

ОБОЗРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Исследование биотканей методами светорассеяния

В.В. Тучин

Оптика биотканей — одна из интенсивно развивающихся областей знаний, представляющая интерес для физиков, работающих над созданием оптических медицинских технологий. В настоящем обзоре рассматриваются биоткани с сильным (многократным) рассеянием, такие, как кожа, ткани мозга, стенка сосуда, и слабо рассеивающие, обладающие значительным пропусканием, такие, как прозрачные ткани глаза (роговица, хрусталик). Для тканей с сильным рассеянием описание распространения света (лазерных пучков) строится на основе теории переноса излучения или численного моделирования методом Монте-Карло (МК). Для описания распространения света в слабо рассеивающих упорядоченных тканях используются модели ансамблей плотноупакованных рэлеевских рассеивателей или рассеивателей Ми. Обсуждаются методы решения обратных задач по определению оптических параметров биотканей. Анализируется распространение диффузных волн фотонной плотности в сильно рассеивающих средах с поглощением, обсуждается перспективность этих волн для оптической томографии. Рассматриваются поляризационные явления в сильно и слабо рассеивающих биотканях.

PACS numbers: 42.66.-p, 87.56.-v, 87.80.+s

Содержание

1. Введение (517).
 2. Оптические свойства биотканей с сильным (многократным) рассеянием (518).
 - 2.1. Распространение немодулированного света в биотканях.
 - 2.2. Методы измерения оптических параметров биотканей.
 - 2.3. Управление оптическими свойствами биотканей.
 - 2.4. Распространение коротких импульсов в биотканях.
 - 2.5. Диффузные волны фотонной плотности.
 - 2.6. Распространение поляризованного света в биотканях.
 3. Оптические свойства прозрачных биотканей (532).
 - 3.1. Оптические модели тканей глаза.
 - 3.2. Спектры пропускания и рассеяния тканей глаза.
 - 3.3. Поляризационные свойства тканей глаза и других прозрачных биообъектов.
 4. Заключение (536).
- Список литературы (537).

1. Введение

Многие современные медицинские технологии базируются на фундаментальных результатах, полученных в физике, в частности оптике. Хорошим примером, важ-

ным для целей настоящего обзора, является компьютерная медицинская томография [1, 2]. Например, такие виды томографии, как рентгеновская, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная обеспечивают как получение анатомической информации с большим пространственным разрешением, так и позволяют регистрировать локальные метаболические процессы. Значительные перспективы с точки зрения безопасности, простоты и надежности устройств в настоящее время имеет оптическая диффузная томография [1–3].

С оптической точки зрения биоткани (включая и биожидкости: кровь, лимфу и пр.) можно разделить на два больших класса:

1) сильно рассеивающие (оптически мутные), такие, как кожа, мозг, стенка сосуда, кровь, склера, оптические свойства которых могут быть достаточно хорошо описаны в модели многократного рассеяния скалярных волн в случайно-неоднородной среде с поглощением;

2) слабо рассеивающие (прозрачные), такие, как ткани переднего отрезка глаза (роговица, хрусталик), оптические свойства которых описываются в модели однократного (или малократного) рассеяния упорядоченной среды с плотной упаковкой рассеивателей, которые содержат поглощающие центры [1–15].

Скалярное приближение часто является недостаточным, особенно для описания прозрачных тканей. В рассеивающей среде векторный характер волн проявляется, как возникновение поляризации у первоначально неполяризованного пучка света или как деполаризация при распространении в среде первоначально поляризованного пучка [3, 5–8, 16–21].

В задачах оптической диагностики и спектроскопии биотканей следует различать два режима облучения: непрерывный и с разрешением во времени [1–3, 10–13].

В.В. Тучин. Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
410026 Саратов, ул. Астраханская 83, Россия
Тел. (845-2) 51-51-95, (845-2) 99-16-93
Факс (845-2) 24-04-46
E-mail: tuchin@scnit.saratov.su

Статья поступила 26 июля 1996 г.,
после доработки 16 декабря 1996 г.

Режим с разрешением во времени может быть реализован как путем облучения рассеивающего объекта короткими лазерными импульсами ($\tau \sim 10^{-9} \div 10^{-11}$ с) и приема уширенных импульсов рассеянного излучения — так называемый временной подход, так и путем облучения модулированным по интенсивности светом на частотах в диапазоне $100 \text{ МГц} \div 10 \text{ ГГц}$ и регистрации глубины модуляции интенсивности рассеянного излучения и соответствующего сдвига фазы на частотах модуляции — так называемый частотный (или фазовый) подход. Фундаментальная основа режима с временным разрешением состоит в возбуждении в сильно рассеивающей среде спектра волн фотонной плотности, что может быть описано в рамках нестационарной теории переноса излучения (ТПИ), в то время как режим непрерывного облучения описывается в рамках стационарной ТПИ [1–3, 10–13].

Вопросы когерентности имеют важное значение при рассмотрении взаимодействия света с биотканью (рассеивающей средой). Эта проблема также может быть представлена, с одной стороны, как потеря когерентности за счет рассеяния света в случайно неоднородной среде с многократным рассеянием, так и как появление усиленной когерентной узконаправленной компоненты в обратно рассеянном излучении при зондировании биоткани лазерным импульсом сверхкороткой длительности [1, 3, 4, 22, 23]. Когерентность света оказывается принципиальной при селекции фотонов, не испытавших совсем или испытавших малое число актов рассеяния, а также при получении спекл-модулированных полей от рассеивающих фазовых объектов с однократным и многократным рассеянием [1, 3, 4, 24, 25]. Такие подходы важны для когерентной томографии, дифрактометрии, голографии, фотон-корреляционной спектроскопии и спекл-интерферометрии биотканей и потоков биожидкостей [1, 3–5, 25–30].

Свет ближнего инфракрасного (ИК) диапазона проникает на несколько сантиметров в глубь биоткани, однако его рассеяние оказывается сильным, что затрудняет получение четких изображений оптических неоднородностей, возникающих в ткани за счет различных патологий, например образования опухоли, локального увеличения объема крови за счет кровоизлияния или разрастания микрососудов. Поэтому в оптической томографии важна разработка методов селекции фотонов, несущих изображение в сильно рассеивающей среде [1–5].

Другое важное направление, в котором часто бывает необходимо глубинное зондирование биоткани — это отражательная спектроскопия ткани, например оптическая оксиметрия, служащая для определения степени оксигенации гемоглобина крови в работающей мышечной ткани, в головном мозге новорожденных с патологией или взрослых в процессе активной деятельности мозга [1–3].

В настоящей работе основное внимание уделено анализу методов светорассеяния активно разрабатываемых последние годы для количественного изучения оптических характеристик биотканей и ансамблей клеток, представлены результаты теоретических и экспериментальных исследований транспорта фотонов в биотканях, описаны методы решения прямых и обратных задач рассеяния для случайных сред с многократным рассеянием и квазиупорядоченных сред с однократным

рассеянием, которые моделируют различные типы биотканей. Теоретическое рассмотрение базируется на стационарной или нестационарной теории переноса излучения для сильно рассеивающих биотканей или теории Ми для прозрачных тканей, а также численном методе Монте-Карло (МК), используемом для решения прямых и обратных задач транспорта фотонов в многослойных биотканях со сложными граничными условиями.

Рассмотренные методы исследований носят общий характер и применимы для исследования многих типов рассеивающих сред небиологического происхождения. Необходимо отметить, что при решении задач оптики биотканей многие известные методы из оптики рассеивающих сред, например метод интегрирующих сфер, были доведены до совершенства, разработаны новые измерительные системы и алгоритмы решения обратных задач, полезные для оптики рассеивающих сред в целом. Более того, ряд методов получил интенсивное развитие именно при исследовании биотканей. К ним относится, например, метод диффузных волн фотонной плотности, который имеет значительные перспективы при изучении многих физических систем: водные среды, гели, пена, атмосфера, аэрозоли и пр.

2. Оптические свойства биотканей с сильным (многократным) рассеянием

2.1. Распространение немодулированного света в биотканях

Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами со средним показателем преломления, большим, чем у воздуха. Поэтому на границе раздела биообъект–воздух часть излучения отражается (френелевское отражение), а остальная часть проникает в биоткань. За счет многократного рассеяния и поглощения лазерный пучок уширяется и затухает при распространении в биоткани. Объемное рассеяние является причиной распространения значительной доли излучения в обратном направлении (обратное рассеяние). Клеточные органеллы, такие, как митохондрии, являются основными рассеивателями для многих биотканей [31].

Поглощенный свет преобразуется в тепло, переизлучается в виде флуоресценции, а также тратится на фото-биохимические реакции. Спектр поглощения определяется типом доминирующих поглощающих центров и содержанием воды в биоткани (рис. 1). Абсолютные значения коэффициентов поглощения для типичных биотканей лежат в пределах $10^{-2} \div 10^4 \text{ см}^{-1}$ [1–3, 6, 7, 10–14, 32–40]. В ультрафиолетовой (УФ) и инфракрасной (ИК) ($\lambda \geq 2 \text{ мкм}$) областях спектра поглощение, поэтому вклад рассеяния сравнительно мал, и свет неглубоко проникает в биоткань — всего на один или несколько клеточных слоев. Для коротковолновой видимой области глубина проникновения типичной биоткани составляет $0,5 \div 2,5 \text{ мм}$ (падение интенсивности в e раз). В этом случае имеет место как поглощение, так и рассеяние, поэтому около $15 \div 40 \%$ падающего излучения отражается на этих длинах волн. Рассеяние превалирует над поглощением, а следовательно, глубина проникновения света увеличивается до $8 \div 10 \text{ мм}$ в области длин волн $0,6 \div 1,5 \text{ мкм}$. Также существенно увеличивается интенсивность отраженного биотканью

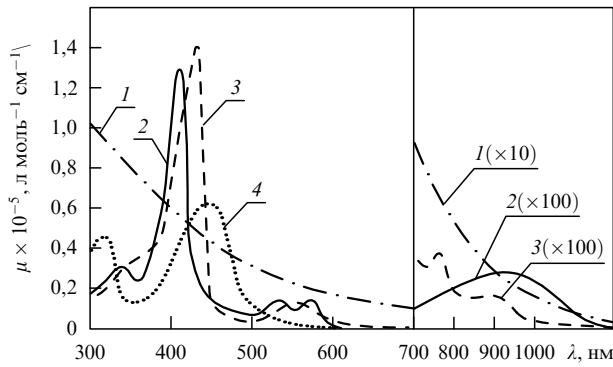


Рис. 1. Молярные спектры ослабления растворов основных пигментов кожи человека: 1 — ДОФА-меланин (H_2O); 2 — оксигемоглобин (H_2O); 3 — гемоглобин (H_2O); 4 — билирубин (CHCl_3) [14].

излучения (за счет обратного рассеяния), вплоть до 35–70 % от падающего.

Например, из-за многослойной и многокомпонентной структуры кожи взаимодействие света с ней является весьма сложным [14]. Роговой слой отражает около 5 ÷ 7 % падающего излучения. Коллимированный пучок света преобразуется в диффузный за счет микроскопических неоднородностей на границе воздух — роговой слой. Большая часть отраженного кожей света образуется за счет обратного рассеяния различными слоями ткани (роговой слой, эпидермис, дерма и микрососудистая система). Поглощение рассеянного света пигментами кожи дает количественную информацию о концентрации билирубина, насыщении гемоглобина кислородом и содержании лекарственных препаратов в ткани и крови, что является основой методов диагностики ряда заболеваний (см. рис. 1). Значительное проникновение видимого и ближнего ИК света через кожу внутрь организма человека, в области длин волн так называемого терапевтического окна (0,6 ÷ 1,5 мкм), является основой ряда методов фототерапии. Твердые ткани, такие, как ребра и черепная коробка, и цельная кровь также демонстрируют сравнительно хорошее пропускание в видимой и ближней ИК области спектра [3, 7, 10]. Сравнительная прозрачность кожи в длинноволновом УФ свете (УФА), определяемая спектрами поглощения ДНК, триптофана, тирозина, уроганиновой кислоты и меланина, позволяет осуществлять ряд методов фотохимиотерапии кожи с использованием УФА излучения [3, 6, 14].

Ослабление коллимированного (лазерного) пучка в биоткани происходит по экспоненциальному закону

$$I(z) = (1 - R) I_0 \exp(-\mu_1 z), \quad (1)$$

где R — коэффициент френелевского отражения при нормальном падении пучка, $R = [(n - 1)/(n + 1)]^2$, n — относительный показатель преломления биоткани; I_0 — интенсивность падающего света; $\mu_1 = \mu_a + \mu_s$ — коэффициент экстинкции (коэффициент взаимодействия или ослабления); μ_a — коэффициент поглощения; μ_s — коэффициент рассеяния; z — толщина образца. Средняя длина свободного пробега однократно рассеянного фотона в биоткани определяется как $l_{ph} = \mu_1^{-1}$.

При анализе распространения света в биотканях с многократным рассеянием предполагают обычно равномерное распределение поглощающих и рассеивающих

центров. Для УФА, видимого и ближнего ИК излучения типичным является анизотропное рассеяние, которое характеризуется сильной направленностью однократно рассеянных фотонов, что, вероятно, связано с наличием больших клеточных органелл, таких, как митохондрии, лизосомы, внутренние мембраны (аппарат Гольджи) [10, 31].

Достаточно строгое математическое описание процесса распространения немодулированного света в рассеивающей среде может быть сделано с помощью стационарной теории переноса излучения (ТПИ). Теория переноса справедлива для ансамбля достаточно удаленных друг от друга рассеивателей и с успехом применяется при решении ряда практических задач оптики биотканей. Основное стационарное уравнение ТПИ для монохроматического света имеет вид [1, 3, 10–14, 41, 42]

$$\frac{\partial I(r, s)}{\partial s} = -\mu_t I(r, s) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} I(r, s') p(s, s') d\Omega', \quad (2)$$

где $I(r, s)$ — лучевая интенсивность в точке r в направлении s ($\text{Вт м}^{-2} \text{ср}^{-1}$); $p(s, s')$ — фазовая функция рассеяния; $d\Omega'$ — единичный телесный угол в направлении s' ; $\mu_s/\mu_t \equiv A$ — альбедо единичного рассеивателя. Предполагается, что внутри среды отсутствуют источники излучения.

Если процесс переноса излучения исследуется в области $G \subset R^3$, а ∂G — граница области, то граничные условия на ∂G могут быть записаны в общем виде [43]:

$$I(r, s)|_{(sn)<0} = S(r, s) + \widehat{R}I(r, s)|_{(sn)>0}, \quad (3)$$

где $r \in \partial G$, n — внешняя нормаль к ∂G , $S(r, s)$ — лучевая интенсивность падающего света, \widehat{R} — оператор отражения. При наличии в области G отражающих или преломляющих свет поверхностей условия, аналогичные (3), должны быть заданы на каждой из них.

Практический интерес, как правило, представляет не сама функция $I(r, s)$, а интегралы от нее по некоторым областям фазового пространства (r, s) . Например, при оптическом зондировании биотканей измеряемой величиной часто является функция распределения выходящего излучения на поверхности среды $\Phi(r)$

$$\Phi(r) = \int_{(sn)>0} I(r, s)(sn) d\Omega, \quad (4)$$

где $r \in \partial G$. В задачах дозиметрии оптического излучения в биотканях такой величиной является полная освещенность в точке $U(r)$

$$U(r) = \int_{4\pi} I(r, s) d\Omega. \quad (5)$$

Фазовая функция $p(s, s')$ описывает рассеивающие свойства среды и представляет собой функцию плотности вероятности для рассеяния в направлении s' -фотона, движущегося в направлении s , т.е. характеризует элементарный акт рассеяния. Если рассеяние симметрично относительно направления падающей волны, тогда фазовая функция зависит только от угла θ между направлениями s и s' , т.е.

$$p(s, s') = p(\theta).$$

Предположение о случайном распределении рассеивателей в среде, что означает отсутствие в структуре биоткани пространственной корреляции, ведет к следующей нормировке

$$\int_0^\pi p(\theta) 2\pi \sin \theta d\theta = 1.$$

Во многих практических случаях фазовая функция хорошо аппроксимируется с помощью постулированной функции Хеньи – Гринштейна [1, 3, 10–14, 21]:

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}, \quad (6)$$

где g — средний косинус угла рассеяния θ (параметр анизотропии рассеяния)

$$g = \langle \cos \theta \rangle = \int_0^\pi p(\theta) \cos \theta 2\pi \sin \theta d\theta. \quad (7)$$

Значение g изменяется в пределах от 0 до 1: $g = 0$ соответствует случаю изотропного (рэлеевского) рассеяния, $g = 1$ — полному рассеянию вперед (рассеяние Ми на крупных частицах [21]).

Интегро-дифференциальное уравнение (2) является сложным для анализа распространения света в рассеивающих средах, поэтому часто оно упрощается путем представления решения в виде сферических гармоник. Такое упрощение приводит к системе из $(N + 1)^2$ связанных дифференциальных уравнений в частных производных, известное как P_N приближение. Эта система уравнений может быть сведена к одному дифференциальному уравнению $(N + 1)$ порядка. Например, для $N = 1$, необходимы четыре связанных дифференциальных уравнения, которые сводятся к единственному уравнению диффузионного типа [44–50]. Для изотропной среды оно имеет следующий вид:

$$(\nabla^2 - \mu_d^2) U(r) = -Q(r), \quad (8)$$

где диффузный коэффициент $\mu_d = [3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)]^{1/2}$; $Q(r) = D^{-1}q(r)$, $q(r)$ — функция источника, т. е. число фотонов, инжектируемых в единицу объема; коэффициент диффузии фотонов $D = c[3(\mu_a + \mu'_s)]^{-1}$, $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$ — редуцированный (или транспортный) коэффициент рассеяния; c — скорость света в среде. Средняя транспортная длина пробега фотона $l_\delta = (\mu_a + \mu'_s)^{-1}$. Отметим, что средняя транспортная длина пробега фотона в среде с анизотропным однократным рассеянием существенно выше длины свободного пробега в среде с изотропным однократным рассеянием $l_\delta \gg l_{ph}$ (см. (1)). Транспортная длина l_δ означает такую длину, на которой фотон теряет свое первоначальное направление.

Диффузионная теория оказывается хорошим приближением в случае малых значений фактора анизотропии рассеяния $g \leq 0,1$ и больших альбедо $A \rightarrow 1$. Для большинства биотканей $g \approx 0,6 \div 0,9$, а для крови даже может достигать 0,995 [34], что существенно ограничивает применимость диффузионного приближения. Считается, что при оптических толщинах объекта $\tau = \int_0^s \mu_t ds = 10 \div 20$ диффузионное приближение можно использовать при $g < 0,9$. Диффузионное приближение оказывается также неприменимым вблизи поверхности

объекта на входе светового пучка, где преобладает однократное или малократное рассеяние.

Сделаем краткий обзор других решений транспортного уравнения. Так называемое решение первого порядка реализуется для оптически тонких и несильно рассеивающих сред ($\tau < 1$, $A < 0,5$), когда интенсивность проходящей (когерентной) волны описывается соотношением (1) или аналогичным [44]. Если пучок узкий (например, лазерный), то это приближение применимо и для более плотных тканей ($\tau > 1$, $A < 0,9$). Однако для некоторых тканей в области длин волн терапевтического окна $A \approx 1$, что делает неприменимым приближение первого порядка даже при $\tau \ll 1$.

Более строгое решение уравнения переноса можно получить методом дискретных ординат (многопоточковая теория), когда уравнение переноса (2) преобразуется в матричное дифференциальное уравнение для освещенности по многим дискретным направлениям (углам) [42]. При увеличении числа углов решение приближается к точному. Как мы уже видели, возможно также раскладывать освещенность в ряд по сферическим гармоникам с разделением транспортного уравнения на компоненты для сферических гармоник. При достаточном числе сферических гармоник такой путь также ведет к точному решению. Например, при исследовании биотканей в [51] использовалось до 150 сферических гармоник, полученные уравнения решались методом конечных разностей [52]. Однако при желании получить достаточно точное решение эти методы требуют объемных вычислений, они также плохо "работают" для δ -образных фазовых функций рассеяния [44].

В оптике биотканей широкое применение нашли более простые методы решения уравнения переноса, такие, как двухпоточковая модель Кубелки – Мунка, трех-, четырех- и семипоточковые модели. Такое представление естественно и весьма плодотворно при лазерном зондировании биоткани, так, например, четырехпоточковая модель [42, 53] представляет собой два диффузных потока, распространяющихся навстречу друг другу (модель Кубелки – Мунка) и два коллимированных лазерных пучка — один падающий, а другой отраженный от задней границы образца. Семипоточковая модель — это простейшее трехмерное представление рассеянного излучения и падающего лазерного пучка в полубесконечной среде [32]. Конечно, простота и возможность очень быстрых расчетов дозы облучения или быстрого определения оптических параметров биоткани (решение обратной задачи рассеяния) дается ценой снижения точности.

Требуемая на практике надежная послойная дозиметрия лазерного излучения внутри биоткани, проблемы оптической диффузной томографии и спектроскопии биообъектов определяют необходимость развития методов решения прямых и обратных задач переноса излучения для сред с произвольной конфигурацией и любыми граничными условиями. Для решения таких задач перспективен метод МК, широко применяемый для численного решения уравнения ТПИ [54, 55] в различных областях знаний (астрофизика, оптика атмосферы и океана и др.). В последние годы успешно развиваются приложения метода МК в оптике биотканей [1–3, 13, 33, 35, 40, 53, 56–71]. Метод МК базируется на численном моделировании транспорта фотонов в рассеивающей среде. Случайное блуждание фотонов внутри образца биоткани прослеживается от точки влета в образец до

его поглощения или выхода из образца. Известные алгоритмы позволяют учесть несколько слоев биоткани с различными оптическими свойствами, конечный размер падающего пучка, отражение света от границ раздела слоев. Типичными примерами многослойной биоткани являются кожа, стенки мочевого пузыря, матки, кровеносного сосуда.

При высокой точности и универсальности главным недостатком метода МК являются большие затраты машинного времени. Хотя развитие аппаратных и программных средств вычислительной техники уменьшает роль фактора времени, разработка новых средств лазерной диагностики и терапии требует создания эффективных, сравнительно простых и надежных алгоритмов метода МК. Например, метод конденсированного МК позволяет получить решение для любого значения альбедо на основе моделирования для одного конкретного значения альбедо, что существенно ускоряет расчеты [59]. Разрабатываются также весьма экономные гибридные модели, сочетающие точность метода МК и быстрдействие диффузионных теорий или аппроксимирующих аналитических выражений [60, 61, 63].

Рассмотрим в качестве примера оптику кожи человека [14, 53, 58, 64–77]. Для расчета распределений света $\Phi(r)$ и $U(r)$ (см. (4) и (5)) методом МК представим кожу как плоскую многослойную рассеивающую и поглощающую свет среду (рис. 2), на поверхность которой нормально падает лазерный пучок. При этом предполагается, что каждый i -й слой характеризуется следующим набором параметров: μ_{ai} , μ_{si} , $p_i(\theta)$, толщиной d_i и показателем преломления среды-наполнителя n_i .

Использование описанного в [53, 58] алгоритма МК для моделирования распространения пучков гауссова и прямоугольного профилей в коже (см. рис. 2 и табл. 1)

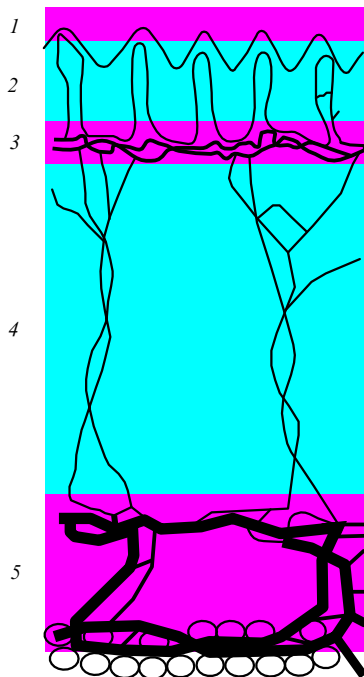


Рис. 2. Модель кожи: 1 — эпидермис; 2 — папиллярная дерма; 3 — верхнее сплетение микрососудов; 4 — ретикулярная дерма; 5 — глубокое сосудистое сплетение [53].

Таблица 1. Оптические параметры кожи: числитель $\lambda = 633$ нм, знаменатель $\lambda = 337$ нм [53]

№	Слой	μ_a , см ⁻¹	μ_s , см ⁻¹	g	n	d , мкм
1	Эпидермис	$\frac{4,3}{32}$	$\frac{107}{165}$	$\frac{0,79}{0,72}$	1,5	100
2	Дерма	$\frac{2,7}{23}$	$\frac{187}{227}$	$\frac{0,82}{0,72}$	1,4	200
3	Дерма с поверхностным сплетением сосудов	$\frac{3,3}{40}$	$\frac{192}{246}$	$\frac{0,82}{0,72}$	1,4	200
4	Дерма	$\frac{2,7}{23}$	$\frac{187}{227}$	$\frac{0,82}{0,72}$	1,4	900
5	Дерма с глубинным сплетением сосудов	$\frac{3,4}{46}$	$\frac{194}{253}$	$\frac{0,82}{0,72}$	1,4	600

дает распределения полной освещенности для длин волн 633 нм и 337 нм, представленные на рис. 3, а также зависимости освещенности в точке максимума U_m и размеров области максимальной освещенности D_m (определяемой по уровню $1/e^2$) от радиуса падающего пучка для длины волны 633 нм, показанные на рис. 4. Видно, что максимум освещенности формируется на некоторой глубине внутри ткани, причем полная освещенность в точке максимума U_m может значительно превышать освещенность U_0 в центре падающего на поверхность среды пучка. Это обстоятельство неоднократно отмечалось исследователями (см., например, [1, 3]), причем отношение U_m/U_0 сильно зависит от оптиче-

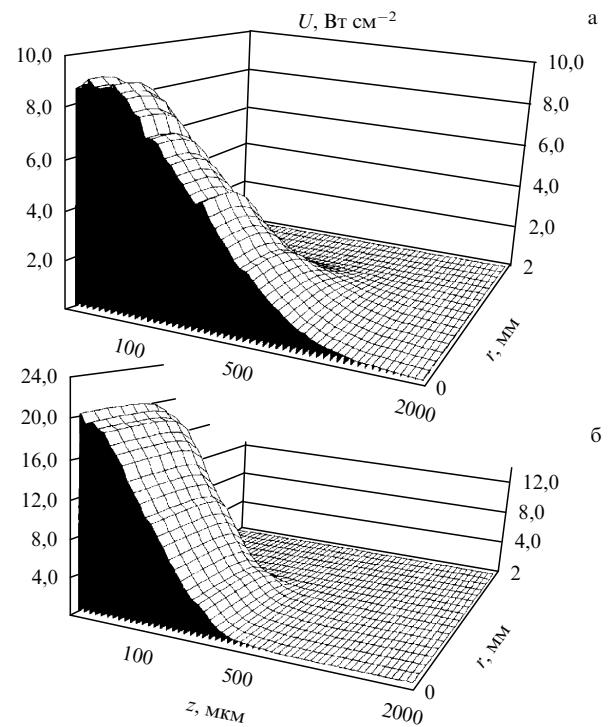


Рис. 3. Результаты моделирования методом Монте-Карло распределения интенсивности (Вт см⁻²) в коже при облучении лазерными пучками с гауссовым ($r_0 = 0,5$ мм, $\lambda = 633$ нм, $P = 25$ мВт) (а) и плоским ($r_0 = 0,5$ мм, $\lambda = 337$ нм, $P = 120$ мВт) (б) профилями [53].

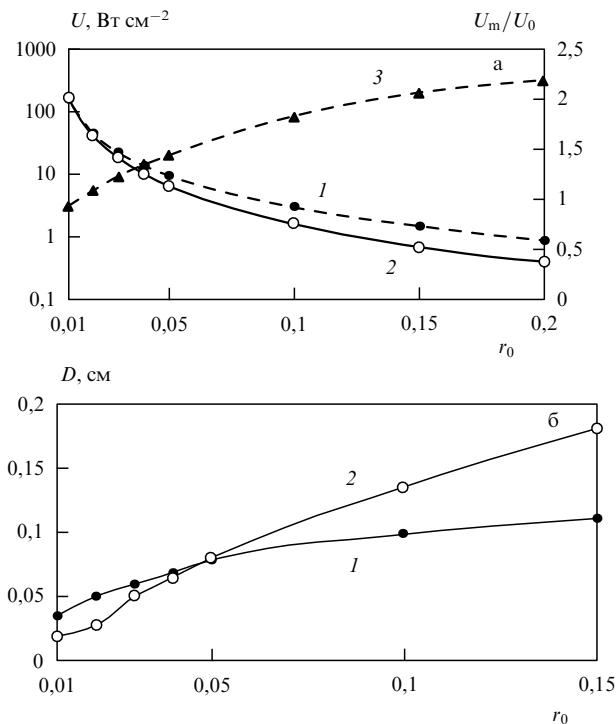


Рис. 4. Зависимость параметров области максимальной освещенности от радиуса падающего пучка r_0 . Пучок с гауссовым профилем, длина волны 633 нм, мощность 25 мВт. 1 — полная освещенность в центре падающего пучка U_0 , 2 — максимальная полная освещенность U_m , 3 — U_m/U_0 (а); 1 — размер области максимальной освещенности (по уровню $1/e^2$) вдоль оси пучка, 2 — размер области максимальной освещенности (по уровню $1/e^2$) перпендикулярно оси пучка (б) [53].

ских параметров среды, радиуса падающего пучка и от свойств границы. Как следует из рис. 4б, увеличение радиуса падающего пучка приводит также к росту размеров освещаемой области внутри ткани, причем скорость увеличения поперечных размеров области выше, чем вдоль лазерного пучка.

С практической точки зрения подобные расчеты необходимы для корректного определения дозы облучения при фотохимической, фотодинамической или светогипертермической терапии онкологических и многих других заболеваний, а также при коагуляции лазерным излучением поверхностных сосудов [3, 4, 6, 10–12, 14, 15, 33, 35, 38–40, 74–79].

2.2. Методы измерения оптических параметров биотканей

Методы определения оптических параметров биотканей можно разделить на два больших класса: прямые и косвенные [1–3, 6, 7, 10–14, 32–40, 53, 59, 64–71, 80–103]. К прямым методам относятся методы, в основе которых лежат базовые понятия и определения, например, закон Бугера–Беера (см. (1)), фазовая функция однократного рассеяния (см. (6)) для тонких образцов, или эффективная глубина проникновения света для объемных сред. Измеряемыми параметрами являются коллимированное пропускание и индикатриса рассеяния для тонких образцов или освещенность внутри объемной среды. Достоинства этих методов заключаются в чрезвычайной простоте аналитических выражений, исполь-

зуемых при обработке данных. Недостатки прямых методов связаны с необходимостью строгого выполнения условий эксперимента, соответствующих модели: однократность рассеяния для тонких образцов, исключение влияния поляризации света и преломления света на гранях кюветы и т.п.; для объемных сред с многократным рассеянием детектор, регистрирующий освещенность (обычно волоконный световод с изотропно рассеивающим шариком на торце) должен быть расположен вдали от источника света и границ среды.

Косвенные методы предполагают решение обратной задачи рассеяния на основе использования той или иной теоретической модели распространения света в среде. В свою очередь, косвенные методы делятся на итерационные и неитерационные. Неитерационные методы используют уравнения, в которых оптические свойства определяются через параметры, непосредственно связанные с измеряемыми величинами. Модель Кубелки–Мунка, а также многопоточные модели [32, 42, 44, 53, 80, 81, 97] лежат в основе косвенных неитерационных методов. В косвенных итерационных методах оптические свойства выражаются неявно через измеряемые параметры. Величины, определяющие оптические свойства рассеивающей среды, перебираются до тех пор, пока расчетные значения отражения и пропускания не будут с заданной точностью совпадать с измеренными. Эти методы являются более громоздкими, однако используемые оптические модели могут быть существенно более сложными, чем в случае неитерационных методов, примерами являются диффузионная теория [42, 80, 99], инверсный метод добавления-удвоения (adding-doubling) [88] или инверсный метод Монте-Карло (ИМК) [53, 59, 85, 87, 90, 91, 100].

Для измерений оптических параметров биотканей (μ_a , μ_s и g) используют различные методы. Наибольшее распространение при *in vitro* измерениях параметров образцов биотканей имеет метод двух интегрирующих сфер в сочетании с измерениями коллимированного пропускания. Он заключается в последовательном или одновременном измерении трех параметров: коллимированного пропускания, диффузного пропускания T_d и диффузного отражения R_d . Для определения оптических параметров ткани из этих измерений можно использовать различные теоретические соотношения или численные методы (двух- и многопоточные модели, методы ИМК), устанавливающие связь μ_a , μ_s и g с измеряемыми параметрами. В простейшем случае используют двухпоточную модель Кубелки–Мунка, которая базируется на соотношениях, представленных в [64, 80]. Определение μ_t из измерений коллимированного пропускания на основании соотношения (1) позволяет с помощью экспериментальных данных для T_d и R_d найти все три параметра ткани μ_a , μ_s и g .

Любые три измерения из последующих пяти вариантов достаточны для определения всех трех оптических параметров [80]:

- 1) полное (или диффузное) пропускание для коллимированного или диффузного облучения;
- 2) полное (или диффузное) отражение для коллимированного или диффузного облучения;
- 3) поглощение образца, помещенного внутри интегрирующей сферы;
- 4) коллимированное пропускание (нерассеянного света);

5) угловое распределение рассеянного образцом излучения.

Итерационные методы обычно включают учет несогласованности показателей преломления на границах образца и многослойности самого образца. Источниками погрешностей при подсчете значений оптических коэффициентов являются следующие причины, которые необходимо иметь в виду при сравнительном анализе значений оптических параметров, полученных различными авторами [80]:

1) физиологическое состояние биологических образцов: уровень гидратации, гомогенность, видовая вариантность, замороженное – незамороженное состояние, *in vivo* – *in vitro* измерения, фиксированный – нефиксированный образец, гладкость его поверхности;

2) геометрия облучения;

3) согласованность – несогласованность показателя преломления на границах;

4) ориентация регистрирующих волоконных световодов внутри образца по отношению к световоду-источнику;

5) значения числовой апертуры регистрирующих световодов;

6) угловое разрешение фотодетекторов;

7) отделение рассеянного вперед излучения от нерассеянного;

8) теория, используемая для решения обратной задачи.

Проиллюстрируем на примере определения оптических параметров эпидермиса кожи человека один из обсуждаемых методов измерений. Измеренные с помощью спектрофотометра с интегрирующей сферой спектры пропускания и отражения тонких образцов эпидермиса ($20 \div 50$ мкм) в диапазоне $240 \div 400$ нм были использованы для расчета спектров коэффициентов поглощения $\mu_a(\lambda)$ и рассеяния $\mu_s(\lambda)$ с использованием четырехпотоковой модели, учитывающей коллимированное отражение на границах образца [53, 69] (рис. 5). Различия в поглощении в рассматриваемом диапазоне длин волн эпидермиса здорового человека и образцов, включающих псориазные бляшки, обусловлены различиями в метаболическом гомеостазе кожи. Для образцов эпидермиса псориазной кожи за счет возрастания оптической неоднородности, вызванной нарушениями структуры эпидермиса в псориазных очагах, появлением заполненных воздухом микрообластей между паракератотическими чешуйками, коэффициент диффузного отражения возрастает до $10 \div 15\%$ ($6 \div 10\%$ для отрывов эпидермиса нормальной кожи в том же диапазоне длин волн $240 \div 400$ нм).

Достаточно быстрым и точным методом решения обратных задач рассеяния является инверсный метод добавления – удвоения (ИДУ) [88], который основан на предложенном Хюлстом общем методе решения транспортного уравнения для плоскопараллельного слоя [98]. Достоинства метода ИДУ применительно к задачам оптики биотканей заключаются в его быстродействии, позволяющим получать итерационные решения на современных микрокомпьютерах, и необходимой гибкости, допускающей учет анизотропии рассеяния и внутренних отражений на границах. Он содержит следующие шаги: 1) задание предполагаемых оптических параметров; 2) подсчет отражения и пропускания с использованием метода добавления – удвоения; 3) сравнение рассчитан-

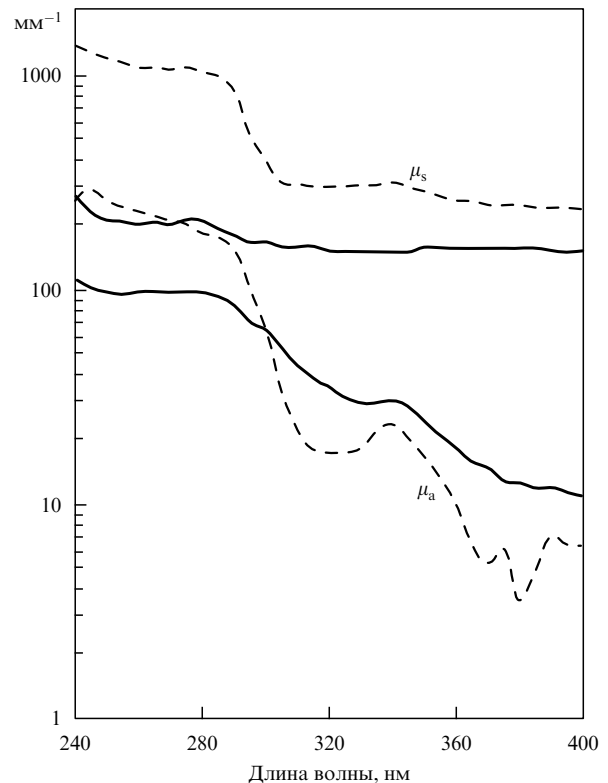


Рис. 5. Расчетные спектры для коэффициентов поглощения (μ_a) и рассеяния (μ_s), полученные на основе экспериментальных спектров пропускания и диффузного отражения отрывов эпидермиса человека с использованием четырехпотоковой модели. Сплошные линии — кожа в норме, пунктирные линии — псориазная кожа [53, 69].

ных значений отражения и пропускания с измеренными; 4) повторение процедуры до получения согласованных данных с заданной точностью.

Метод, в принципе, дает любую точность по всем определяемым оптическим параметрам в зависимости от затрат компьютерного времени. Разумной считается ошибка, не превышающая 3% [88]. Метод допускает непосредственную коррекцию экспериментальных данных, полученных с помощью интегрирующих сфер. Термин "удвоение" в методике расчетов означает, что предполагаемые известными отражение и пропускание одного слоя для некоторого угла падения и выхода света из образца могут быть использованы для нахождения отражения и пропускания слоя вдвое большей толщины путем наложения друг на друга двух идентичных слоев и сложения вкладов в отражение и пропускание от каждого из слоев. Отражение и пропускание слоя произвольной толщины рассчитывается последовательно — сначала для тонкого слоя с теми же оптическими характеристиками (однократное рассеяние), а затем путем последовательного удвоения толщины рассчитываются характеристики слоя желаемой толщины. Термин "добавление" означает распространение методики удвоения на разнородные слои, что позволяет моделировать многослойные биоткани или учитывать внутренние отражения за счет скачков показателя преломления [88]. Метод ИДУ был успешно использован при нахождении оптических параметров дермы кожи человека (см. [53, 71]).

Реальная геометрия эксперимента и структура биоткани могут быть достаточно сложными, поэтому

надежные результаты можно получить только при использовании метода МК. Однако первые алгоритмы, реализующие инверсный метод Монте-Карло (ИМК), появились сравнительно недавно [53, 85, 87, 90, 91, 100]. Так, в [53, 85, 91, 100] представлены близкие по решаемым задачам алгоритмы, предназначенные для определения всех трех оптических параметров биоткани (μ_a , μ_s и g) на основе *in vitro* измерений полного пропускания, диффузного отражения и коллимированного пропускания (для оптически тонких образцов) с помощью спектрофотометра с интегрирующими сферами. В качестве начального приближения (для ускорения процедуры) была использована теория Кубелки–Мунка: авторы [53, 91] использовали четырехпоточковый вариант теории. Оба описываемых алгоритма учитывают боковые потери фотонов, существенные для достаточно толстых образцов. Близкие результаты дает метод конденсированного ИМК [59, 71].

Значения μ_a , μ_s и g для мозга человека, простаты собаки и печени свиньи на длинах волн 800 нм и 1064 нм, а также спектры μ_a , μ_s (350 ÷ 1050 нм) для некоторых сильно рассеивающих тканей глаза, таких, как склера, ретина, полученные с помощью метода ИМК на основе *in vitro* измерений отражения и пропускания, представлены в [85, 100]. Отметим, что для стабильной работы алгоритма было необходимо генерировать $10^5 \div 5 \times 10^5$ фотонов на каждую итерацию. Для получения заданной точности в определении оптических параметров, порядка 2 %, было необходимо обычно от двух до пяти итераций.

Помимо использования метода конденсированного ИМК сокращения затрат компьютерного времени можно достичь применением графических решений обратной задачи на основе предварительного моделирования методом МК [87].

Решение обратной задачи методом МК может быть построено на основе других измерительных схем. Так, в [90] измерялись параметры распределения интенсивности прошедшего через биоткань излучения (полуширина и др.), а в [71] метод конденсированного ИМК применялся для обработки *in vivo* измерений отраженного от биоткани излучения, проведенных с помощью специального датчика, содержащего два светодиода (660 нм и 940 нм) и три пространственно разделенных фотодетектора. Следует отметить, что для кожи человека значения μ_a и μ'_s при *in vivo* измерениях существенно меньше их значений, полученных на основе *in vitro* измерений, соответственно в 10 и 2 раза [71]. Такие расхождения для μ_a следует искать в малой чувствительности метода интегрирующих сфер к малым значениям поглощения на фоне значительного рассеяния ($\mu_a \ll \mu_s$), а для μ'_s в сильной зависимости от изменения относительного показателя преломления рассеивателей и основного вещества ткани n , $\mu'_s \sim (n-1)^m$, $m \geq 2$ [71, 104].

Прямые измерения фазовой функции рассеяния $p(\theta)$ важны для выбора адекватной модели исследуемой биоткани [105]. Обычно фазовая функция рассеяния определяется на основе гониофотометрических измерений для сравнительно тонких образцов биотканей [32, 34, 53, 64–71, 92–94, 105, 106]. Измеренная индикатриса рассеяния (с учетом геометрии образца и экспериментальной установки) аппроксимируется либо функцией Хеньи–Гринштейна (ХГ) (6) [53, 94, 105], либо набором функций ХГ, каждая из которых отражает тип рассеивателей со своим удельным вкладом в индикатрису [92], в

предельном случае двухкомпонентной модели среды с крупными и мелкими по сравнению с длиной волны рассеивателями индикатриса представляется в виде анизотропной и изотропной частей [32, 71, 93]. Используются и другие аппроксимирующие функции, например, полученные на основе приближения Рэлея–Ганса [71] или следующие из точной теории Ми [89]. Такая аппроксимация, в частности, позволила найти зависимость фактора анизотропии рассеяния g дермы и эпидермиса от длины волны в диапазоне 300 ÷ 1300 нм, которая в предположении 10 %-ного вклада изотропного рассеяния хорошо совпадает, по крайней мере в диапазоне 300 ÷ 630 нм, с эмпирической формулой, представленной в [64]:

$$g_e \sim g_d \sim 0,62 + \lambda \cdot 0,29 \times 10^{-3} (\lambda, \text{нм}). \quad (9)$$

Исследования индикатрис рассеяния последовательных отрывов эпидермиса кожи человека показали, что на $\lambda = 633$ нм среднее по пяти слоям эпидермиса значение $g = 0,89 \pm 0,02$, обработка кожи кремом с псораленом (используется при фототерапии псориаза и других кожных заболеваний) уменьшает g до $0,86 \pm 0,01$ [53, 94].

Наряду с описанными выше традиционными для оптики рассеивающих сред методами исследований (см., например, [42, 98, 107–110]) в оптике биотканей важны также менее точные, но оперативные методы измерений, позволяющие делать оценки оптических параметров биоткани в реальном масштабе времени. Мы уже упоминали о быстрых алгоритмах решения обратной задачи [42, 59, 71, 80, 87, 88] и более простых измерительных схемах [71, 90]. В качестве еще одного примера следует отметить схему зондирования биоткани лазерным пучком, наклонно падающим на исследуемый объект. Простая аналитическая формула для линейного смещения центра максимума диффузного отражения Δx позволяет легко находить оптические параметры среды [111]:

$$\Delta x = \frac{\sin \alpha_i}{\bar{n}(\mu'_s + 0,35\mu_a)}, \quad (10)$$

где α_i — угол падения лазерного пучка, \bar{n} — средний показатель преломления рассеивающей среды (предполагается, что ткань находится в воздухе), $\mu'_s \gg \mu_a$. Из (10) следует также необходимость независимых измерений как среднего значения показателя преломления биоткани \bar{n} , так и показателей преломления рассеивающих центров n_c и базового вещества n_0 , поскольку $\bar{n} = c_c n_c + c_0 n_0$ (c_c и c_0 — соответствующие относительные концентрации, $c_c + c_0 = 1$), а отношение $n_c/n_0 \equiv n$ определяет величину коэффициента рассеяния. Например, в простейшей монодисперсной модели рассеивающих диэлектрических шаров [104]

$$\mu'_s \cong 3,28\pi a^2 \rho \left(\frac{2\pi a}{\lambda}\right)^{0,37} (n-1)^{2,09}, \quad (11)$$

где a — радиус шара, ρ — объемная плотность шаров. Формула (11) справедлива для невзаимодействующих рассеивателей Ми при $g > 0,9$, $5 < 2\pi a/\lambda < 50$, $1 < n < 1,1$.

Из (11) следует, что при изменении показателя преломления базового вещества всего на 5 %

($n_0 = 1,35 \rightarrow 1,42$) при показателе преломления рассеивающих центров $n_C = 1,47$, μ'_s уменьшается в 7 раз. В пределе выравнивания показателей преломления $n = 1$ $\mu'_s \rightarrow 0$.

Измерение показателей преломления биотканей и отдельных ее компонентов является одной из актуальных задач оптики биотканей. Такие исследования ведутся сравнительно давно [34], однако нельзя сказать, что в литературе можно найти достаточно полную информацию даже о среднем значении показателя преломления отдельных биотканей \bar{n} . Согласно данным [34], значения \bar{n} для многих биотканей лежат в диапазоне $1,335 \div 1,62$ для видимого света, например, для рогового слоя кожи $\bar{n} = 1,55$, для эмали зуба $1,62$, а для поверхности хрусталика $1,386$. Следует отметить, что результаты *in vitro* и *in vivo* измерений \bar{n} могут существенно отличаться, например, для брыжейки крысы *in vitro* измерения дают $\bar{n} = 1,52$, а *in vivo* только $1,38$ [34], что можно связать с повышением показателя преломления базового вещества n_0 за счет уменьшения степени гидратации ткани. Действительно, оптические свойства биотканей, в том числе и показатель преломления, определяются содержащейся в них водой. Значения показателя преломления воды в широком диапазоне длин волн $0,2 \div 200$ мкм представлены в [34], например, для $\lambda = 0,2$ мкм $n = 1,396$; $\lambda = 0,5$ мкм $n = 1,335$; $\lambda = 2,8$ мкм $n = 1,142$; $\lambda = 3,5$ мкм $n = 1,400$. В области длин волн проницаемости биоткани можно использовать соотношение [103] (λ выражена в нанометрах)

$$n_{H_2O} = 1,31848 + \frac{6,662}{\lambda - 129,2}.$$

Измерения показателя преломления некоторых сильно рассеивающих биотканей, выполненные на $\lambda = 633$ нм с помощью волоконно-оптического рефрактометра, показали, что наибольшее значение \bar{n} имеет жировая ткань (1,455), наименьшее — ткань легких (1,380) и печень (1,368), а среднее — кровь и селезенка (1,400), мышечная ткань (1,410) и почки (1,418) [112]. Оказалось, что гомогенизация ткани мало влияет на результаты измерений, коагулированная ткань имеет более высокий показатель преломления, чем нативная, имеется тенденция к снижению показателя преломления при увеличении длины волны света от 390 нм до 700 нм, что характерно для большинства родственных материалов небиологического происхождения. Спектральные зависимости для показателя преломления окси- и дезоксигемоглобина в диапазоне 450–820 нм представлены в [113]. Оригинальная методика измерения показателя преломления базового вещества дентина, основанная на трубчатой структуре дентина и проявлении этой тканью волноводных свойств, представлена в [114]: в белом свете n_0 для недавно прорезавшихся зубов составил $1,553 \pm 0,001$.

2.3. Управление оптическими свойствами биотканей

Характер отражения, поглощения и рассеяния света биотканями и кровью можно достаточно эффективно изменять с помощью различных средств [1–7, 10–14, 25, 33, 38–40, 94, 103, 114–137]. Окрашивание (сенсбилизация) биологических материалов широко используется для изучения механизмов взаимодействия света с их отдельными компонентами, а также для диагностики

и селективной фотодеструкции отдельных компонентов живой ткани. Диагностика и фотодинамическая терапия раковых опухолей, а также УФА фотохимиотерапия псориаза и других пролиферативных заболеваний основана на этих принципах [1–7, 10–14, 35, 38, 40, 78, 116].

Можно существенно увеличить пропускание мягких кровенаполненных тканей за счет их сдавливания и растягивания [117, 118, 122]. "Просветление" живой ткани связано с возрастанием ее оптической однородности за счет уплотнения рассеивающих центров (например, коллагеновых волокон мышечной ткани) и удалением крови и межтканевой жидкости (воды) из сдавливаемой области, что ведет к возрастанию показателя преломления базового вещества, который становится сравнимым с показателем преломления коллагеновых волокон (см. (11)). Конечно, определенную роль играет и изменение характера поглощения за счет ухода крови из области надавливания. Теоретическое описание эффектов "просветления" биотканей можно найти в [116, 123]. Следует отметить, что эффект "просветления" при надавливании некровенаполненных тканей, таких как склера глаза, имеет достаточно большую инерционность (несколько минут) за счет сравнительно медленной диффузии воды из области надавливания [103].

Добиться существенного уменьшения рассеяния можно согласованием показателей преломления рассеивающих центров и базового вещества путем введения в ткань соответствующих препаратов. Экспериментальное наблюдение значительного просветления склеры глаза человека в видимой области спектра под действием растворов *верографина* и *тразографа* описано в [124, 136]. Аналогичное согласование преломляющих свойств многокомпонентных биотканей, обладающих поляризационной анизотропией формы (например, роговица), приводит к уменьшению анизотропии ткани [5, 6]. Изменение характеристик рассеяния и пропускания суспензий α -кристаллинов, выделенных из хрусталиков глаза телят, в зависимости от их концентрации связывается с осмотическими явлениями в таких суспензиях [133]. Значительно влияние осмотических и диффузионных процессов при просветлении склеры растворами *верографина* и *тразографа* [136]. Осмотические явления оказываются также важными при воздействии растворов сахаров, спиртов и электролитов на оптические свойства биологических материалов (клеток и тканей), что может затруднить определение степени насыщения гемоглобина кислородом или обнаружение таких поглотителей, как цитохром оксидаза в ткани, оптическими методами [130].

Собственные физиологические изменения в тканях и клетках также приводят к изменениям оптических свойств, что является как раз мерой таких изменений. Например, близкая к параболической зависимость коэффициента рассеяния от величины гематокрита H тонких слоев крови представлена в [134]: $\mu'_s \sim H(1-H)(1,4-H)$, там же даны оптические характеристики крови в зависимости от степени насыщения гемоглобина кислородом.

Экспериментальные данные по просветлению патологической кожи, а также по управлению спектрами отражения и пропускания кожи под действием воды, солнцезащитных кремов и медицинских препаратов представлены в [14, 126]. Эти эффекты связаны как с вымыванием или, наоборот, внедрением дополнительных рассеивателей или поглотителей в ткань, а также с

иммерсией показателей преломления рассеивателей и базового вещества.

УФ облучение кожи приводит к возникновению эритемы (покраснению), образованию меланина, а при сильных воздействиях — к отеку и избыточному росту ткани [127, 128, 137]. Все эти фотобиологические эффекты существенно изменяют оптические свойства кожи, что необходимо учитывать при фототерапии. Под действием УФ света происходит также радиационное окрашивание хрусталика глаза человека [15].

Уменьшение температуры (до -12°C) может приводить к возникновению так называемой холодной катаракты, т.е. помутнению хрусталика (резкому увеличению коэффициента рассеяния за счет образования конгломератов протеинов) [121, 135]. Этот процесс обратим и при увеличении температуры — прозрачность хрусталика восстанавливается.

В процессе лазерной абляции или коагуляции биоткань меняет свои оптические свойства по сравнению с нормальной [119, 120]. Например, при абляции ткани аорты эксимерным лазером (308 нм) оптическая плотность увеличивается в $2,3 \div 3,7$ раза по сравнению с нормальной тканью [119]. При коагуляции ткани аорты (100°C , 300 сек) ее коэффициент поглощения μ_a (в диапазоне длин волн $350 \div 1750$ нм) меняется незначительно (как правило, уменьшается не более чем на 21,4 %, 630 нм), в то же время редуцированный коэффициент рассеяния μ'_s увеличивается весьма значительно до 148,6 % [120].

2.4. Распространение коротких импульсов в биотканях

Используя нестационарную теорию переноса излучения, можно проанализировать временной отклик рассеивающих тканей [138]. Такой анализ важен для обоснования неинвазивных оптических методов медицинской диагностики, использующих измерение отражения или пропускания биоткани с разрешением во времени [1–3, 139–155]. В общем виде нестационарное уравнение ТПИ может быть записано в виде [138]

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial S} I(r, s, t) + t_2 \frac{\partial}{\partial t} I(r, s, t) = \\ = -\mu_t I(r, s, t) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \left[\int_{-\infty}^t I(r, s', t') f(t, t') dt' \right] \times \\ \times p(s, s') d\Omega'. \end{aligned} \quad (12)$$

В дополнение к стационарному уравнению (2) здесь введены следующие обозначения: t — время, $t_2 = 1/(\mu_t c)$ — среднее время между взаимодействиями, c — скорость света в среде, $f(t, t')$ описывает временную деформацию δ -образного импульса после единичного акта рассеяния и может быть представлена в виде экспоненциально затухающей функции

$$f(t, t') = \frac{1}{t_1} \exp\left(-\frac{t-t'}{t_1}\right),$$

где t_1 может быть функцией r , t_1 — это первый момент функции распределения $f(t, t')$ и означает длительность индивидуального акта рассеяния, при $t_1 \rightarrow 0$, $f(t, t') \rightarrow \delta(t-t')$. Лучевая интенсивность $I(r, s, t)$ в (12) содержит два компонента: ослабленное падающее излучение и рассеянное. Уравнение (12) удовлетворяет граничным условиям (3) при $(r, s) \rightarrow (r, s, t)$.

При зондировании плоскопараллельного слоя рассеивающей среды ультракоротким лазерным импульсом прошедший импульс состоит из баллистического (когерентного) компонента, группы фотонов с зигзагообразными траекториями и значительного по интенсивности диффузного компонента [1–3]. Интенсивность баллистического компонента (состоящего из фотонов, движущихся вдоль лазерного пучка по прямой линии) определяется как нерассеянными фотонами, так и фотонами рассеянными вперед. Этот компонент ослабевает экспоненциально с ростом толщины образца (см. (1)), такое ослабление накладывает серьезные ограничения на практическое использование баллистических фотонов в медицинской диагностике.

Группа фотонов с зигзагообразными траекториями состоит из фотонов, испытавших всего несколько столкновений, они движутся по траекториям, лишь слегка отклоняющимся от направления падающего пучка, и формируют первопришедшую часть диффузного компонента. Эти фотоны несут информацию как об оптических свойствах случайной среды, так и параметрах некоторого чужеродного объекта, расположенного на пути этих фотонов.

Диффузный компонент существенно уширен, имеет значительную интенсивность, так как состоит из основной массы падающих фотонов, которые испытали многократные акты рассеяния, следовательно, имеют различные направления движения и различные длины путей. Диффузный компонент также несет информацию об оптических свойствах рассеивающей среды, а его деформация определяет наличие локальных неоднородностей в среде. При значительной светосиле разрешающая способность такого метода существенно ниже, чем у метода прямопрошедших фотонов. Возможны две схемы зондирования объекта — на просвет и в режиме обратного рассеяния (рис. 6).

В диффузионном приближении (справедливом при $\mu_a \ll \mu'_s$) при условии, что ткань однородна и полубескопечна, размеры источника и приемника излучения малы по сравнению с расстоянием ρ между ними на поверхности ткани, а импульс может быть рассмотрен как

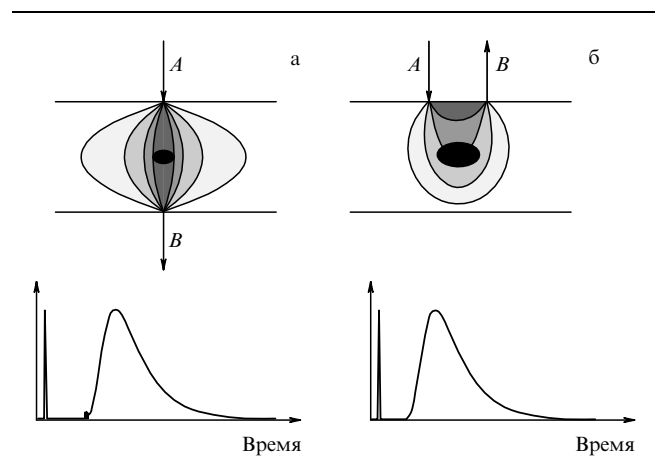


Рис. 6. Типичные схемы для исследования биотканей с разрешением во времени [139]: (а) режим просвечивания; (б) режим обратного рассеяния. A — зондирующий пучок, B — регистрируемое излучение. Затемненный участок в центре рассеивающего слоя — локальная неоднородность (опухоль). Показаны распределения фотонов в среде.

одиноким, тогда распространение света описывается временным диффузионным уравнением [141, 142]:

$$\left(\nabla^2 - c\mu_a D^{-1} - D^{-1} \frac{\partial}{\partial t} \right) U(r, t) = -Q(r, t), \quad (13)$$

которое является обобщением стационарного уравнения (8). Отметим, что в отсутствие потерь фотонов ($\mu_a = 0$) диффузионное уравнение эквивалентно уравнению для теплопроводности [155]. Решение уравнения (13) дает следующее соотношение для числа обратно рассеянных фотонов на поверхности в единицу времени и с единицы площади $R(\rho, t)$ [141, 142]:

$$R(\rho, t) = \frac{z_0}{(4\pi D)^{3/2}} t^{-5/2} \exp\left(-\frac{\rho^2 + z_0^2}{2Dt}\right) \exp(-\mu_a ct), \quad (14)$$

где $z_0 = (\mu'_s)^{-1}$.

На практике μ_a и μ'_s оцениваются путем сравнения (14) с формой импульса, измеренного методом счета фотонов с разрешением во времени. Результаты экспериментальных исследований оптических параметров многих биотканей и модельных сред импульсным методом можно найти в [1–3, 10–13, 36, 37, 141–145]. Важным достоинством импульсного метода является то, что он, в принципе, обеспечивает *in vivo* измерения, так как μ_a и μ'_s разделяются в процессе одного измерения в режиме обратного рассеяния. Отметим, что продолжают поиски более адекватного описания импульсного отклика биотканей (см., например, [146, 147]). Много работ посвящено проблеме переноса изображения в биоткани и оценкам разрешающей способности оптических томографических схем, использующих в том числе и первошедшие фотоны ультракоротких импульсов [1–3, 139, 140, 148–152].

При использовании ультракоротких лазерных импульсов в обратном рассеянии в пределах узкого телесного угла формируется локальный пик интенсивности, возникающий за счет интерференции света, рассеянного различными частями импульса в обратном направлении [153]. В строго обратном направлении интенсивность рассеянного света обычно примерно в два раза выше интенсивности диффузного компонента. Профиль углового распределения так называемого когерентного пика зависит от средней транспортной длины l_δ и коэффициента поглощения μ_a . Ширина углового распределения пика прямо связана с l_δ [153]: $\Delta\theta \approx \lambda/(2\pi l_\delta)$. Для многих мягких и твердых биотканей, таких, как жировая и мышечная сердечная ткань, нормальный и катарактальный хрусталик, ткань груди, раковая ткань легких, ткань зубов, когерентный пик в обратном рассеянии наблюдается при длительности зондирующего лазерного импульса короче 20 пс [153].

2.5. Диффузные волны фотонной плотности

Сравнительно недавно для исследований миграции фотонов в рассеивающей среде был предложен модуляционный метод (frequency-domain), основанный на регистрации динамического отклика интенсивности рассеянного света при модуляции интенсивности падающего лазерного пучка в широком диапазоне частот модуляции (0,1 ÷ 10 ГГц) [1–3, 6, 115, 154–176]. Параметрами, измеряемыми в модуляционном методе, являются глубина модуляции интенсивности рассеянного света m_s и соответствующий сдвиг фаз относительно фазы модуляции падающего света $\Delta\Phi$. По сравне-

нию с описанными выше временными измерениями такой метод более прост и надежен с точки зрения интерпретации результатов, имеет большую помехозащищенность и использует измерительную аппаратуру, разработанную для целей оптической связи и исследования дисперсии волоконных световодов [177]. Известные измерительные схемы используют принципы гетеродирования оптических и преобразованных сигналов [1–3, 6, 115, 154–176].

Теоретическое развитие метода привело к установлению нового типа волн — волн фотонной плотности, которые являются сильно затухающими волнами огибающей плотности фотонов. Микроскопически отдельные фотоны совершают случайные блуждания в рассеивающей среде, но коллективно они формируют волну фотонной плотности на частоте модуляции ω , которая распространяется от источника излучения. Диффузные волны такого типа хорошо известны в других областях физики, например, тепловые волны возбуждаются при поглощении модулированного лазерного излучения различными средами, в том числе и биологическими [5, 178]. Волны фотонной плотности обладают типичными для волн свойствами: они преломляются, дифрагируют, интерferируют, обладают дисперсией и затухают [1–3, 154, 158–161, 164–166].

В сильно рассеивающих средах с малым поглощением вдали от стенок источника и приемника излучения распространение света может быть рассмотрено как затухающий диффузный процесс, который описывается временным диффузионным уравнением для плотности фотонов (13). При использовании точечного источника света с гармонической модуляцией интенсивности, расположенного в точке $r = 0$, $I(0, t) = I_0 [1 + m_I \exp(j\omega t)]$.

Решение диффузионного уравнения (13) для однородной бесконечной среды может быть представлено в виде [2]

$$U(r, t) = U_{dc}(r) + U_{ac}(r, \omega) \exp(j\omega t), \quad (15)$$

где

$$U_{dc} = \frac{I_0}{4\pi D r} \exp\left(-\frac{r}{l_d}\right), \quad U_{ac}(r, \omega) = \tilde{U}_{ac}(r, \omega) \exp[-ik_r(\omega)r],$$

$$\tilde{U}_{ac}(r, \omega) = m_I \frac{I_0}{4\pi D r} \exp[-ik_i(\omega)r],$$

$\omega = 2\pi\nu$ — частота модуляции, $l_d = \mu_d^{-1}$ — диффузионная глубина проникновения, $k_r(\omega)$ и $k_i(\omega)$ — действительная и мнимая части волнового вектора волн фотонной плотности:

$$k = k_r - ik_i = -i \left(\frac{\mu_a c + i\omega}{D} \right)^{1/2},$$

$$k_{r,i} = l_d^{-1} \left[\frac{(1 + \omega^2 \tau_a^2)^{1/2} \mp 1}{2} \right]^{1/2}, \quad \tau_a^{-1} = \mu_a c.$$

Переменная составляющая полученного решения представляет собой уходящую сферическую волну с центром в точке $r = 0$, осциллирующую на частоте модуляции ν и имеющую сдвиг фазы по отношению к значению фазы в точке $r = 0$, равный

$$\Delta\Phi = k_r(\omega) r. \quad (16)$$

Постоянная и переменная составляющие плотности фотонов ослабляются с расстоянием, как $\exp(-r/l_d)$ и $\exp[-k_i(\omega)r]$, соответственно. Длина волны L_Φ диффуз-

ной волны фотонной плотности определяется соотношением:

$$A_\Phi = \frac{2\pi}{k_r} = \frac{2\pi}{\omega} \left\{ 2cD\mu_a \left[1 + (1 + \omega^2\tau_a^2)^{1/2} \right] \right\}^{1/2}, \quad (17)$$

а ее фазовая скорость равна

$$V_\Phi = A_\Phi v. \quad (18)$$

Отсюда следует, что волны фотонной плотности обладают дисперсией. Имея в виду медицинские применения, в частности, оптическую маммографию, нетрудно подсчитать, что для $\nu = 100$ МГц, $\mu'_s = 15$ см⁻¹, $\mu_a = 0,0035$ см⁻¹ и $c = (3 \times 10^{10}/1,33)$ см с⁻¹, длина волны $A_\Phi = 13,4$ см, а фазовая скорость $V_\Phi = 1,34 \times 10^9$ см с⁻¹.

Для сред с малым поглощением, когда $(\omega\tau_a \gg 1)$

$$A_\Phi^2 = \frac{8\pi^2 D}{\omega}, \quad V_\Phi^2 = 2D\omega,$$

$$m_U(r, \omega) \equiv \frac{\tilde{U}_{ac}(r, \omega)}{U_{dc}(r)} =$$

$$= m_I \exp\left(r\sqrt{\frac{D}{c\mu_a}}\right) \exp\left[-r\left(\frac{\omega}{2D}\right)^{1/2}\right], \quad (19)$$

$$\Delta\Phi(r, \omega) = r\left(\frac{\omega}{2D}\right)^{1/2}.$$

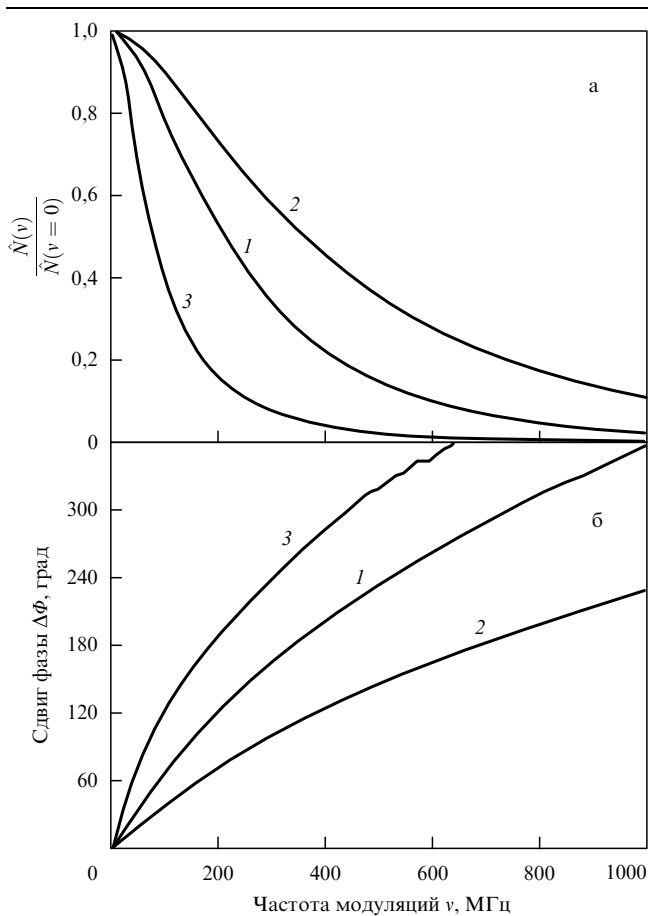


Рис. 7. Амплитудный (а) и фазовый (б) отклики модельной среды (цельное (1, 3) и разбавленное (40 %) (2) молоко), полученные путем фурье-преобразования экспериментальных импульсных откликов среды: 1, 2 — режим просвечивания, кювета толщиной 2 см, 3 — режим обратного рассеяния (большой объем цельного молока) при расстоянии $\rho = 2$ см между облучающим и приемным волоконными световодами [2].

Измерения величины $m_U(r, \omega)$ и $\Delta\Phi(r, \omega)$ позволяют отдельно находить транспортный коэффициент рассеяния μ'_s и коэффициент поглощения μ_a и распределение этих параметров в пространстве.

Очевидно, что обе представленные методики исследований оптических свойств биотканей с разрешением во времени тесно связаны друг с другом. При импульсном зондировании рассеивающей среды Фурье анализ рассеянного импульса, который может быть сделан аппаратно или программно, позволяет получить одновременно амплитудно-фазовый отклик среды для непрерывного набора гармоник [1–3, 155, 162]. Данные рисунка 7 иллюстрируют на примере модельной рассеивающей

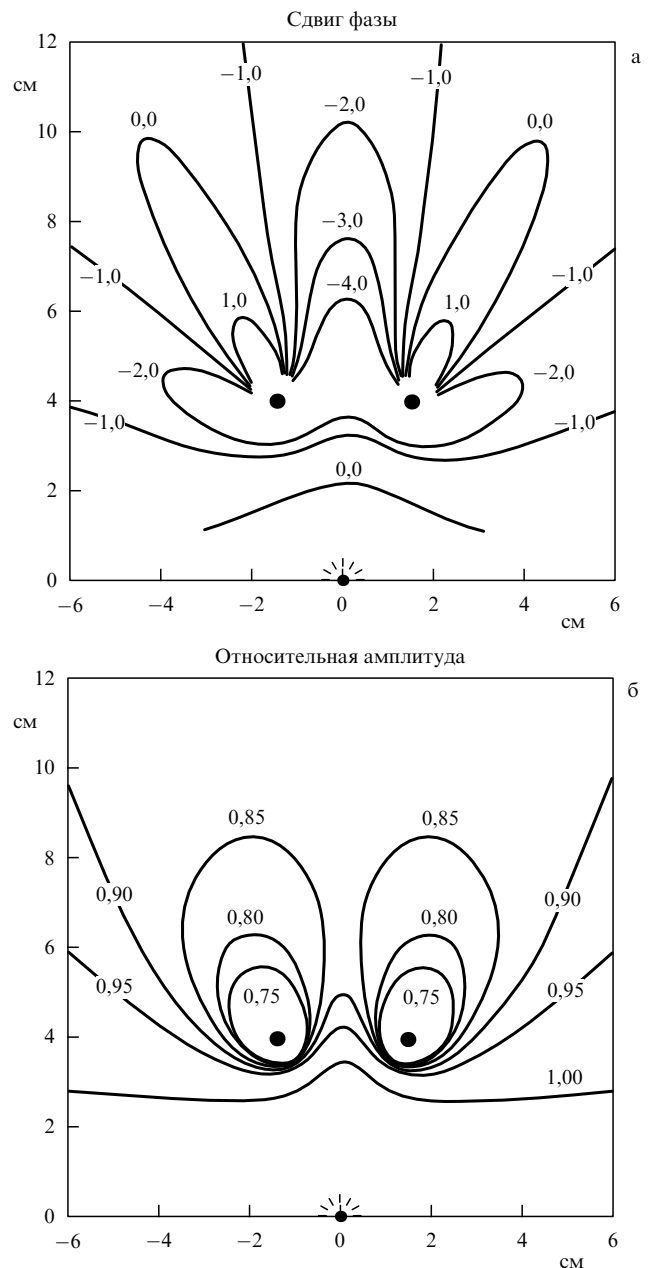


Рис. 8. Теоретические распределения относительного сдвига фазы (а) и модуляции интенсивности (б) на частоте 200 МГц, полученные при облучении системы из двух абсолютно поглощающих шариков диаметром 0,5 см, находящихся в рассеивающей однородной среде ($\mu'_s = 10$ см⁻¹, $\mu_a = 0,02$ см⁻¹). Источник расположен в начале координат (0,0), а поглотители в точках (-2, 4) и (2, 4) [179].

среды (цельное и разбавленное молоко) типичное поведение амплитудно-фазового отклика биотканей [2]. Такие характеристики используются в спектроскопии биотканей, например, при *in vivo* определении степени оксигенации гемоглобина крови [172] или содержания в ней глюкозы [131].

В задачах визуализации макронеоднородностей важное значение имеет пространственное разрешение, которое можно получить при использовании волн фотонной плотности. Теоретические данные, представленные на рис. 8, для двух поглощающих макронеоднородностей, находящихся в рассеивающей среде, показывают, что для их раздельного обнаружения достаточно обеспечить точность измерения фазы не хуже 1,0 % и амплитуды волн не хуже 2,0 % [179]. Прогнозируемая пространственная разрешающая способность диффузной томографии на основе волн фотонной плотности приближается к 1 мм, что сравнимо с разрешающей способностью позитронной эмиссионной и магнитно-резонансной томографии [154]. При этом важными достоинствами оптической томографии является простота устройств, возможность дополнительного контрастирования объектов молекулами красителей, а также возможность визуализации локальных метаболических процессов.

В качестве примера на рис. 9 приведены восстановленные образы женской молочной железы с опухолью в виде контурных линий для μ_a и μ'_s , полученные при просвечивании ткани модулированным видимым и ближним ИК излучением [2]. Хорошо видна область локализации опухоли с повышенными значениями коэффициентов поглощения и рассеяния.

В принципе, при использовании интерференции волн фотонной плотности, возбуждаемых разнесенными в пространстве источниками, возможно достижение рекордной разрешающей способности, меньшей 1 мм [164, 180].

Кроме визуализации макронеоднородностей молочной железы метод позволяет исследовать другие ткани,

включая мозг и легкие, изучать целый ряд физиологических процессов, связанных с гемодинамикой, обусловленной потребностью ткани или органа в кислороде. Одним из наиболее важных примеров является регистрация изменения распределения кислорода в функционирующем мозге [154]. Другим примером является мониторинг свойств, связанных с ростом опухоли — увеличением объема крови и ее дезоксигенацией, возрастанием концентрации внутриклеточных органелл и известкованием ткани, что может быть важным при определении типа опухоли — доброкачественная или злокачественная [154].

В заключение отметим, что довольно значительная плотность биотканей определяет в ряде случаев необходимость учета длительности индивидуального акта рассеяния t_1 (см. (12)), которое может оказаться сравнимым со средним временем между взаимодействиями t_2 [175, 176]. Кроме того, широко используемое диффузионное приближение имеет существенные ограничения при анализе оптических свойств биотканей, поэтому развиваются более универсальные методы моделирования распространения волн фотонной плотности, основанные на использовании оригинальных алгоритмов Монте-Карло [176, 181, 182].

2.6. Распространение поляризованного света в биотканях

До сих пор мы игнорировали векторный характер излучения, распространяющегося в рассеивающих средах, таких, как биоткани, поскольку считали, что в силу случайного характера неоднородных сред происходит быстрая деполаризация света при его распространении в среде. Однако в ряде случаев (неплотные биоткани, такие, как ткани глаза; монослои клеток; поверхностные слои ткани, например, кожи и т.п.) степень поляризации прошедшего или отраженного света оказывается вполне измеряемой. При этом информативными параметрами, характеризующими структуру биотканей и ансамблей

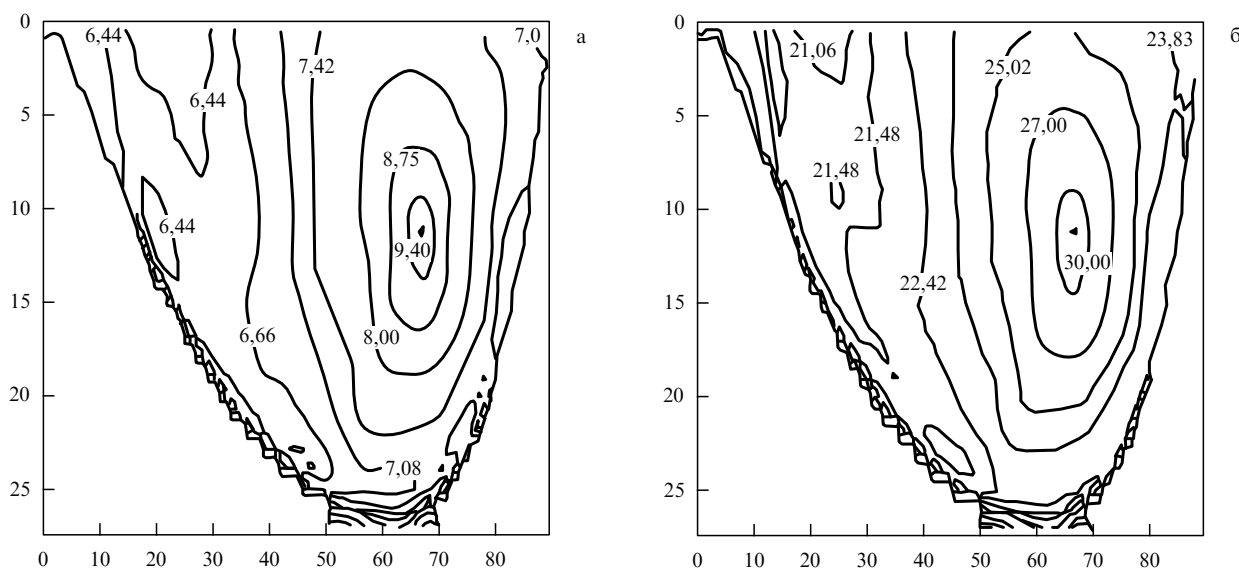


Рис. 9. Восстановленные оптические образы женской молочной железы с опухолью, полученные при просвечивании ткани модулированным излучением в видимой и ближней ИК области спектра: (а) образ в виде контурных линий для коэффициента поглощения, μ_a (10^{-2} см^{-1}); (б) для транспортного коэффициента рассеяния μ'_s (см^{-1}). Опухоль локализована вблизи точки (70, 10), значения коэффициентов в относительных единицах [2].

клеток, являются как степень деполяризации первоначально поляризованного света, характер преобразования поляризации из одного вида в другой, так и появление поляризованного компонента в рассеянном свете при облучении объекта неполяризованным излучением [3, 19, 21, 183–190]. В литературе состояние поляризации многократно рассеянного света анализируется либо в условиях пространственной диффузии фотонов, когда угловой спектр излучения практически изотропен (см., например, [41, 187, 191, 192]), либо при малоугловом рассеянии в средах с крупномасштабными неоднородностями [21, 186, 187, 193, 194].

Следуя [21], отметим, что анализ состояния поляризации при малоугловом многократном рассеянии важен для многих задач из оптической диагностики биологических сред, которые могут быть представлены в виде случайных систем с дальнедействующими корреляциями флуктуаций диэлектрической проницаемости [195], которые показывают когерентные эффекты рассеяния [153, 196] или от которых следует ожидать флуктуации поляризации рассеянного света, как от неупорядоченных сред с крупномасштабными неоднородностями.

В практическом плане ожидается, что поляризационные методы должны привести к более простым, по сравнению с временными и фазово-частотными методами, схемам оптической медицинской томографии, а также дать новую информацию о структуре биотканей [185, 197].

Рассмотрим сначала распространение линейно-поляризованного излучения в биотканях и модельных средах. Одно из первых исследований степени деполяризации лазерного излучения при распространении в различных биотканях представлено в [184]. Измерялось отношение интенсивности компонентов прошедшего слоя биоткани света, поляризованного параллельно плоскости поляризации падающего излучения (I_{\parallel}) и перпендикулярно ей (I_{\perp}). Измерения проводились в узком телесном угле ($\approx 10^{-4}$ ср) в направлении падающего света на длину волн аргонового (476 нм, 488 нм и 514 нм) и гелий-неонового (633 нм) лазеров при диаметре пучка порядка 1 мм. Излучение считалось деполяризованным, когда $I_{\parallel}/I_{\perp} = 2$. В зависимости от толщины образца ткани и ее типа это отношение изменялось от 300 до 1. Длина пути света в ткани l_p , на которой происходит деполяризация света ($I_{\parallel}/I_{\perp} = 2$), является характеристикой ткани. Оказалось, например, что значения l_p сильно различаются для белого вещества мозга и ткани его корковой области 0,19 мм и 1,0 мм (476 ÷ 514 нм) и 0,23 мм и 1,3 мм (633 нм), соответственно. Дерма кожи человека (без крови) имеет длину деполяризации $l_p = 0,43$ мм (476 ÷ 514 нм) и 0,46 мм (633 нм). Длина деполяризации уменьшается при патологическом изменении ткани стенки аорты: $l_p = 0,54$ мм (норма), 0,39 мм (стадия известкования) и 0,33 мм (стадия некротической язвы), $\lambda = 476 \div 514$ нм. Цельная кровь с низким гематокритом имеет значительную длину деполяризации на $\lambda = 633$ нм, $l_p = 4,0$ мм.

Очевидно, что длина деполяризации должна быть близка по величине к средней транспортной длине пробега фотона l_s , так как она характеризует расстояние, на котором направление рассеянного света становится полностью случайным, а следовательно, случайной становится и плоскость поляризации линейно-поляризованного света [183, 185]. Поскольку l_s определяется значением редуцированного коэффициента рассеяния

$\mu'_s = \mu_s(1 - g)$, l_p должно существенно зависеть от параметра анизотропии рассеяния, что и демонстрируют приведенные выше экспериментальные данные [184], например, для крови параметр g наибольший среди многих типов биотканей ($g \approx 0,982 \div 0,995$) [198].

Отметим, что ослабление коллимированного света в отличие от деполяризации определяется полным коэффициентом затухания μ_t (см. (1)), который для многих тканей существенно больше μ_s , поэтому возможны ситуации, когда нерассеянный свет уже не регистрируется, а первоначальная поляризация рассеянного вперед света сохраняется. В зависимости от размера частиц, составляющих биоткань, и их концентрации возможны различные режимы с сохранением или разрушением линейной поляризации [183].

В [185] экспериментально установлено, что линейная поляризация сохраняется в пределах 2,5 транспортных длин $l_s (P = (I_{\parallel} - I_{\perp}) / (I_{\parallel} + I_{\perp}) = 0,1)$. Например, для кожи, которая для красного и ближнего ИК излучения имеет $\mu_a \approx 0,4$ см $^{-1}$ и $\mu'_s \approx 20$ см $^{-1}$, $l_s \approx 0,48$ мм. Следовательно, свет может распространяться в коже на длине приблизительно равной 1,2 мм, сохраняя еще линейную поляризацию. Такой путь в биоткани соответствует временной задержке порядка 5,3 пс, что позволяет получать поляризационные образы макронеоднородностей биотканей, эквивалентные таковым при селекции фотонов временными методами, описанными в предыдущих разделах. Важными достоинствами поляризационной визуализации является, помимо селекции диффузно рассеянных фотонов, возможность исключения зеркального отражения на поверхности биоткани [199], например, изменением угла облучения и приема отраженного излучения [185]. Кроме обнаружения макронеоднородностей, что можно получить и с помощью временных методов, появляется новая возможность регистрации двулучепреломления и оптической активности поверхностных слоев ткани, в частности кожи. В [199] экспериментально продемонстрирована возможность визуализации микрососудов кожи лица с использованием поляризационного контрастирования.

Информацию об оптических параметрах рассеивающей среды можно получить не только из исследований степени деполяризации предварительно поляризованного света, но также из исследований степени возникающей поляризации света у первоначально неполяризованного пучка света при его распространении в рассеивающей среде. В частности, в средах с крупномасштабными рассеивателями (часто встречающаяся модель биотканей) деполяризация является эффектом более высокого порядка малости ($\sim \theta^4$, $\theta < 1$), чем возникновение поляризации ($\sim \theta^2$) [21].

В слабопоглощающих средах с малоугловым многократным рассеянием для фазовой функции рассеяния типа Хеньи–Гринштейна (см. (6)) степень линейной поляризации описывается следующей формулой [21]:

$$P = -\frac{(\mu'_s z)^4}{2\theta^2} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\theta}{\mu'_s z}\right)^2} - 1 \right]^2 \left[1 + \left(\frac{\theta}{\mu'_s z}\right)^2 \right]. \quad (20)$$

Отсюда следует, что в области очень малых углов $\theta \ll \mu'_s z$ степень поляризации не зависит от глубины

$$P = -\frac{\theta^2}{8}, \quad (21)$$

а на крыльях индикатрисы рассеяния ($\theta \gg \mu'_s z$) степень поляризации стремится к значению

$$P = -\frac{\theta^2}{2}, \quad (22)$$

равному степени поляризации однократно рассеянного света.

Рассмотрим теперь преобразование состояния поляризации любого типа (линейной, круговой или эллиптической) в рассеивающей среде с типичными для биотканей параметрами, а затем сравним глубину распространения круговой и линейной поляризации в различных средах. Для этого рассмотрим монохроматическую плоскую волну, падающую на изолированный рассеиватель [191, 200–202]. Состояние поляризации рассеянного света описывается вектором Стокса:

$$\mathbf{I}_S = M \cdot \mathbf{I}_i, \quad (23)$$

где M — 4×4 матрица рассеяния (или матрица Мюллера), \mathbf{I}_i — вектор Стокса падающего излучения. Вектор Стокса определяется, как

$$\mathbf{I} = \begin{bmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{bmatrix}, \quad (24)$$

где $I, Q = \langle E_x E_x^* \pm E_y E_y^* \rangle$; $U, V = \langle E_x E_y^* \pm E_y E_x^* \rangle$; E_x и E_y — ортогональные компоненты вектора электрического поля, угловые скобки $\langle \rangle$ означают усреднение по времени.

В результате рассеяния на частице свет в общем случае становится эллиптически поляризованным. Для сферически симметричных частиц из оптически неактивного материала

$$M = \begin{vmatrix} M_{11} & M_{12} & 0 & 0 \\ M_{12} & M_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & M_{33} & M_{34} \\ 0 & 0 & -M_{34} & M_{33} \end{vmatrix} \quad (25)$$

элементы матрицы рассеяния света (МРС) зависят от угла рассеяния θ , длины волны, геометрических и оптических параметров рассеивателей. Степень линейной поляризации рассеянного света через параметры Стокса определяется, как

$$P_L = \frac{Q_S}{I_S}, \quad (26)$$

а круговой, как

$$P_C = \frac{M_{33}}{M_{11}}. \quad (27)$$

Для ансамбля взаимодействующих частиц в приближении однократного рассеяния [5, 6] элементы МРС имеют вид

$$M_{ij}(\theta) = M_{ij}^0(\theta) N F(\theta), \quad (28)$$

где M_{ij}^0 — элементы МРС изолированной частицы, N — число рассеивателей, $F(\theta)$ — интерференционный член, учитывающий пространственную корреляцию частиц. Отметим, что нормированные (M_{ij}/M_{11}) элементы МРС не зависят от учета пространственной корреляции рассеивателей и совпадают с элементами МРС для изолированных частиц (предполагается монодисперсная система частиц). Если характер преобразования вектора Стокса

на каждом акте рассеяния известен, то можно найти состояние поляризации света после его многократного рассеяния в объемной среде, используя различные приближения теории многократного рассеяния [186, 187] или метод Монте-Карло [19, 186]. В частности, для малых частиц эффекты многократного рассеяния проявляются в нарушении соотношения симметрии для элементов МРС (см. (25)), $M_{12}(\theta) \neq M_{21}(\theta)$, $M_{33}(\theta) \neq M_{44}(\theta)$, существенно снижается степень линейной поляризации рассеянного излучения при углах, близких к $\pi/2$ [187].

Для системы малых пространственно некоррелированных частиц степень линейной ($i = L$) и круговой ($i = C$) поляризации в дальней зоне света, прошедшего слой толщиной d и первоначально полностью поляризованного (линейно или по кругу), определяется соотношением [186]:

$$P_i \cong \frac{2d}{l_s} \sinh\left(\frac{l_s}{\xi_i}\right) \exp\left(-\frac{d}{\xi_i}\right), \quad (29)$$

где $l_s = 1/\mu_s$,

$$\xi_i = \left(\frac{\zeta_i l_s}{3}\right)^{1/2} \quad (30)$$

— характеристическая длина деполаризации для слоя рассеивателей, $d \gg \xi_i$, $\zeta_L = l_s/[\ln(10/7)]$, $\zeta_C = l_s/(\ln 2)$. Отсюда следует, что характеристическая длина деполаризации для падающего света с линейной поляризацией больше (в $\sqrt{2}$ раз), чем соответствующая длина для распространения света с сохранением круговой поляризации. Соотношения (29) и (30) справедливы и для системы сферических частиц больших размеров (сравнимых с длиной волны, рассеяние Ми), если заменить l_s на транспортную длину $l_\delta \equiv 1/\mu'_s$.

Результаты численного анализа методом Монте-Карло и модельных экспериментов на водных суспензиях латексов разных диаметров показывают [186], что для отношения степени линейной и круговой поляризации прошедшего света $R \equiv P_L/P_C$ в зависимости от отношения d/l_δ можно выделить три области (рис. 10). В рэлеевской области R увеличивается в соответствии с выражением (29), в промежуточной области R

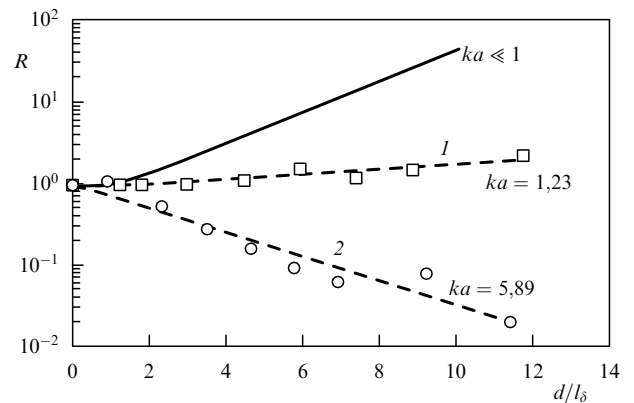


Рис. 10. Полулогарифмические зависимости отношения степеней поляризации $R \equiv P_L/P_C$ от d/l_δ для трех значений ka , $k = 2\pi/\lambda$. Сплошная линия соответствует рэлеевскому рассеянию ($ka \leq 1$). Пунктирные линии соответствуют согласованию экспериментальных данных с уравнением (29) при $l_s = l_\delta$. Экспериментальные точки соответствуют измерениям для водных суспензий сферических частиц полистиролового латекса диаметром 0,22 (1) и 1,05 (2) мкм, $\lambda_0 = 670$ нм [186].

постоянно, а в области рассеяния Ми R убывает. Такое поведение связано с переходом от изотропного однократного рассеяния к анизотропному. Качественно физическая причина разного характера деполяризации заключается в том, что наличие сильного обратного рассеяния (изотропное рассеяние) "не портит" линейную поляризацию, в то же время для круговой поляризации сильное обратное рассеяние эквивалентно смене характера поляризации на обратное (как отражение от зеркала), т.е. эквивалентно деполяризации, поэтому для сильно вытянутой индикатрисы однократного рассеяния (анизотропное рассеяние) степень круговой поляризации при распространении света в слое должна сохраняться дольше, чем степень линейной.

Таким образом, в соответствии с данными рис. 10 биоткани в различных патологических или функциональных состояниях должны демонстрировать разный отклик на зондирование светом с линейной и круговой поляризацией, что может быть использовано как в оптической медицинской томографии, так и при определении оптических и спектроскопических параметров биотканей.

3. Оптические свойства прозрачных биотканей

3.1. Оптические модели тканей глаза

Здоровые биоткани переднего отрезка глаза, такие, как роговица и хрусталик, являются исключительно прозрачными в видимой области спектра, что связано с отсутствием сильно поглощающих хромофоров и упорядоченной структурой этих тканей. Рассеяние также является важным при распространении света в тканях глаза. Размеры рассеивателей и расстояние между ними меньше или сравнимы с длиной волны видимого излучения, относительный показатель преломления вещества рассеивателей невелик ("мягкие частицы"). Типичными моделями тканей глаза являются длинные диэлектрические круглые цилиндры (коллагеновые волокна роговицы, склеры) или сферические частицы (белковые образования хрусталика) с показателем преломления n_c , распределенные в изотропном базовом веществе с показателем преломления $n_l \leq n_c$ хаотически (склера, мутный хрусталик) или в соответствии с определенным законом (прозрачные роговица и хрусталик) [3, 5, 8, 16, 17, 124, 203, 205]. Анализ светорассеяния в тканях глаза может быть выполнен на основе модели однократного рассеяния благодаря малому значению поперечного сечения рассеяния ("мягкие частицы").

При неупорядоченном расположении рассеивателей результирующая интенсивность поля является суммой интенсивностей полей, рассеянных отдельными частицами. В случае упорядоченной системы рассеивателей необходимо складывать не интенсивности, а поля, т.е. учитывать интерференционные эффекты, возникающие в присутствии ближнего порядка рассеивателей. В интегральном виде индикатриса рассеяния для симметричного рассеяния частиц с парной корреляцией описывается выражением [3, 5, 8, 16, 17, 204, 205]:

$$I(\theta) = I_0(\theta) \left\{ 1 + \rho \int_0^\infty [g(r) - 1] \exp[i(\mathbf{S}_1 - \mathbf{S}_0) \cdot \mathbf{r}] d^3r \right\} = I_0(\theta) F, \quad (31)$$

где $I_0(\theta)$ — индикатриса изолированной частицы, θ — угол рассеяния, ρ — плотность частиц, $g(r)$ — функция распределения рассеивающих центров (отношение локальной плотности к средней плотности рассеивающих центров (рис. 11) для невзаимодействующих центров $g(r) \rightarrow 1$, $\mathbf{S}_0, \mathbf{S}_1$ — единичные векторы для падающей и рассеянной волн, \mathbf{r} — радиус-вектор рассеивателя, d^3r — объем рассеивателя, F учитывает интерференционные эффекты.

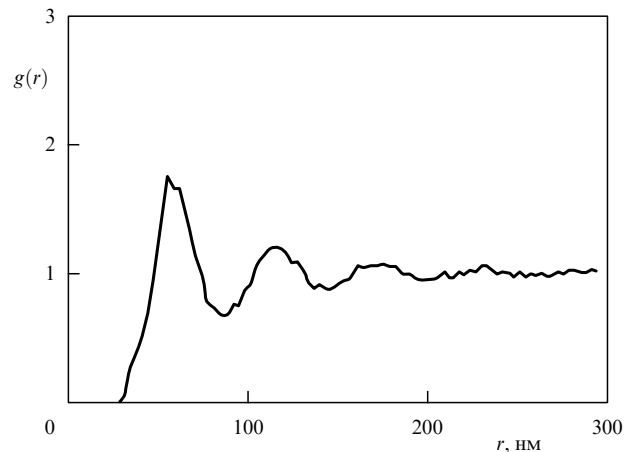


Рис. 11. Функция распределения рассеивающих центров стромы роговицы глаза кролика, восстановленная на основе обработки электронных микрофотографий срезов ткани [204, 205].

Соотношение (31) справедливо для монодисперсной системы рассеивателей и для его использования необходимо знать индикатрису рассеяния на одной частице — $I_0(\theta)$, которая рассчитывается на основе теории Ми или соответствующих приближенных соотношений. Для случайно распределенных в пространстве рассеивателей (например, модель склеры) полидисперсность может быть учтена достаточно просто с использованием гамма-распределения частиц по их радиусам [124].

Для упорядоченных биотканей, таких, как прозрачная роговица и хрусталик, учет полидисперсности является сложной проблемой. В простейшем случае двухфазной системы рассеивателей выражение аналогичное (59) может быть найдено с использованием четырех структурных функций $g_{11}(r)$, $g_{22}(r)$, $g_{12}(r)$ и $g_{21}(r)$, которые характеризуют взаимодействие частиц одного и разных сортов [206]. Двухфазная система, состоящая из ансамбля одинаковых по размеру малых частиц и небольшой примеси крупных частиц, является хорошей моделью патологической ткани, например, катарактального хрусталика.

Для системы длинных цилиндров интерференционный член F определяется выражением [8, 204, 205]

$$F = 1 + \rho \int_0^\infty J_0(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r}) \cdot r [g(r) - 1] dr, \quad (32)$$

а для ансамбля сферических частиц аналогично имеем [5, 16, 17]

$$F = 1 + 4\pi\rho \int_0^\infty r^2 [g(r) - 1] \left[\frac{\sin(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})}{(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})} \right] dr, \quad (33)$$

где J_0 — функция Бесселя нулевого порядка, $|S| = 2k \sin(\theta/2)$, $k = 2\pi n/\lambda_0$.

Интенсивность коллимированного света, проникающего через слой рассеивающей ткани со средней плотностью рассеивателей ρ и толщиной l , определяется соотношением

$$I = I_0 \exp(-\rho \sigma_s l), \quad (34)$$

где I_0 — интенсивность падающего пучка, а сечение рассеяния

$$\sigma_s = \frac{1}{\rho I_0} \int_{4\pi} I(\theta) d\Omega. \quad (35)$$

3.2. Спектры пропускания и рассеяния тканей глаза

Спектры коллимированного пропускания роговицы $T(\lambda) = I/I_0$ (см. (34)), рассчитанные на базе модели монодисперсной системы упорядоченных ориентированных вдоль поверхности роговицы длинных диэлектрических непоглощающих цилиндров (фибрилл) с показателем преломления $n_C = 1,470$ и диаметром 26 нм, находящихся в базовом веществе ($n_T = 1,345$), представлены на рис. 12. Видна анизотропия пропускания для линейно поляризованного излучения, а также сильное влияние рассеяния на пропускание роговицы в УФ области спектра.

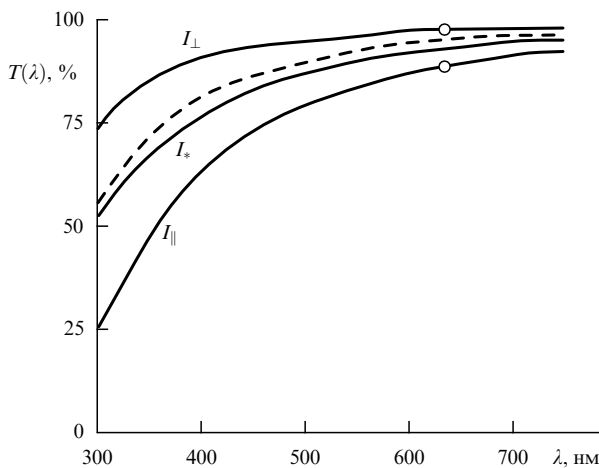


Рис. 12. Спектры коллимированного пропускания роговицы человека: I_{\perp} , I_{\perp} и I_* — расчетные спектры для двух ортогональных линейных поляризаций и неполяризованного света, I_{\parallel} — свет поляризован вдоль фибрилл, расчет проведен для нормального падения света на поверхность роговицы и справедлив для периферической части роговицы, где фибриллы в слоях ткани имеют приблизительно одинаковую ориентацию. Толщина роговицы 0,46 мм, плотность рассеивателей $\rho = 3 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$. Пунктиром дан эксперимент для неполяризованного света, а кружочками показаны измерения для двух ортогональных поляризаций на $\lambda = 633 \text{ нм}$ [16].

Хрусталик не является столь прозрачной тканью, как роговица. В видимой области спектра для хрусталика человека оказывается существенным не только рассеяние, но и поглощение различными хромофорами, такими, как связанный с белками триптофан, кинуренин (3-НKG) и возрастной белок (дающий пожелтение хрусталика с возрастом) [15]. Содержание пигмента 3-НKG несколько уменьшается с возрастом. В рассматриваемой модели однократного рассеяния поглощение учитыва-

ется путем введения комплексного показателя преломления рассеивателей [207]:

$$n(\lambda) = n' + in'' = n' + i[tm_t''(\lambda) + kn_k''(\lambda) + pn_p''(\lambda)], \quad (36)$$

где коэффициенты t , k и p характеризуют вклад в поглощение каждого из рассматриваемых хромофоров. Возрастные изменения оптических свойств хрусталика, как правило, связаны с появлением фракции рассеивателей с увеличенными диаметром и показателем преломления, а также ростом концентрации возрастного протеина [15, 125]. На рисунке 13 представлены расчетные спектры коллимированного пропускания в модели "молодого" и "старого" хрусталика. Видны существенные различия в коротковолновой части спектров. Экспериментальные спектры пропускания для возрастного и катарактального хрусталиков показаны на рис. 14 [207]. Изменение состава рассеивателей и поглотителей с возрастом приводит к довольно существенным различиям также и в спектрах рассеяния. Результаты расчетов для обратного рассеяния и рассеяния под углом 90° качественно согласуются с экспериментальными данными (см., например, рис. 15) [207, 208].

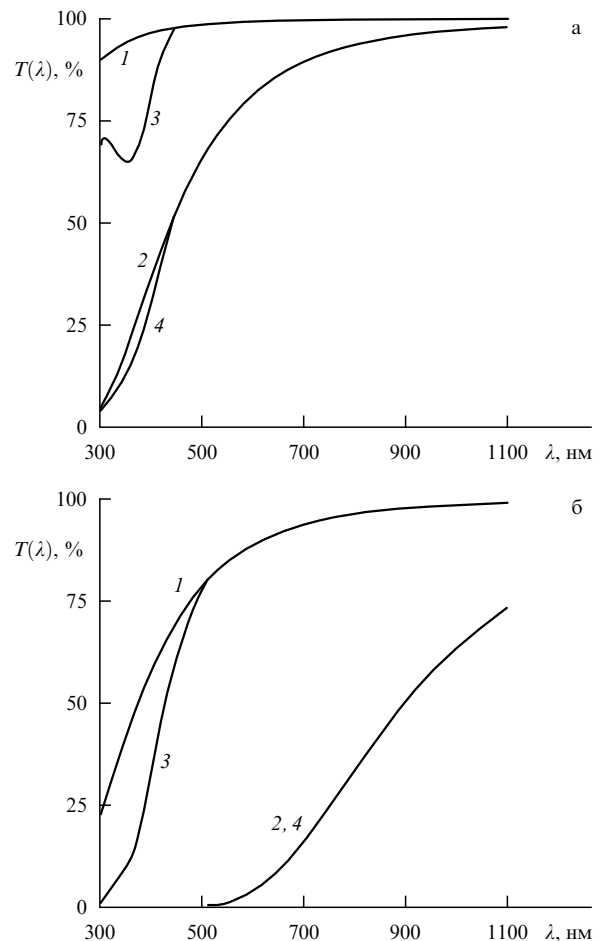


Рис. 13. Спектры коллимированного пропускания хрусталика, рассчитанные для упорядоченных (1, 3) и неупорядоченных (2, 4) рассеивателей. 1, 2 — нет поглощения, 3, 4 — при наличии поглощения: модель молодого хрусталика (диаметр рассеивателей $d = 0,02 \text{ мкм}$, $n' = 1,43$, $t = 0,003$, $k = 0,005$, $p = 0$) (а); модель старого хрусталика ($d = 0,04 \text{ мкм}$, $n' = 1,47$, $t = 0,003$, $k = 0,002$, $p = 0,015$) (б). Объемная плотность рассеивателей $w = 0,3$, $n_T = 1,345$, толщина хрусталика 5 мм [207].

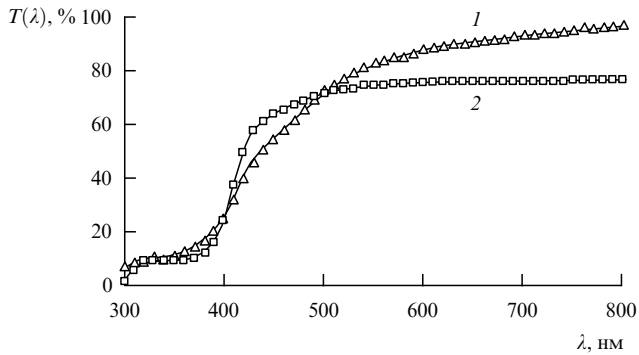


Рис. 14. Экспериментальные спектры полного пропускания изолированных хрусталиков человека: 1 — хрусталик в норме (56 лет); 2 — катарактальный хрусталик (88 лет). Измерения проведены на спектрофотометре с интегрирующей сферой [207].

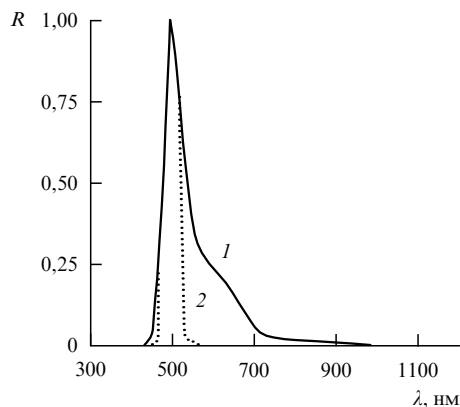


Рис. 15. Расчетный (1) и экспериментальный (2) спектры рассеяния (относительные единицы) хрусталика под углом 90° . Эксперимент взят из [208]. Расчет проведен для смеси упорядоченных малых частиц диаметром $d = 0,06$ мкм ($t = 0,003$, $k = p = 0,03$, $n_0 = 1,345$, $n_1 = 1,47$) с добавлением 1% крупных неупорядоченных частиц ($d = 0,6$ мкм, $t = 0,003$, $k = 0$, $p = 0,1$).

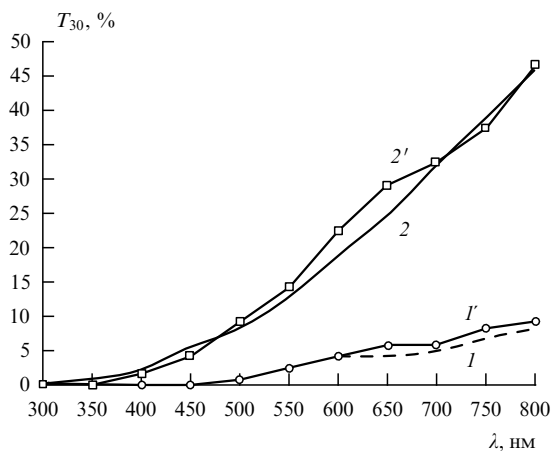


Рис. 16. Расчетные (1, 2) (метод Монте-Карло) и экспериментальные (1', 2') спектры пропускания склеры глаза человека T_{30} (с учетом рассеяния вперед на угол 30°) в зависимости от времени действия просветляющего препарата — тразографа (60%): 1' — $t = 0$; 2' — $t = 50$ мин или изменения показателя преломления базового вещества: 1 — $n_1 = 1,345$, 2 — $1,395$, $n_C = 1,474$ [209].

Данные рисунков 16 и 17 иллюстрируют возможность "просветления" мутной непрозрачной биоткани (склеры) и переход от модели многократного к модели однократного рассеяния при замещении базового вещества ткани другим, с более высоким показателем преломления [209]. Результаты моделирования методом Монте-Карло вполне удовлетворительно совпадают с экспериментальными данными [124, 209]. Для непросветленной склеры показатель преломления фибрилл $n_C = 1,470$, а базового вещества $n_1 = 1,345$, толщина склеры примерно 1 мм. В качестве модели склеры была рассмотрена монодисперсная система случайно ориентированных в плоскостях, параллельных поверхности склеры, диэлектрических цилиндров (фибрилл) со средним диаметром цилиндров 100 нм.

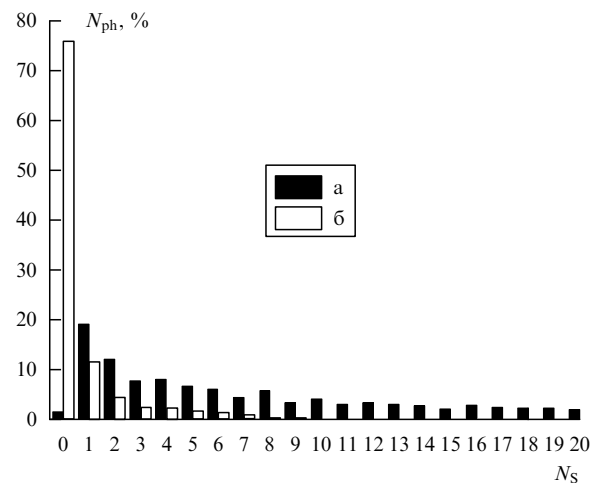


Рис. 17. Гистограммы распределения числа актов рассеяния N_S , которые испытывают фотоны, проходящие через склеру N_{ph} (% от общего числа): (а) модель нормальной склеры, $n_1 = 1,345$, (б) модель частично просветленной склеры, $n_1 = 1,410$, $n_C = 1,474$, $\lambda = 633$ нм [209].

3.3. Поляризационные свойства тканей глаза и других прозрачных биообъектов

Как уже было показано на примере мутных биотканей с многократным рассеянием, распространение света в биотканях определяется не только коэффициентами рассеяния, поглощения и фазовой функцией рассеяния, но также поляризационными свойствами ткани, которые определяются, в свою очередь, размерами, рефракцией, морфологией, внутренней структурой и оптической активностью материала рассеивателей [5, 98, 107, 108, 191, 200–202]. Поляризационные свойства упруго рассеянного света описываются матрицей рассеяния (МРС), каждый из 16 элементов которой зависит от длины волны, размеров, формы и материала рассеивателей (см. (23)–(25)).

Измерения элементов матрицы Мюллера достаточно прозрачных биологических тканей и жидкостей можно осуществить с помощью лазерного поляризационного нефелометра (ЛПН), используемого во многих исследованиях биообъектов [3, 5, 6, 17, 18, 187, 190, 201, 210, 211]. ЛПН использует принцип модуляции поляризации исходного лазерного пучка и демодуляции рассеянного излучения (преобразование модуляции поляризации в

модуляцию интенсивности) с помощью вращающихся с определенными скоростями фазовых ($\lambda/4$) пластинок в падающем и рассеянном потоках.

Измерения угловых зависимостей элементов МРС для хрусталиков человека показывают существенные различия этих зависимостей для нормальных и мутных (катарактальных) хрусталиков (рис. 18). Эти различия обусловлены появлением больших несферических рассеивающих частиц в среде мутного хрусталика (за счет формирования конгломератов высокомолекулярных белков).

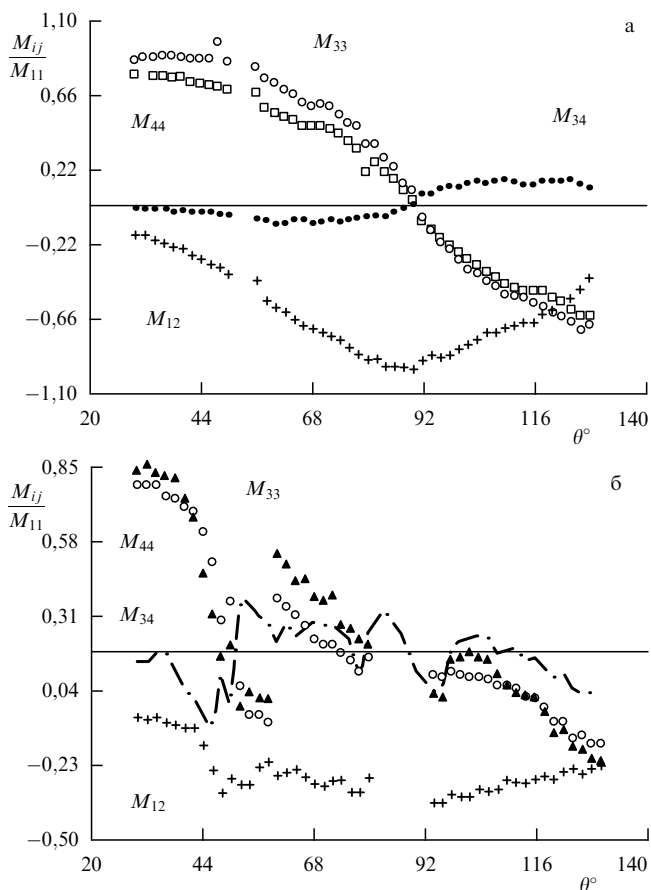


Рис. 18. Экспериментальные угловые зависимости для элементов МРС нормального (а) (возраст 56 лет, 5 часов после смерти) и катарактального (б) (возраст 88 лет, 5 часов после смерти) хрусталиков глаза человека [207].

Сравнение спектров пропускания (см. рис. 13 и 14) с угловыми зависимостями элементов МРС, измеренными на одной длине волны, показывают более высокую чувствительность последних к изменениям структуры рассеивающей среды, что дает возможность использовать измерения элементов МРС для ранней диагностики изменений структуры биоткани, связанных, в частности, с появлением катаракты.

Результаты прямых модельных экспериментов, иллюстрирующих это, показаны на рис. 19 [6, 115, 212]. Измерения были выполнены для растворов α -кристаллинов (квазимонодисперсная фракция частиц с диаметром около 0,02 мкм), выделенных из свежих хрусталиков телят (препарат α -кристаллина был предоставлен

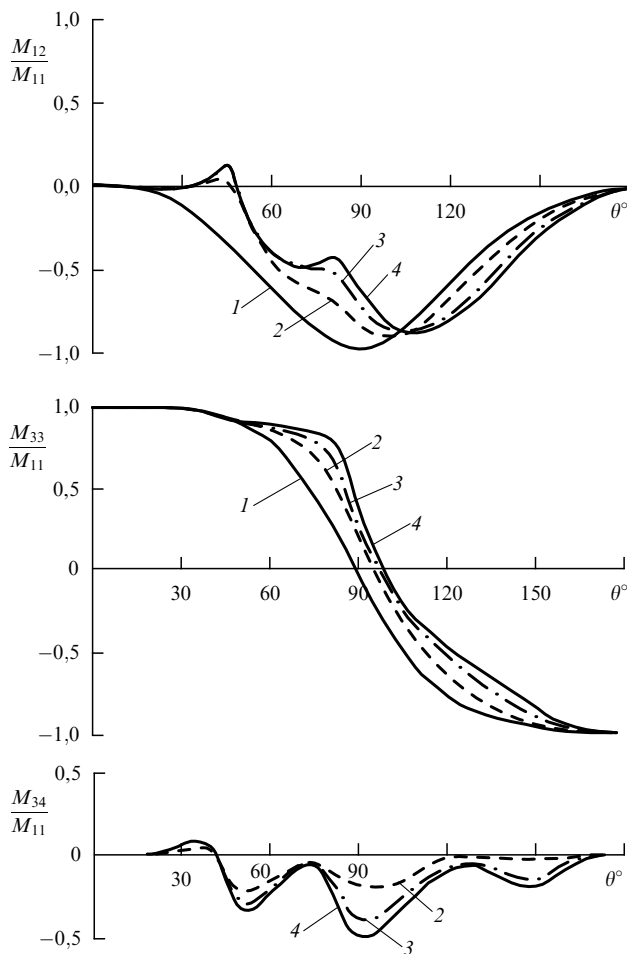


Рис. 19. Индикатрисы для элементов матрицы рассеяния для растворов α -кристаллина и фракции крупных рассеивателей, экстрагированных из катарактального хрусталика. Относительная объемная концентрация α -кристаллина $w_1 = 0,3$, крупнодисперсной фракции — w_2 : 1 — $w_2 = 0$ ($\tau = 99\%$); 2 — $w_2 = 5 \times 10^{-5}$ ($\tau = 98\%$); 3 — $w_2 = 1,4 \times 10^{-4}$ ($\tau = 94\%$); 4 — $w_2 = 2,5 \times 10^{-4}$ ($\tau = 90\%$); τ — пропускание раствора на $\lambda = 633$ нм; толщина слоя раствора 5 мм.

Дж. Клауваертом из Антверпенского университета, он же принимал участие в проведении эксперимента), и высокомолекулярных белков (средний диаметр около 0,8 мкм), выделенных из мутных хрусталиков [212]. Видно, что измерение индикатрис элементов МРС позволяет надежно регистрировать появление крупнодисперсной фракции рассеивателей, что трудно сделать путем спектрофотометрических измерений, так как пропускание образца уменьшается всего на 1%.

Лазерная поляризационная нефелометрия может быть использована для исследований *in vitro* различных тканей глаза от роговицы до сетчатки. При увеличении быстродействия ЛПН, для исключения сенсорно-моторной реакции глазного яблока в процессе измерений возможны и измерения *in vivo* для целого глаза с получением информации о структуре отдельных тканей, что позволит диагностировать не только катаракту, но и другие офтальмологические заболевания.

На примере исследований МРС глаз кролика было показано, что водянистая влага передней камеры глаза представляет собой прозрачное изотропное вещество, дающее небольшое рассеяние света (интенсивность рассеянного света не превышает $1,5 \div 2\%$ от интенсивности

падающего), вызываемое растворенными в нем компонентами органического происхождения [213, 214]. Исследования МРС стекловидного тела показали, что эта ткань, имея аморфную структуру, не изменяет поляризационных характеристик прямо прошедшего света, что дает возможность изучать поляризационные свойства глазного дна, в частности визуализировать структуру зрительного нерва, что очень важно в ранней диагностике глаукомы [215]. С другой стороны, некоторые патологии стекловидного тела приводят к изменениям элементов МРС. В частности, небольшие внутриглазные кровоизлияния легко фиксируются за счет сильного рассеяния на эритроцитах крови [213, 214].

Угловые зависимости элементов МРС монослоя дискообразных и сферулированных эритроцитов в зависимости от плотности их упаковки изучались авторами [18]. Было обнаружено влияние степени упаковки на угловую зависимость M_{11} в области углов рассеяния $\theta = 15^\circ \div 16^\circ$ как для дисков, так и для сфер. В диапазоне углов $\theta = 110^\circ \div 170^\circ$ угловые зависимости для M_{11} , M_{22} , M_{33} , M_{21} в большей степени зависят от формы рассеивателей, чем от их концентрации. Показана возможность определения показателя преломления эритроцитов на основе измерений величины элемента M_{12} для углов рассеяния $\theta \approx 140^\circ \div 160^\circ$. В [190] показана высокая чувствительность угловых зависимостей элементов МРС M_{11} и M_{12} к степени агрегированности эритроцитов в плазме крови.

Техника измерений МРС была также использована для исследований образования комплексов липосом с капсульным антигеном чумного микроба [216], исследований суспензий различных частиц, включая спиральные головки сперматозоидов, несколько видов бактерий [201, 202]. Угловые зависимости нормированного элемента M_{34} для различных бактерий представляют собой осциллирующие функции (подобные представленным на рис. 19), положение максимумов которых очень чувствительно к изменениям размеров бактерий, что позволяет следить за их ростом [217–219]. Регистрация элементов МРС перспективна и для более эффективного дифференцирования клеток крови в пролетной цитометрии [202, 220].

4. Заключение

Настоящий обзор касается только некоторых проблем взаимодействия света с биологическими тканями, связанных, в основном, с рассеянием света случайными и квазиупорядоченными структурами. Рассмотренные эффекты и результаты исследований показывают необходимость углубленного изучения оптики биотканей с разнообразной структурной организацией. К настоящему времени качественная (а иногда и количественная) картина распространения света в биотканях может быть описана достаточно полно, что позволяет реализовывать ту или иную стратегию оптической диагностики, терапевтического или хирургического воздействия. Количественные оценки дозы облучения или диагностируемого параметра в ряде случаев оказываются затруднительными из-за отсутствия надежных данных для оптических параметров биотканей.

Традиционные спектрофотометрические, угловые и поляризационные методы измерений оказываются полезными для изучения биотканей, дальнейшее разви-

тие этих методов в направлении биомедицинских приложений требует построения более совершенных моделей тканей, учитывающих пространственное распределение поглотителей и рассеивателей, их полидисперсность, оптическую активность и двулучепреломление материала рассеивателей и базового вещества.

Необходимо развивать методы решения обратных задачи рассеяния с учетом реальной геометрии объекта и лазерного пучка, справедливые для произвольного отношения коэффициентов рассеяния, поглощения и фактора анизотропии рассеяния. Во многих случаях хорошие результаты дает инверсный метод Монте-Карло [53, 59, 91], однако для быстрых расчетов, требующихся при реализации практических медицинских методик диагностики и дозиметрии, могут быть полезны методы, базирующиеся на приближенных решениях уравнений теории переноса излучения.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования диффузных волн фотонной плотности, лежащих в основе фазовых модуляционных методов исследования оптических характеристик биотканей [1–3, 154], однако проблема требует дальнейшей разработки в плане создания надежных алгоритмов восстановления трехмерных образов биотканей и реализации диффузных оптических томографов.

Метод матрицы рассеяния хорошо известен в оптике и в последнее время используется многими авторами для исследований биотканей и клеточных суспензий. Обычно используется матрица интенсивности (матрица Мюллера), однако применение двухчастотных лазеров, таких, как зеемановский лазер, позволяет измерять элементы амплитудной матрицы, что открывает путь для упрощения решения обратной задачи для многих биологических структур [201].

Дозиметрия лазерного излучения — очень важное направление исследований в лазерной биофизике. К настоящему времени разработаны основные дозиметрические принципы. Тем не менее необходимо развивать трехмерные дозиметрические модели, учитывающие особенности биотканей и ансамблей клеток, технологию фотовоздействий и оптические характеристики облучающих устройств.

В связи со значительным объемом исследований по оптике биотканей в настоящем обзоре практически не затрагивались вопросы, связанные с когерентными методами исследований биотканей, основанными на эффектах дифракции, интерференции, фазовой, конфокальной и голографической микроскопии. Эта тема представляет самостоятельный интерес. Автору остается лишь отослать читателя к литературе, в которой можно найти необходимые сведения [1–5, 6, 23–30, 33, 135, 136, 221–229]. Значительный интерес в оптике неоднородных биотканей представляют методы спекл-оптики и спекл-интерферометрии [230, 231]. Много полезной информации о когерентных методах исследования и их приложениях в оптике клеток и биотканей читатель может найти в прекрасных обзорах [232, 233]. В частности, в [232] рассмотрены физические основы клеточного движения и лазерная доплеровская анемометрия, как основной метод бесконтактного мониторинга клеточного и внутриклеточного движения, что очень важно при исследованиях биотканей *in vivo*.

Затрагиваемые в настоящем обзоре вопросы поляризационных свойств биотканей имеют прямое отношение

к поляризационной физиологической оптике, основные идеи которой изложены в обзоре [234].

Благодарности. Автор признателен Ю.М. Романовскому за идею написания обзора, А.В. Приезжеву за консультации, своим коллегам, особенно С.Р. Утцу, И.Л. Максимова, Д.А. Зимнякову, И.В. Ярославскому, С.Н. Татаринцеву, А.Н. Ярославской, И.Л. Кон, Д.М. Жесткову за совместную работу, а также С.П. Черновой за помощь в оформлении рукописи.

Список литературы

- Müller G et al. (Eds) *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11**
- Rinneberg H, in *The Inverse Problem* (Ed. H Lübbig) (Berlin: Akademik Verlag, 1995) p. 107
- Tuchin V V (Ed.) *Selected Papers on Tissue Optics: Applications in Medical Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1994) **MS102**
- Иваницкий Г Р, Куниский А С *Исследование микроструктуры объектов методами когерентной оптики* (М.: Энергия, 1981)
- Приезжев А В, Тучин В В, Шубочкин Л П *Лазерная диагностика в биологии и медицине* (М.: Наука, 1989)
- Tuchin V V *J. Laser Applications* (Laser Inst of America) **5** 43 (1993)
- Tuchin V V *Laser Physics* **3** 767, 925 (1993)
- Freund D E, McCally R L, Farrell R A *J. Opt. Soc. Am. A* **3** 1970 (1986)
- Smith T B *J. Mod. Opt.* **35** 93 (1988)
- Preuss L E, Profio A E (Eds) Special issue on tissue optics *Appl. Opt.* **28** 2207 (1989)
- Special issue on lasers in biology and medicine *IEEE J. Quantum Electron.* **20** 1342 (1984); **23** 1701 (1987); **26** 2146 (1990)
- Welch A J, van Gemert M C J (Eds) *Tissue Optics* (New York: Academic, 1992)
- Motamedi M (Ed.) Special issue on photon migration in tissue and biomedical applications of lasers *Appl. Opt.* **32** 367 (1993)
- Anderson R R, Parrish J A, in *The Science of Photomedicine* (Eds J D Regan, J A Parrish) (New York: Plenum, 1982)
- Dillon J J. *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **10** 23 (1991)
- Максимова И Л, Тучин В В, Шубочкин Л П *Опт. и спектр.* **60** 801 (1986)
- Максимова И Л, Тучин В В, Шубочкин Л П *Опт. и спектр.* **65** 615 (1988)
- Королевич А Н, Хайруллина А Я, Шубочкин Л П *Опт. и спектр.* **68** 403 (1990)
- Schmitt J M, Gandjbakhche A H, Bonner R F *Appl. Opt.* **31** 6535 (1992)
- Mackintosh F C et al. *Phys. Rev.* **40** 9342 (1989)
- Городничев Е Е, Рогозкин Д Б *ЖЭТФ* **107** 209 (1995)
- Голубенцев А А *ЖЭТФ* **86** 47 (1984)
- Yoo K M et al. *Phys. Rev. A* **39** 3728 (1989)
- Рытов С М, Кравцов Ю А, Татарский В И *Введение в статистическую радиофизику Ч. 2 Случайные поля* (М.: Наука, 1978)
- Tuchin V V (Ed.) *Coherence — Domain Methods in Biomedical Optics* (Bellingham: SPIE, 1996) **2732**
- Cummins H Z, Pike E R (Eds) *Photon Correlation and Light Beating Spectroscopy* (New York: Plenum, 1974)
- Cummins H Z, Pike E R (Eds) *Photon Correlation Spectroscopy and Velocimetry* (New York: Plenum, 1977)
- Kao M H, Yodh A G, Pine D J *Phys. Rev. Lett.* **70** 242 (1993)
- Kaplan P D et al. *Phys. Rev. E* **50** 4827 (1994)
- Briers J D *Prog. Quant. Electr.* **17** 167 (1993); Briers J D, Webster S *J Biomedical Optics* **1** 174 (1996)
- Beauvoit B et al., in *Proc. SPIE* **2326** 127 (1994)
- Yoon G et al. *IEEE J. Quant. Electron.* **23** 1721 (1987)
- Tuchin V V (Ed.) *Cell and Biotissue Optics: Applications in Laser Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1994) **2100**
- Duck F A *Physical Properties of Tissue: a Comprehensive Reference Book* (London: Academic Press, 1990)
- Müller G, Sliney D H (Eds) *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology* (Bellingham: SPIE, 1989) **IS**
- Chance B (Ed.) *Photon Migration in Tissue* (New York: Plenum, 1989)
- Frank K, Kessler M (Eds) *Quantitative Spectroscopy in Tissue* (Frankfurt am Main: pmi Verlag, 1992)
- Henderson B W, Dougherty T J (Eds) *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications* (New York: Dekker, 1992)
- Tuchin V V (Ed.) *Optical Methods of Biomedical Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1992) **1981**
- Müller G, Roggan A (Eds) *Laser-Induced Interstitial Thermo-therapy* (Bellingham: SPIE, 1995)
- Чандрасекар С *Перенос лучистой энергии* (М.: ИЛ, 1953)
- Исимару А *Распространение и рассеяние волн в случайно неоднородных средах* (М.: Мир, 1981)
- Гермогенова Т А *Локальные свойства решений уравнения переноса* (М.: Наука, 1986)
- Ishimaru A *Appl. Opt.* **28** 2210 (1989)
- Farrell T J, Patterson M S, Wilson B C *Med. Phys.* **19** 879 (1992)
- Keijzer M, Star W M, Storch P R M *Appl. Opt.* **27** 1820 (1988)
- Yoon G, Prah S A, Welch A J *Appl. Opt.* **28** 2250 (1989)
- Yoo K M, Liu F, Alfano R R *Phys. Rev. Lett.* **64** 2647 (1990)
- Dayan I, Havlin S, Weiss G H J. *Modern Opt.* **39** 1567 (1992)
- Boas D A et al. *Proc. SPIE* **2389** (1995)
- Motamedi M et al. *J. Appl. Opt.* **28** 2230 (1995)
- Arridge S R et al. *Med. Phys.* **20** 299 (1993)
- Tuchin V V, Utz S R, Yaroslavsky I V *Opt. Eng.* **33** 3178 (1994)
- Ермаков С М, Михайлов Г А *Курс статистического моделирования* (М.: Наука, 1982)
- Соболь И М *Численные методы Монте-Карло* (М.: Наука, 1973)
- Wilson B C, Adam G *Med. Phys.* **10** 824 (1983)
- Keijzer M et al. *Lasers Surg. Med.* **9** 148 (1989)
- Ярославский И В, Тучин В В *Оптика и спектроскопия* **72** 934 (1992)
- Graaff R et al. *Appl. Opt.* **32** 426 (1993)
- Jacques S L, Wang L-H, in *Optical-Thermal Response of Laserirradiated Tissue* (Eds A J Welch, M J C van Gemert) (New York: Plenum Press., 1995) p. 73
- Wang L, Jacques S L, Zheng L *Computer methods and programs in biomedicine* **47** 131 (1995)
- Flock S T et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **36** 1162 (1989)
- Wang L-H, Jacques S L *J. Opt. Soc. Am. A* **10** 1746 (1993)
- Van Gemert M J C et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **36** 1146 (1989)
- Jacques S L, Prah S A *Lasers Surg. Med.* **6** 494 (1987)
- Jacques S L, in *Lasers in Dermatology* (Berlin: Springer-Verlag, 1991) p. 1
- Van Gemert M J C et al. *Lasers Life Sci.* **2** 1 (1988)
- Bruls W A, van der Leun J C *Photochem. Photobiol.* **40** 231 (1984)
- Tuchin V V, Utz S R, Yaroslavsky I V, in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Eds G Müller et al.) (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** 234
- Schmitt J M et al. *J. Opt. Soc. Am. A* **7** 2141 (1990)
- Graaff R et al. *Appl. Opt.* **32** 435 (1993)
- Everett M A et al. *Photochem. Photobiol.* **5** 533 (1966)
- Keijzer M, Pickering J M, Van Gemert M J C *Laser Surg. Med.* **11** 601 (1991)
- Svaasand L O et al. *Lasers Med. Sci.* **10** 55 (1995)
- Kienle A, Hibst R *Phys. Med. Biol.* **40** 1559 (1995)
- Щербаков Ю Н, Якунин А Н, Ярославский И В, Тучин В В *Оптика и спектроскопия* **76** 851 (1994)
- Tuchin V V et al., in *Laser-Induced Interstitial Thermo-therapy* (Bellingham: SPIE, 1995) p.100
- Star W M, Wilson B C, Patterson M S, in *Photodynamic Therapy, Basic Principles and Clinical Applications* (Eds B W Henderson, T J Dougherty) (New York: Marcel Dekker, 1992) p. 335
- Van Gemert M J C et al. *Lasers Surgery Med.* **16** 147 (1995)
- Cheong W F, Prah S A, Welch A J *IEEE J. Quantum Electronics* **26** 2166 (1990)
- Wilson B C, Patterson M S, Flock S T *Photochemistry and Photobiology* **46** 601 (1987)
- Anderson R R, Parrish J A *J. Invest. Dermatology* **77** 13 (1981)
- Groenhuis R A J, Ten Bosch J J, Ferwerda H A *Appl. Opt.* **22** 2456 (1983)

84. Groenhuis R A J, Ten Bosch J J, Ferwerda H A *Appl. Opt.* **22** 2463 (1983)
85. Hammer M et al. *Phys. Med. Biol.* **40** 963 (1995)
86. Star W M *Phys. Med. Biol.* **40** 1 (1995)
87. Hourdakis G J, Perris A *Phys. Med. Biol.* **40** 351 (1995)
88. Prah S A, Van Gemert M J C, Welch A J *Appl. Opt.* **32** 559 (1993)
89. Marquet P et al. *Optical Engineering* **34** 2055 (1995)
90. Bevilacqua F et al. *Optical Engineering* **34** 2064 (1995)
91. Yaroslavsky I V, Tuchin V V, in *Cell and Biotissue Optics: Applications in Laser Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1994) **2100** p. 57
92. Marchesini R et al. *Appl. Opt.* **28** 2318 (1989)
93. Jacques S L, Alter C A, Prah S A *Lasers Life Sciences* **1** 309 (1987)
94. Yaroslavskaya A N, Utz S R, Tatarintsev S N, Tuchin V V, in *Cell and Biotissue Optics: Applications in Laser Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1994) **2100** p. 38
95. Flock S T, Wilson B C, Patterson M S *Med. Phys.* **14** 835 (1987)
96. Wilson B C, Patterson M S, Burns D M *Lasers Med. Sci.* **1** 235 (1986)
97. Seyfried M, in *Radiation Measurement in Photobiology* (New York: Academic Press, 1989) p. 191
98. Van de Hulst H C *Multiple Light Scattering* (New York: Academic Press, 1980) **1**
99. Jacques S L, Prah S A *Lasers Surg. Med.* **6** 494 (1987)
100. Roggan A et al., in *Cell and Biotissue Optics: Applications in Laser Diagnostics and Therapy* (Bellingham: SPIE, 1994) **2100** p. 42
101. Pickering J W et al. *J. Opt. Soc. Am. A* **9** 621 (1992)
102. Pickering J W et al. *Appl. Opt.* **32** 399 (1993)
103. Rol P et al. *Laser Light Ophthalmol.* **3** 201 (1990); Rol P *Dissertation Doctor Natural Sciences* (Zürich: Inst. Biomedical Engineering, 1992)
104. Graaff R et al. *Appl. Opt.* **31** 1370 (1992)
105. Van der Zee P, in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 166
106. Fine I, Lowinger E, Weinreb A, Weinberger D *Phys. Med. Biol.* **30** 565 (1985)
107. Ван-де-Хюльст Г *Рассеяние света малыми частицами* (М.: ИЛ, 1961)
108. Рвачев В П *Методы оптики светорассеивающих сред в физике и биологии* (Минск: БГУ, 1978)
109. Топорев А С *Оптика шероховатой поверхности* (М.: Машиностроение, 1988)
110. Лопатин В Н, Сидько Ф Я *Введение в оптику взвесей клеток* (Новосибирск: Наука, 1988)
111. Wang L, Jacques S L *Appl. Opt.* **34** (1995)
112. Bolin F P et al. *Appl. Opt.* **28** 2297 (1989)
113. Шумилина С Ф *Изв. АН БССР. Сер. физ.-мат. наук* (1) 79 (1984)
114. Грисимов В Н *Опт. и спектр.* **77** 272 (1994)
115. Тучин В В *Изв. РАН. Сер. Физ.* **59** 120 (1995)
116. Иванов А П, Макаревич С А, Хайруллина А Я *ЖПС* **47** 662 (1987)
117. Аскаръян Г А *Квант. электрон.* **9** 1379 (1982)
118. Аскаръян Г А *Письма ЖТФ* **9** 311 (1983)
119. Schwarzmaier H - J et al. *Optical Engineering* **31** 1436 (1992)
120. Cilesiz I F, Welch A J *Appl. Opt.* **32** 477 (1993)
121. Dhadwal H S, Ansari R R, Dellavecchia M A *Optical Engineering* **32** 233 (1993)
122. Скобелкин О К (Ред.) *Лазеры в хирургии* (М.: Медицина, 1989)
123. Максимова И Л, Тучин В В, Шубочкин Л П, в кн. *Лазерные лучи* (Хабаровск: Хабаровский политехн. институт, 1985) с. 91
124. Бакуткин В В и др. *ЖПС* **46** 104 (1987); Bakutkin V V et al., in *Proc. SPIE* **2393** 137 (1995)
125. Pierscionek B J *Biomedical Optics* **1** 147 (1996)
126. Kolmel K F, Sennhenn B, Giese K *British J. Dermatology* **122** 209 (1990)
127. Владимирюв Ю А, Потапенко А Я *Физико-химические основы фотобиологических процессов* (М.: Высшая школа, 1989)
128. Sterenborg H J C M, van der Leun J C *Photodermatology* **5** 71 (1988)
129. Splinter R et al. *Lasers Med. Sci.* **8** 15 (1993)
130. Chance B et al. *Analytical Biochemistry* **227** 351 (1995); Liu H, Beauvoit B, Kimura M, Chance B *J Biomedical Optics* **1** 200 (1996)
131. Maier J S et al. *Opt. Lett.* **19** 2062 (1994)
132. Kohl M et al. *Opt. Lett.* **19** 2170 (1994)
133. Veretout F, Delaye M, Tardieu A *J. Molecular Biology* **205** 713 (1989)
134. Steinke J M, Shepherd A P *J. Opt. Soc. Am. A* **5** 813 (1988)
135. Gregorzewski B, Syroczyński M, Pyskir M, in *Proc. SPIE* **2340** 487 (Bellingham: SPIE, 1995)
136. Zimnyakov D A et al., in *Proc. SPIE* **2673** 44 (Bellingham: SPIE, 1996)
137. Синичкин Ю П, Утц С Р, Пилипенко Е А *Опт. и спектр.* **80** 260 (1996)
138. Минин И Н *Теория переноса излучения в атмосфере планет* (М.: Наука, 1988)
139. Yoo K M et al., in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 425
140. Berg R, Andersson-Engels S, Svanberg S, in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 397
141. Patterson M S, Chance B, Wilson B C *Appl. Opt.* **28** 2331 (1989)
142. Jacques S L *IEEE Trans. Biomedical Engineering* **36** 1155 (1989)
143. Delpy D T et al. *Physics Med. Biol.* **33** 1433 (1988)
144. Cui W, Wang N, Chance B *Opt. Lett.* **16** 1632 (1991)
145. Ferrari M et al. *J. Photochemistry Photobiology B: Biology* **16** 141 (1992)
146. Liu P, Kruger R A *Optical Engineering* **33** 2783 (1994)
147. de Haller E B, Depeursinge C *Med. Biol. Eng. Comp.* **31** 165 (1993)
148. Andersson-Engels S, Berg R, Svanberg S *Optics Lett.* **15** 1179 (1990)
149. Wang L et al. *Science* **253** 769 (1991)
150. Das B B, Yoo K M, Alfano R R *Optics Lett.* **18** 1092 (1993)
151. Любимов В В *Опт. и спектр.* **76** 814 (1994)
152. Barbour R L et al., in *Proc SPIE* **1641** 21 (Bellingham: SPIE, 1992)
153. Yoo K M, Liu F, Alfano R R *J. Opt. Soc. Am. B.* **7** 1685 (1990)
154. Yodh A, Chance B *Physics Today* March 34 (1995)
155. Arridge S R, Cope M, Delpy D T *Phys. Med. Biol.* **37** 1531 (1992)
156. Yaroslavsky I V, Tuchin V V *BRAS Physics/Suppl. Physics of Vibrations* **58** (4) (1994)
157. Haskell R C et al. *J. Opt. Soc. Am. A* **11** 2727 (1994)
158. Tromberg B J et al. *Appl. Opt.* **32** 607 (1993)
159. O'Leary M A et al. *Phys. Rev. Lett.* **69** 2658 (1992)
160. Boas D A et al. *Phys. Rev. E* **47** R 2999 (1993)
161. Boas D A et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91** 4887 (1994)
162. Lakowicz J R, Berndt K *Chem. Phys. Lett.* **166** 246 (1990)
163. Patterson M S et al. *Appl. Opt.* **30** 4474 (1991)
164. Schmitt J M, Knüttel A, Knutson J R *J. Opt. Soc. Am. A* **9** 1832 (1992)
165. Fishkin J B, Gratton E *J. Opt. Soc. Am. A* **10** 127 (1993)
166. Svaasand L O et al. *Optical Engineering* **32** 258 (1993)
167. Мазуренко Ю Т *Опт. и спектр.* **76** 816 (1994)
168. Sevick E M et al., in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 485
169. Patterson M S, Pogue B W, Wilson B C, in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 513
170. Gratton E, Maier J in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 534
171. Chance B, Liu H, Kang K, in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (Bellingham: SPIE, 1993) **IS11** p. 545
172. Chance B *Annual Rev. Biophysics Biophys. Chem.* **20** 1 (1991)
173. Pogue B W, Patterson M S *Phys. Med. Biol.* **39** 1157 (1994)
174. Pogue B W et al. *Phys. Med. Biol.* **40** 1709 (1995)
175. Yaroslavsky I V et al., in *Proc. SPIE* **2326** 465 (Bellingham: SPIE, 1995)
176. Yaroslavsky I V et al., in *Proc. SPIE* **2626** 06 (Bellingham: SPIE, 1995)
177. Тучин В В *Методы измерения параметров волоконных световодов* (М.: ЦНИИ "Электроника", 1987)
178. Жаров В П, Летохов В С *Лазерная оптико-акустическая спектроскопия* (М.: Наука, 1984)
179. O'Leary M A et al., in *OSA Proc. on Advances in Optical Imaging and Proton Migration* (Ed. R R Alfano) **21** 106 (1994)
180. Knüttel A, Schmitt J M, Knutson J R *Appl. Opt.* **32** 381 (1993)
181. Fantini S, Franceschini M A, Gratton E *J. Opt. Soc. Am. B* **11** 2128 (1994)
182. Moon J A, Reintjes J *Opt. Lett.* **19** 521 (1994)

183. Morgan S P, Khong M P, Somekh M G, in *Proc. SPIE* **2626** 32 (1995)
184. Svaasand L O, Gomer Ch J, in *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology* (Bellingham: SPIE, 1989) p. 114
185. Jacques S L et al., in *Proc. SPIE* **2671** 43 (1996); Ostermeyer M R et al., in *OSA TOPS on Biomedical Spectroscopy and Diagnostics* **3** 20 (1996)
186. Vicout D et al. *Phys. Rev. E* **49** 1767 (1994)
187. Максимова И Л, Татаринцев С Н, Шубочкин Л П *Оптом. и спектр.* **72** 1171 (1992)
188. Brusaglioni P, Zaccanti G, Wei Q *Appl. Opt.* **32** 6142 (1993)
189. Лойко В А, Молочко В И *Оптом. и спектр.* **79** 329 (1995)
190. Королевич А Н, Хайруллина А Я, Шубочкин Л П *Оптом. и спектр.* **77** 278 (1994)
191. Долгинов А З, Гнедин Ю М, Силантьев Н А *Распространение и поляризация излучения в космической среде* (М.: Наука, 1979)
192. Elyahu D, Rosenbluch M, Freund I *J. Opt. Soc. Am. A* **10** 477 (1993)
193. Зере Э П, Чайковская Л И *ЖПС* **44** 996 (1986)
194. Kuga Y, Ishimaru A, Ma Q *Radio Sci.* **24** 247 (1989)
195. Вальков А Ю, Романов В П, Шалагинов А Н *УФН* **164** 149 (1994)
196. Кузьмин В Л, Романов В П *УФН* **166** 247 (1996)
197. Hielscher A H, Mourant J R, Bigio I J, in *OSA TOPS on Biomedical Spectroscopy and Diagnostics* **3** 26 (1996)
198. Yaroslavsky A N et al., in *Proc. SPIE* **2678C** 34 (Bellingham: SPIE, 1996)
199. Anderson R R *Archives Dermatology* **127** 1000 (1991)
200. Борен К, Хафмен Д *Поглощение и рассеяние света малыми частицами* (М.: Мир, 1986)
201. Johnston R G, Singham S B, Salzman G C, in *Comments on Molecular and Cellular Biophysics* **5** 171 (1988)
202. Salzman G C, Singham S B, Johnston R G, Bohren C F, in *Flow Cytometry and Sorting* (New York: Wiley-Liss, 1990) **81**
203. Bettelheim F A *The Ocular Lens. Structure, Function and Pathology* (New York: Marcel Dekker, 1985)
204. Farrell R A, Freund D E, McCally R L, in *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* **255** 233 (1992)
205. Farrell R A, Freund D E, McCally R L *Johns Hopkins APL Technical Digest* **11** 191 (1990)
206. Максимова И Л, Шубочкин Л П *Оптом. и спектр.* **70** 1276 (1991)
207. Tuchin V V et al., in *Proc. SPIE* **2393** 237 (1995); Tuchin V V et al., in *Proc. SPIE* **2126** 393 (Bellingham: SPIE, 1994)
208. Zigman S, Sutliff G, Rounds M *Lens and Eye Toxicity Research* **8** 259 (1991)
209. Tuchin V V et al., in *Proc. SPIE* **2925** 16 (Bellingham: SPIE, 1996)
210. Приезжев А В, Тучин В В, Шубочкин Л П *Изв. АН СССР. Сер. Физ.* **53** 1490 (1989)
211. Максимова И Л и др. *Изв. АН СССР. Сер. Физ.* **54** 1918 (1990)
212. Максимова И Л Дис. канд. физ.-мат. наук (Саратов: Сарат. ун-т, 1991)
213. Шубочкин Л П Дис. канд. физ.-мат. наук (Саратов: Сарат. ун-т, 1987)
214. Shubochkin L P, Tuchin V V, in *Proc. SPIE* **1403** 720 (Bellingham: SPIE, 1990)
215. Dreher A W, Reiter K *Clin. Vis. Sci.* **7** 481 (1992)
216. Guseva N P et al., in *Proc. SPIE* **1403** 332 (Bellingham: SPIE, 1990)
217. Van De Merwe W P, Huffman D R, Bronk B V *Appl. Opt.* **28** 5052 (1989)
218. Bronk B V, van De Merwe W P, Stanley M *Cytometry* **13** 155 (1992)
219. Bronk B V, Druger S D, Czege J, van De Merwe W P *Biophysical J.* **69** 1170 (1995)
220. de Grooth B G et al. *Cytometry* **8** 539 (1987)
221. Poupinet L, Jarry G *J. Optics (Paris)* **24** 279 (1993)
222. Fercher A F et al. *Opt. Commun.* **117** 43 (1995); Fercher A F *J. Biomedical Optics* **1** 157 (1996)
223. Геликонов В М и др. *Письма в ЖЭТФ* **61** 149 (1995)
224. Masters B R (Ed.) *Noninvasive Diagnostics Techniques in Ophthalmology* (New York: Springer-Verlag, 1990)
225. Wilson T (Ed.) *Confocal Microscopy* (London: Academic Press, 1990)
226. Masters B R, Thaer A A *Appl. Opt.* **33** 695 (1994)
227. Rajadhyaksha M M et al., in *Proc. SPIE* **2671** 44 (Bellingham: SPIE, 1996)
228. Masters B J. *Biomedical Optics* **1** (1996)
229. Kimura Y et al., in *Proc. SPIE* **2672** 12 (Bellingham: SPIE, 1996)
230. Ul'yanov S S, Ryabukho V P, Tuchin V V *Optical Engineering* **33** 908 (1994) p. 2
231. Ul'yanov S S, Zimnyakov D A, Tuchin V V *Optical Engineering* **33** 3189 (1994)
232. Романовский Ю М, Теплов В А *УФН* **165** 555 (1995)
233. Жевандров Н Д *УФН* **165** 1193 (1995)

Light scattering study of tissues

V.V. Tuchin

*N G Chernyshevskii Saratov State University,
ul. Astrakhanskaya 83, 410026 Saratov, Russia
Tel. (7-845-2) 24-60-36; (7-845-2) 51-51-95, (7-845-2) 99-16-93
Fax (7-845-2) 24-04-46
E-mail: tuchin@scnit.saratov.su*

Tissue optics is a rapidly expanding field of great interest to those involved in the development of optical medical technologies. In the present review both strongly (multiply) scattering tissues, such as skin, brain tissues, and vessel walls, and weakly scattering high-transmittance tissues, such as transparent eye tissues (cornea and lens), are discussed. For the former, radiation transport theory or Monte Carlo simulation are used to describe the propagation of light (laser beams). For weakly scattered ordered tissues, ensembles of close-packed Rayleigh or Mi scatterers are employed. Methods for solving the inverse problem of finding biotissue optical parameters are discussed. The propagation of photon-density diffusion waves in scattering media with transmittance is analyzed and prospects of these waves for fiber optics tomography are discussed. Polarization phenomena in both strongly and weakly biotissues are discussed.

PACS numbers: **42.66.-p**, **87.56.-v**, **87.80.+s**

Bibliography — 233 references

Received 26 July 1996, revised 16 December 1996