

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГИСТРИРУЕМЫХ СИГНАЛОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

© 2013 г. Д. А. Рогаткин, доктор техн. наук; О.Д. Смирнова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МНИКИ)
им. М. Ф. Владимирского, Москва

E-mail: rogatkin@medphyslab.com

На основе модифицированной авторами двухпотоковой модели Кубелки–Мунка, позволяющей в одномерных задачах получать точные аналитические выражения для потоков излучения на границе мутной среды, и решения Кохановского для потока излучения флюоресценции рассматриваются вопросы моделирования спектров вынужденной эндогенной флюоресценции биологических тканей применительно к задачам неинвазивной медицинской диагностики. Приводится аналитическое выражение для функции искажения спектров, зависящей от рассеивающих и поглощающих свойств клеточных биотканей и крови. Показано хорошее совпадение модельных спектров с экспериментальными данными.

Ключевые слова: флюоресценция, медицинская лазерная диагностика, неинвазивная флюоресцентная диагностика, модель Кубелки–Мунка.

Коды OSIC: 170.6280, 170.6510.

Поступила в редакцию 21.01.2013.

Введение

Неинвазивная прижизненная (*in vivo, in situ*) лазерная флюоресцентная диагностика (ЛФД) появилась на свет как новое научно-диагностическое направление в медицине примерно в середине 1980-х годов [1, 2]. Сегодня многие научные группы по всему миру предпринимают интенсивные попытки вывода ЛФД уже на уровень практического здравоохранения, включая создание систем визуализации внутренних структур биоткани с использованием излучения вынужденной эндогенной флюоресценции (автофлюоресценции) биотканей и построения на этой основе так называемых диффузионных флюоресцентных томографов [3]. Однако ряд проблем, связанных с точностью таких измерений, с количественным определением по интенсивности флюоресценции концентрации активных флюорофоров в зоне обследования, интерпретацией результатов суммарных спектров флюоресценции и т.п., не позволяют пока в полной мере реализовать эти планы [4]. Одной из серьезных проблем в ЛФД является проблема учета искаже-

ний спектров флюоресценции, когда регистрируемый диагностическим прибором *in vivo* спектр не всегда соответствует исходному спектру флюоресценции эндогенных флюорофоров [5]. Такая ситуация возникает в подавляющем большинстве реальных случаев ввиду наличия в тканях кроме излучающих свет флюорофоров еще и большого количества веществ, интенсивно поглощающих и рассеивающих свет (например, меланина в коже, гемоглобина в крови и т.д.).

Рядом авторов ранее неоднократно предпринимались попытки построения теоретических моделей на основе линейной теории переноса (ТП) для расчета спектров эндогенной флюоресценции биотканей и разработки алгоритмов коррекции спектров с учетом кровенаполнения ткани и некоторых других факторов [см., например, 6–10]. В частности, было показано, что в общем случае регистрируемый *in vivo* с биоткани сигнал флюоресценции зависит не только от квантового выхода флюоресценции и концентрации флюоресцирующей субстанции в биоткани, но также имеет сложную, причем существенно нелинейную зависимость от общих

оптико-физических свойств биоткани, формулируемых в терминах ТП – транспортного коэффициента рассеяния (μ_s), коэффициента поглощения (μ_a) и т.д. [7, 8]. Однако до последнего времени все подобные работы строились на тех или иных приближенных методах решения транспортной задачи – методе моментов [7], диффузионном приближении [3], упрощенных эвристических алгоритмах [10] или на основе широко известного статистического метода случайных блужданий фотона в среде (метода Монте–Карло). Каждый из этих подходов имеет определенные недостатки. Эвристические алгоритмы, как правило, применимы лишь для выбранной конструкции диагностического устройства. Приближенные решения обладают невысокой точностью, а численные методы, как и метод Монте–Карло, требуют длительных вычислений и не позволяют получить решение в виде замкнутого аналитического выражения, которое могло бы быть легко проанализировано на предмет влияния того или иного параметра на конечный диагностический результат.

Недавно А. Кохановский предложил строгий аналитический метод решения задачи флюоресценции для классического двухпоточкового приближения Кубелки–Мунка (КМ) [11]. А в работе [12] авторами был показан основной источник ошибок модели КМ и предложен вариант их устранения, позволяющий в одномерных задачах (1D) получать сегодня точные значения для потоков излучения на границе среды (для регистрируемых прибором потоков). Это открывает перспективы построения простых аналитических алгоритмов реального времени, позволяющих легко анализировать искажения спектров флюоресценции, не прибегая к сложным многоступенчатым вычислениям и численным методам. Цель данной статьи – на основе совмещения модифицированной двухпоточковой модели КМ и решения Кохановского показать в рамках модели 1D возможность получения точного аналитического выражения для функции искажения спектров флюоресценции, а также проанализировать это решение на соответствие типовым экспериментальным данным.

Теоретическая постановка и решение задачи

Рассматривается известная общая постановка фотометрической 1D задачи КМ в среде с флюоресценцией [11], когда при освещении левой границы среды ($x = 0$) внешним пото-

ком излучения Φ_0 с длиной волны λ_1 внутри среды распространяются вдоль оси x два разнонаправленных потока $i(x)$ и $j(x)$ с исходной длиной волны λ_1 . Вследствие наличия поглощения и рассеяния света в среде эти потоки частично поглощаются, конвертируются друг в друга, а также вызывают вынужденное излучение флюоресценции находящихся в среде флюорофоров, что приводит к образованию в среде дополнительных аналогичных потоков флюоресценции $I(x)$ и $J(x)$ с длиной волны $\lambda_2 > \lambda_1$ (рис. 1). Никакие волновые свойства излучения в данной модели ввиду ее простейшей фотометрической (энергетической) формулировки и одномерной расчетной схемы во внимание не принимаются [12].

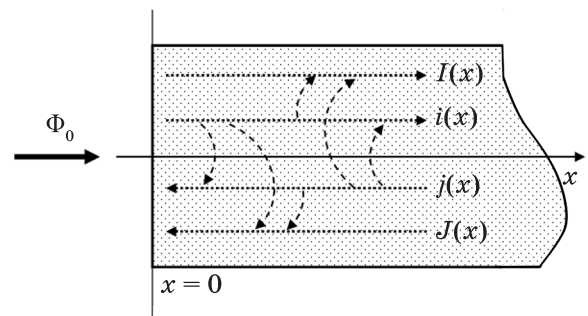


Рис. 1. Постановка задачи распространения излучения в среде с флюоресценцией. Пояснения в тексте.

При диагностических измерениях с передней (освещенной) поверхности биоткани прибор регистрируются выходящие из среды потоки $j(0)$ и $J(0)$, которые и будут нас интересовать в плане получения для них точных аналитических выражений. В такой постановке задачи для потоков $i(x)$, $j(x)$, $I(x)$ и $J(x)$ можно записать две связанные системы линейных дифференциальных уравнений 1-го порядка [11, 12]:

$$\begin{cases} di_{\lambda_1}(x) / dx = -\beta_1(\lambda_1)i_{\lambda_1}(x) + \beta_2(\lambda_1)j_{\lambda_1}(x) \\ dj_{\lambda_1}(x) / dx = \beta_1(\lambda_1)j_{\lambda_1}(x) - \beta_2(\lambda_1)i_{\lambda_1}(x) \end{cases} \quad (1)$$

и

$$\begin{cases} dI_{\lambda_2}(x) / dx = -\beta_1(\lambda_2)I_{\lambda_2}(x) + \beta_2(\lambda_2)J_{\lambda_2}(x) + F_{12}(x) \\ dJ_{\lambda_2}(x) / dx = \beta_1(\lambda_2)J_{\lambda_2}(x) - \beta_2(\lambda_2)I_{\lambda_2}(x) - F_{12}(x) \end{cases} \quad (2)$$

где $\beta_1(\lambda)$ и $\beta_2(\lambda)$ называются соответственно коэффициентом ослабления (экстинкции) и коэффициентом обратного рассеяния излучения.

Они определяют оптические свойства среды распространения излучения (биоткани). Согласно [12] в модифицированном варианте, в отличие от стандартной модели КМ, коэффициенты $\beta_1(\lambda)$ и $\beta_2(\lambda)$ представляют собой до-

статочно сложные функции коэффициентов поглощения $\mu_a(\lambda)$, плотности неоднородностей в среде μ_p и коэффициента отражения Френеля на границах неоднородностей внутри среды $R(\lambda)$:

$$\beta_1 = \omega \frac{\mu_a(\lambda) - \mu_p \ln(1 - R(\lambda)) + \mu_p \ln(1 - \omega(\lambda) + \sqrt{\omega(\lambda)^2 - R(\lambda)^2} e^{-2\mu_a(\lambda)/\mu_p}}{\sqrt{\omega(\lambda)^2 - R(\lambda)^2} e^{-2\mu_a(\lambda)/\mu_p}},$$

$$\beta_2(\lambda) = R(\lambda) e^{-\mu_a(\lambda)/\mu_p} \frac{\mu_a(\lambda) - \mu_p \ln(1 - R(\lambda)) + \mu_p \ln(1 - \omega(\lambda) + \sqrt{\omega(\lambda)^2 - R(\lambda)^2} e^{-2\mu_a(\lambda)/\mu_p}}{\sqrt{\omega(\lambda)^2 - R(\lambda)^2} e^{-2\mu_a(\lambda)/\mu_p}}, \quad (3)$$

$$\text{где обозначено } \omega(\lambda) = \frac{1 - (1 - R(\lambda))e^{-2\mu_a(\lambda)/\mu_p}}{2}.$$

Средняя плотность неоднородностей μ_p в среде определяется [12] через среднее количество неоднородностей N , на которых происходит рассеяние света, по отношению к толщине рассматриваемого участка биоткани H (рис. 1):

$$\mu_p = N / H.$$

Связь между системами уравнений (1) и (2) осуществляется через функцию $F_{12}(x)$, описывающую формирование излучения флюоресценции внутри среды, –

$$F_{12}(x) = \frac{1}{2} [i\lambda_1(x) + j\lambda_1(x)] \mu_{af}(\lambda_1) \Phi_{12} \Phi_0, \quad (4)$$

где $\mu_{af}(\lambda_1)$ – коэффициент поглощения исходного излучения активным флюорофором внутри биоткани на длине волны λ_1 , Φ_{12} – квантовый выход флюоресценции на длине волны λ_2 при возбуждении флюоресценции в линии λ_1 (коэффициент преобразования излучения $\lambda_1 \rightarrow \lambda_2$).

Система уравнений (1)–(4) при соответствующих простейших граничных условиях (левая граница ($x = 0$) $i_{\lambda_1}(0) = \Phi_0$ и $J_{\lambda_2}(0) = 0$; правая граница ($x = H$) $j_{\lambda_1}(H) = J_{\lambda_2}(H) = 0$) позволяет аналитически решить поставленную задачу относительно потоков $j_{\lambda_1}(0)$ и $J_{\lambda_2}(0)$.

В случае приближения полубесконечной среды ($H \rightarrow \infty$) решение системы (1) для суммы потоков $i_{\lambda_1}(x)$ и $j_{\lambda_1}(x)$ может быть записано в виде [11]

$$i_{\lambda_1}(x) + j_{\lambda_1}(x) = \Phi_0 (1 + r_{\infty\lambda_1}) e^{-\alpha_{\lambda_1} x}, \quad (5)$$

а решение для $j_{\lambda_1}(0)$ – как

$$j_{\lambda_1}(0) = \Phi_0 r_{\infty\lambda_1}, \quad (6)$$

где в решениях обозначено $r_{\infty\lambda_1} = \frac{\beta_2(\lambda_1)}{\beta_2(\lambda_1) + \alpha_{\lambda_1}}$ и $\alpha_{\lambda_1} = \sqrt{\beta_1^2(\lambda_1) - \beta_2^2(\lambda_2)}$.

Осуществляя подстановку (5) → (4) → (2) и решая систему (2) относительно $J_{\lambda_2}(x)$ стандартным методом дифференцирования, получим для $J_{\lambda_2}(x)$ следующее дифференциальное уравнение второго порядка:

$$\frac{d^2 J_{\lambda_2}(x)}{dx^2} - \alpha_{\lambda_2} \frac{dJ_{\lambda_2}(x)}{dx} = -(\beta_1(\lambda_2) + \beta_2(\lambda_2)) \times$$

$$\times F(x) - \frac{dF(x)}{dx}.$$

Как показал Кохановский [11], уравнение (7) легко аналитически решается относительно $J_{\lambda_2}(x)$. Однако в его решении использовались другие граничные условия, так как в его задаче среда освещалась одновременно и на длине волны λ_1 , и на λ_2 , поэтому мы не можем здесь напрямую использовать это решение. В нашей же постановке задачи и в случае потока $J_{\lambda_2}(0)$, выходящего наружу из биоткани с ее передней поверхности, решение методом Кохановского с указанными выше граничными условиями в приближении полубесконечной среды ($H \rightarrow \infty$) примет вид

$$J_{\lambda_2}(0) = \Phi_0 \mu_{af}(\lambda_1) \Phi_{12} \frac{(1 + r_{\infty\lambda_1})(1 + r_{\infty\lambda_2})}{2(\alpha_{\lambda_1} + \alpha_{\lambda_2})}. \quad (8)$$

Произведение $\Phi_0 \mu_{af}(\lambda_1) \Phi_{12}$ определяет исходный, неискаженный спектр флюоресценции. Таким образом, искажение спектра определяется коэффициентом γ , равным

$$\gamma = \frac{(1 + r_{\alpha\lambda_1})(1 + r_{\alpha\lambda_2})}{2(\alpha_{\lambda_1} + \alpha_{\lambda_2})}, \quad (9)$$

где $r_{\alpha\lambda_1} = \frac{\beta_2(\lambda_2)}{\beta_1(\lambda_2) + \alpha_{\lambda_2}}$ и $\alpha_{\lambda_2} = \sqrt{\beta_1^2(\lambda_2) - \beta_2^2(\lambda_2)}$.

Этот коэффициент является функцией длины волны излучения и сложным образом зависит от оптических свойств $\beta_1(\lambda)$ и $\beta_2(\lambda)$ среды распространения излучения, так что никакая простейшая нормировка $J_{\lambda_2}(0)$ на $J_{\lambda_1}(0)$ или Φ_0 в (8) не позволяет избавиться от него. Только в идеальном случае «серой» биоткани, если все ее оптические свойства не зависят от длины волны ($r_{\alpha\lambda_i} = \text{const}_i$ и $\alpha_{\lambda_j} = \text{const}_j$), для двух длин волн λ_2 и λ_3 и двух флюорофоров f_1 и f_2 отношение регистрируемых сигналов флюоресценции будет равно отношению сигналов для неискаженных спектров:

$$\frac{J_{\lambda_2}(0)}{J_{\lambda_3}(0)} = \frac{\mu_{af1}(\lambda_1) \Phi_{12}}{\mu_{af2}(\lambda_1) \Phi_{13}}. \quad (10)$$

В общем же случае реальных клинических ситуаций для получения исходного (неискаженного) спектра необходимо точное знание γ во всем рабочем диапазоне длин волн, ибо зависимость γ от оптических свойств среды принципиально не линейна и не монотонна.

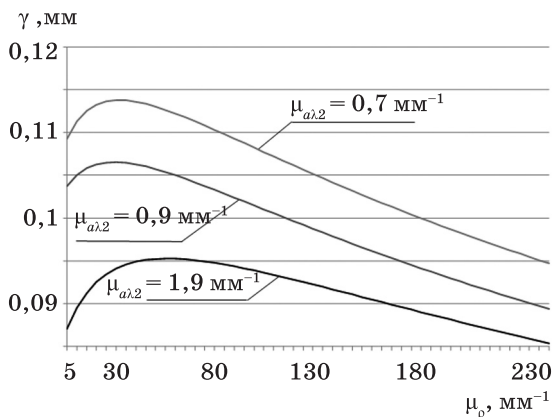


Рис. 2. Зависимость параметра γ от плотности рассеивателей. $R(\lambda_1) = 0,03$; $R(\lambda_2) = 0,02$, $\mu_{a\lambda_1} = 4 \text{ мм}^{-1}$.

В качестве иллюстрации этих последних слов на рис. 2 показана зависимость коэффициента γ по (9) от плотности неоднородностей (рассеивателей) μ_p внутри среды, а на рис. 3 представлена зависимость γ от отношения $\mu_a(\lambda_1)/\mu_p$, также рассчитанная по (9) с использованием (3). Обе зависимости, как мы видим, носят нелинейный характер и далеко не очевидны априори.

Моделирование экспериментальных спектров

Преимущества решений (6) и (8) заключаются в их наглядной аналитической форме, которая легко позволяет рассчитывать полный ре-

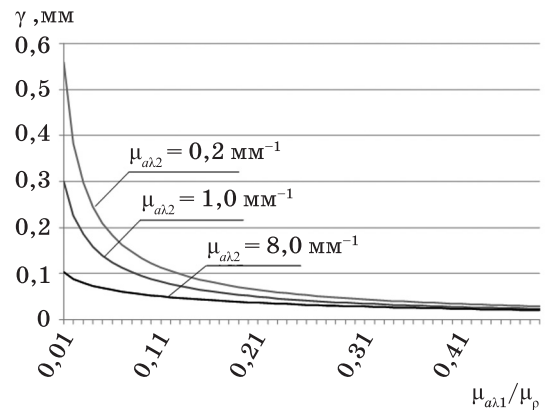


Рис. 3. Зависимость параметра γ от отношения $\mu_a(\lambda_1)/\mu_p$. $R(\lambda_1) = 0,03$, $R(\lambda_2) = 0,02$; $\mu_p = 50 \text{ мм}^{-1}$.

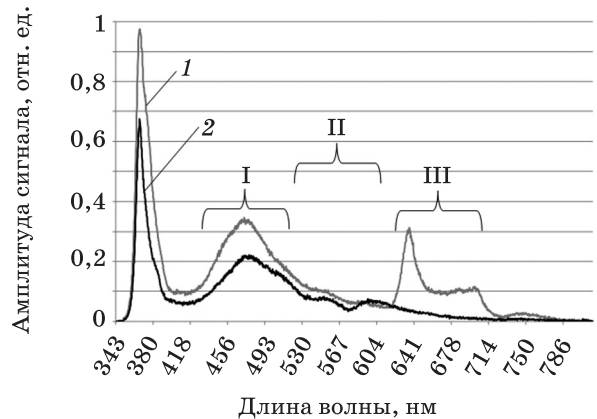


Рис. 4. Экспериментальные спектры эндогенной флюоресценции, снятые *in vivo* на диагностическом комплексе «ЛАКК-М» при возбуждении флюоресценции узкополосным излучением УФ светодиода с максимумом в линии $\lambda = 365 \text{ нм}$. 1 – кожа хвоста крысы, 2 – слизистая оболочка мягкого неба человека. I – область флюоресценции коллагена, эластина, NADH, кератина и т.д.; II – область флюоресценции флавопротеинов и липофусцина, III – область флюоресценции порфиринов.

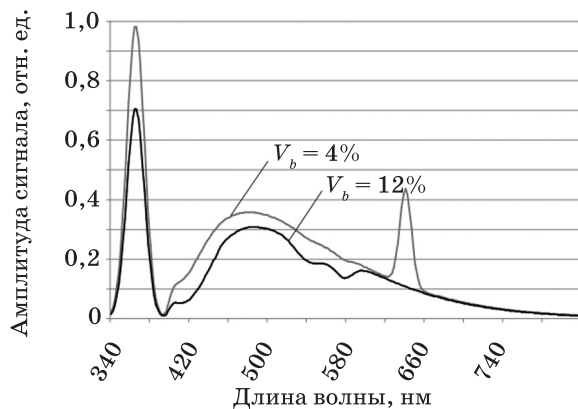


Рис. 5. Результаты моделирования экспериментальных спектров, показанных на рис. 4. Для порфирина моделировался только один главный максимум протопорфирина IX в районе $\lambda = 640$ нм, $S_t O_2 = 95\%$. Суммарная плотность рассеивателей в ткани $\mu_p = 100$ мм⁻¹.

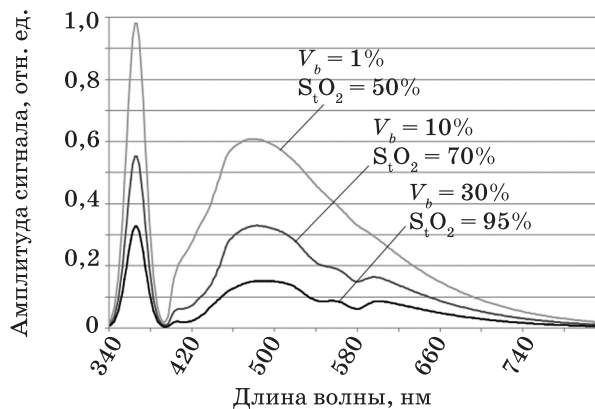


Рис. 6. Зависимость спектров флюоресценции от объемного кровенаполнения ткани в зоне обследования и степени тканевой сатурации оксигемоглобина.

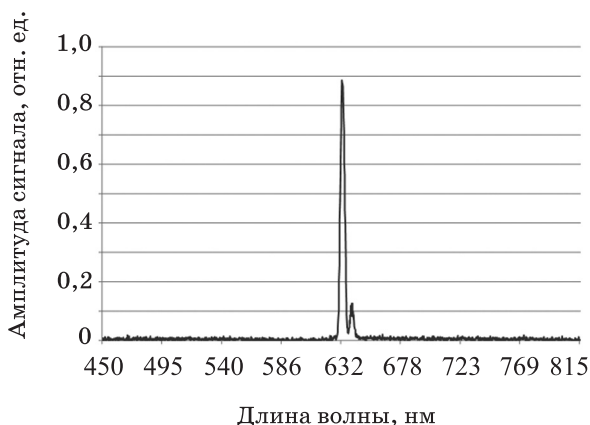


Рис. 7. Экспериментально зафиксированное появление инцизуры в спектре обратно рассеянного излучения He-Ne-лазера.

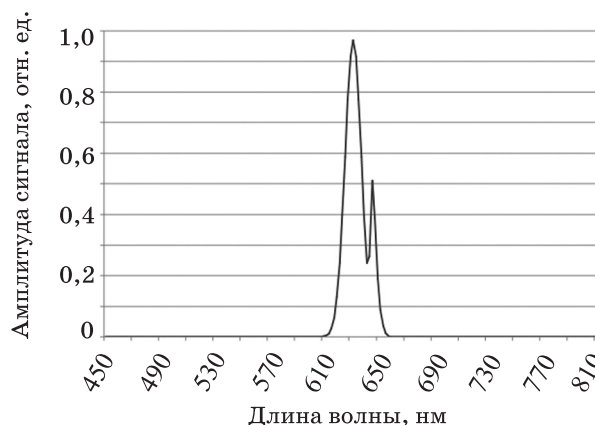


Рис. 8. Моделирование инцизуры. Параметры фильтра соответствуют цветному оптическому стеклу КС-17 по ГОСТ 9411-75 [15].

гистрируемый прибором в процессе диагностики спектр флюоресценции и спектр обратно рассеянного биотканью излучения во всем диапазоне длин волн регистрации и возбуждения флюоресценции. Рисунок 4 демонстрирует такие экспериментально зарегистрированные типовые спектры. Похожие по форме спектры, но с более слабым разрешением по длине волны, приведены и в [13]. В этом смысле они достаточно показательны, поэтому мы специально их выбрали в качестве примера, так как их интерпретация, как мы увидим далее, может быть ошибочна. Спектры рис. 4 зарегистрированы *in vivo* на диагностическом комплексе «ЛАКК-М» при возбуждении флюоресценции узкополосным излучением УФ светодиода с максимумом в линии $\lambda_1 = 365$ нм [14]. Область флюоресцен-

ции I соответствует флюоресценции таких эндогенных флюорофоров в биоткани, как эластин, коллаген, кератин, NADH (никотинамид) и др. В области II наиболее активно флюоресцируют NADH, флавины, липофусцин. Область III наиболее ярко отражает наличие в биоткани и флюоресценцию протопорфирина IX, хлорофилла и ряда других веществ.

Для выравнивания амплитуд обратно рассеянного излучения (левый пик на графиках) и излучения флюоресценции (в более длинноволновой области) в оптической схеме диагностической системы «ЛАКК-М» используются ослабляющие оптические фильтры из цветного оптического стекла [15] марок ОС-13, КС-15 и т.п., ослабляющие регистрируемое обратно рассеянное излучение примерно в 10^3 раз [14]. По-

этому на графиках рис. 4 мы видим уменьшенные амплитуды сигналов обратно рассеянного излучения по сравнению с их реальными значениями, и теоретическое моделирование спектров по (8) проводилось в нашей работе с учетом спектральной характеристики используемого фильтра. Оптические свойства биоткани при моделировании задавались типовыми значениями $\mu_a(\lambda)$, μ_p и $R(\lambda)$ с учетом известных спектральных данных по оптическим свойствам оксигенированного и восстановленного гемоглобина крови. Учитывались также разные возможные значения объемного кровенаполнения V_b биоткани и тканевой сатурации оксигемоглобина S_tO_2 в крови [16]. Сама биоткань представлялась в виде макрооднородной полубесконечной сплошной светорассеивающей и светопоглощающей среды-основы, в которой равномерно по всему объему распределены в разных концентрациях кровь и различные флуорофоры.

Результаты моделирования экспериментальных спектров, показанных на рис. 4, представлены на рис. 5. Для порфирина моделировался только один главный максимум протопорфирина IX в районе $\lambda_2 = 640$ нм. Тканевая сатурация оксигемоглобина для обоих случаев выбрана равной $S_tO_2 = 95\%$. Суммарная плотность рассеивателей в ткани $\mu_p = 100$ мм⁻¹. $R(\lambda)$ рассчитывался для каждой длины волны как коэффициент отражения Френеля на границе вода/воздух. Оба рисунка демонстрируют весьма хорошее как качественное, так и количественное совпадение спектров при выбранных значениях V_b . Важно отметить, что небольшое видимое увеличение амплитуды в спектре 2 на рис. 4 в районе $\lambda_2 = 604$ нм можно трактовать как повышенное содержание в ткани флуоресцирующих флавинов или липофусцина. И в некоторых работах иногда встречается такая трактовка. Однако это «увеличение» – лишь следствие поглощения излучения флуоресценции кровью. На рис. 6 показаны модельные спектры флуоресценции биоткани для разных значений V_b и S_tO_2 крови при неизменном содержании флуорофоров. С увеличением кровенаполнения и тканевой сатурации оксигемоглобина в крови как раз и проявляется искажение истинного спектра в виде общего нелинейного уменьшения амплитуды регистрируемых сигналов и появления характерных гемоглобиновых «провалов» в районе $\lambda_2 = 530-580$ нм.

Иногда, при определенных сочетаниях спектра излучения источника, спектральной

функции ослабления оптического фильтра в приборе и оптических свойств тестируемого объекта, можно на спектре обратно рассеянного излучения наблюдать появление инцизуры (выемки, надреза). Пример экспериментально регистрируемой инцизуры в спектре представлен на рис. 7 для излучения He-Ne-лазера при использовании в приборе обрезающего оптического фильтра из цветного оптического стекла марки КС-17. На рис. 8 представлен вариант теоретической модельной задачи, по результатам вычислений в которой также появляется подобная инцизура. Таким образом, сравнение экспериментальных и теоретически вычисленных спектров флуоресценции и обратно рассеянного излучения источника возбуждения флуоресценции позволяет говорить о том, что предложенная модель и алгоритм расчета спектров могут достаточно адекватно описывать реальные ситуации.

Заключение

В представленной работе, в рамках модифицированной авторами двух потоковой модели Кубелки–Мунка и решения Кохановского для излучения флуоресценции, предложено аналитически строгое решение задачи теоретического моделирования спектров вынужденной эндогенной флуоресценции биологических тканей применительно к задачам неинвазивной медицинской диагностики. Продемонстрировано адекватное описание экспериментально зарегистрированных *in vivo* спектров флуоресценции реальных биотканей. Полученное решение (9) для функции искажения спектров показывает, что эта функция (коэффициент γ) принципиально нелинейно и немонотонно зависит от оптических свойств среды распространения излучения. Поэтому в общем случае реальных клинических диагностических обследований для получения исходного (неискаженного) спектра необходимо точное знание γ во всем рабочем диапазоне длин волн для каждого пациента и каждой его области исследования. Соответственно, на методы определения γ и их погрешности и должны быть направлены сегодня все исследования, ориентированные на решение задачи количественной обработки спектров флуоресценции в практической медицине.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 13-08-12188.

*** **

ЛИТЕРАТУРА

1. *Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M.* Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics // *Laser Physics*. 2000. V. 10. №. 6. P. 1188–1207.
2. Handbook of biomedical fluorescence / Ed. by *Mycek M.A., Pogue B.W.* New York: Marcel Dekker Inc., 2003. 665 p.
3. *Leblond F., Davis S., Valdes P., Pogue B.* Pre-clinical whole-body fluorescence imaging: review of instruments, methods and applications // *J. Photochem. Photobiol.* 2010. V. 98. P. 77–94.
4. *Bonfert-Taylor P., Leblond F., Holt R., Tichauer K., Pogue B., Taylor E.* Information loss and reconstruction in diffuse fluorescence tomography // *J. Opt. Soc. Am. A*. 2012. V. 29. №. 3. P. 321–330.
5. *Рогаткин Д.А.* Инструментальные и методические погрешности измерений в неинвазивной медицинской спектрофотометрии // *Материалы III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2010»*. Т. III. М.: МГУ, 2010. С. 38–41.
6. *Putten W.J. M., Gemert M.J.C.* A modeling approach to the detection of subcutaneous tumours by haematoporphyrin-derivative fluorescence // *Phys. Med. Biol.* 1983. V. 28. №. 6. P. 639–645.
7. *Rogatkin D., Svirin V., Hachaturyan G.* The theoretical model for fluorescent field calculation in non-homogenous and scattering biological tissues // *Proc. SPIE*. 1998. V. 3563. P. 125–136.
8. *Rogatkin D.A., Tchernyi V.V.* Mathematical simulation as a key point of the laser fluorescence diagnostic technique in oncology // *Proc. SPIE*. 2000. V. 4059. P. 73–78.
9. *Baraghis E., Devor A., Fang Q., Srinivasan V., Wu W., Boas D., Sakadzic S., Lesage F., Ayata C., Kasischke K.* Two-photon microscopy of cortical NADH fluorescence intensity changes: correcting contamination from the hemodynamic response // *J. Biomed. Opt.* 2011. V. 16. 106003.
10. *Kanick S., Robinson D., Sterenborg C., Amelink A.* Extraction of intrinsic from single fiber fluorescence measurements on a turbid medium // *Optics Letters*. 2012. V. 37. №.5. P. 948–950.
11. *Kokhanovsky A.A.* Radiative properties of optically thick fluorescent turbid media // *J. Opt. Soc. Am. A*. 2009. V. 26. №. 8. P. 1896–1900.
12. *Рогаткин Д.А.* Об особенностях в определении оптических свойств мутных биологических тканей и сред в расчетных задачах медицинской неинвазивной спектрофотометрии // *Медицинская техника*. 2007. № 2. С. 10–16.
13. *Субботин А.Р., Савельева Т.А., Горяйнов С.А.* Алгоритм обработки спектров флуоресценции протопорфирина IX и эндогенных флуорофоров в глиальных опухолях головного мозга // *Сб. материалов V Троицкой конф. «Медицинская физика и инновации в медицине»*. 2012. Т. 1. Троицк. С.268–269.
14. *Rogatkin D.A., Lapaeva L.G., Petritskaya E.N., Sidorov V.V., Shumskiy V.I.* Multifunctional laser noninvasive spectroscopic system for medical diagnostics and some metrological provisions for that // *Proc. SPIE*. 2009. V. 7368. 73681Y.
15. *Стекло оптическое цветное. ГОСТ 9411–75*. М.: Изд-во Стандартов. 1976. 50 с.
16. *Рогаткин Д.А.* Физические основы оптической оксиметрии // *Медицинская физика*. 2012. №2. С. 97–114.