

Визуализация распределения наночастиц золота в тканях печени *ex vivo* и *in vitro* методом оптической когерентной томографии

Э.А.Генина, Г.С.Терентюк, Б.Н.Хлебцов, А.Н.Башкатов, В.В.Тучин

*Исследована возможность визуализации распределения наночастиц золота в печени методом оптической когерентной томографии в экспериментах на модельных образцах говяжьей печени *in vitro* и печени крысы *ex vivo*. В экспериментах использовались наночастицы золота в форме наноклеток с резонансным поглощением в ближней ИК области спектра. При модельных исследованиях суспензия наночастиц наносилась на поверхность образца, которая затем обрабатывалась ультразвуком. При *ex vivo* исследованиях суспензия наночастиц вводилась лабораторным крысам внутривенно. Рассчитаны контраст изображения и оптическая глубина детектирования сосудов и структурных компонентов печени, а также глубина оптического зондирования печени до и после введения наночастиц. Показано, что введение наночастиц существенно повышает контраст изображения сосудов печени за счет локализации в них наночастиц.*

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, наночастицы золота, наноклетки, контраст изображения, печень.

1. Введение

Новым направлением в современной медицине является использование наноматериалов в качестве контрастирующих агентов для визуализации клеток [1, 2], носителей для доставки лекарственных препаратов и фотосенсибилизаторов к клеткам-мишеням [3, 4], агентов, позволяющих осуществлять гипертермию меченых клеток без нагрева окружающей здоровой ткани [5, 6], и в других приложениях. Металлические наночастицы с плазмонным резонансом представляют особый интерес для биомедицины благодаря своим уникальным оптическим и физико-химическим свойствам, поскольку хорошо известно, что резонансное поглощение света металлической наночастицей может быть настроено в нужный оптический диапазон за счет изменения размера, формы, материала и структуры [6–9]. Кроме того, использование наночастиц золота в качестве «шаблонов» и наноконтей-

неров позволяет получать на их основе многофункциональные наноструктуры для тераностики (терапии и диагностики) [10–12].

Актуальной задачей современной медицины является эффективная доставка к печени с помощью наноконтейнеров факторов роста и других лекарственных препаратов, способствующих регенерации данного органа [13–15]. Использование для этих целей наночастиц золота представляется вполне обоснованным. С одной стороны, хорошо известно, что благодаря разветвленной сосудистой сети печени в ней происходит накопление наночастиц после орального, интраперитонеального или внутривенного введения [13–15], при этом конъюгация лекарственных препаратов с наночастицами позволяет существенно повысить степень их накопления и уменьшить токсичность [6, 7]. С другой стороны, резонансное поглощение света наночастицами золота позволяет визуализировать их в органах и тканях оптическими (неинвазивными) методами [7, 8], что дает возможность осуществлять мониторинг накопления наночастиц в печени и измерять фармакокинетические параметры данного процесса.

Свойства плазмонных наночастиц могут эффективно использоваться и при лазерной термотерапии опухолевых новообразований в печени. Обычно во время процедуры внутритканевой лазерной термотерапии волоконный световод вводится непосредственно в ткань опухоли; облучение происходит в ближнем ИК диапазоне [16, 17]. При этом основной проблемой является термическое повреждение окружающих опухоль здоровых клеток. Однако при воздействии лазерного излучения с длиной волны, соответствующей плазмонному резонансу наночастиц, можно осуществить их локальный нагрев и, следовательно, обеспечить разрушение меченых клеток без нагрева окружающей биоткани [5, 18].

Мониторинг накопления наночастиц золота в печени имеет большое значение во всех перечисленных приложениях. Визуализация наночастиц в реальном масштабе времени внутри органа дает возможность лучше оценить

Э.А.Генина, А.Н.Башкатов. Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Научно-образовательный институт оптики и биофотоники СГУ им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83

Г.С.Терентюк. Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83, Ульяновский государственный университет, Россия, 432000 Ульяновск, ул. Л. Толстого, 4, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: vetklinika@front.ru

Б.Н.Хлебцов. Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Россия, 410049 Саратов, просп. Энтузиастов, 13; e-mail: bkhl@ibppm.sgu.ru

В.В.Тучин. Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Научно-образовательный институт оптики и биофотоники СГУ им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83, Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая, 24, University of Oulu, P.O. Box 4500, Oulu FIN-90014, Finland

их фармакокинетику и определить локализацию в биоткани.

Среди многообразия оптических методик визуализации наночастиц золота в биотканях особое место занимает оптическая когерентная томография (ОКТ) [19, 20]. ОКТ представляет собой неинвазивный метод визуализации внутренней структуры оптически неоднородных объектов, основанный на принципах низкокогерентной интерферометрии, в которой используется свет ближнего ИК диапазона (0.75–1.3 мкм) [21–23]. Метод позволяет изучать внутреннюю микроструктуру биотканей на глубине до 2 мм с пространственным разрешением 10–15 мкм без нарушения их целостности [21–24]. В ряде работ [19, 20, 25] показано, что наночастицы золота, введенные в биоткань, увеличивают контрастность ОКТ-изображения этой биоткани. В работе [26] также отмечалось, что присутствие металлических наночастиц в кровеносных сосудах печени приводит к усилению ОКТ-сигнала от них, что дает возможность их визуализации.

Целью настоящей работы является исследование возможности визуализации распределения наноклеток золота в тканях печени методом ОКТ как в модельных экспериментах *in vitro*, так и при предварительном внутривенном введении наночастиц *in vivo*.

2. Материалы и методы

Наночастицы золота, использовавшиеся в экспериментах, были получены с помощью двухстадийного процесса, подробно описанного ранее в работе [27]. На первом этапе с помощью индуцированной сульфидом натрия реакции полиольного синтеза получали серебряные нанокубики со средним размером ~ 45 нм, которые в дальнейшем служили шаблоном в реакции гальванического замещения. В результате получались полые и пористые наночастицы золота с размером ~ 50 нм (в литературе их называют наноклетками (nanocages) [25, 28]).

На рис.1 представлены изображения используемых наночастиц, полученные с помощью электронного микроскопа Libra 120 (Carl Zeiss, Германия, увеличение $40000\times$), а также спектр оптической плотности водной суспензии наночастиц с концентрацией золота в суспензии ~ 100 мкг/мл, измеренный с использованием спектрофотометра Specord 250 (Analytik Jena, Германия). Видно, что наночастицы имеют преимущественно форму куба с размером около 50 нм. Коллоид имеет резонансное поглощение в области окна прозрачности биотканей на длине волны 785 нм.

Для экспериментов использовалась суспензия наночастиц в физиологическом растворе (водный 0.9%-ный раствор NaCl). Поверхность наноклеток предварительно покрывалась слоем полиэтиленгликоля с молекулярным весом 400 (ПЭГ400). Концентрация наночастиц в суспензии составляла 100 мкг/мл, оптическая плотность – 19. Указанное значение оптической плотности получено путем аппроксимации оптической плотности разведенного в 20 раз коллоида, измеренной в кювете толщиной 1 см.

Для серии модельных экспериментов использовалась говяжья печень *in vitro*. Из нее вырезались 20 образцов размером примерно $3\times 3\times 1$ см. Образцы предварительно не замораживались. Из двадцати образцов десять оставались интактными, у десяти образцов удалялась фиброзная оболочка. Образцы помещались в чашки Петри и смачивались физиологическим раствором для предотвра-

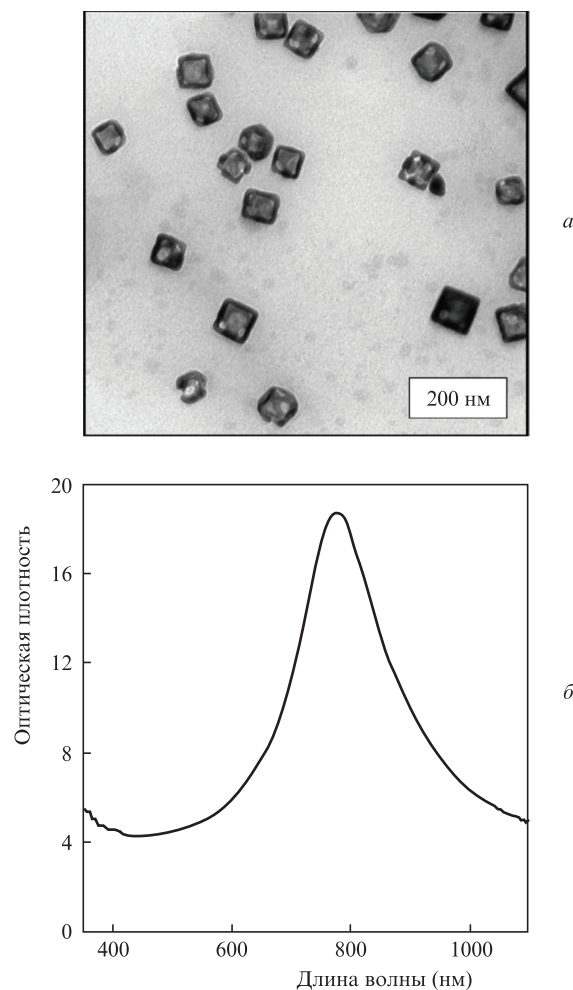


Рис.1. Изображения золотых наноклеток, полученные с использованием электронной микроскопии (а), и спектр оптической плотности водной суспензии наноклеток (б). Концентрация золота в суспензии ~ 100 мкг/мл.

щения высыхания в процессе исследования. Эксперименты проводились при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$).

Модельные образцы разделялись на три группы: 1) контрольные образцы; 2) экспериментальные образцы, на поверхность которых тонким слоем наносилась суспензия наночастиц (экспозиция 30 мин), а затем наночастицы удалялись с поверхности образца; 3) экспериментальные образцы, на поверхность которых наносилась суспензия наночастиц и проводилась УЗ обработка поверхности.

УЗ воздействие применялось для увеличения глубины внедрения наночастиц и более равномерного их распределения в тканях печени. В качестве источника ультразвука использовался УЗ излучатель Dinatron 125 (Dinatronics, США). Частота УЗ составляла 1 МГц, плотность мощности – 1.5 Вт/см^2 в непрерывном режиме, время облучения было равно 10 мин.

Для серии *ex vivo* исследований печень была получена от четырех белых аутбредных лабораторных крыс. Вес животных составлял порядка 200 г. Инъекция препарата производилась в бедренную вену, объем вводимой суспензии составлял 2 мл/кг. Через 24 ч печень извлекалась из брюшной полости, но не разрезалась. С одной половины цельного образца удалялась фиброзная оболочка, вторая оставалась интактной.

Образцы разделялись на две группы: 1) контрольные образцы, полученные от животных, не подвергавшихся воздействию и 2) экспериментальные образцы, полученные от животных, которым суспензия наночастиц вводилась внутривенно. В каждую группу входило по два интактных участка от двух образцов и по два участка с удаленной фиброзной оболочкой также от двух образцов.

Мониторинг наночастиц в тканях печени осуществлялся с помощью оптического когерентного томографа Thorlabs Spectral Radar OCT (ОСР930, Thorlabs, США) на длине волны 930 нм. ОКТ-сканирование проводилось до и после соответствующей обработки (в зависимости от группы) образцов говяжьей печени в *in vitro* исследованиях и непосредственно после удаления печени крысы в *ex vivo* исследованиях.

Контраст изображения C сосудов печени на ОКТ-изображениях оценивался по формуле

$$C = \frac{R_1 - R_2}{R_1 + R_2}, \quad (1)$$

где R_1 и R_2 – соответственно максимальная и минимальная амплитуды усредненного по трем-пяти А-сканам ОКТ-сигнала в области неоднородности (рис.2). В модельных экспериментах *in vitro* значения контраста рассчитывались на оптических глубинах 300 и 500 мкм, в случае экспериментов *ex vivo* он определялся на оптической глубине ~ 200 мкм. Контраст вычислялся в продольном и поперечном направлениях в области неоднородности, наблюдаемой на ОКТ-изображениях, результаты усреднялись, и вычислялось среднее квадратичное отклонение (sd).

Оптическая глубина зондирования Δ определялась по уровню, соответствующему снижению ОКТ-сигнала в e раз (рис.2), по пяти А-сканам на трех участках изображения, полученные результаты усреднялись и вычислялось значение sd. Оптическая глубина δ детектирования объекта внутри ткани определялась как расстояние между максимумами интенсивности сигналов от поверхности образца и наиболее глубоко залегающего объекта, видимого на изображении (рис.2).

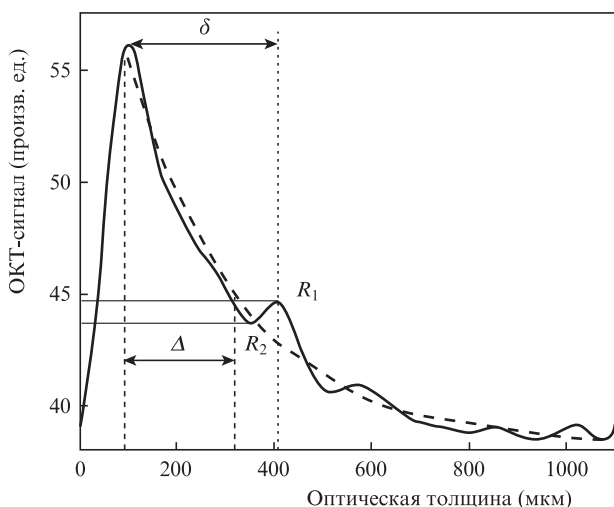


Рис.2. Усредненный А-скан ОКТ-изображения печени (R_1 и R_2 – максимальная и минимальная амплитуды ОКТ-сигнала на границах неоднородности соответственно; Δ – оптическая глубина зондирования; δ – оптическая глубина детектирования).

3. Результаты и их обсуждение

Как известно, структура печени достаточно неоднородна. По своему строению печень – сложная разветвленная трубчатая железа, пронизанная кровеносными сосудами и желчными протоками. Основной морфофункциональной единицей печени является гепатоцит. Гепатоциты образуют дольку печени, имеющую форму призмы. В центре каждой дольки находится центральная вена. Между дольками имеется небольшое количество соединительной ткани, в которой располагаются кровеносные сосуды и желчные протоки. Толщу дольки пронизывают синусоидные капилляры [29]. Гепатоциты составляют около 60% массы печени [30]. Снаружи печень покрыта серозной оболочкой, под которой находится тонкая плотная фиброзная оболочка. Она проникает в толщу печени и окружает кровеносные сосуды [29].

На рис.3 представлены результаты ОКТ-сканирования образцов интактной печени – контрольного образца, а также образцов, обработанных суспензией наночастиц без ультразвука и с ультразвуком. На поверхностях всех представленных образцов хорошо видна фиброзная оболочка (показана короткой стрелкой), а у образцов, обра-

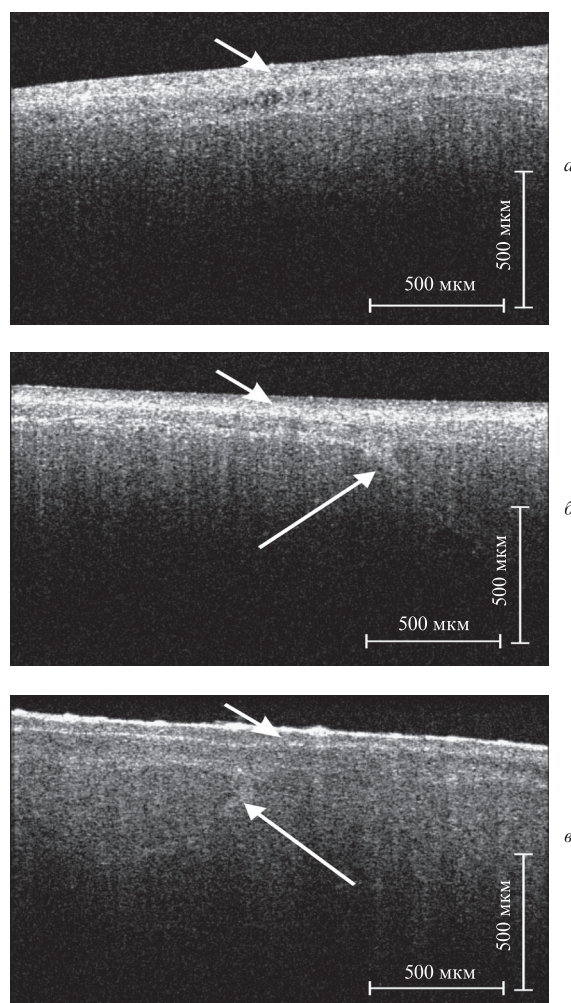


Рис.3. ОКТ-изображения образцов интактной печени: контрольный образец (а); образец, экспонированный суспензией наночастиц в течение 30 мин (б); образец с нанесенной на поверхность суспензией наночастиц, обработанный ультразвуком в течение 10 мин (в).

ботанных суспензией наночастиц, визуализируются кровеносные сосуды.

Неразличимость сосудистой сети на ОКТ-изображении интактного образца печени (рис.3,а) связана с тем, что средние значения показателя преломления ткани печени (1.38 [31]) и стенок кровеносных сосудов, пронизывающих печень (1.36–1.39 [31]), на длине волны ОКТ-сканирования практически совпадают. Несмотря на то что в случае in vivo экспериментов кровеносные сосуды на ОКТ-изображениях относительно хорошо различимы [32], что обусловлено более высоким показателем преломления крови (1.4 [31]), в случае in vitro измерений сосуды, особенно у поверхности образца, являются полыми, вследствие чего их изображения остаются неконтрастными. Из анализа рис.3,а следует, что оптическая глубина зондирования интактной печени составляет 353 ± 59 мкм.

На рисунках 3,б и в хорошо видно, что наночастицы распределены вдоль границ оболочки и проникли в кровеносный сосуд (отмечен длинной стрелкой), о чем свидетельствует увеличение ОКТ-сигнала. Поскольку удельное поглощение и рассеяние света в ИК спектральном диапазоне для наночастиц в сотни раз выше данных параметров окружающей биоткани [25], то отражение света от границы раздела биоткань–частица дает возможность наблюдать изображения объектов, внутри которых находятся наночастицы, в частности кровеносный сосуд. Средние значения контраста изображения кровеносных сосудов для данных образцов совпадают, однако оптическая глубина их детектирования различается практически в два раза. В то же время из рис.3,б видно, что поверхностное нанесение наночастиц приводит к существенно-

му снижению (до 235 ± 29 мкм) оптической глубины зондирования тканей печени, что связано с экранирующим эффектом, создаваемым на поверхности биоткани нанесенными наночастицами вследствие их высокой отражательной способности, которая препятствует проникновению зондирующего излучения в биоткань. Результаты оценки значений контраста, а также оптических глубин зондирования и детектирования для всех образцов суммируются в табл.1.

Как видно из рис.3,в, УЗ воздействие приводит к более равномерному распределению суспензии наночастиц в тканях печени и к их проникновению по кровеносным сосудам в глубь биоткани. При этом концентрация наночастиц в оболочке снижается, что видно из уменьшения контраста изображения и увеличения средней оптической глубины зондирования биоткани до 412 ± 59 мкм, а средней оптической глубины детектирования сосудов – до 617 ± 54 мкм (см. табл.1).

На рис.4 представлены результаты ОКТ-сканирования образцов печени с удаленной фиброзной оболочкой – контрольного образца и образцов, обработанных суспензией наночастиц без ультразвука и с ультразвуком. Средние значения глубины зондирования интактного образца (357 ± 46 мкм, рис.3,а) и образца с удаленной фиброзной оболочкой (353 ± 46 мкм, рис.3,б) приблизительно равны. Детектируемые объекты в этом случае находились в области зондирования. Однако в условиях отсутствия фиброзной оболочки глубина детектирования сосудов в печени после внедрения наночастиц увеличивалась по сравнению с таковой в интактных образцах (см. табл. 1) почти в два раза: с 358 ± 46 до 630 ± 93 мкм. Так, на изображениях некоторых образцов кровеносные сосуды и дольки

Табл.1. Контраст изображения неоднородностей на А-сканах ОКТ-изображений печени, а также оптические глубины зондирования образцов и детектирования контрастных объектов в глубине образцов.

Серия	Описание образцов		Количество образцов (шт.)	Среднее значение и среднеквадратичное отклонение(±sd) контраста изображения на различных оптических глубинах	Среднее значение и среднеквадратичное отклонение(±sd) оптической глубины зондирования (мкм)	Среднее значение и среднеквадратичное отклонение(±sd) оптической глубины детектирования (мкм)
In vitro*	Контрольные	Интактные	2	0/0	353 ± 59	205 ± 66
		Фиброзная оболочка удалена	2	$0.03 \pm 0.01/0$	357 ± 46	265 ± 47
	Местное нанесение суспензии наночастиц	Интактные	4	$0.07 \pm 0.02/0$	235 ± 29	358 ± 21
		Фиброзная оболочка удалена	4	$0.05 \pm 0.02/0.07 \pm 0.02$	353 ± 46	630 ± 93
		Интактные	4	$0.07 \pm 0.04/0.02 \pm 0.01$	412 ± 59	617 ± 54
		Фиброзная оболочка удалена	4	$0.15 \pm 0.04/0.1 \pm 0.04$	353 ± 46	679 ± 73
	Контрольные	Интактные	2	0.07 ± 0.02	431 ± 59	147 ± 59
		Фиброзная оболочка удалена	2	0	235 ± 93	–
Внутривенное введение суспензии наночастиц		Интактные	2	0	462 ± 94	–
		Фиброзная оболочка удалена	2	0.11 ± 0.02	353 ± 53	235 ± 23

*Контраст рассчитан для оптических глубин 300 и 500 мкм; **контраст рассчитан для оптической глубины 200 мкм.

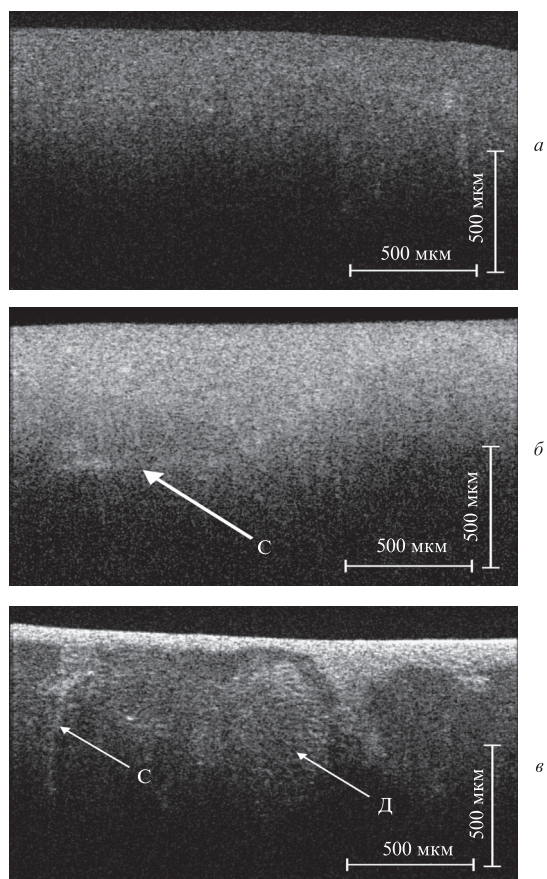


Рис.4. ОКТ-изображения образцов печени с удаленной фиброзной оболочкой: контрольный образец (а); образец, экспонированный суспензией наночастиц в течение 30 мин (б); образец с нанесенной на поверхность суспензией наночастиц, обработанный ультразвуком в течение 10 мин (в) (С – кровеносный сосуд, Д – долька печени).

печени визуализировались на глубине более 700 мкм (см. рис.4,б и в, отмечены буквами). Использование ультразвука способствовало увеличению контраста изображений глубоко залегающих сосудов печени по сравнению как с интактными образцами, так и с образцами, не обработанными ультразвуком (см. табл. 1), при этом количество и детализация наблюдаемых структурных элементов (рис.4,в) на ОКТ-изображениях также увеличивались. Это объясняется тем, что фиброзная оболочка служит неким фильтром для наночастиц, внедряемых в более глубоко залегающие ткани печени, а количества частиц, проникших в сосуды, недостаточно для создания их высококонтрастного изображения.

На рис.5,а, б представлены ОКТ-изображения контрольных образцов печени крысы *ex vivo* – интактного и с удаленной фиброзной оболочкой, а на рис.5,в, г – ОКТ-изображения образцов печени животного через 24 ч после внутривенной инъекции суспензии наночастиц *in vivo* в случае неудаленной и удаленной фиброзной оболочки. На изображении интактного образца печени *ex vivo* (рис.5,а), в отличие от изображений *in vitro* образцов (рис.3,а), структура фиброзной оболочки (отмечена короткой стрелкой) не визуализируется. По-видимому, это связано как с различиями в строении печени (фиброзная оболочка печени крысы значительно тоньше, чем у говяжьей печени), так и со сроком пребывания образцов на воздухе до начала экспериментов (при более длительном пребывании образцов на открытом воздухе оболочка

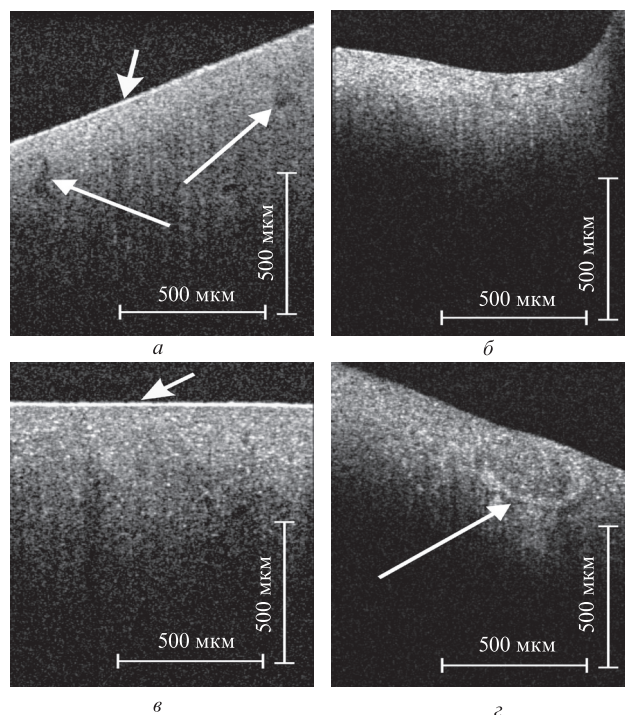


Рис.5. ОКТ-изображения образцов печени крысы *ex vivo*: контрольный (интактный) образец (а); контрольный образец с удаленной фиброзной оболочкой (б); образец через 24 ч после внутривенной инъекции суспензии наночастиц *in vivo* с неудаленной фиброзной оболочкой (в) и образец печени животного через 24 ч после внутривенной инъекции суспензии наночастиц *in vivo* с удаленной фиброзной оболочкой (г).

могла уплотниться за счет дегидратации, что способствовало увеличению контраста при ее визуализации). Однако на рис.5,а хорошо видны неоднородности в виде затемненных участков (отмечены длинными стрелками), что может соответствовать сечениям кровеносных сосудов, заполненных кровью. Тем не менее контраст изображения этих неоднородностей существенно ниже контраста изображения сосуда, в котором находятся наночастицы (см. табл.1), что связано со значительной отражательной способностью наночастиц. На рис.5,г кровеносный сосуд (отмечен стрелкой) достаточно четко визуализируется с высокой степенью контраста.

На рис.5,б и в какие-либо значительные неоднородности не визуализируются, и в целом на изображениях образцов (контрольных с удаленной фиброзной оболочкой и экспериментальных интактных) определить значения контраста не удалось.

Исходя из анализа полученных результатов, можно утверждать, что наночастицы золота хорошо накапливаются в тканях печени и повышают контраст изображения кровеносных сосудов, что позволяет визуализировать их распределение в биоткани.

4. Заключение

Таким образом, модельные эксперименты по внедрению наноклеток в ткани печени показали, что при нанесении суспензии наночастиц на поверхность интактных образцов наночастицы в основном распределяются вдоль поверхности фиброзной оболочки печени и проникают внутрь крупных сосудов. При УЗ воздействии контрастная визуализация и детектирование объектов могут осу-

ществляться на оптической глубине до 700 мкм при длине волны зондирующего излучения 930 нм. В отсутствие фиброзной оболочки удалось получить увеличение контраста более чем в два раза на глубине 300 мкм и в пять раз на глубине 500 мкм по сравнению с интактными образцами, а также достичь 10%-ного увеличения глубины зондирования биоткани.

В результате ОКТ-исследования ткани печени *ex vivo* через 24 ч после внутривенного введения суспензии наночастиц получены контрастные изображения сосудов печени на оптической глубине ~200 мкм за счет локализации в них наночастиц золота. Контраст визуализации сосудов увеличился более чем в 1.5 раза.

Результаты данного исследования могут быть использованы для контроля за доставкой наночастиц в печень с целью гипертермии новообразований или терапии таких заболеваний печени, как цирроз, гепатит и другие.

Работа выполнена в рамках государственного контракта №02.740.11.0879, гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ №НШ-1177.2012.2, гранта № 0121158566 Министерства образования и науки на проведение научных исследований, гранта №224014 7-й рамочной программы Европейской Комиссии – Консорциум по Биофотонике (Photonics4Life) и программы FiDiPro TEKES (40111/11), Финляндия.

- Schrand A.M., Braydich-Stolle L.K., Schlager J.J., Dai L., Hussain S.M. *Nanotechnology*, **19**, 235104 (2008).
- Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Staroverov S.A., Vidyasheva I.V., Skaptsov A.A., Ileneva E.S., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G. *J. Biophotonics*, **4**, 74 (2011).
- Beduneau A., Saulnier P., Benoit J.P. *Biomaterials*, **28** (33), 4947 (2007).
- Cheng Y., Samia A.C., Meyers J.D., Panagopoulos I., Fei B., Burda C. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10643 (2008).
- Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., Suleymanova L.V., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Akchurin G.G., Maksimova I.L., Tuchin V.V. *J. Biomed. Opt.*, **14**, 021016 (2009).
- Khlebtsov N.G., Dykman L.A. *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 1647 (2011).
- Boisselier E., Astruc D. *Chem. Rev.*, **38**, 1759 (2009).
- Khlebtsov N.G., Dykman L.A. *J. Quantitative Spectrosc. & Radiat. Transfer*, **111**, 1 (2010).
- Тучина Е.С., Тучин В.В., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г. *Квантовая электроника*, **41** (4), 354 (2011).
- Cheng S.-H., Lee C.-H., Chen M.-C., Souris J.S., Tseng F.-G., Yang C.-S., Mou C.-Y., Chen C.-T., Lo L.-W. *J. Mater. Chem.*, **20**, 6149 (2010).
- Bardhan R., Chen W., Bartels M., Perez-Torres C., Botero M.F., McAninch R.W., Contreras A., Schiff R., Pautler R.G., Halas N.J., Joshi A. *Nano Lett.*, **10**, 4920 (2010).
- Paciotti G.F., Myer L., Weinreich D., Goia D., Pavel N., McLaughlin R.E., Tamarkin L. *Drug Delivery*, **11**, 169 (2004).
- Bisht S., Khan M.A., Bekhit M., Bai H., Cornish T., Mizuma M., Rudek M.A., Zhao M., Maitra A., Ray B., Lahiri D., Maitra A., Anders R.A. *Laboratory Investigation*, **91**, 1383 (2011).
- Ribeiro C., Neto A.P., das Neves J., Bahia M.F., Sarmiento B. *Methods Molec. Biol.*, **811**, 113 (2012).
- Pulavendran S., Rose C., Mandal A.B. *J. Nanobiotechnol.*, **9** (15), 1 (2011).
- Tranberg K.-G., Myllymäki L., Möller P.H., Ivarsson K., Sjögren H.O., Stenram U. *J. X-Ray Sci. Technol.*, **10**, 177 (2002).
- Germer C.T., Albrecht D., Isbert C., Ritz J., Roggan A., Buhr H.J. *Lasers Med. Sci.*, **14**, 32 (1999).
- Максимова И.Л., Акчурин Г.Г., Терентюк Г.С., Хлебцов Б.Н., Акчурин мл. Г.Г., Ермолаев И.А., Скапцов А.А., Ревзина Е.М., Тучин В.В., Хлебцов Н.Г. *Квантовая электроника*, **38** (6), 536 (2008).
- Kirillin M., Shirmanova M., Sirotkina M., Bugrova M., Khlebtsov B., Zagaynova E. *J. Biomed. Opt.*, **14** (2), 021017 (2009).
- Kim C.S., Wilder-Smith P., Ahn Y.-C., Liaw L.-H., Chen Z., Kwon Y.J. *J. Biomed. Opt.*, **14** (3), 034008 (2009).
- Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*. Ed. by W.Drexler, J.G.Fujimoto (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, p. 1330).
- Fercher A.F., Drexler W., Hitzenberger C.K., Lasser T. *Rep. Prog. Phys.*, **66**, 239 (2003).
- Dolin L.S., Feldchtein F.I., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Gladkova N.D., Iksanov R.R., Kamensky V.A., Kuranov R.V., Sergeev A.M., Shakhova N.M., Turchin I.V., in *Coherent-Domain Optical Methods: Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science*. Ed. by V.V.Tuchin (Boston: Kluwer Acad. Publ., 2004, V. 2, p. 211).
- Wang R.K., Tuchin V.V., in *Coherent-Domain Optical Methods: Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science*. Ed. by Tuchin V.V. (Boston: Kluwer Acad. Publ., 2004, V. 2, p. 3).
- Cang H., Sun T., Li Z.-Y., Chen J., Wiley B.J., Xia Y. *Opt. Lett.*, **30** (22), 3048 (2005).
- Генина Э.А., Киндер С.А., Башкатов А.Н., Тучин В.В. *Изв. Саратовского университета. Сер. Физика*, **11** (2), 10 (2011).
- Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Максимова И.Л., Терентюк Г.С., Хлебцов Н.Г. *Российские нанотехнологии*, **5** (7–8), 54 (2010).
- Xia Y., Li W., Cogley C.M., Chen J., Xia X., Zhang Q., Yang M., Cho E.Ch., Brown P.K. *Acc. Chem. Res.*, **44** (10), 914 (2011).
- Борзяк Э.И., Волкова Л.И., Добровольская Е.А., Ревазов В.С., Сапин М.Р. *Анатомия человека*. Под ред. М.Р.Сапина (М.: Медицина, 1993, т. 1, с. 544).
- Blouin A., Bolender R.P., Weibel E.R. *J. Cell Biol.*, **72**, 441 (1977).
- Тучин В.В. *Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях* (М: Физматлит, 2010, с. 488).
- Gambichler T., Matip R., Moussa G., Altmeyer P., Hoffmann K. *J. Dermatol. Sci.*, **44**, 145 (2006).