

ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ОПТИКА

УДК 535.8:535.34

ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ЧЕЛОВЕКА

© 2005 г. Э. А. Генина, А. Н. Башкатов, В. И. Кочубей, В. В. Тучин

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
410012 Саратов, Россия

Поступила в редакцию 30.06.2004 г.

Экспериментально исследовано изменение оптических параметров твердой мозговой оболочки человека *in vitro* в спектральном диапазоне 400–700 нм под действием водного раствора маннитола с концентрацией 0.16 г/мл. Диффузия маннитола в биоткань приводит к частичному согласованию показателей преломления структурообразующих элементов (коллагеновых волокон) и базового вещества (внутриклеточной жидкости) твердой мозговой оболочки, в результате чего наблюдается снижение рассеяния биоткани в среднем в 1.5–2 раза во всем исследуемом спектральном диапазоне. Показано, что иммерсия биоткани вызывает уменьшение поглощения твердой мозговой оболочки в полосах поглощения крови в 1.2–1.6 раза. Представленные результаты могут оказаться полезными для многих методов лазерной терапии и оптической диагностики заболеваний мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие фотомедицины и оптики биотканей ведет к постоянному совершенствованию как методов неинвазивной оптической визуализации неоднородностей, скрытых в толще биоткани, так и методов лазерной терапии и хирургии. Интерес к использованию оптических методов для диагностики и лечения различных заболеваний возрастает в связи с их относительной простотой, достаточно низкой себестоимостью и безопасностью для пациента. Однако серьезной проблемой современной лазерной медицины продолжает оставаться транспорт зондирующего излучения через поверхностные слои биоткани. В частности, при диагностике заболеваний мозга оптическими методами значительное рассеяние видимого и ближнего инфракрасного излучений твердой мозговой оболочкой (ТМО) ограничивает пространственное разрешение и глубину зондирования тканей мозга [1, 2].

Хорошо известно, что основной причиной рассеяния оптического излучения в клеточных структурах и биотканях является различие показателей преломления между структурными компонентами ткани (коллагеновыми и эластиновыми волокнами) и внутриклеточной средой, а также между клеточными органеллами и цитоплазмой клеток [3–6]. Как показано в работах [7–16], рассеивающими свойствами фиброзных тканей можно достаточно эффективно управлять путем воздействия на ткань осмотически активными иммерсионными агентами, которые вызывают диффузию воды из внутриклеточного пространства и частично замещают собой внутриклеточную жидкость. Введение в биоткань иммерсионного

агента, обладающего более высоким показателем преломления, чем у внутриклеточной жидкости, и уменьшение содержания в ней воды за счет осмоса (дегидратация) согласуют показатели преломления рассеивателей и внутриклеточной среды, что значительно снижает рассеяние света в биоткани.

Необходимо отметить, что применение осмотически активных жидкостей может вызывать как дегидратацию, так и набухание биотканей в зависимости от pH используемых растворов [12, 17–20]. Хорошо известно, что изменение pH среды в более кислую или щелочную сторону от изоэлектрической точки коллагена (pH 7.4) увеличивает степень его набухания. Это объясняется появлением положительного или отрицательного заряда у высокомолекулярных коллагеновых волокон и, следовательно, повышением степени их гидратации. Увеличение гидратации в свою очередь разделяет волокна, и в пространство между ними проникает иммерсионный раствор, что приводит к увеличению объема биоткани [17].

В настоящее время в качестве иммерсионных агентов используются различные биологически совместимые осмотически активные жидкости, такие как растворы глицерина [10, 13], глюкозы [8, 10–12, 15, 16], маннитола [7, 9, 10], рентгеноконтрастные вещества (тразограф, верографин) [8, 14] и другие. Помимо применения в качестве иммерсионного агента маннитол широко используется в хирургии мозга в качестве средства, предотвращающего некроз и апоптоз клеток при цереброваскулярной хирургии [21], увеличивающего проницаемость сосудов мозга для лекарств, применяемых при терапии опухолей мозга [22]. В

работах [7, 23–27] сообщается об использовании маннитола при хирургических операциях на открытом мозге для снижения внутричерепного давления и предотвращения отека мозга. В то же время динамика изменения оптических параметров ТМО человека под действием раствора маннитола малой концентрации, не вызывающей осмотического шока биоткани, остается недостаточно изученной, что особенно актуально в свете его широкого клинического применения.

В настоящей работе представлены результаты экспериментальных *in vitro* исследований изменения оптических свойств ТМО человека при воздействии водного раствора маннитола.

СТРУКТУРА ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ЧЕЛОВЕКА

Твердая мозговая оболочка является защитной мембраной, окружающей мозг, и состоит из пяти слоев: наружный покровный слой, наружная эластическая сеть, коллагеновый слой, внутренняя эластическая сеть и внутренний покровный слой [28, 29]. Коллагеновый слой, состоящий из 10–15 пластин, образованных решетчатым переплетением волокон, которые погружены в аморфную базовую субстанцию (внутриклеточную жидкость), составляет более 90% толщины оболочки, поэтому именно он является основным слоем ТМО и определяет оптические свойства всей ткани. Средний диаметр коллагеновых волокон ТМО, оцененный по данным электронной микроскопии [30], составляет 100 ± 5 нм [11]. Следует отметить, что между слоями ТМО отсутствуют резкие переходы; они тесно связаны между собой, образуя анатомически и функционально единое целое. Сосудистое русло представлено разветвленной сетью артериальных и венозных капилляров, среди которых присутствуют и крупные сосуды [29]. Толщина ТМО с возрастом обычно меняется от 0.3 до 0.9 мм [28, 29]. Внутриклеточная жидкость ТМО представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, содержащую протеины, протеогликаны, гликопротеины и гиалуроновую кислоту [31, 32], и по своему составу близка к внутриклеточной жидкости других фиброзных тканей, таких как дерма кожи или склера глаза [33]. С оптической точки зрения ТМО является биотканью, сильно рассеивающей свет видимого спектрального диапазона. Показатели преломления основных компонентов ТМО – коллагеновых волокон и внутриклеточной жидкости, как и большинства фиброзных тканей, составляют соответственно 1.474 и 1.345 (на длине волны 589 нм) [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы ТМО были получены в течение 24 ч *post mortem* и хранились в течение суток при температуре -12°C . Из ткани вырезались образцы размером 10×15 мм. Непосредственно перед проведением экспериментальных исследований и после них у образцов измерялась толщина. Для исследования динамики изменения оптических параметров ТМО в процессе ее просветления под действием иммерсионной жидкости использовались восемь образцов ткани, толщина которых варьировала в диапазоне от 0.5 до 0.9 мм (измерения толщины образцов проводились с помощью микрометра; точность измерений составляла ± 50 мкм).

В качестве иммерсионной жидкости использовался водный раствор маннитола с концентрацией 0.16 г/мл, приготовленный из порошкообразного *D*-маннитола (“Serva”, США). Показатель преломления раствора, измеренный с помощью рефрактометра Аббе на длине волны 589 нм 1.357, плотность 1.06 г/мл, рН раствора, измеренный с помощью рН-метра (“Hanna”, Португалия) 6.05. Все измерения проводились при температуре 20°C .

Для регистрации спектров полного пропускания и диффузного отражения образцов ТМО в видимом диапазоне длин волн (400–700 нм) использовался спектрофотометр CARY-2415 (“Varian”, Австралия) с интегрирующей сферой. Для проведения измерений образец ТМО фиксировался в специальном зажиме в виде рамки с отверстием 5×5 мм, позволяющим регистрировать спектры пропускания и отражения в процессе оптического просветления ткани и не препятствующим иммерсионной жидкости свободно проникать через внешнюю и внутреннюю поверхности образца. Держатель с образцом помещался в 5-миллиметровую кювету, заполненную раствором маннитола. Для каждого образца регистрировалась последовательность спектров с интервалом 85 с. Общее время измерения составляло 16 мин с момента помещения образца в кювету с иммерсионной жидкостью. В течение этого времени просветление образца полностью завершалось, что определялось по прекращению изменения спектров. В исследуемом диапазоне длин волн относительная ошибка измерений составляла не более 1% от измеряемой величины.

Для определения оптических параметров ТМО использовался инверсный метод добавления–удвоения (ИДУ) [34]. В настоящее время метод ИДУ широко применяется в оптике биотканей для обработки данных спектрофотометрии с использованием интегрирующих сфер [13, 35–39]. Метод ИДУ позволяет определять коэффициент поглощения μ_a и транспортный коэффициент рассеяния $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ биоткани по измеренным

значениям полного пропускания и диффузного отражения. Здесь μ_s – коэффициент рассеяния, g – фактор анизотропии рассеяния. При проведении расчетов значение фактора анизотропии фиксировалось. В данной работе он полагался равным 0,9, поскольку данное значение наиболее типично для большинства биотканей в видимом спектральном диапазоне [2].

Вычисление оптических параметров выполнялось для каждой спектральной точки с помощью следующего алгоритма.

1. Задание начальных значений μ_a и μ'_s [34]

$$\frac{\mu'_s}{\mu_a + \mu'_s} = \begin{cases} 1 - \left(\frac{1 - 4R_d - T_t}{1 - T_t} \right)^2, & \text{если } \frac{R_d}{1 - T_t} < 0.1, \\ 1 - \frac{4}{9} \left(\frac{1 - R_d - T_t}{1 - T_t} \right)^2, & \text{если } \frac{R_d}{1 - T_t} \geq 0.1, \end{cases} \quad (1)$$

$$(\mu_a + \mu'_s)l = \begin{cases} -\frac{\ln T_t \ln 0.05}{\ln R_d}, & \text{если } R_d \leq 0.1, \\ 2^{1 + 5(R_d + T_t)}, & \text{если } R_d > 0.1. \end{cases}$$

Здесь R_d и T_t – экспериментально измеренные значения коэффициентов диффузного отражения и полного пропускания, l – толщина образца биоткани.

2. Расчет коэффициентов диффузного отражения и полного пропускания по методу добавления–удвоения [40] с использованием заданных значений μ_a и μ'_s .

3. Сравнение рассчитанных значений с экспериментально измеренными величинами.

4. Выполнение итерационной процедуры до согласования расчетных и измеренных данных с заданной точностью.

В качестве итерационной процедуры использовался симплексный метод Нелдера–Мида, подробно описанный в работе [41]. В качестве критерия завершения итерационной процедуры использовалось условие $|R_d^{\text{exp}} - R_d^{\text{calc}}|/R_d^{\text{exp}} + |T_t^{\text{exp}} - T_t^{\text{calc}}|/T_t^{\text{exp}} < 0.001$, где R_d^{exp} , R_d^{calc} , T_t^{exp} и T_t^{calc} – соответственно экспериментально измеренные и теоретически рассчитанные значения коэффициентов диффузного отражения и полного пропускания.

Для исследования динамики набухания образцов ТМО под действием маннитола выполнялись весовые измерения четырех образцов ткани с помощью торсионных весов. Для этого образцы ТМО помещались в кювету с водным раствором маннитола, а затем каждые 2 мин в течение

40 мин вынимались из раствора и взвешивались. Точность измерений составляла ± 1 мг.

Временная зависимость степени набухания биоткани $H(t)$ аппроксимировалась феноменологическим выражением [11]

$$H(t) = \frac{M(t) - M(t=0)}{M(t=0)} = A_w(1 - \exp(-t/\tau_{sw})), \quad (2)$$

где $M(t)$ – масса образца ткани в различные моменты времени в процессе набухания, A_w и τ_{sw} – феноменологические константы, описывающие процесс набухания под действием раствора маннитола. Тогда изменение объема биоткани можно записать в следующем виде:

$$V(t) = V(t=0) + H(t)M(t=0)/\rho_{\text{osm}} = V(t=0) + M(t=0)A_w(1 - \exp(-t/\tau_{sw}))/\rho_{\text{osm}}, \quad (3)$$

где ρ_{osm} – плотность осмотически активной жидкости. Уравнение (3) можно переписать в более простой форме

$$V(t) = V(t=0) + A(1 - \exp(-t/\tau_{sw})), \quad (4)$$

где $A = M(t=0)A_w/\rho_{\text{osm}}$. Поскольку изменение объема образца ТМО происходит в основном за счет изменения его толщины $l(t)$, то оно может быть записано следующим образом:

$$l(t) = l(t=0) + A^*(1 - \exp(-t/\tau_{sw})), \quad (5)$$

где $A^* = A/S$, а S – площадь образца. Подробно алгоритм перехода от динамики степени набухания к динамике изменения толщины образца показан в работе [11].

Толщина образца l вычислялась в каждый момент времени с помощью уравнения (5). Весовые измерения образцов ТМО выполнялись для оценки констант A^* и τ_{sw} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 и 2 представлены типичные спектры коэффициентов диффузного отражения R_d и полного пропускания T_t образцов ТМО и динамика изменения этих коэффициентов на нескольких длинах волн.

В спектре диффузного отражения ТМО (рис. 1) отчетливо видно влияние полос поглощения крови, что связано с наличием в ТМО разветвленной сети кровеносных сосудов. Как известно, в видимом спектральном диапазоне поглощение крови определяется тремя спектральными полосами, соответствующими поглощению оксигемоглобина крови: полосой Соре (415 нм), α - (542 нм) и β -полосами (577 нм) [42]. Отсутствие ярко выраженных полос поглощения крови в спектрах полного пропускания образцов ТМО (рис. 2) по сравнению со спектрами диффузного отражения связано с меньшей вероятностью эффективного

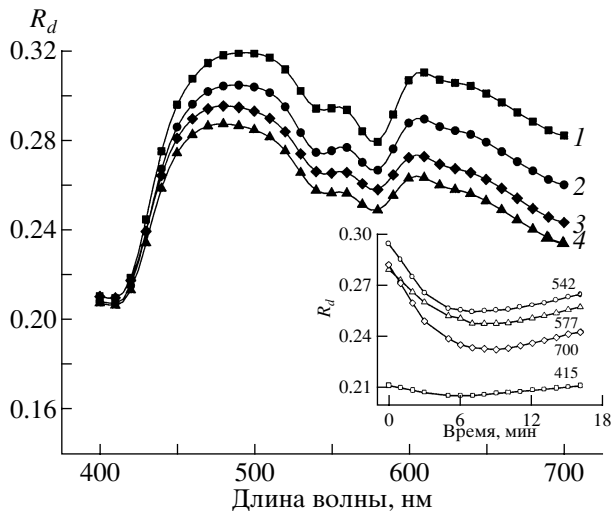


Рис. 1. Спектры и динамика изменения диффузного отражения образца ТМО человека при воздействии на него раствора маннитола. Относительная ошибка измерений 1%. Время воздействия: 0 (1), 2 (2), 16 (3) и 10 мин (4). На вставке числа у кривых – длины волн в нанометрах.

поглощения фотонов при их прямом прохождении через образец биоткани.

Динамика изменения коэффициента отражения (рис. 1) показывает, что в диапазоне от 500 до 600 нм уменьшение значения коэффициента R_d в процессе просветления составило порядка 15%, в диапазоне 600–700 нм – около 20%, что свидетельствует об уменьшении его рассеивающих характеристик. Последующий рост на 3–5% значения коэффициента отражения вызван, по-видимому, увеличением толщины образца вследствие его набухания под действием иммерсионного раствора. Незначительные изменения величины коэффициента отражения в коротковолновой области спектра объясняются сильным поглощением света в полосе S_{ore} .

Из рис. 2 видно, что в течение приблизительно 10 мин пропускание образца монотонно увеличивается в среднем на 8–10% во всем изучаемом спектральном диапазоне, а затем снижается на 2–3%.

На рис. 3 представлена временная зависимость степени набухания образцов ТМО, помещенных в раствор маннитола. Символы соответствуют усредненным значениям степени набухания четырех образцов, вертикальные линии показывают среднее квадратичное отклонение. Из рисунка видно, что процесс набухания биоткани носит экспоненциальный характер и продолжается около 30 мин, после чего достигает насыщения.

Увеличение объема ткани вследствие набухания оказывает влияние на интенсивности отраженного и прошедшего сквозь ткань излучений, что связано как с изменением толщины образца, так и с уменьшением объемной доли рассеивате-

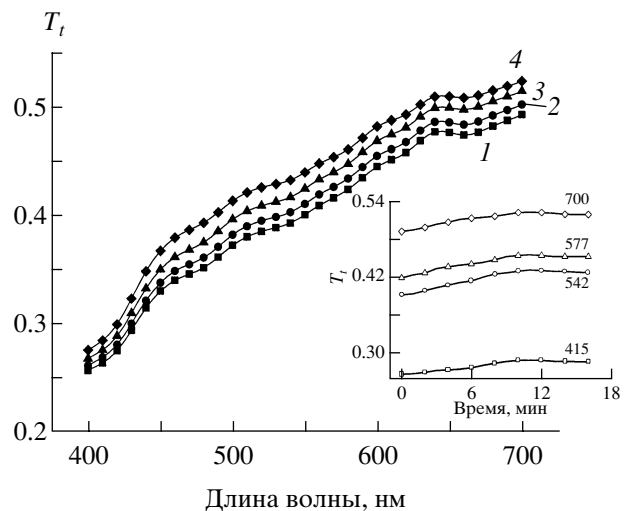


Рис. 2. Спектры и динамика изменения полного пропускания образца ТМО человека при воздействии на него раствора маннитола. Относительная ошибка измерений 1%. Время воздействия: 0 (1), 2 (2), 16 (3) и 10 мин (4). На вставке числа у кривых – длины волн в нанометрах.

лей. Как показано в работе [5], зависимость коэффициента рассеяния μ_s от объемной доли рассеивателей (коллагеновых и эластиновых фибрилл) ϕ имеет вид

$$\mu_s = \frac{\phi}{\pi a^2} \sigma_s \frac{(1-\phi)^3}{1+\phi},$$

где a – радиус рассеивателей, σ_s – сечение рассеяния. Для фиброзных тканей значение ϕ обычно составляет порядка 0.3 [5, 6]. Поскольку увеличе-

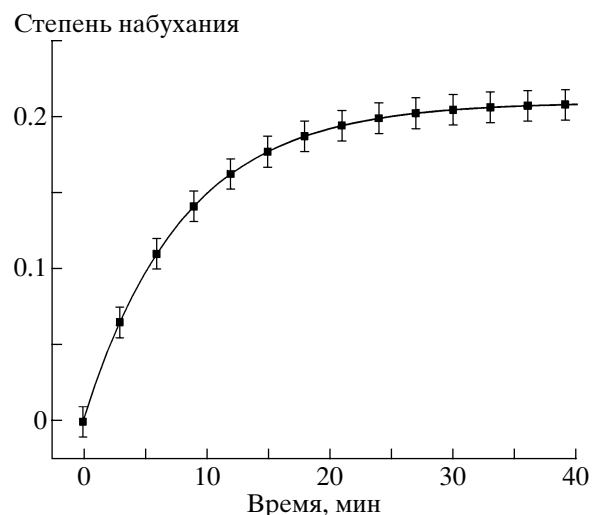


Рис. 3. Временная зависимость степени набухания образцов ТМО в растворе маннитола. Вертикальные линии – среднее квадратичное отклонение от усредненного экспериментального значения.

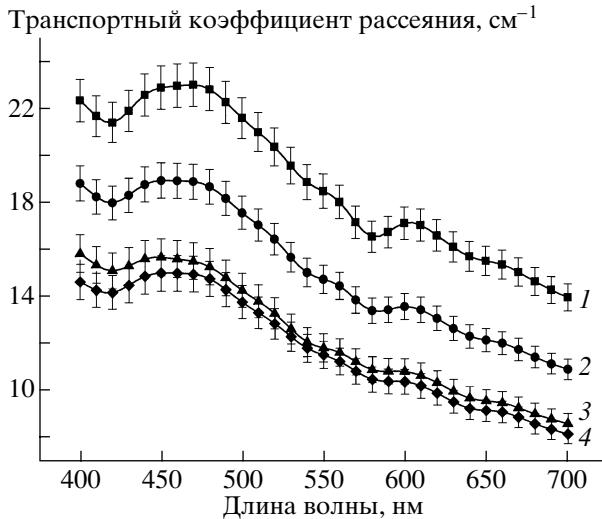


Рис. 4. Спектры транспортного коэффициента рассеяния образца ТМО человека в процессе оптического просветления ткани, рассчитанные по методу ИДУ. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению. Время воздействия раствора маннитола: 0 (1), 2 (2), 5 (3) и 16 мин (4).

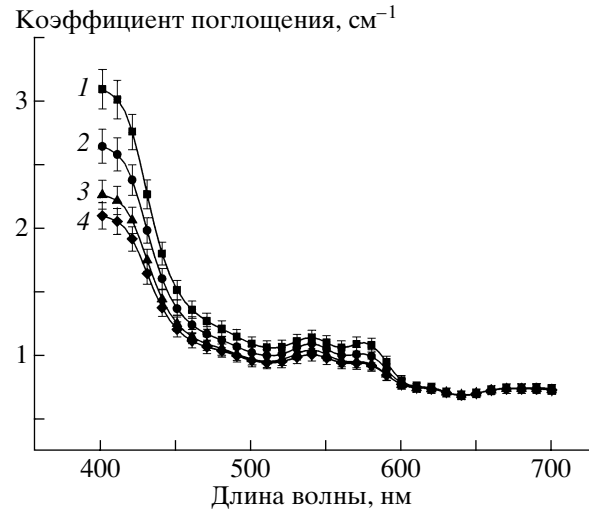


Рис. 5. Спектры коэффициента поглощения образца ТМО человека в процессе оптического просветления ткани, рассчитанные по методу ИДУ. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению. Обозначение кривых то же, что на рис. 4.

ние объема ткани происходит в основном за счет увеличения расстояния между фибриллами [17] и предполагается, что размер фибрилл в процессе набухания практически не изменяется, то параметры a и σ_s можно считать постоянными. Поскольку также предполагается, что процесс иммерсионного просветления полностью завершился и все изменения в динамике рассеяния связаны только с изменением фактора упаковки $(1 - \phi)^3 / (1 + \phi)$, то изменение значения μ_s определяется поведением функции $\phi(1 - \phi)^3 / (1 + \phi)$, имеющей максимум при $\phi = 0.2$. Следовательно, при уменьшении ϕ коэффициент рассеяния увеличивается, что в свою очередь приводит к повышению интенсивности обратного рассеянного и снижению интенсивности прошедшего излучений.

Полученные результаты позволяют предположить, что процесс просветления протекает в две стадии, что обусловлено двумя конкурирующими процессами: 1) оптической иммерсией, т.е. согласованием показателей преломления рассеивателей ткани и внутритканевой жидкости, за счет чего происходят снижение светорассеяния, снижение коэффициента отражения (рис. 1) и рост коэффициента пропускания (рис. 2); 2) набуханием биоткани, т.е. увеличением толщины образца, вследствие чего отражение образца увеличивается, а пропускание снижается. Как видно из рис. 1–3, процесс набухания биоткани продолжается около 30 мин, в то время как процесс просветления в основном завершается приблизительно через 10 мин после помещения образца в иммерсионную жидкость. Вследствие этого на

первой стадии процесса (до 10 мин) наблюдается снижение коэффициента отражения ткани и увеличение коэффициента пропускания, которые затем достигают насыщения. На второй стадии (15–20 мин) наблюдается обратная динамика коэффициентов отражения и пропускания. Однако представленные экспериментальные данные показывают, что эффект согласования показателей преломления и, как результат, оптическое просветление биоткани преобладают (особенно на первой стадии процесса взаимодействия ТМО и иммерсионной жидкости).

Значения транспортного коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения, рассчитанные по методу ИДУ, представлены на рис. 4 и 5. Расчет проводился с учетом динамики изменения толщины образцов ТМО, полученной на основе измерений степени набухания. Символы соответствуют усредненным значениям коэффициентов, вертикальные линии – среднеквадратичному отклонению.

Согласно теории Ми [43], формирование спектров поглощения и рассеяния определяется комплексным относительным показателем преломления, т.е. $m = (n_s + ik_s) / (n_l + ik_l)$. Здесь m – относительный показатель преломления рассеивающих частиц, а n_s, n_l, k_s и k_l – действительные и мнимые части комплексных показателей преломления рассеивающих частиц и окружающей их среды. Мнимая часть относительного показателя преломления определяет форму спектра поглощения биоткани. Поскольку в исследуемом спектральном диапазоне коллаген, эластин, вода и манни-

тол не имеют явно выраженных полос поглощения, то мнимой частью комплексного показателя преломления данных компонентов можно пренебречь. Однако для гемоглобина вклад мнимой части в комплексный показатель преломления эритроцитов крови не является пренебрежимо малым. Таким образом, на формирование спектров рассеяния и поглощения ТМО оказывает сильное влияние присутствие в ткани крови, что проявляется в виде провалов в спектре рассеяния ткани и максимумов в спектре поглощения в полосе Core и α - и β -полосах поглощения оксигемоглобина (рис. 4 и 5).

Из рис. 4, 5 видно, что введение в ТМО водного раствора маннитола вызывает изменение как рассеивающих, так и поглощающих характеристик биоткани. В процессе просветления биоткани рассеяние снижается в среднем в 1.5–2 раза во всем изучаемом диапазоне длин волн (рис. 4). Снижение коэффициента поглощения в основном локализовано в полосах поглощения крови (рис. 5). В полосе Core поглощение снижается в среднем в 1.5 раза, в диапазоне 500–600 нм – в 1.2 раза.

Снижение поглощения объясняется уменьшением вероятности поглощения фотонов в элементарном объеме биоткани за счет уменьшения средней длины пути миграции фотонов внутри ткани при ее просветлении. Помимо этого, проникая через стенки сосудов [18], маннитол оказывает влияние и на оптические свойства крови. Это влияние выражается в частичном согласовании показателей преломления форменных элементов (эритроцитов) и плазмы крови, а также в уменьшении мнимой части комплексного относительного показателя преломления эритроцитов, что приводит к снижению как поглощающих, так и рассеивающих характеристик крови.

Таким образом, при проникновении маннитола во внутритканевую жидкость ТМО увеличивается показатель преломления внутритканевой жидкости, происходит снижение как действительной, так и мнимой части относительного показателя преломления рассеивающих (коллагеновые волокна) и поглощающих (эритроциты крови) центров ТМО. В результате в полосах поглощения крови спектр рассеяния биоткани с течением времени трансформируется таким образом, что глубина провалов уменьшается, и спектральная зависимость транспортного коэффициента рассеяния становится более монотонной (рис. 4).

Мониторинг объема крови и оксигенации гемоглобина имеет большое значение для церебральной диагностики и терапии как в норме, так и при различных заболеваниях [1, 2, 44–46]. Увеличение глубины проникновения света через мозговую оболочку позволит получить больше информации о кровеносных сосудах, расположенных

непосредственно под оболочкой в тканях мозга, и тем самым диагностировать различные заболевания. Кроме того, при воздействии лазерным излучением на опухоль или кровеносные сосуды мозга значительной проблемой является быстрое затухание и расфокусировка луча за счет рассеяния света в биоткани. Оптическое просветление позволит сфокусировать лазерное излучение непосредственно на объекте воздействия. Уменьшение размера лазерного пятна приведет к сокращению области сопутствующего повреждения ткани. То же самое справедливо для оптической визуализации мозговой оболочки, при которой повышение контраста изображения кровеносных сосудов, опухолей и других тканевых неоднородностей происходит за счет снижения рассеяния окружающей ткани при воздействии на нее иммерсионного агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований, представленных в данной работе, показали, что использование водного раствора маннитола в качестве осмотически активной иммерсионной жидкости позволяет достаточно эффективно управлять оптическими свойствами ТМО человека. В частности, происходит снижение транспортного коэффициента рассеяния ТМО в 1.5–2 раза в спектральном диапазоне 400–700 нм, что будет способствовать увеличению глубины проникновения оптического излучения в ткани мозга. Также показано, что иммерсия биоткани вызывает уменьшение поглощения ТМО в полосах поглощения крови в 1.2–1.6 раз.

Представленные результаты могут оказаться полезными для многих методов лазерной терапии и оптической диагностики заболеваний мозга. Кроме того, они носят общий характер и могут быть применимы ко многим биологическим тканям, имеющим фиброзное строение.

Авторы выражают благодарность за помощь в работе Н.А. Лакодиной и А.А. Коробову.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта № 01.2003.15221 Минобразования РФ “Ведущие научно-педагогические коллективы”, контракта № 40.018.1.1.1314 Министерства промышленности и науки РФ, Американского фонда гражданских исследований и развития (грант № REC-006 и BRNE Award Annex № 07).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hueber D.M., Franceschini M.A., Ma H.Y., Zhang Q., Ballesteros J.R., Fantini S., Wallace D., Ntziachristos V., Chance B. // *Phys. Med. Biol.* 2001. V. 46. P. 41–62.

2. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во СГУ, 1998. 384 с.
3. Mourant J.R., Freyer J.P., Hielscher A.H., Eick A.A., Shen D., Johnson T.M. // *Appl. Opt.* 1998. V. 37. № 16. P. 3586–3593.
4. Drezek R., Guillaud M., Collier T., Boiko I., Malpica A., Macaulay C., Follen M., Richards-Kortum R. // *J. Biomed. Opt.* 2003. V. 8. № 1. P. 7–16.
5. Schmitt J.M., Kumar G. // *Appl. Opt.* 1998. V. 37. № 13. P. 2788–2797.
6. Wang R.K. // *J. Mod. Opt.* 2000. V. 47. № 1. P. 103–120.
7. Chance B., Mayevsky A., Guan B., Zhang Y. Oxygen Transport to Tissue XIX. N.Y.: Plenum Press, 1997. P. 457–467.
8. Tuchin V.V., Maksimova I.L., Zimnyakov D.A., Kon I.L., Mavlutov A.H., Mishin A.A. // *J. Biomed. Opt.* 1997. V. 2. P. 401–417.
9. Yao L., Cheng H., Luo Q., Zhang W., Zeng S., Tuchin V.V. // *Proc. SPIE.* 2002. V. 4536. P. 147–152.
10. Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V. // *Perspectives in Engineering Optics.* New Delhi: Anita Publications, 2002. P. 313–334.
11. Bashkatov A.N., Genina E.A., Sinichkin Yu.P., Kochubey V.I., Lakodina N.A., Tuchin V.V. // *Biophys. J.* 2003. V. 85. P. 3310–3318.
12. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкин Ю.П., Кочубей В.И., Лакодина Н.А., Тучин В.В. // *Биофизика.* 2003. Т. 48. С. 309–313.
13. Vargas G., Chan E.K., Barton J.K., Rylander III H.G., Welch A.J. // *Laser Surg. Med.* 1999. V. 24. P. 133–141.
14. Максимова И.Л., Зимняков Д.А., Тучин В.В. // *Опт. и спектр.* 2000. Т. 89. № 1. С. 86–95.
15. Тучин В.В., Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкин Ю.П., Лакодина Н.А. // *Письма в ЖТФ.* 2001. Т. 27. № 12. С. 10–14.
16. Vargas G., Chan K.F., Thomsen S.L., Welch A.J. // *Laser Surg. Med.* 2001. V. 29. P. 213–220.
17. Равич-Щербо М.И., Новиков В.В. *Физическая и коллоидная химия.* М.: Высшая школа, 1975. 255 с.
18. Huang Y., Meek K.M. // *Biophys. J.* 1999. V. 77. P. 1655–1665.
19. Genina E.A., Bashkatov A.N., Lakodina N.A., Murikhina S.A., Sinichkin Yu.P., Tuchin V.V. // *Proc. SPIE.* 2000. V. 4001. P. 255–261.
20. Генина Э.А. // Автореф. канд. дис. Саратов: СГУ, 2002. 148 с.
21. Korenkov A.I., Pahnke J., Warzok K.F.R., Schroeder H.W.S., Frick R., Muljana L., Piek J., Yonekawa Y., Gaab M.R. // *Neurosurg. Rev.* 2000. V. 23. P. 145–150.
22. Yang W., Barth R.F., Rotaru J.H., Boesel C.P., Wilkie D.A., Bresnahan J.C., Hadjiconstantinou M., Goettl V.M., Joel D.D., Nawrocky M.M. // *J. Neuro-Oncology.* 2000. V. 48. P. 179–190.
23. Jauss M., Krieger D., Hornig C., Schramm J., Busse O. // *J. Neurol.* 1999. V. 246. P. 257–264.
24. Gopinath S.P., Robertson C.S., Contant C.F., Narayan R.K., Grossman R.G., Chance B. *Early* // *J. Neurosurgery.* 1995. V. 83. P. 438–444.
25. Walz B., Zimmermann C., Bottger S., Haberl R.L. // *J. Neurol.* 2002. V. 249. P. 1183–1190.
26. Bertalanffy H., Benes L., Miyazawa T., Alberti O., Siegel A.M., Sure U. // *Neurosurg. Rev.* 2002. V. 25. P. 1–53.
27. Masuhr F., Mehraein S., Einhaupl K. // *J. Neurol.* 2004. V. 251. P. 11–23.
28. Зяблов В.И., Шаповалов Ю.Н., Тоскин К.Д., Ткач В.В., Жебровский В.В., Георгиевская Л.С. // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1982. Т. 3. С. 29–36.
29. Барон М.А., Майорова Н.А. *Функциональная стереоморфология мозговых оболочек.* Атлас. М.: Медицина, 1982.
30. Spacek J. // <http://synapses.bu.edu/atlas/>, 2000.
31. Culav E.M., Clark C.H., Merrilees M.J. // *Phys. Therapy.* 1999. V. 79. P. 308–319.
32. Wight T.N., Heinegard D.K., Hascall V.C. *Cell Biology of Extracellular Matrix.* N.Y.: Plenum Press, 2002. P. 45–78.
33. Vertel B.M. // <http://www.finchcms.edu/anatomy/>, 2001.
34. Prahl S.A., van Gemert M.J.C., Welsh A.J. // *Appl. Opt.* 1993. V. 32. № 4. P. 559–568.
35. Jacques S.L. *Lasers in Dermatology.* N.Y.: Springer-Verlag, 1991. P. 1–21.
36. Nemati B., Rylander III H.G., Welch A.J. // *Appl. Opt.* 1996. V. 35. № 19. P. 3321–3327.
37. Sardar D.K., Levy L.B. // *Laser Med. Sci.* 1998. V. 13. P. 106–111.
38. Sardar D.K., Mayo M.L., Glickman R.D. // *J. Biomed. Opt.* 2001. V. 6. № 4. P. 404–411.
39. Hammer M., Schweitzer D. // *Phys. Med. Biol.* 2002. V. 47. P. 179–191.
40. Prahl S.A. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue.* N.Y.: Plenum Press, 1995. P. 101.
41. Банди Б. *Методы оптимизации.* М.: Радио и связь, 1988. 128 с.
42. Prahl S.A. // <http://www.omlc.ogi.edu/spectra/>, 1999.
43. Борен К., Хафмен Д. *Поглощение и рассеяние света малыми частицами.* М.: Мир, 1986. 664 с.
44. Koizumi H., Yamashita Y., Maki A., Yamamoto T., Ito Y., Itagaki H., Kennan R. // *J. Biomed. Opt.* 1999. V. 4. P. 403–413.
45. Benaron D.A., Hintz S.R., Villringer A., Boas D., Kleinschmidt A., Frahm J., Hirth C., Obrig H., van Houten J.C., Kermit E.L., Cheong W.-F., Stevenson D.K. // *J. Cerebral Blood Flow and Metabol.* 2000. V. 20. P. 469–477.
46. Xie Y., Sakatani K., Lichty W., Zuo H., Xie Z., Bai J. // *Opt. Engin.* 2001. V. 40. № 10. P. 2302–2307.