

Влияние условий роста колоний вакцинного штамма чумного микроба на фрактальную размерность биоспектров

А.С.Ульянов, А.М.Ляпина, О.В.Ульянова, В.А.Федорова, С.С.Ульянов

*Изучены специфические статистические характеристики биоспектров, формирующихся при дифракции когерентных пучков на бактериальных колониях. Проведены теоретическое и экспериментальное исследования зависимости фрактальной размерности биоспектров как от условий освещения колоний, так и от условий их роста. Особое внимание уделено фрактальным свойствам биоспектров, образующихся при рассеянии света на колониях вакцинного штамма чумного микроба. Показана принципиальная возможность классификации колоний *Yersinia pestis* EV НИИЭГ с использованием анализа фрактальной размерности.*

Ключевые слова: спекл-структура, моделирование, фрактальная размерность, *Yersinia pestis* EV НИИЭГ.

1. Введение

Под фракталами понимают сложные геометрические фигуры, которые обладают свойством самоподобия [1]. Иными словами, фигура, имеющая фрактальные свойства, состоит из нескольких частей, каждая из которых подобна (либо приближенно подобна) всей фигуре в целом.

Фрактальные структуры часто встречаются в природе и изучаются в самых разных отраслях науки. Интересно отметить, что фракталы встречаются и в оптике при формировании спекл-структур в случае рассеяния света в случайно-неоднородных средах или при его дифракции на шероховатых поверхностях.

Обычно считается [2], что поперечная корреляционная функция $C_{\perp}(r)$ пространственных флуктуаций интенсивности во фрактальном спекл-поле описывается выражением вида

$$C_{\perp}(r) = r^{2(\mathcal{D}-2)},$$

где r – пространственная координата; \mathcal{D} – параметр, лежащий в интервале $1 < \mathcal{D} < 2$. При этом продольная корреляционная функция [3]

$$C_{\parallel}(\Delta z) = \Delta z^{\mathcal{D}-2},$$

где Δz – расстояние между соседними точками наблюдения двух спекл-полей, отсчитываемое вдоль продольной координаты (т. е. вдоль оптической оси системы).

Как уже отмечалось [4–13], фрактальные свойства спекл-полей обычно проявляются при рассеянии на фрактальных структурах. Однако фрактальными свойствами обладают также структуры, образующиеся при дифракции кольцевых пучков (формируемых аксиконами) на случайно-неоднородных поверхностях [14] либо при двукратном прохождении когерентного пучка через случайный транспарант [15].

По мнению авторов данной статьи (в литературе этот вопрос ранее не обсуждался), фрактальными свойствами, несомненно, должны обладать так называемые структурированные спекл-поля, которые в англоязычной литературе называются compound speckles [16]. Такие спекл-поля формируются при освещении случайного транспаранта двумя или более пространственно разделенными пучками когерентного излучения. Фрактальность случайных оптических полей может проявляться также при суперпозиции двух или более кросс-поляризованных статистически независимых спекл-структур [17]. Часто оптические фракталы наблюдаются при рассеянии света на агрегатах частиц [18–20].

Особо следует отметить чрезвычайно интересные работы, посвященные анализу фрактальных спекл-структур, формирующихся при дифракции остро сфокусированных гауссовых пучков, сканирующих случайно-неоднородные объекты [21–23]. Упомянутые структуры следует отнести к одномерным оптическим фракталам. Помимо одномерных и двумерных фрактальных полей, в оптике встречаются также и трехмерные фракталы. Так, например, в работе [24] показано, что незамкнутая кривая наименьшей длины, проведенная через нули интенсивности трехмерного спекл-поля, может обладать фрактальными свойствами.

В оптике спеклов дифракционные картины, образующиеся при рассеянии когерентного света в объектах биологического происхождения, как правило, называют биоспеклами [25]. По аналогии с этим оптические фракталы, образованные при дифракции излучения в биотка-

А.С.Ульянов, С.С.Ульянов. Национальный исследовательский Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; e-mail: uyanovas@mail.ru

А.М.Ляпина, В.А.Федорова. Саратовский научно-исследовательский ветеринарный институт Российской академии сельскохозяйственных наук, Россия, 410028 Саратов, ул. 53-й Стрелковой дивизии, 6

О.В.Ульянова. Национальный исследовательский Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И.Вавилова, Россия, 410012 Саратов, Театральная пл., 1; e-mail: ulianovaov@mail.ru

нях, стали называть биофрактальными изображениями [26] либо просто биофракталами [27].

В последние годы фрактальные структуры широко применяются в биологии и медицине: от ранней диагностики онкологических заболеваний до выявления у пациентов склонности к шизофрении [28–39]. Несомненно, особенно актуальными являются направления, связанные с обнаружением патогенных микроорганизмов в воздухе или в водной среде либо с идентификацией патогенов, выделенных у зараженных животных или человека. Лазерная диагностика патогенных бактерий имеет давнюю историю (см., напр., [40–43]). Методы идентификации микроорганизмов, основанные на светорассеянии, были апробированы на различных бактериях, таких как *Listeria spp.*, *Stafilococcus spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum oocysts*, *Giardia lamblia* и многих других [44–54].

Как было установлено относительно недавно, некоторые бактериальные колонии представляют собой структуру, очень близкую к сложным фракталам, что делает возможным применение методов фрактального анализа для видовой или внутривидовой дифференциации бактерий [55]. Однако, насколько нам известно, до настоящего времени не предпринималось попыток разработки методов экспресс-диагностики и идентификации патогенных бактерий, основанных на фрактальном анализе спектров. Подобные методы были бы чрезвычайно востребованы при выявлении возбудителей особо опасных инфекций, в первую очередь таких, как чума, на ранней стадии заболевания.

Данная статья отчасти восполняет этот пробел. В ней разработаны фундаментальные основы экспресс-диагностики возбудителя чумы (на модели вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ) с использованием фрактального анализа спекл-структур.

2. Теоретическое исследование влияния условий освещения бактериальных колоний на фрактальную размерность формирующихся спекл-структур

При проведении численного моделирования предполагалось, что рассеивающий объект находится в предметной плоскости микроскопа, а формирующаяся спекл-структура регистрируется в плоскости изображения. Если с помощью системы формирования изображения можно разрешить все неоднородности рассеивающего объекта, то фазовая модуляция в предметной плоскости не будет приводить к дополнительной амплитудной модуляции поля в плоскости изображения. Таким образом, фрактальная размерность изображения должна быть точно равна фрактальной размерности реализации выборочной функции, описывающей коэффициент пропускания наблюдаемых колоний бактериальных клеток.

Однако фрактальные размерности объекта и его изображения могут не совпадать. Прежде всего, это может быть вызвано неоднородностью освещения объекта лазерным излучением. При освещении колонии ее центр может быть несколько смещен относительно центра сечения лазерного пучка. При проведении экспериментальных исследований следует стремиться к полному согласованию размера пучка с размером колонии, но на практике это условие не всегда строго выполняется. Бактериальные колонии выращивают в чашках Петри (пла-

стиковых либо стеклянных), которые заполнены бактериальным агаром с толщиной слоя порядка четырех-пяти миллиметров. Как агар, так и дно чашки Петри являются оптически-неоднородными объектами, которые вносят дополнительную амплитудно-фазовую модуляцию в освещающий лазерный пучок. Если освещение колоний осуществляется под углом, отличным от 90° , к плоскости, в которой расположена колония, либо расфокусированным пучком, то это приводит к образованию интерференционных полос, обусловленных влиянием плоскопараллельной пластины, в качестве которой выступает дно чашки Петри. Кроме того, в малошумящих камерах высокого пространственного разрешения перед светорегистрирующим элементом, как правило, устанавливается ИК фильтр. При определенных условиях освещения, в случае использования гелий-неонового лазера, наличие фильтра может вызывать формирование наклонных полос с периодом ~ 100 мкм непосредственно в плоскости изображения.

Таким образом, фрактальная размерность анализируемых изображений бактериальных колоний, зарегистрированных камерой в микроскопе при когерентном освещении, измеряется с существенной погрешностью. Это может быть вызвано образованием полос (низкого контраста) или дополнительной модуляцией, обусловленной неоднородностью освещения объекта. В данном разделе проведен анализ влияния упомянутых факторов на фрактальную размерность изображения. В качестве тестового фрактального объекта использовался ковер Серпинского, освещаемый гауссовым пучком. Как уже упоминалось, при проведении численного моделирования предполагалось, что разрешающая способность микроскопа больше характерного размера пространственных неоднородностей колоний клеток. При этом влияние aberrаций также предполагалось несущественным. Фрактальные размерности полученных спекл-структур вычислялись с использованием метода покрытия. Более детально этот алгоритм применительно к анализу биоспектров описан в работе [56].

2.1. Влияние диаметра освещающего пучка

Диаметр D взрослых колоний чумного микроба (48 ч инкубации) составляет 2–3 мм. В численном эксперименте проводился анализ фрактальных размерностей изображений, формирующихся при освещении ковры Серпинского размером 2×2 мм гауссовым пучком, диаметр которого d изменялся от 0.5 до 2 мм с шагом 170 мкм. Структура освещенного гауссовым пучком объекта представлена на рис.1 для трех значений параметра $R = d/D$.

Результаты вычисления фрактальных размерностей приведены на рис.2, где введены следующие обозначения: $s = \log_2 M$, $N(s) = \log_2 X$ (M и X – размер и количество покрывающих изображение ячеек соответственно [56]), $\Delta N(s) = N(s_2) - N(s_1)$ с учетом того, что $s_2 - s_1 = \text{const}$. Зависимость фрактальной размерности F , определяемой как $F = -N(s)/s$, от параметра R приведена на рис.3,а. Видно, что фрактальная размерность изображения объекта существенным образом зависит от соотношения между диаметрами пучка и изучаемой фрактальной структуры. При этом зависимость имеет нерегулярный характер с минимумом в окрестности $R = 0.5$. Относительное изменение фрактальной размерности может достигать 15 %.

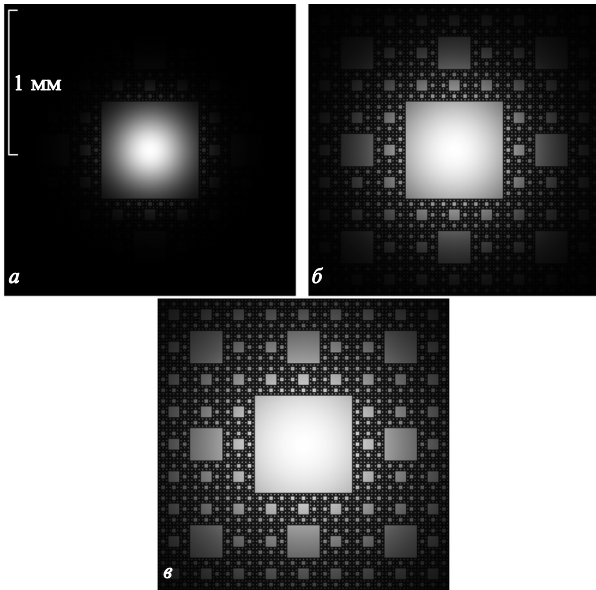


Рис.1. Структура фрактального объекта (ковер Серпинского размером 2×2 мм), освещенного гауссовым пучком при $R = 0.33$ (а), 0.66 (б) и 1 (в) .

2.2. Влияние положения освещающего пучка

На основе компьютерного моделирования исследована зависимость фрактальной размерности F от положения Δ центра освещающего пучка относительно центра фрактального объекта. Для характеристики их взаимного смещения использовалась относительная величина

$S = \Delta/D$. Зависимость $F(S)$ представлена на рис.3,б. Видно, что при большом смещении пучка ($S = 0.5$) фрактальная размерность изменяется более чем на 8 %.

2.3. Влияние неоднородности освещения

Для выявления степени связи фрактальной структуры изображения объекта и неоднородности его освещения падающий пучок был представлен в виде комбинации плоской волны (постоянная составляющая) и гауссова пучка. В качестве меры неоднородности освещения выбрана относительная глубина модуляции $\sigma = I_{\text{gauss}}/I_{\text{plane}}$, где I_{gauss} – максимальное значение интенсивности гауссова пучка, а I_{plane} – интенсивность плоской волны. В компьютерном эксперименте σ изменялось в диапазоне $0.1 - 1.0$ с шагом 0.1 . Как показывают вычисления, зависимость фрактальной размерности от глубины модуляции отсутствует: $F(\sigma) = 1.87$ во всем диапазоне значений σ .

2.4. Влияние периода интерференционных полос

Как уже было отмечено, изображение объекта может быть промодулировано полосами, формирующимися в результате интерференции света в стенках чашки Петри или в ИК фильтре, покрывающем поверхность CMOS-камеры. Период и контраст этих полос могут быть различными. В компьютерном эксперименте период Δ варьировался от $1/30$ до $1/10$ характерного размера изображения фрактального объекта. Контраст полос был принят равным 1 . Зависимость $F(\Delta)$ представлена на рис.3,в. Относительное изменение фрактальной размерности невелико (не превышает 1.5%).

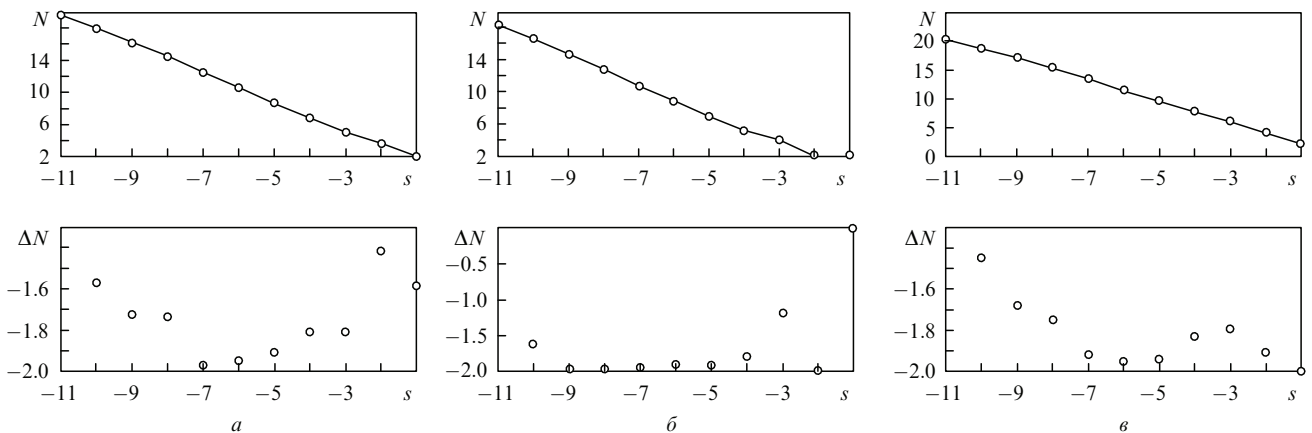


Рис.2. Зависимости, определяющие фрактальную размерность. Получены в результате численного моделирования при $R = 0.33$ (а), 0.66 (б) и 1 (в) .

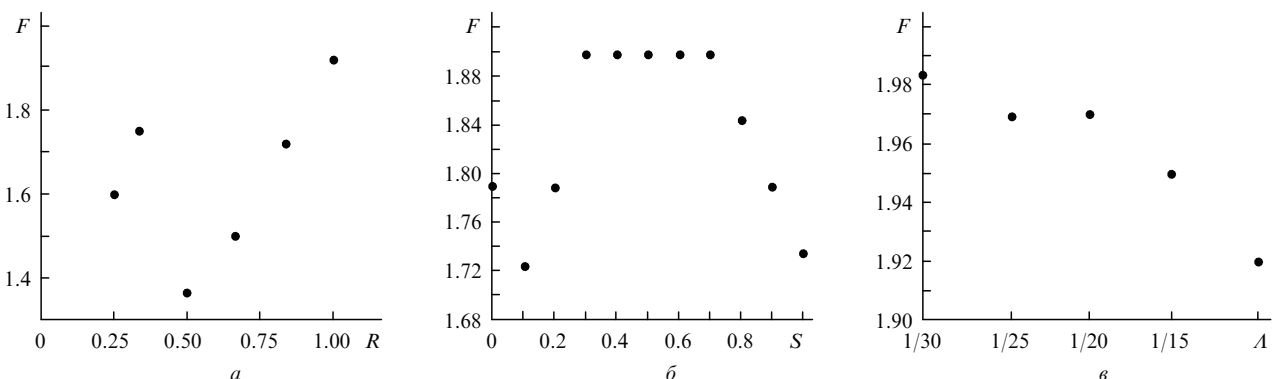


Рис.3. Зависимости фрактальной размерности изображения объекта от параметра R (а), величины смещения центра пучка относительно центра объекта (б) и от периода интерференционных полос, нормированного на характерный размер изображения объекта.

3. Экспериментальное исследование фрактальных свойств биоспеклов, формирующихся при когерентном освещении взрослых колоний *Y. pestis* EV

3.1. Методы и материалы

В эксперименте использовался He–Ne-лазер ГН-5П с мощностью 5 мВт и длиной волны излучения 633 нм. Гауссов лазерный пучок диаметром 1 мм преобразовывался в коллимированный пучок, диаметр которого мог варьироваться от 1 до 3 мм. Коллимирование осуществлялось с помощью системы, состоящей из четырех линз и ирисовой диафрагмы. Первая часть этой системы состояла из двух линз. Передняя фокальная плоскость второй линзы с фокусным расстоянием 10 мм и числовой апертурой 0.55 (AL1210-A, S-LAN64 Aspheric Lens, Thorlab, США) совмещалась с задней фокальной плоскостью первой линзы с фокусным расстоянием 1.14 мм и числовой апертурой 0.44 (C200TM-B, Thorlab, США). Эта часть коллимирующей системы использовалась для формирования расширенного пучка диаметром 7 мм. Вторая часть коллимирующей системы состояла из двух линз с фокусным расстоянием 1.14 мм и числовой апертурой 0.44 (C200TM-B, Thorlab, США). Между линзами, в плоскости фокусировки пучка, устанавливался пространственный фильтр – диафрагма с малым отверстием диаметром 5 мкм (P5S, Thorlab, США). Все линзы и пространственный фильтр были смонтированы в двух стандартных оптических втулках (SM05L10, 0.5" Lens Tube, Thorlab, США), между которыми располагалась ирисовая диафрагма D5S (Thorlab, США), используемая для согласования диаметра коллимированного пучка с характерным размером колоний.

Для регулирования интенсивности освещения перед коллимирующей системой устанавливался вращающийся аттенуатор NDC-100C-4M (Mounted Continuously Variable ND Filter Thorlab, США), представлявший собой нейтральный фильтр с оптической плотностью, которая могла изменяться в диапазоне 0–4. Коллимированный пучок направлялся на исследуемую колонию *Y. pestis* EV с помощью зеркала ME05-M01 (Gold, Thorlab, США). Чашка Петри устанавливалась на предметный столик микроскопа Биолам (ЛОМО, Россия). В плоскости полевой диафрагмы располагалась монохромная цифровая CMOS-камера WinCamD (DataRay, США) с разрешением 1024 × 1024 пикселей, с помощью которой регистрировались спекл-структуры в плоскости изображения объекта. Для уменьшения уровня шумов при регистрации спекл-полей использовался режим усреднения по 128 реализациям. Характерная спекл-структура, формирующаяся при освещении двухсуточной колонии *Y. pestis* EV коллимированным лазерным пучком, показана на рис.4.

Вакцинный штамм *Y. pestis* EV культивировали на двух коммерческих питательных агарах:

- 1.5%-ный VactoAgar с 2.5%-ным Heart Infusion Broth с pH 7.4 (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, США);

- агар Хоттингера с pH 7.4 (Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Россия).

Фотография типичной двухсуточной колонии вакцинного штамма чумного микроба приведена на рис.5.

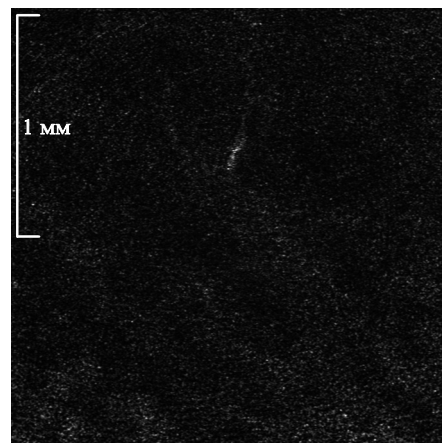


Рис.4. Спекл-структура, формирующаяся при освещении двухсуточной колонии *Y. pestis* EV (выращенной на агаре Хоттингера) коллимированным лазерным пучком.

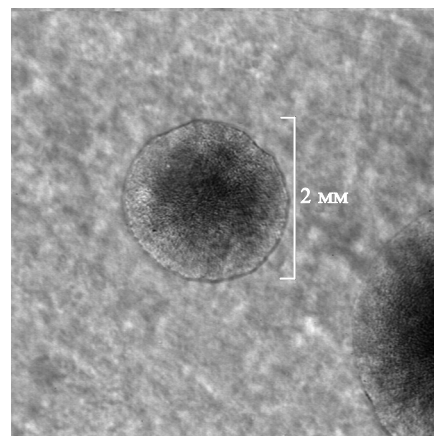


Рис.5. Фотография двухсуточной колонии *Y. pestis* EV (выращенной на агаре Хоттингера), полученная при освещении белым светом.

Были проведены две серии опытов. В первой серии штамм выращивали при температуре $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 48 ч. Во второй серии выращивание осуществлялось при $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 24 ч, а затем продолжалось при $T = 37^\circ\text{C}$ еще 24 ч. Культура вакцинного штамма *Y. pestis* EV была получена из ГИСК им. Л.А.Тарасевича. Исследования проводились в научной бактериологической лаборатории Национального исследовательского Саратовского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского.

3.2. Фрактальная размерность биоспеклов, формирующихся при рассеянии когерентного излучения на бактериальных колониях *Y. pestis* EV

На рис.6 представлены зависимости, определяющие фрактальную размерность биоспеклов, формирующихся при дифракции когерентного пучка в колониях, выращенных в различных условиях. В частности, исследовалось рассеяние на двухсуточных колониях *Y. pestis* EV, выращенных на двух агарах при разных температурах. Как показывают вычисления, средние фрактальные размерности для рис.6, а, б, в и г равны соответственно 1.9, 1.96, 1.98 и 1.94. Принимая во внимание, что информативным является изменение фрактальной размерности на 0.01, можно сделать вывод о том, что биоспеклы, образующиеся на разных колониях, обладают различной фрактальной структурой.

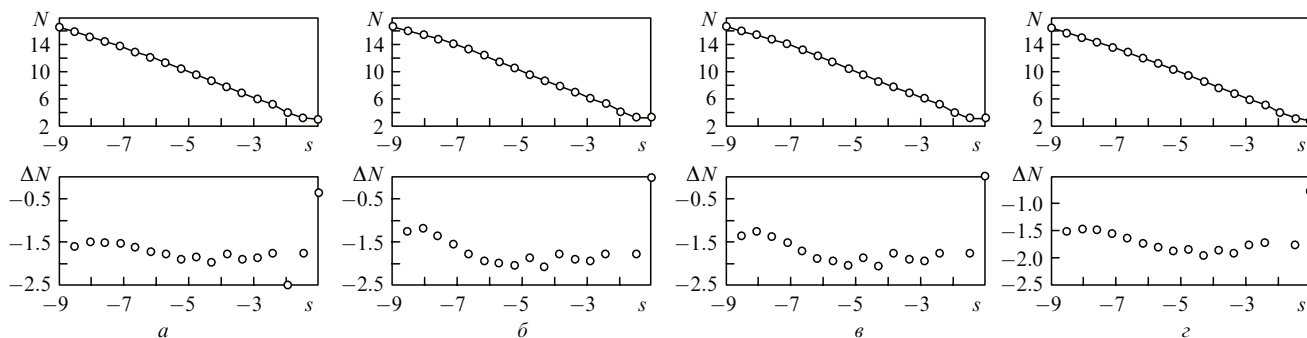


Рис. 6. Зависимости, определяющие фрактальную размерность биоспектров, образующихся при рассеянии света в бактериальных колониях *Y. pestis* EV, выращенных в различных условиях: на агаре Хоттингера при $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 48 ч (а), на агаре Хоттингера при $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 24 ч с последующим культивированием при $T = 37^\circ\text{C}$ в течение 24 ч (б), на бактоагаре при $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 48 ч (в), на бактоагаре при $T = 26^\circ\text{C}$ в течение 24 ч с последующим культивированием при $T = 37^\circ\text{C}$ в течение 24 ч (г).

4. Заключение

В настоящей работе показана принципиальная возможность диагностики изменений в характере роста колоний вакцинного штамма чумного микроба по фрактальным размерностям спекл-структур, образующихся при облучении колоний гауссовым пучком. Продемонстрирована также возможность классификации колоний *Y. pestis* EV с использованием метода анализа фрактальной размерности. Однако следует подчеркнуть, что данный метод чрезвычайно чувствителен к условиям облучения колоний и влиянию таких факторов, как формирование интерференционных полос в стенках чашки Петри. Корректное определение фрактальной размерности биоспектров требует тщательной настройки и юстировки микроскопа, что затрудняет широкое применение предлагаемого метода диагностики в бактериологической практике.

Исследование поддержано программой УМНИК, грантами Министерства образования и науки № 1.4.09 (2009–2010) и 2.1.1/4989 (2009–2010), Государственным контрактом № 02.740.11.0879 (2010), а также ВП/ISTC № 3853 и FRBAA09-6G-1-0161.

- Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature* (San Francisco: W.H. Freeman and Co., 1982).
- Uozumi J., Ibrahim M., Asakura T. *Opt. Commun.*, **156**, 350 (1998).
- Uozumi J. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4607**, 257 (2001).
- Cheng C.F., Liu C.X., Teng S.Y. *Phys. Rev. E*, **65** (6), 061104 (2002).
- Berry M.V. *J. Phys. A: Math. Gen.*, **12**, 781 (1979).
- Jakeman E. *J. Phys. A: Math. Gen.*, **15**, L55 (1982).
- Jakeman E. *Opt. Acta*, **30**, 1207 (1983).
- Jordan D.L., Hollins R.C., Jakeman E. *Appl. Phys. B*, **31**, 179 (1983).
- Mendoza-Suarez A., Mendez E.R. *Appl. Opt.*, **36**, 3521 (1997).
- Guerin C.A., Holschneider M., Saillard M. *Waves Random Media*, **7**, 331 (1997).
- Sanchez-Gil J.A., Garcia-Ramos J.V., Mendez E.R. *Opt. Lett.*, **26**, 1286 (2001).
- Uozumi J., Kimura H., Asakura T. *J. Mod. Opt.*, **38**, 1335 (1991).
- Uno K., Uozumi J., Asakura T. *Opt. Commun.*, **124**, 16 (1996).
- Uozumi J. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4705**, 95 (2002).
- Uozumi J. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3904**, 320 (1999).
- Hanson S.G., Jakobsen M.L., Hansen R.S., et al. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7008**, 70080M (2008).
- Okamoto T., Fujita S. *J. Opt. Soc. Am. A*, **25** (12), 3030 (2008).
- Khlebtsov N.G. *Opt. Spectrosc.*, **88** (4), 594 (2000).
- Schmitt J.M., Kumar G. *Appl. Opt.*, **37** (13), 2788 (1998).
- Wang R.K. *J. Mod. Opt.*, **47**, 103 (2000).
- Zimnyakov D.A., Tuchin V.V. *Appl. Opt.*, **35**, 4325 (1996).
- Tuchin V.V. *J. Biomed. Opt.*, **4**, 106 (1999).
- Zimnyakov D.A. *Opt. Eng.*, **36** (5), 1443 (1997).
- O'Holleran K., Dennis M.R., Flossmann F., et al. *Phys. Rev. Lett.*, **100**, 053902 (2008).
- Aizu Y., Asakura T., in *Optics and Lasers in Biomedicine and Culture, OWLS – Optical Within Life Sciences* (Berlin: Springer, 2000, vol. 5, pp 297–300).
- Angelsky O.V., Ushenko A.G., Burkovets D.N., et al. *Proc SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4829**, 188 (2003).
- Ushenko Yu.A., Kuritscin A.N. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4242**, 233 (2001).
- Einstein A.J., Wu H.S., Gil J. *Phys. Rev. Lett.*, **80**, 397 (1998).
- Bauer W. *Heavy Ion Phys.*, **14**, 39 (2001).
- Hunter M., Backman V., Popescu G., et al. *Phys. Rev. Lett.*, **97**, 138102 (2006).
- Pyhtila J.W., Ma H., Simnick A.J., et al. *J. Biomed. Opt.*, **11**, 034022 (2006).
- Sboner A., Bauer P., Zumiani G., et al. *Skin Res. Technol.*, **10**, 184 (2004).
- Kelloff G.J., Sullivan D.C., et al. *Cancer Biomarkers*, **3**, 1 (2007).
- Brown W.J., Pyhtila J.W., Terry N.G., et al. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **14**, 88 (2008).
- Zhifand L., Hui L., Qiu Y. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6027**, 470 (2006).
- Benhamou C.L., Poupon S., Lespessailles E., et al. *J. Bone Miner. Res.*, **16**, 697 (2001).
- Pothuaud L., Lespessailles E., Harba R., et al. *Osteoporos. Int.*, **8**, 618 (1998).
- Tosoni G.M., Lurie A.G., Cowan A.E., et al. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **102**, 235 (2006).
- Ha T.H., Yoon U., Lee K.J., et al. *Neurosci. Lett.*, **384**, 172 (2005).
- Wyatt P.J. *Nature*, **221**, 1257 (1969).
- Stull V.R. *J. Bacteriology*, **109** (3), 1301 (1972).
- Salzman G.C., Griffith J.K., Gregg C.T. *Appl. Env. Microbiology*, **44** (5), 1081 (1982).
- Bronk B.V., van der Merwe W., Huffman D.R., in *Modern Techniques for Rapid Microbiological Analysis* (New York: VCH Publishers, 1992).
- Devarakonda V., Manickavasagam S. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7306**, 73061B (2009).
- Yeo C.B.A., Watson I.A., Wong J.W.M., et al. *Techn. Digest of European Conf. on Lasers and Electro-Optics* (Piscataway: IEEE, 1998).
- Arizaga R., Gonzalez J.F., et al. *J. Biomed. Opt.*, **14**, 064015 (2009).
- Krishnan A. et al., in *Food Processing Faraday, New Technologies for the Food Industry* (Melton Mowbray: Pera Innovation Park, 2004).
- Bae E., Bai N., et al. *J. Biomed. Opt.*, **15** (4), 045001 (2010).
- Bae E., Banada P.P., et al. *J. Biomed. Opt.*, **13** (1), 014010 (2008).
- Bayraktar B. et al. *J. Biomed. Opt.*, **11** (3), 034006 (2006).
- Stramski D. et al. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **1750**, 73 (1992).
- Bae E., Bai N., Aroonnu A. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7315**, 73150A (2009).
- Katz A., Alimova A., Xu M. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4965**, 73 (2003).
- Kotsymbas I.Ya., Kushnir I.M., Bilyy R.O., et al. *Proc. SPIE – OSA Biomed. Opt.*, **6631**, 66311I (2007).
- Ulyanov A.S. *Opt. Spectroscopy*, **107** (6), 866 (2009).
- Ульянов А.С. *Квантовая электроника*, **38** (6), 557 (2008).