

На правах рукописи

Агрба Павел Дмитриевич

**УПРАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
БИОТКАНЕЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ
КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

01.04.21 – лазерная физика

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород – 2011

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении
высшего профессионального образования
“Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского”

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук
доцент В.А. Каменский

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук
профессор В.Г. Гавриленко
ННГУ, Нижний Новгород
кандидат физико-математических наук
А.И. Корытин ИПФ РАН, Нижний Новгород

Ведущая организация: Институт проблем лазерных и информационных
технологий РАН, г. Шатура

Защита состоится “29” июня 2011 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.166.07 при Нижегородском государственном
университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, Нижний Новгород,
пр. Гагарина, 23, корп. 1, ауд. 420.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.ф.-м.н., доцент

В.В. Черепенников

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Создание и совершенствование методов неинвазивной визуализации внутренней структуры биотканей (без нарушения целостности покровных тканей и введения токсичных контрастных агентов) является актуальной задачей на стыке современной лазерной физики, биологии и медицины. Данные методы предназначены как для диагностики в медицине, так и наблюдения динамики изменения структурных свойств ткани под влиянием различных внешних факторов. В настоящее время в связи с интенсивным развитием оптических технологий происходит создание новых оптических методов, в частности, оптической томографии, исследования биотканей и их активное применение для решения медицинских задач [1-4].

Методы оптической томографии, позволяющие исследовать биоткани на уровне слоев клеток, открыли принципиально новую возможность для *in situ* мониторинга большинства биологических процессов. Осуществляя мониторинг процесса в реальном времени, можно своевременно его корректировать.

Для зондирования биоткани обычно используется излучение ближнего инфракрасного диапазона в так называемом "терапевтическом окне прозрачности" (от 0.6 до 1.3 мкм). Излучение данного диапазона может сравнительно глубоко (до нескольких десятков сантиметров) проникать в биоткань и одновременно является неинвазивным вследствие малой величины энергии оптического кванта и малой мощности (сравнимой с солнечным излучением) зондирующего источника излучения.

Одним из перспективных методов исследования биотканей является метод оптической когерентной томографии (ОКТ). ОКТ - метод построения изображений внутренней структуры рассеивающих объектов, основанный на низкокогерентной интерферометрии с использованием широкополосных источников излучения видимого или ближнего инфракрасного диапазона длин волн. Основным элементом установки является интерферометр Майкельсона, в одном из плеч которого расположен источник низкокогерентного излучения, в опорном плече интерферометра находится движущееся зеркало, которое обеспечивает периодическое изменение длины опорного плеча. В третье плечо помещается рассеивающий образец. Результат интерференции выходящего из среды рассеянного излучения и отраженного от зеркала регистрируется квадратичным фотодетектором. Глубина, с которой приходит сигнал обратного рассеяния, определяется переменной длиной опорного плеча интерферометра с точностью до продольного масштаба когерентности. По измеренным значениям фототока, определяемого мощностью рассеянного назад сигнала, можно восстановить одномерное продольное распределение неоднородностей внутри среды по глубине (А-скан). При сканировании в поперечном направлении, из одномерных А-сканов можно получить двумерное визуализированное распределение мощности принятого сигнала – ОКТ-изображение. Поперечное разрешение определяется перетяжкой пучка зондирующего излучения.

В частности, метод ОКТ позволяет получать прижизненную информацию о внутренней структуре поверхностных биотканей, в том числе и слизистых, оболочек с пространственным разрешением до 10-15 микрон на глубинах до 2 мм. Метод позволяет проводить исследования в режиме реального времени, характеризуется простотой в использовании, портативностью и надежностью устройств. Повышенный интерес к данному методу обусловлен возможностью получения прижизненной информации о внутренней структуре биообъектов с высоким разрешением в режиме реального времени. По сравнению с другими методами визуализации биотканей такими как ЯМР томография [5] и высокочастотная ультразвуковая томография [6], ОКТ обладает более высоким разрешением, относительной простотой метода и дешевизной. Совершенствование метода оптической когерентной томографии является одним и наиболее актуальных и интенсивно развивающихся направлений в области оптической биомедицинской диагностики.

Рассеяние излучения в биотканях обусловлено пространственным распределением показателя преломления и зависит от особенностей строения биоткани. В свою очередь, данное распределение определяет макроскопические оптические параметры: коэффициент рассеяния μ_s , коэффициент поглощения μ_a и фактор анизотропии g (средний косинус угла рассеяния).

Изменяя распределение показателя преломления внутри биоткани можно управлять ее оптическими характеристиками. Такое управление может быть осуществлено с помощью компрессии [7,8], а также применения просветляющих [1] или контрастирующих агентов [9-12]. В качестве контрастирующих агентов для ОКТ в ряде исследований были предложены наночастицы [9-13]. Показано, что после нанесения на поверхность кожи они проникают в ткань и, обладая более изотропной диаграммой рассеяния по сравнению с рассеивающими элементами кожи, повышают обратное рассеяние зондирующего излучения в методе ОКТ [9-12]. Увеличение обратного рассеяния от структурных элементов, содержащих более высокую, по сравнению с окружающими тканями, концентрацию наночастиц приводит к повышению контраста на ОКТ-изображениях объекта исследований.

Ограничения метода ОКТ обусловлены двумя причинами. Во-первых, малым рассеянием назад зондирующего излучения, что дает малую интенсивность ОКТ-сигнала. Вторым ограничением является многократным рассеянием, что приводит к зашумлению полезного сигнала с больших глубины. Перечисленные ограничения ведут к снижению чувствительности и, как следствие, к пониженной информативности метода ОКТ.

Решением первой проблемы является использование контрастирующих агентов, коэффициент рассеяния назад которых выше, чем коэффициент рассеяния основных рассеивающих центров биоткани, а также применение компрессии, что позволяет повысить концентрацию рассеивающих центров внутри биоткани. Вторая проблема может быть решена снижением скачков показателя преломления внутри биоткани и, как следствие, снижения рассеяния внутри биоткани.

Применимость метода для визуализации покровных тканей – кожи и слизистых оболочек - широко описана в литературе [11]. Прошедшая этап стремительного развития в оптических лабораториях нескольких стран мира в 90-ые годы, ОКТ постепенно находит нишу для применений в различных областях медицины. В настоящее время в нескольких клиниках (Mass General Hospital, Cleveland Clinic Foundation, Anderson Cancer Center in Houston и др.) ведутся клинические исследования по применению ОКТ в гастроэнтерологии, гинекологии, интраваскулярной кардиологии. В России ведущей клиникой по применению ОКТ является Нижегородская областная больница им. Семашко, где уже более 1000 пациентов обследовано с помощью оптических томографов, созданных в Институте прикладной физики РАН.

Цель диссертации

Целью данной работы было повышение информативности метода оптической когерентной томографии за счет управления оптическими параметрами биоткани при аппликации наночастиц, компрессии или просветляющих веществ, а также изучение возможности использования ОКТ для исследования фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности наружных лекарственных и косметических средств.

Для выполнения данной цели в процессе выполнения работы были решены следующие задачи:

1. Экспериментально исследовано влияние контрастирующих агентов на информативность ОКТ-изображений модельных сред и биотканей *in vivo*;
2. Экспериментально исследовано динамика оптических свойств биоткани при механической деформации биотканей *ex vivo* и *in vivo*;
3. Экспериментально исследована возможность использования ОКТ для прижизненного определения фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности применения наружных средств в клинической практике.

Научная новизна

1. Впервые была проведена количественная оценка контраста границы раздела областей на ОКТ-изображениях (центральная длина волны 0.9 мкм) двухслойных фантомов биотканей при диффузии золотых наноболочек.

2. Впервые была проведена количественная оценка контраста границы структурных элементов на ОКТ-изображениях (центральная длина волны 0.9 мкм) кожи свиньи *in vivo* при диффузии золотых наноболочек и частиц диоксида титана.

3. Впервые была проведена количественная оценка контраста слоев в зависимости от силы прижатия торцевого ОКТ-зонда к биоткани.

4. Впервые было проведено исследование влияния непрерывного прижатия торцевого ОКТ-зонда на оптические свойства биоткани *in vivo*, а также была проведена количественная оценка изменения контраста границы слоев биоткани в зависимости от времени с момента начала воздействия.

5. Впервые проведено исследование влияния поперечной деформации биотканей на оптические свойства тонкой кожи человека.

6. Впервые применен метод ОКТ для изучения фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности наружных средств.

Практическая значимость

Результаты работы имеет важное значение при проведении медицинской диагностики методом ОКТ покровных тканей. Метод компрессии позволяет контрастировать ОКТ-изображение, при этом время наступления эффекта существенно меньше, чем при использовании просветляющих веществ или наночастиц, что позволяет использовать его в медицинской диагностике, для повышения чувствительности метода.

Исследование влияния аппликации наночастиц на оптические свойства биоткани позволяет использовать их в качестве контрастирующих агентов, а также проводить мониторинг накопления наночастиц при реализации метода лазерной гипертермии опухолей.

Исследование возможности применения ОКТ для прижизненного определения фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности увлажняющих средств позволит более эффективно проводить лечение.

Основные научные положения

1. Использование компрессии позволяет управлять оптическими параметрами биоткани путем изменения концентрации элементов, рассеяние от которых формирует сигнал ОКТ. В биотканях состоящих из слоев с различными механическими свойствами применение механической компрессии позволяет повысить контраст границы на ОКТ-изображениях; экспериментальные результаты находятся в хорошем согласии с результатами численного моделирования методом Монте-Карло. Компрессия с давлением более 0.18 Н/мм^2 на площадь щупа позволяет дифференцировать карциному и воспаление прямой кишки при диагностике методом ОКТ в эксперименте *ex vivo*.

2. Необходимым условием для получения достоверного результата ОКТ диагностики является стабилизация сжатия биотканей. Применение устройств, измеряющих силу прижатия зонда, позволяет определить оптимальный временной режим исследования. Слои и включения на ОКТ изображениях кожи *in vivo* при стабилизированном сжатии становятся наиболее контрастными через 50-70 секунд после начала прижима при давлениях $0.1-0.3 \text{ Н/мм}^2$.

3. Контрастирование структурных элементов покровных тканей животных *in vivo* может реализоваться путем диффузии наночастиц с плазмонным резонансом на частоте локации ОКТ.; применение золотых наночастиц с плазмонным резонансом на длине волны зондирующего излучения позволяет добиться существенного усиления сигнала ОКТ из области присутствия наночастиц при меньших концентрациях по сравнению с наночастицами диоксида титана. Экспериментальные результаты находятся в хорошем согласии с результатами численного моделирования методом Монте-Карло.

4. Метод ОКТ позволяет в режиме реального времени контактно проводить мониторинг изменения оптических свойств биоткани при применении

глицерина и пропиленгликоля. ОКТ может быть успешно использован для неинвазивной диагностики процесса воздействия наружных лекарственных средств.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на международной конференции Topical Problem of Biophotonics (Нижний Новгород – Самара - Нижний Новгород Россия, 2009), международной конференции Biophysics & bioelectrochemistry for medicine (Чиснадиоара, Румыния, 2009), международной конференции Laser Application in Life Sciences (Оулу, Финляндия, 2010), международной конференции Saratov Fall Meeting – SFM (Саратов, Россия - 2002-2005), международном симпозиуме Russian-French-Germany Laser Symposium (Нижний Новгород, Россия, 2009), международной конференции Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies (Санкт-Петербург – Пушкин, Россия, 2010), международная конференция International Conference on Coherent and Nonlinear Optics/ International Conference on Lasers, Applications and Tachnologies (Казань, Россия, 2010).

По теме диссертации опубликовано 20 тезисов докладов и 7 статей в журналах из перечня, рекомендованного ВАК для публикации результатов кандидатских диссертаций и журналах, входящие в зарубежные системы цитирования.

Результаты работы были использованы в клинической практике.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и списка работ по диссертации. Общий объем диссертации составляет ___ страниц, включая __ рисунков, список литературы из __ наименований, список работ по диссертации из __ наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении кратко обоснована актуальность работы, определены цели диссертационной работы, и описаны задачи, которые были выполнены для достижения поставленных целей, также приведена структура диссертации.

Первая глава посвящена развитию метода оптической томографии применительно к исследованию биологических объектов. Первый параграф посвящен предпосылкам и актуальности развития методов оптической томографии. Второй параграф описываются оптические свойства биоткани, а также приводится классификация методов оптической диагностики. В третьем параграфе приводится принципиальная схема и базовые принципы, на которых основан метод ОКТ. В четвертом параграфе приводятся примеры диагностики различных биотканей методом ОКТ. В пятом параграфе приводится функциональная схема и приводятся характеристики использованной ОКТ-установки. В шестом параграфе приведен обзор основных методов повышения

информативности оптической когерентной томографии и кратко обсуждается их современное состояние. В седьмом параграфе приводится краткая характеристика теории переноса излучения, применяющейся для описание распространения света в рассеивающих средах, а также перечисляются основные макроскопические характеристики среды и описываются наиболее распространенные приближения данной теории используемые при решении конкретных задач. Восьмой параграф посвящен краткому описанию метода численного моделирования Монте-Карло, являющегося методом изучения распространения света в биотканях.

Вторая глава диссертации содержит оригинальные результаты и посвящена исследованию контрастирования структурных элементов биоткани при аппликации наночастиц золота и диоксида титана. В параграфе 1 приводится описание использованных наночастиц, а также сравнение оптических свойств одиночных золотых нанооболочек и наночастиц диоксида титана с рассеивателями кожи для оценки возможностей применения наночастиц с целью контрастирования структурных элементов биоткани. Во втором параграфе приведены результаты численного моделирования контрастирования границ включений с помощью золотых нанооболочек и частиц оксида титана. Третий параграф содержит описание методики проведения эксперимента по исследованию возможностей контрастирования границ слоев и включений при диффузии наночастиц внутрь объекта исследования. Четвертый параграф содержит результаты исследований контрастирования границ раздела сред с разными диффузионными свойствами для фантомов биоткани, а в пятом параграфе приведены основные экспериментальные результаты для кожи экспериментальных животных *in vivo*.

В экспериментах с однослойным агаровым гелем была показана динамика проникновения золотых нанооболочек в пористую среду. На рисунке 1 приведены ОКТ-изображения низкоконцентрированного (0.2%) однослойного агарового геля при диффузии наночастиц. В течение 3х часов наночастицы проникают на глубину более 1 мм. Интенсивность ОКТ-сигнала, из области, содержащей наночастицы, возрастала. Размер области повышенного обратного рассеяния возрастал по мере проникновения золотых наночастиц. Через 17 часов после нанесения сигнал в области достигал первоначального значения из-за диффузии наночастиц в более глубокие слои.

На рисунке 2 представлены типичные ОКТ-изображения кожи свиньи до нанесения наночастиц и в период их максимального накопления. Цифрами 1 и 2 отмечены первый и второй структурный слой. Для кожи свиньи время достижения максимального эффекта составляет 150 минут при применении золотых нанооболочек (рис. 2б) и 180 минут при применении диоксида титана (рис. 2в). ОКТ-изображения кожи через 150 минут после нанесения золотых нанооболочек и 180 минут после нанесения диоксида титана демонстрируют более высокое значение ОКТ-сигнала по сравнению с опорным изображением, что говорит о повышенном обратном рассеянии, вызванном проникновением в кожу наночастиц. Благодаря этому глубина визуализации кожи на ОКТ-изображениях увеличивается, и более отчетливо видны включения с низким

уровнем ОКТ-сигнала – железы, расположенные на значительных глубинах (Рис. 2б,в).

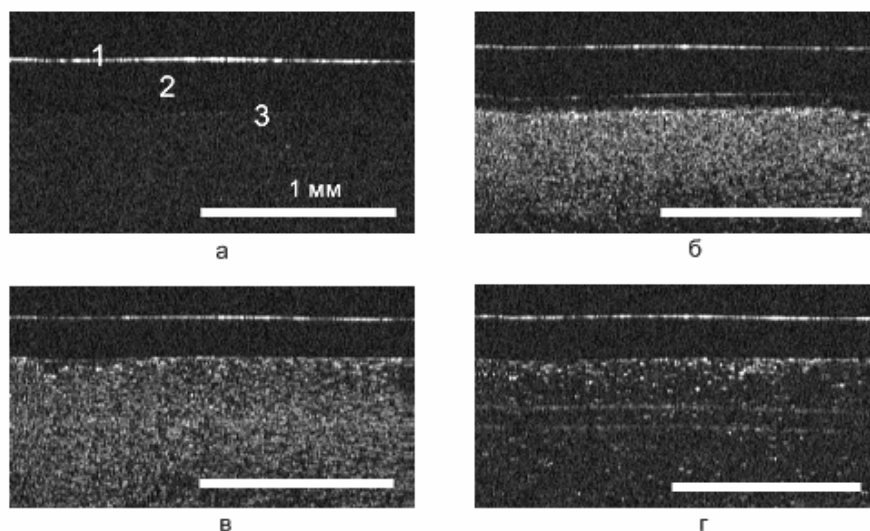


Рис. 1. ОКТ-изображения однослойного фантома биоткани с низкой концентрацией агара (0.2%) до применения наночастиц (а), через 60 минут (б), 150 минут (в) и 17 часов (г) после применения. 1 – поверхность ОКТ-зонда, 2 – пространство между зондом и поверхностью фантома, 3 – фантом биоткани.

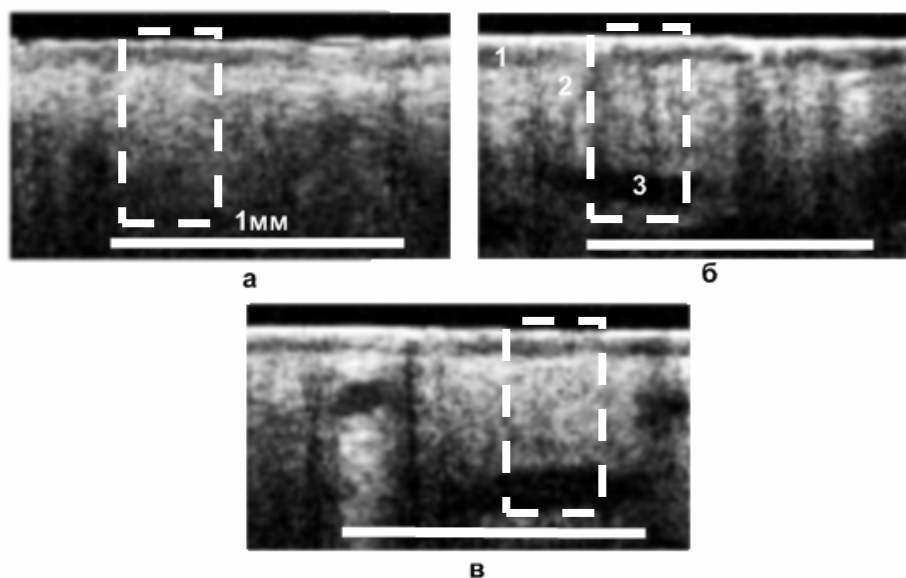


Рис. 2. Характерные *in vivo* ОКТ-изображение кожи свиньи без наночастиц – опорное изображение (а), через 150 мин после применения золотых наночастиц (б) и через 180 мин после применения оксида титана (в). Пунктиром обозначены области поперечного усреднения. Цифрами обозначены: эпидермис (1), дерма (2), включения (3).

Усредненные по поперечной координате А-сканы, полученные из ОКТ-изображений кожи на рисунке 2, представлены на рисунке 3. Пунктирной линией изображены А-сканы кожи без наночастиц, сплошной – А-сканы после нанесения оксида титана (рис. 3а) и золотых наночастиц (рис. 3б)

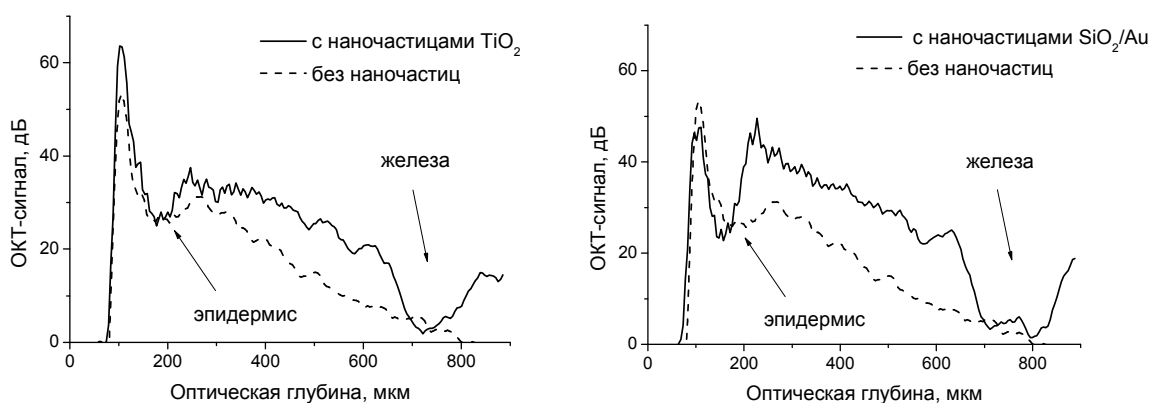


Рис. 3. Усредненные по поперечной координате А-сканы кожи свиньи через 150 минут после нанесения суспензии золотых наноболочек (а) и через 180 минут после нанесения суспензии оксида титана (б). Усреднение проводилось по участкам выделенным пунктирной линией на Рис. 2.

В седьмом параграфе приведены основные выводы по второй главе.

Третья глава является оригинальной и посвящена результатам исследования влияния компрессии биоткани на информативность метода оптической когерентной томографии.

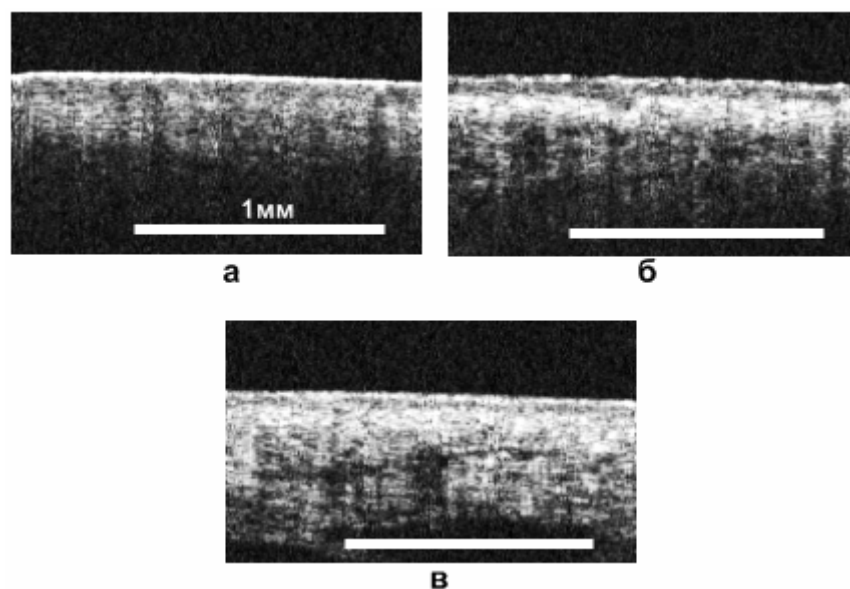


Рис. 4. ОКТ-изображения тонкой кожи человека (волонтера 49 лет) непосредственно после начала компрессии (а), через 3 минуты после начала воздействия (б) и через 11 минут после (в) в случае сильной компрессии.

Первый параграф посвящен описанию методики проведения экспериментов по изучению влияния компрессии и поперечной деформации биоткани на ее оптические параметры. Во втором параграфе приведены основные результаты исследования влияния силы прижима и времени воздействия на изменения оптических свойств и состояние биоткани, а также соответствующие результаты численного моделирования методом Монте-Карло. На рисунке 4 приведены ОКТ-изображения тонкой кожи человека для волонтера 49 лет в три разных момента времени после начала воздействия. Рисунок демонстрирует возрастание уровня ОКТ-сигнала в дерме относительно опорного ОКТ-изображения. Это связано с повышением концентрации рассеивателей в биоткани при сжатии. При длительной компрессии наблюдается вымещение внутритканевой жидкости из области воздействия, что приводит к возрастанию сигнала из дермы. Кроме того, поскольку механические свойства эпидермиса и дермы различны, одинаковое воздействие приводит к различному изменению концентрации рассеивателей в образце и, как следствие, к возрастанию контраста границы между эпидермисом и дермой. Кроме данного эффекта сильная компрессия приводит также к качественным изменениям на ОКТ-изображениях. Эти изменения выражены в образовании темных областей в нижней части томограммы.

Временная зависимость контраста границы между эпидермисом и дермой для волонтеров трех возрастных групп представлена на рисунке 5.

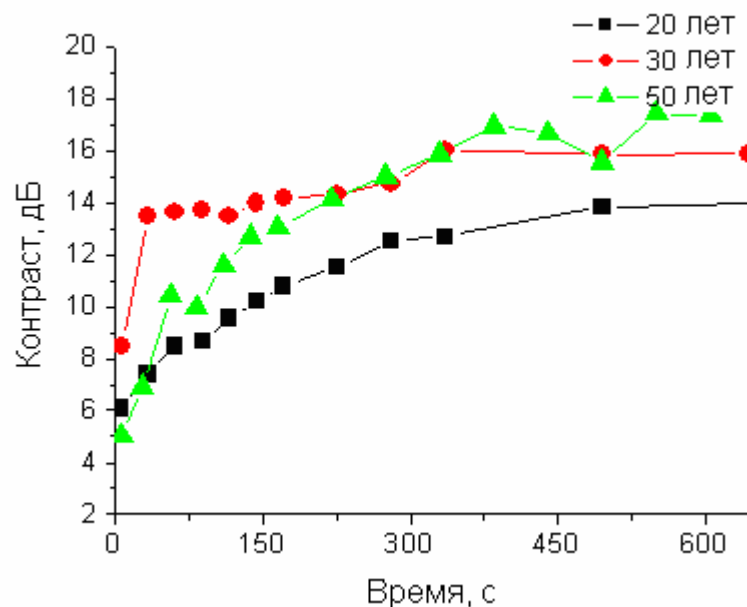


Рис. 5. Временная зависимость контраста границы между эпидермисом и дермой на ОКТ-изображениях для трех групп волонтеров разных возрастов в случае сильной компрессии.

Для возрастной группы 23 года контраст границы монотонно возрастает со временем. Для возрастной группы 29 лет максимальный контраста был

достигнут приблизительно через 3 минуты после начала воздействия, после чего сохранял свое значение последующие три минуты и наблюдался спад в конце наблюдений. Для возрастной группы 49 лет также наблюдалось быстрое достижение максимума с последующим постоянным уровнем.

Третий параграф посвящен результатам исследования влияния поперечной деформации биоткани на ОКТ-изображения. В параграфе 4 приведены основные выводы по третьей главе.

Четвертая глава посвящена использованию ОКТ для прижизненного определения фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности увлажняющих средств. Первый параграф посвящен описанию методики проведения экспериментов по изучению влияния иммерсии рогового слоя и диффузии просветляющего агента внутрь биоткани на оптические свойства биоткани. Во втором параграфе описывается методика исследования фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности наружных лекарственных средств на основе глицерина. В третьем параграфе приведены результаты исследования влияния иммерсионных жидкостей на информативность ОКТ-изображений. В четвертом параграфе приведены результаты исследования влияния осмотических веществ на глубину визуализации ОКТ-изображения.

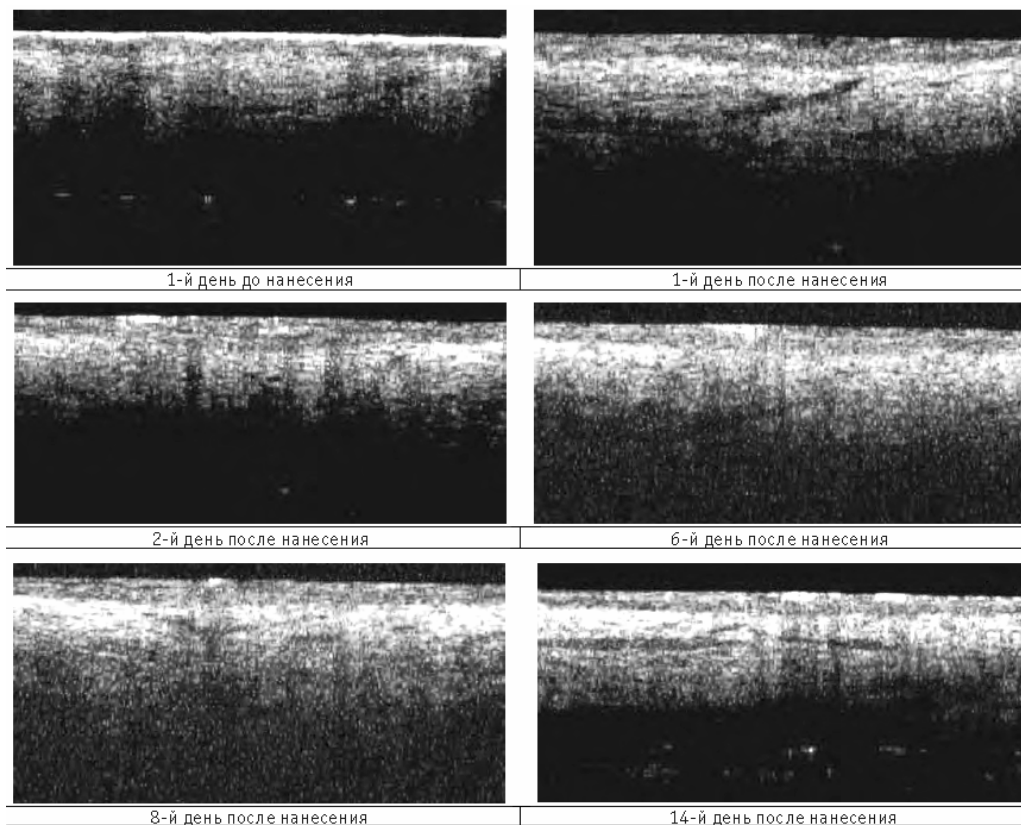


Рис. 6 ОКТ-изображения предплечья с атопическим дерматитом до нанесения "Топикрема" и в процессе лечения.

Пятый параграф непосредственно посвящен изучению использования ОКТ для прижизненного определения фармакодинамических свойств и мониторинга эффективности увлажняющих средств на основе глицерина на примере крема "Топикрем". На рисунке 6 приведены ОКТ-изображения предплечья с атопическим нейродермитом до нанесения "Топикрема" и в процессе лечения. На данных ОКТ-изображениях наблюдается возрастание рассеяния по всей глубине визуализации и восстановления четкой структурности слоев, что характерно для нормальной кожи без патологий. Таким образом, использование ОКТ позволяет проводить мониторинг динамики изменений во внутренней структуре биоткани при использовании поверхностных лечебных средств на основе глицерина.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Разработан метод контрастирования ОКТ-изображений слоистой биоткани, основанный на приложении к ней статической компрессии. Компрессия вызывает неодинаковые деформации слоев, обладающих различной эластичностью, и, как следствие, по-разному изменяет концентрацию рассеивателей в слоях, повышая контраст границ слоев, оптические характеристики которых в недеформированном состоянии близки. Показано, что при применении разработанного метода контраст слоев и включений на ОКТ изображениях кожи *in vivo* увеличивается на величину до 10 дБ через 50-70 секунд после начала прижима при давлениях 0.1-0.3 Н/мм². При использовании контактного ОКТ щупа для получения достоверного результата исследований необходимо стабилизировать степень компрессии биоткани. Показано, что компрессия с давлением более 0.2 Н/мм² позволяет дифференцировать воспаление и карциному прямой кишки при диагностике методом ОКТ в экспериментах *ex vivo*.

2. Разработан метод контрастирования структурных элементов на ОКТ-изображениях покровных тканей животных *in vivo*, основанный на различии характера проникновения наночастиц в различные слои и структуры биоткани. Применение золотых наоболочек с плазмонным резонансом на длине волны зондирующего излучения позволяет добиться существенного усиления сигнала ОКТ из области присутствия наночастиц при меньших концентрациях по сравнению с наночастицами диоксида титана.

Показано, что при применении разработанного метода контраст границы слоев эпидермиса и дермы на ОКТ изображениях кожи *in vivo* увеличивается с 0.78 до 0.92 в период 120-150 минут после нанесения золотых наоболочек и до 0.86 в период 120-240 минут после нанесения наночастиц диоксида титана.

3. Разработан метод контактного ОКТ наблюдения динамики изменения оптических свойств биоткани при применении глицерина и пропиленгликоля,

что позволило создать методику неинвазивного мониторинга воздействия наружных лекарственных средств.

Показано, что при применении разработанного метода происходит увеличение контраста между вторым и третьим структурными слоями с 9 до 15 дБ к 79й минуте. Увеличение контраста возможно обусловлено иммерсионными свойствами наружных лекарственных средств на основе глицерина.

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tuchin V.V., Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis, Bellingham, SPIE Press, 2007, 882 p.
2. Tuchin V.V. (ed.), Handbook of Optical Biomedical Diagnostics, Bellingham, SPIE Press, 2002, 1093 p.
3. Tuchin V.V (ed.), Handbook of Coherent Domain Optical Methods: Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science, Boston, Kluwer Academic Publishers, 2004, 1004 p.
4. Vo-Dinh T., Biomedical Photonics Handbook, Bellingham, SPIE Press, 2003, 1872 pages.
5. Vlaardingerbroek M.T., Boer J.A. Magnetic resonance imaging: theory and practice. - Berlin: Springer, 2003. - 499 p.
Arens C., Glanz H. Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx // Eur. Arch. Otolaryngol, 1999 Vol. 256, P. 316-322.
6. Shung K.K., Smith M.B., Tsui B.M.W. Principles of Medical Imaging. - San Diego: Academic Press, 1992. - 289 p.
7. Гладкова Н.Д., Шахова Н.М., Сергеев А.М. (ред.), Руководство по оптической когерентной томографии. М.: Физматлит, 2007, С. 264.
8. Sarvazyan A.P. Skovoroda, A.R. Method and apparatus for elasticity imaging. Patent US 5524636
9. Zagaynova E.V., Shirmanova M.V., Kirillin M.Yu., Khlebtsov B.N., Orlova A.G., Balalaeva I.V., Sirotkina M.A., Bugrova M.L., Agrba P.D. and Kamensky V.A. Contrasting properties of gold nanoparticles for optical coherence tomography: phantom, in vivo studies and Monte Carlo simulation // Phys. Med. Biol., 2008, Vol. 53, P. 4995.
10. M.Yu. Kirillin, M.V. Shirmanova, M.A. Sirotkina, M.L. Bugrova, B.N. Khlebtsov and E.V. Zagaynova, "Contrasting properties of gold nanoshells and titanium dioxide nanoparticles for OCT imaging of skin: Monte Carlo simulations and in vivo study", J.Biomed. Opt., 14, 021017 (2009).
11. T. Troutman, J.K. Barton, M. Romanowski, Optical coherence tomography with plasmon resonant nanorods of gold. Optics Letters 32(11): 1438-1440, 2007.

12. Е.В. Загайнова, М.В. Ширманова, В.А. Каменский, М.Ю. Кириллин, А.Г. Орлова, И.В. Балалаева, Б.Н. Хлебцов, А.М. Сергеев, “Исследование контрастирующих свойств золотых наночастиц для метода ОКТ”, Российские Нанотехнологии, 2 (7-8), 135-143 (2007).

13. J. C. Y. Kah, M.Olivo, T. H. Chow, K. S. Song, K. Z. Yu Koh, S. Mhaisalkar, C. J. R.Sheppard, “Control of optical contrast using gold nanoshells optical coherence tomography imaging mouse xenograft tumor model in vivo”, Journal of Biomedical Optics, 14(5), 054015, (2009).

СПИСОК РАБОТ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Список публикаций в журналах, входящих в ВАК.

1. П.Д. Агрба, М.Ю. Кириллин, А.И. Абелевич, Е.В. Загайнова, В.А. Каменский, «Компрессия как метод повышения информативности оптической когерентной томографии биотканей», Оптика и спектроскопия, Том 107, Номер 6, 901-906 (2009).

2. М.Ю. Кириллин, П.Д. Агрба, М.А. Сироткина, М.В. Ширямова, Е.В. Загайнова, В.А. Каменский Контрастирование структурных элементов кожи наночастицами в оптической когерентной томографии: количественная оценка //Квантовая Электроника, 2010, Том 40, № 6, с. 525-530.

3. Г.А.Петрова, О.Е.Чекалкина, И.Л.Шливко, К.С.Петрова, М.С.Фирсова, Д.О.Эллинский, П.Д.Агрба Оптическая когерентная томография: зависимость параметров изображения от степени пигментации кожи //Медицинский Альманах №2(11) за 2010 год

4. В. А. Каменский, А. Н. Морозов, А. В. Мяков, П. Д. Агрба, Н. М. Шахова, Эндоскопический кросс-поляризационный спектрометр – прибор для пункционной диагностики. //Оптика и спектроскопия, том 109, №3, С. 434-438 (2010).

Журналы, входящие в зарубежные системы цитирования

1. Zagaaynova E.V., Shirmanova M.V., Kirillin M.Yu., Khlebtsov B.N., Orlova A.G., Balalaeva I.V., Sirotkina M.A., Bugrova M.L., Agrba P.D. and Kamensky V.A. Contrasting properties of gold nanoparticles for optical coherence tomography: phantom, in vivo studies and Monte Carlo simulation // Phys. Med. Biol., 2008, Vol. 53, P. 4995.

2. M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba and V.A. Kamensky “In vivo study of the effect of mechanical compression on formation of OCT images of human skin”, Journal of Biophotonics, 3(12), 752-758 (2010).

3. M.A. Sirotkina, M.V. Shirmanova, M.L.Bugrova, V.V. Elagin, .P.D. Agrba, M.Yu. Kirillin, V.A. Kamensky, E.V. Zagaaynova, “Continuous optical coherence tomography monitoring of nanoparticles accumulation in biological tissues”, Journal of Nanoparticles Research, 13(1), 283-291 (2011).

Статьи в сборниках.

1. Alex V. Mjakov; Pavel D. Agrba; Natalia M. Shakhova M.D.; Vladislav A. Kamensky Polarization optical reflectometry: the technique for puncture diagnosis (Proceedings Paper) SPIE volume 6534. 2007.

2. M.A. Sirotkina, E.V. Zagaynova, M.V. Shirmanova, P.D. Agrba, V.A. Kamensky Detection of nanoparticles accumulation in biological tissues by optical coherence tomography in vivo.//Proceeding of SPIE V.7188, 71880L 2008

3. M. Kirillin, P. Agrba, V. Kamensky, M. Shirmanova, M. Sirotkina, and E. Zagaynova, "Nanoparticles for contrasting OCT images of skin" in Optical Coherence Tomography and Coherence Techniques IV, P.E. Andersen, B.E. Bouma - Eds, Proc. SPIE, 7372, 73720V (2009)

4. P. D. Agrba, M. Yu. Kirillin, A. I. Abelevich, and V. A. Kamensky Mechanical compression for biotissue image enhancement in optical coherence tomography Proc. SPIE, Vol. 7547, 754703 (2009)

5. E. V. Zagaynova, M. A. Sirotkina, M. V. Shirmanova, V. V. Elagin, M. Kirillin, P. Agrba, V. A. Kamensky, and V. A. Nadtochenko Plasmon resonance gold nanoparticles for improving optical diagnostics and photothermal therapy of tumor Proc. SPIE, Vol. 7577, 75770P (2010)

Тезисы докладов.

Российские:

1. М.А. Сироткина, М.В. Ширманова, П.Д. Агрба, В.А. Каменский, Е.В. Загайнова. Непрерывное наблюдение оптических эффектов в коже при поверхностном нанесении наночастиц методом оптической когерентной томографии. «Нанотехнологии в онкологии 2008» тезисы докладов всероссийской научной конференции с международным участием Москва 2008 168стр

Международные:

1. P.D. Agrba, M.Yu. Kirillin, A.N. Denisenko, V.A. Kamensky, and V.V. Zagaynov "Differentiating inflammation from carcinoma in OCT images of biotissues using mechanical compression", TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p 89 (2009)

2. M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba, E.V. Zagaynova, M.V. Shirmanova, M.A. Sirotkina and V.A. Kamensky "Contrast enhancement by nanoagents in OCT imaging of skin: monte carlo versus in vivo study", TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p 89 (2009)

3. P.D. Agrba, A.N. Morozov, E.V. Zagaynova, A.V. Zheglov, and V.A. Kamensky "Polarized reflectance spectroscopy based on polarization maintaining

fiber", TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p 89 (2009)

4. E.V. Zagaynova, M.A. Sirotkina, M.V. Shirmanova, V.V. Elagin, M.L. Bugrova, L.B. Snopova, P.D. Agrba, V.N. Nadtochenko, S.M. Deev, A.D. Mansfeld and V.A. Kamensky "Improving optical diagnostics and photothermal therapy of tumor by using gold nanoparticles", TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p 89 (2009)

5. M.A. Sirotkina, M.V. Shirmanova, V.V. Elagin, P.D. Agrba, V.A. Kamensky, V.A. Nadtochenko and E.V. Zagaynova "OCT study of passive delivery of gold nanoparticles into tumor in vivo for local laser hyperthermia", TPB 2009, 19-24 July, Nizhny Novgorod-Samara-Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings, p 89 (2009)

6. P.D. Agrba, M.Yu. Kirillin, E.V. Zagaynova, M.V. Shirmanova, M.A. Sirotkina and V.A. Kamensky "Contrasting of OCT images of skin in vivo by TiO₂ and SiO₂/Au nanoparticles", RFGLS 2009, 17-22 May, Nizhny Novgorod, Russia, Proceedings (2009)

7. P.D. Agrba, M.Yu. Kirillin, E.V. Zagaynova, M.V. Shirmanova, M.A. Sirotkina and V.A. Kamensky "Quantitative estimation of nanoparticles contrasting effect in OCT imaging of skin in vivo", Biophysics & bioelectrochemistry for medicine 2009, 6-10 May, Cismadioara, Romania, Proceedings (2009)

8. M.A. Sirotkina, M.V. Shirmanova, P.D. Agrba, V.A. Kamensky, E.V. Zagaynova "Investigation of nanoparticles accumulation in tumor in vivo by optical coherence tomography for controlled laser hyperthermia", Biophysics & bioelectrochemistry for medicine 2009, 6-10 May, Cismadioara, Romania, Proceedings (2009)

9. M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba, V.A. Kamensky, "Contrast Enhancement in OCT Imaging of Biotissues: Nanoparticles Administration versus Mechanical Compression", Book of abstracts of international conference Laser Application in Life Sciences (LALS 2010) 9-11 June, Oulu, Finland, p 148 (2010)

10. E.V. Zagaynova, M.A. Sirotkina, M.V. Shirmanova, V.V. Elagin, M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba, V.A. Kamensky, P. Subochev and V.A. Nadtochenko "Optical Diagnostics and Laser Hyperthermia of Tumors with Plasmon-Resonant Gold Nanoparticles", Book of abstracts of international conference Laser Application in Life Sciences (LALS 2010) 9-11 June, Oulu, Finland, p 167 (2010)

11. M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba and V.A. Kamensky "Study of Mechanical Deformation Effect on Contrast of OCT-images of Biotissue", Book of abstracts of international conference Laser Application in Life Sciences (LALS 2010) 9-11 June, Oulu, Finland, p 234 (2010)

12. M.Yu. Kirillin, P.D. Agrba, and V.A. Kamensky "Methods of Contrasting in Optical Coherence Tomography of Biotissues, ICONO/LAT Technical Digest, LTh11 (2010).

13. S.V. Zaboltnov, I.O. Dzhun, A.A. Ezhov, P.A. Perminov, P.K. Kashkarov, E.A. Sergeeva, P.D. Agrba, M.Yu. Kirillin “Silicon Nanocrystals as Potential Contrasting Agents for Optical Coherent Tomography”, ICONO/LAT Technical Digest, LTh12 (2010).

14. S.V. Zaboltnov, O.I. Eroshova, M.Yu. Kirillin, E.A. Sergeeva, P.D. Agrba, P.A. Perminov, P.K. Kashkarov, “Effective Light Scattering in Suspension of Silicon Nanocrystals Formed via Laser Ablation”, “Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies” (FLAMN-10), July 5-8, 2010, St. Petersburg-Pushkin, Russia, Book of abstracts, p. 131.