерферометра получалось двумерное изображение. Время накопления данных для одного изображения равно 180 мс, что соответствует частоте А-ска-

нирования 2000 Гц. Управление ОКТ-системой осуществлялось персональным компьютером. Математическое обеспечение для получения изображений написано в среде Lab View 7.2-D. Двумерные ОКТ-изображения, полученные в ходе эксперимента, сохранялись в памяти персонального компьютера для дальнейшей обработки.

2.2. Материалы

Протокол эксперимента был одобрен Аффiliated госпиталем Университета Сунь Ятсена. Эксперимент проводился на 12 здоровых добровольцах (6 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 23 до 30 лет. До начала эксперимента от каждого добровольца было получено письменное информированное согласие.

Забор крови производился натощак в 9 часов утра у одного добровольца в день. Кровь бралась из вены с внутренней стороны локтевого сустава иглой-бабочкой размера G25. Примерно 2 мл собирали в вакуумную пробирку, не содержащую антикоагулянтов. Приготовленные гипертонический раствор (7.5%) и физраствор (0.9%) добавлялись в образцы цельной крови. Процентное замещение объема крови физраствором или гипертоническим раствором было следующим:

- 1) 0.04 мл физраствора (2% объема крови) на 1.96 мл цельной крови;
- 2) 0.04 мл гипертонического раствора (2% объема крови) на 1.96 мл цельной крови;
- 3) 0.22 мл физраствора (11% объема крови) на 1.78 мл цельной крови;
- 4) 0.22 мл гипертонического раствора (11% объема крови) на 1.78 мл цельной крови;
- 5) 0.4 мл физраствора (20% объема крови) на 1.6 мл цельной крови;
- 6) 0.4 мл гипертонического раствора (20% объема крови) на 1.6 мл цельной крови.

Каждый свежеприготовленный образец крови без дополнительной обработки повергался ОКТ-мониторингу в течение 1 ч для получения серии одномерных распределений оптической интенсивности по глубине. Таким образом, в каждом случае процесс коагуляции происходил спонтанно. Образцы цельной крови служили группой контроля.

2.3. ОКТ-измерения

Для размещения образца крови использовался круглый стеклянный сосуд высотой около 10 мм и диаметром 20 мм. Контейнер с образцом устанавливался на подставке примерно перпендикулярно зондирующему пучку. Каждый свежеприготовленный образец крови (2 мл) равномерно распределялся по дну контейнера с помощью пипетки. Двумерное функциональное ОКТ-изображение измерялось сразу же, а затем через каждые 30 с в течение 60 мин с момента приготовления образца. В течение эксперимента поддерживалась комнатная температура (22 °C). Двумерные ОКТ-изображения сохранялись в компьютере для последующей обработки.

2.4. Методы обработки ОКТ-изображений

Одномерный усредненный профиль оптической интенсивности, описывающий распределение отраженного света по глубине, получался латеральным усреднением

двумерного изображения [31]. Глубина проникновения $D_{1/e}$ получалась из экспоненциальной аппроксимации кривой, полученной путем усреднения и нормировки экспериментальных данных [14, 32, 33].

Клиническая ценность ОКТ обусловлена высокой скоростью получения изображений, необходимой для *in vivo* визуализации в реальном времени, высоким пространственным разрешением, позволяющим выявлять мелко-масштабные структуры ткани, и контрастностью, достаточной для различения этих структур [34]. Контрастность ОКТ-изображений возникает благодаря различию в отражающих способностях разных тканей, что связано с различием значений показателя преломления n . К сожалению, контраст ОКТ-изображения ограничен, т.к. у большинства тканей $n = 1.3 - 1.4$ [34]. Измерение коэффициента ослабления может дать дополнительную информацию и повысить клинический потенциал ОКТ для количественного различения типов тканей [34].

Оптические свойства ткани можно определить с помощью ОКТ при наличии модели, параметры которой подгоняются к наблюдаемому ОКТ-сигналу. Для его описания часто используются две модели – однократного и многократного рассеяния [35–41]. Предыдущие исследования показали, что при соответствующей коррекции конфокальных свойств предметного пучка обе модели могут использоваться для оценки коэффициентов рассеяния слабоссеивающих сред. Однако для сильнооссеивающих сред многократное рассеяние должно быть учтено, и модель многократного рассеяния может обеспечить более высокую точность [37]. В настоящей работе цельная кровь представляет собой среду, сильно рассеивающую и поглощающую в видимом и ближнем ИК диапазонах [42]. Коэффициент оптического ослабления крови можно количественно определить по зависимости интенсивности детектируемого света от глубины его проникновения. Интенсивность отраженного света зависит от оптических свойств крови, т.е. от коэффициента поглощения μ_a и коэффициента рассеяния μ_s или от полного коэффициента ослабления μ_t : $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ [43]. Эти физические свойства играют принципиально важную роль в оценке особенностей, являющихся уникальными для биологической ткани [30, 39, 44, 45]. В настоящей работе измеряемый сигнал определялся как [39, 40, 45]

$$[\langle i^2(z) \rangle]^{1/2} \approx \langle i^2 \rangle_0^{1/2} [\exp(-2\mu_t z)]^{1/2}, \quad (1)$$

где $\langle i^2(z) \rangle$ – средний квадрат тока гетеродинного сигнала, измеряемого ОКТ-системой при глубине зондирования z ; $\langle i^2 \rangle_0$ – его значение в отсутствие ослабления. При ОКТ измеряется оптическое рассеяние назад, или отражательная способность $R(z) \propto [\langle i^2(z) \rangle]^{1/2}$ крови как функция продольного расстояния или глубины зондирования z . Отсюда следует, что отраженная мощность в приближении однократного рассеяния пропорциональна экспоненте $-\mu_t z$:

$$R(z) \propto [\langle i^2(z) \rangle]^{1/2} = I_0 a(z) \exp(-\mu_t z), \quad (2)$$

где I_0 – интенсивность света, падающего на образец крови; $a(z)$ – отражательная способность крови на глубине z . Таким образом, ОКТ-измерение отражательной способности для глубин z_1 и z_2 дает возможность приближенно оценить коэффициент ослабления и его поведение во вре-

мени. Коэффициент μ_t можно получить теоретически по измерениям отражательной способности на двух различных глубинах, z_1 и z_2 [39, 40, 45]:

$$\mu_t = \frac{1}{\Delta z} \ln \left[\frac{R(z_1)}{R(z_2)} \right], \quad (3)$$

где $\Delta z = |z_1 - z_2|$. Поскольку при измерениях неизбежны шумы, окончательный результат следует получать подгонкой по методу наименьших квадратов, чтобы повысить точность определения μ_t . Усредненный профиль интенсивности как функции глубины получался усреднением двумерного изображения по латеральному направлению в круге диаметром ~ 1 мм, что было достаточно для подавления спекл-шума. Экспоненциальная кривая наилучшего приближения применялась к профилям интенсивности каждой группы, поскольку шум при измерениях неизбежен.

2.5. Статистический анализ

Все данные для всех образцов были представлены в виде «среднее значение \pm стандартное отклонение» и анализировались с помощью t-теста Стьюдента. Статистический анализ проводился с использованием статистического программного пакета SPSS 10.0 для Windows. Условие $p < 0.05$ означало статистически значимое различие.

3. Результаты и их обсуждение

ОКТ основана на низкокогерентной интерферометрии и позволяет получать послойное томографическое изображение микроstructures биологических тканей по измерению величины обратнорассеянного света [46]. Главным достоинством этого метода является возможность исследовать мутные и сильнооссеивающие среды, такие как биологические ткани и цельная кровь. Цельная кровь – среда, сильнооссеивающая и поглощающая в видимом и ближнем ИК диапазонах. Эритроциты (красные кровяные тельца (ККТ)) являются основными рассеивающими элементами крови. Рассеивающие свойства эритроцитов определяются их формой, размерами, объемом и массой. Оптические свойства зависят также от концентрации гемоглобина (Hb) в эритроците. Рассеивающие свойства крови главным образом зависят от гематокрита, который представляет собой объемную долю ККТ [47]. Другими эффектами, влияющими на рассеивающие свойства крови, являются седиментация и агрегация ККТ, а также коагуляция и деформация клеток [48].

Как видно из одномерного профиля усредненной оптической интенсивности, представляющего собой распределение интенсивности отраженного света по глубине, движение границы между плазмой крови и слоем ККТ, определяющее скорость седиментации крови [12], отсутствует. Нормальная седиментация крови могла бы создать проблему для точных измерений коагуляции. Благодаря слабой седиментации в течение коагуляции нам удалось точно рассчитать $D_{1/e}$ и μ_t образцов крови по ОКТ-зависимостям отражательной способности от глубины с помощью описанных выше методов [4].

На рис.1 иллюстрируются изменения среднего значения $D_{1/e}$ как функции времени для цельной крови, а также для крови, разбавленной физраствором и гипертониче-

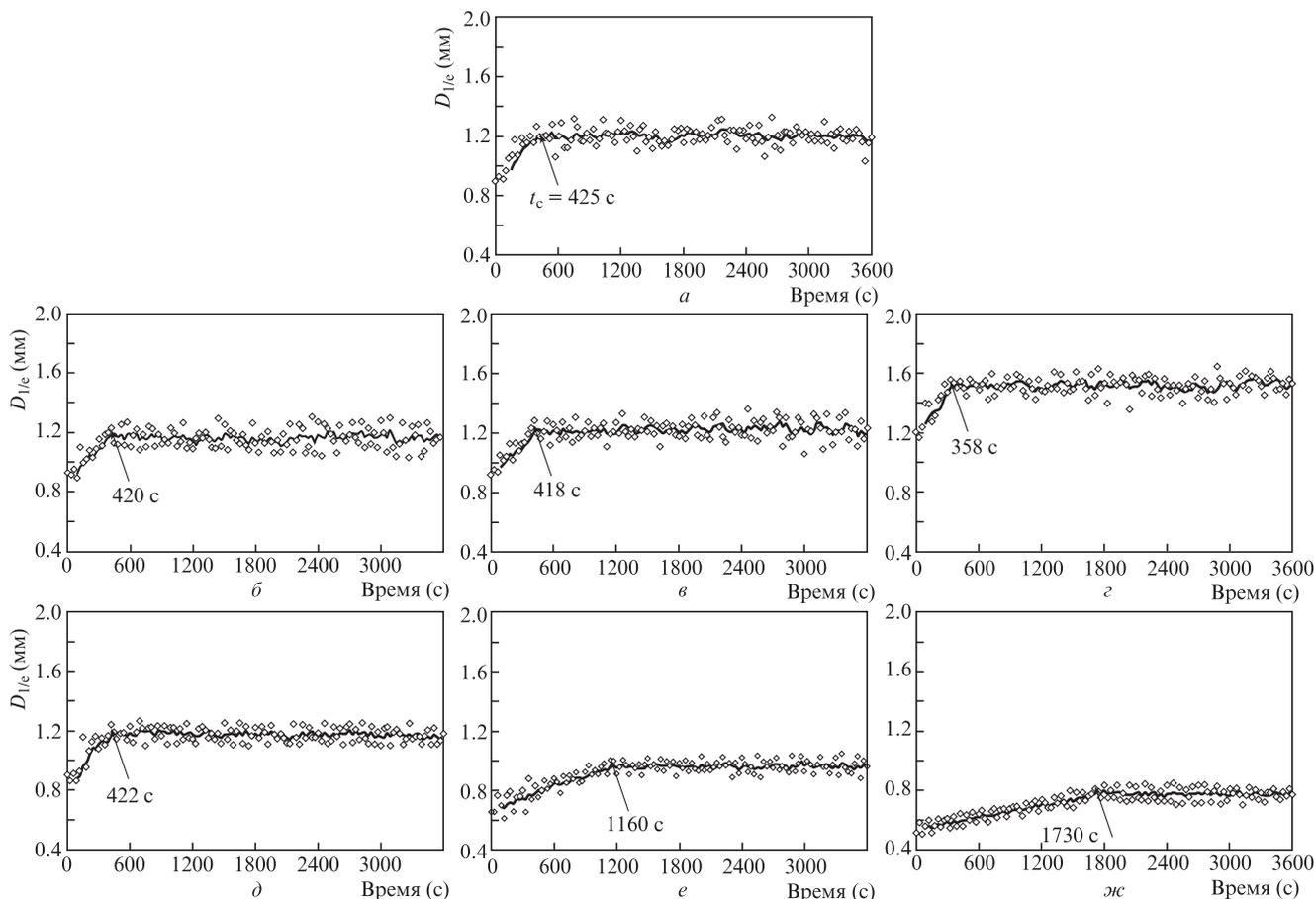


Рис.1. Эволюция средней глубины проникновения света $D_{1/e}$ в течение 60 мин для нормальной цельной крови (а), цельной крови с замещением ее объема 2% (б), 11% (в) и 20% (з) физраствором и с замещением 2% (д), 11% (е) и 20% (ж) ее объема гипертоническим раствором.

ским раствором. Во время коагуляции фибриноген в плазме преобразуется в высокомолекулярный фибрин, что приводит к увеличению показателя преломления плазмы и уменьшению разности показателей преломления эритроцитов и плазмы крови.

Это приводит к уменьшению рассеяния света кровью и, как следствие, к увеличению глубины $D_{1/e}$ и к уменьшению коэффициента ослабления. Изменение $D_{1/e}$ со временем в каждой группе представлено кривой, имеющей два участка. На первом для всех групп происходит быстрый рост глубины проникновения, а на втором – очень медленный рост. Временные зависимости $D_{1/e}$ можно связать с изменениями среды при переходе из жидкого состояния в твердое или в гелеобразное [49]. Среда, находящаяся в начальный момент в жидком состоянии, на первом участке переходит в гелеобразное состояние по мере превращения фибриногена в фибрин [14].

На этом участке $D_{1/e}$ растет быстро. Второй участок соответствует твердому или гелеобразному состоянию среды. Для лучшей характеристики изменений свойств крови во время коагуляции вводится время коагуляции t_c . Этот отрезок времени, в течение которого зависимость $D_{1/e}$ от времени достигает насыщения. Согласно рис.1, средние времена коагуляции t_c при замене 2%, 11% и 20% объема крови физраствором составляют 420 ± 16 , 418 ± 16 и 358 ± 14 с соответственно; при замене 2%, 11% и 20% ее объема гипертоническим раствором t_c равно 422 ± 17 , 1160 ± 45 и 1730 ± 69 с соответственно (показано стрелками на рис.1). Для нормальной цельной крови $t_c = 425 \pm 19$ с.

На рис.2 представлены зависимости средних коэффициентов ослабления от времени для нормальной цельной крови и цельной крови, разбавленной физраствором, а также гипертоническим раствором. Видно, что коэффициенты ослабления медленно убывают в течение 60 мин примерно на 2.6%, 2.3% и 1.4% для образцов крови с замещением 2%, 11% и 20% ее объема физраствором соответственно. При замещении 2%, 11% и 20% объема крови гипертоническим раствором коэффициенты ослабления уменьшаются на 2.7%, 3.8% и 6.1% соответственно. В контрольной группе среднее уменьшение коэффициента ослабления составило 2.5%.

При замещении до 11% объема крови физраствором или до 2% ее объема гипертоническим раствором заметных изменений величины $D_{1/e}$ и коэффициента ослабления по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. При замещении не менее 11% объема крови гипертоническим раствором либо 20% и более ее объема физраствором глубина $D_{1/e}$ и коэффициент ослабления заметно отличались от аналогичных параметров контрольной группы.

4. Заключение

Хотя интуитивно представляется, что гемодилуция должна усиливать тенденцию к кровотечению ввиду изменения факторов коагуляции, в действительности резервные возможности коагуляционной системы при нормальных условиях столь сильны, что разведение крови проходит без последствий, если используемые для этого

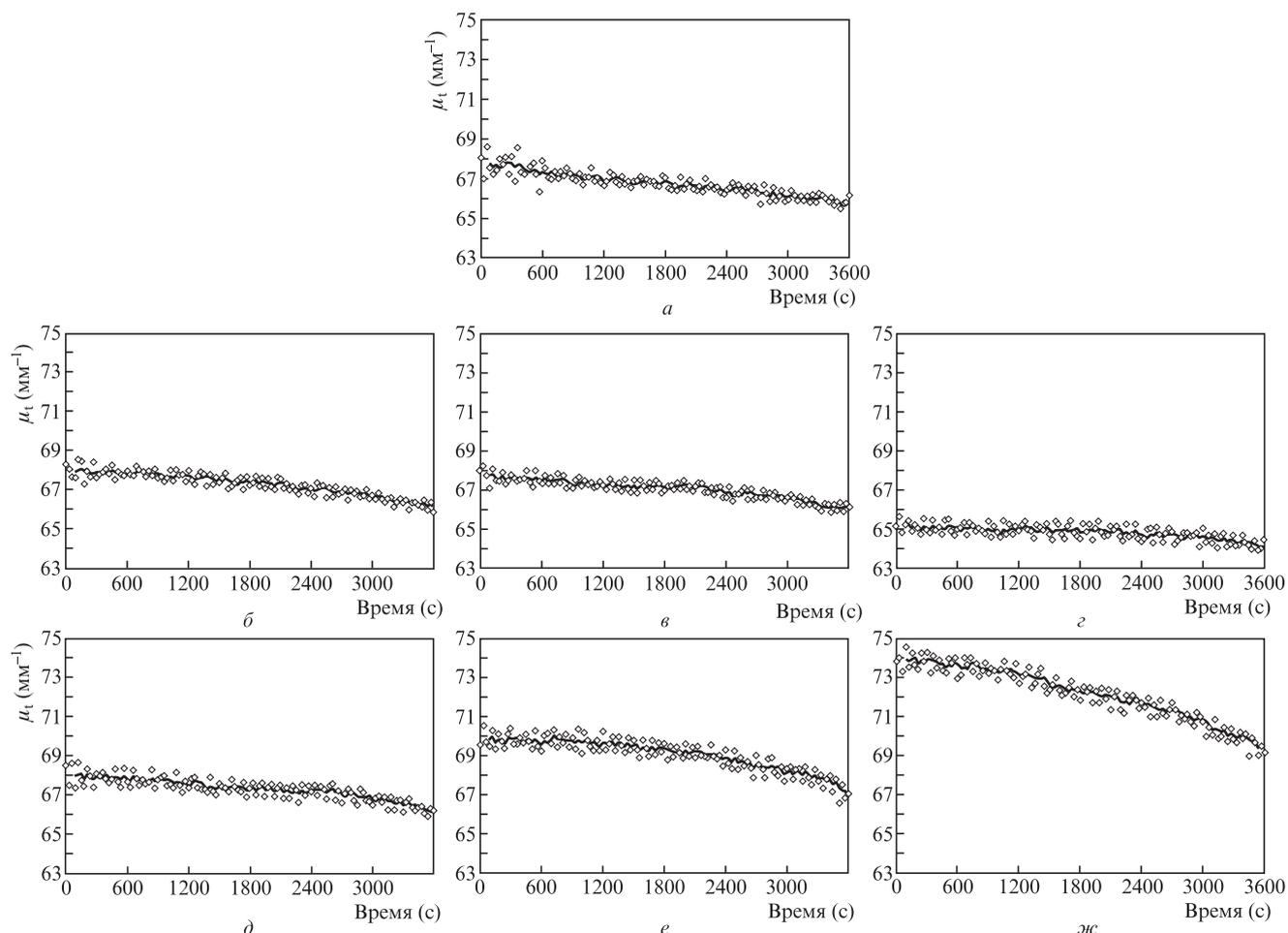


Рис.2. Эволюция среднего коэффициента ослабления μ_t в течение 60 мин для нормальной цельной крови (а), цельной крови с замещением ее объема 2% (б), 11% (в) и 20% (г) физраствором и с замещением ее объема 2% (д), 11% (е) и 20% (ж) гипертоническим раствором.

объемы не слишком велики [24]. Разбавление разными растворами может оказывать различное действие на процесс коагуляции.

В настоящей работе измерения $D_{1/e}$ и μ_t позволили описать динамику процесса коагуляции крови. Величина t_c дает возможность описать две последовательные стадии этого процесса. При замещении 20% объема крови изотоническим физраствором время t_c заметно меньше, чем в контрольной группе. Напротив, t_c значительно больше, чем в контрольной группе, когда не менее 11% объема крови замещается гипертоническим раствором. Эти результаты отражают существование эффекта, способствующего коагуляции при замещении до 20% объема крови физраствором. Замещение не менее 11% объема гипертоническим раствором оказывает действие, препятствующее коагуляции.

Приведенные результаты согласуются с предыдущими исследованиями [23, 24]. Мы приходим к заключению о том, что ОКТ является потенциальной методикой количественного описания и мониторинга перехода крови из жидкого состояния в гелеобразное при ее разведении гипертоническим и физиологическим растворами в процессе коагуляции. Наше исследование может быть полезным в клинической терапии, например для предотвращения быстрой потери крови при несчастных случаях. Однако лечение геморрагии изотоническими жидкостями, такими как физраствор, часто не дает желаемого результата из-за требуемых больших объемов, малого времени транс-

портировки, в течение которого назначаются эти жидкости, а также малости диаметра катетеров для периферических вен [3]. Улучшить положение пациента может использование гипертонического (7.5%) раствора. Наши будущие исследования при помощи ОКТ планируется сосредоточить на влиянии этого раствора в сочетании с различными другими агентами на коагуляцию крови.

Работа выполнена при поддержке Национального фонда естественных наук Китая (гранты № 60778047, 61335011, 61275187 и 81071790), Специализированного научного фонда поддержки докторских программ высшего образования Китая (гранты № 20114407110001 и 200805740003), Научно-технологического инновационного проекта Департамента образования провинции Гуандун, Фонд естественных наук провинции Гуандун, Китай (гранты № 06025080 и 9251063101000009), Программы технических изобретений провинции Гуандун (2013KJCX-0052), Научно-технологического проекта провинции Гуандун (2012A080203008) и Ведущей лаборатории оптоэлектронной науки и технологии для медицины (Нормальный университет Фуцзянь), Министерство образования Китая (грант № YJG1202).

1. Furie B., Furie B.C. *Cell*, **53**, 505 (1988).
2. Macfarlane R.G. *J. Clin. Pathol.*, **1**, 113 (1948).
3. Wade C.E., Kramer G.C., Grady J.J., Fabian T.C., Younes R.N. *Surgery*, **122**, 609 (1997).
4. Mackenzie E.J., Morris J.A., Smith G.S., Fahey M. *J. Trauma*, **30**, 1096 (1990).

5. Huang C.C., Lin Y.H., Liu T.Y., Lee P.Y., Wang S.H. *J. Med. Biol. Eng.*, **31**, 79 (2011).
6. Hanke A.A., Maschler S., Schöchl H., Flöricke F., Görlinger K., Zanger K., Kienbaum P. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, **19**, 12 (2011).
7. Gennisson J.L., Lerouge S., Cloutier G. *Ultrasound Med. Biol.*, **32**, 1529 (2006).
8. Muramatsu H., Kimura K., Ataka T., Homma R., Miyra Y., Karube I. *Biosens. Bioelectron.*, **6**, 353 (1991).
9. Xu X.Q., Lin J. *Proc. SPIE Int. Opt. Soc. Eng.*, **7845**, 784508 (2010).
10. 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).
11. Xu X.Q., Geng J.H., Liu G.J., Chen Z.P. *IEEE T. Bio-med. Eng.*, **60**, 2100 (2013).
12. Tuchin V.V., Xu X., Wang R.K. *Appl. Opt.*, **41**, 258 (2002).
13. Popescu D.P., Sowa M.G. *Phys. Med. Biol.*, **54**, 4759 (2009).
14. Xu X.Q., Lin J., Fu F.F. *J. Biomed. Opt.*, **16**, 096002 (2011).
15. Darlington D.N., Kremenevskiy I., Pusateri A.E., Scherer M.R., Fedyk C.G., Kheirabaldi B.S., Delgado A.V., Dubick M.A. *Int. J. Burn Trauma*, **2**, 42 (2012).
16. Dailey S.E., Dysart C.B., Langan D.R., Slye M.J., Nuttall G.A., Schrader L.M., Williams B.A., Oliver W.C. *J. Cardiothor. Vasc. An.*, **19**, 358 (2005).
17. Handrigan M.T., Bentley T.B., Oliver J.D., Tabaku L.S., Burge J.R., Atkins J.L. *Shock*, **23**, 337 (2005).
18. Rafie A.D., Rath P.A., Michell M.W., Kirschner R.A., Deyo D.J., Prough D.S., Grady J.J., Kramer G.C. *Shock*, **22**, 262 (2004).
19. Sapsford W., Watts S., Cooper G., Kirkman E. *J. Trauma*, **62**, 868 (2007).
20. Spinella P.C., Perkins J.G., McLaughlin D.F., Niles S.E., Grathwohl K.W., Beekley A.C., Salinas J., Mehta S., Wade C.E., Holcomb J.B. *J. Trauma*, **64**, 286 (2008).
21. Todd S.R., Malinoski D., Muller P.J., Schreiber M.A. *J. Trauma*, **59**, 589 (2005).
22. Tobias M.D., Wambold D., Pilla M.A., Greer F. *J. Clin. Anesth.*, **10**, 366 (1998).
23. Tan T.S., Tan K.H.S., Ng H.P., Loh M.W. *Anaesthesia*, **57**, 644 (2002).
24. Ruttman T.G., James M.F.M., Viljoen J.F. *Brit. J. Anaesth.*, **76**, 412 (1996).
25. Sutton G.C. *Circulation*, **2**, 271 (1950).
26. Strauss R.G., Stump D.C., Henriksen R.A., Saunders R. *Transfusion*, **25**, 230 (1985).
27. Egli G.A., Zollinger A., Seifert B., Pasch T., Spahn D.R. *J. Anaesth.*, **78**, 684 (1997).
28. Luostarinen T., Niiya T., Schramko A., Rosenberg P., Niemi T. *Neurocrit. Care*, **14**, 238 (2011).
29. Wei H.J., Wu G.Y., Guo Z.Y., Yang H.Q., He Y.H., Xie S.S., Guo X. *J. Biomed. Opt.*, **17**, 116006 (2012).
30. Zhao Q., Zhou C., Wei H., He Y., Chai X., Ren Q. *J. Biomed. Opt.*, **17**, 105004 (2012).
31. Zhu Z.G., Wei H.J., Wu G.Y., Yang H.Q., He Y.H., Xie S.S. *J. Biomed. Opt.*, **17**, 086002 (2012).
32. Xu X., Zhu Q. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **14**, 56 (2008).
33. Xu X., Zhu Q., Sun C. *IEEE Photonic. Tech. L.*, **20**, 2117 (2008).
34. Faber D.J., van der Meer F.J., Aalders M.C.G. *Opt. Express*, **12**, 4353 (2004).
35. Schmitt J.M., Knüttel A., Bonner R.F. *Appl. Opt.*, **32**, 6032 (1993).
36. Van der Meer F.J., Faber D.J., Sassoon D.M.B., Aalders M.C., Pasterkamp G., van Leeuwen T.G. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **24**, 1369 (2005).
37. Lee P., Gao W.R., Zhang X.L. *Appl. Opt.*, **49**, 3538 (2010).
38. Schmitt J.M., Knüttel A. *J. Opt. Soc. Am. A*, **14**, 1231 (1997).
39. Levitz D., Thrane L., Frosz M.H., Andersen P.E., Andersen C.B., Valancianaite J., Swartling J., Anderson-Engels S., Hansen P.R. *Opt. Express*, **12**, 249 (2004).
40. Thrane L., Yura H.T., Andersen P.E. *J. Opt. Soc. Am. A*, **17**, 484 (2000).
41. Van Soest G., Goderie T., Regar E., Koljenović S., van Leenders G.L.J.H., Gonzalo N., van Noorden S., Okamura T., Bouma B.E., Tearney G.J., Oosterhuis J.W., Serruys P.W., van der Steen A.F.W. *J. Biomed. Opt.*, **15**, 011105 (2010).
42. Zhernovaya O., Tuchin V.V., Leahy M.J. *J. Biomed. Opt.*, **18**, 026014 (2013).
43. Xu X.Q., Wang R.K., Elder J.B., Tuchin V.V. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 1205 (2003).
44. Kodach V.M., Faber D.J., van Marle J., van Leeuwen T.G., Kalkman J. *Opt. Express*, **19**, 6131 (2011).
45. Yang Y., Wang T.H., Biswal N.C., Wang X.H., Sanders M., Brewer M., Zhu Q. *J. Biomed. Opt.*, **16**, 090504 (2011).
46. Кириллин М.Ю., Медлинский И.В., Приезжев А.В. *Квантовая электроника*, **36**, 247 (2006).
47. Yaroslavsky A.N., Priezhev A.V., Rodrigues J., Yaroslavsky I.V., Battarbee H., in *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics*. V.V. Tuchin (ed.) (SPIE Press, 2002, Chap. 2).
48. Zhernovaya O., Tuchin V.V., Leahya M.J. *J. Biomed. Opt.*, **18**, 026014 (2013).
49. Reed R.L., Johnston T.D., Chen Y., Fischer R.P. *J. Trauma*, **31**, 8 (1991).