

# Измерение зависимости модуля Юнга хрящевых тканей от температуры методом фазочувствительной оптической когерентной эластографии

К.-Х.Лью, М.Н.Скрябина, Дж.Ли, М.Сингх, Э.Н.Соболь, К.В.Ларин

*Разработка эффективной системы наблюдения за изменениями эластичных свойств хрящевых тканей с ростом температуры при лазерной реконструкции является актуальной практической задачей. В настоящей работе использована фазочувствительная оптическая когерентная эластография для детектирования упругих волн в образце, позволив измерить модуль Юнга хрящевых тканей непосредственно во время нагревания. Модуль Юнга тканей вычислялся из групповой скорости распространения упругих волн, возбужденных с помощью системы подачи сконцентрированных воздушных импульсов. Результаты измерений находятся в согласии с результатами измерения модуля упругости при механическом сжатии. Разработанная методика позволяет проводить измерения неинвазивно, ее развитие имеет перспективы для применения в естественных условиях.*

**Ключевые слова:** хрящевая ткань, лазерное нагревание, измерение модуля упругости, оптическая когерентная томография.

## 1. Введение

Процесс релаксации напряжений в хрящевой ткани под действием лазерного нагрева лежит в основе новых методов коррекции формы и регенерации хрящей в отоларингологии и ортопедии [1, 2]. Лечебные режимы лазерного воздействия должны обеспечивать кратковременное уменьшение модулей упругости ткани без ее денатурации и разрушения клеток. В настоящее время безопасность лазерной процедуры изменения формы хрящей перегородки носа обеспечивается контрольной системой, основанной на измерении температуры облучаемой ткани на периферии зоны лазерного воздействия [3], а контрольная система для лазерной реконструкции межпозвонковых дисков базируется на измерении интенсивности рассеянного лазерного излучения [4]. При этом, поскольку поле напряжений непосредственно не измеряется, обеспечить релаксацию напряжений обычно удается не полностью, так что наличие остаточных напряжений вызывает последующую деформацию ткани, уменьшает эффективность лазерных процедур и в некоторых случаях приводит к необходимости проведения повторных операций. Поэтому разработка новых методов контроля, основанных на непосредственном мониторинге упругих характеристик хряща в процессе лазерного воздействия, является весьма актуальной задачей [5].

Известны работы по определению зависимости упругих свойств хряща от температуры с помощью метода необратимого сжатия [6]. В ходе измерений хрящевая ткань нагревалась до определенной температуры, после чего к образцу прикладывалось механическое напряжение. С течением времени под действием сжатия в хрящевой ткани происходила релаксация напряжения. Модуль Юнга хрящевой ткани определялся после релаксации внешнего напряжения. Однако при использовании данного метода в тканях происходили необратимые изменения, что делает невозможным его использование для мониторинга упругих свойств хрящевой ткани *in vivo*. Также известны работы, в которых методами возбуждения свободных и вынужденных механических колебаний измеряли динамический модуль упругости и внутреннее трение хрящевой ткани в процессе лазерно-индуцированной релаксации напряжений [7].

Для диагностики свойств хрящевых тканей активно применяются оптические методы. Так, например, генерация второй гармоники и двухфотонная флуоресцентная микроскопия успешно используются для изображения межклеточной структуры здоровой и поврежденной ткани суставного хряща [8, 9]. Анализ углового распределения света, рассеянного образцом, позволяет проводить диагностику типа хрящевой ткани, что может быть полезно для выявления различных заболеваний [10].

Известны работы по исследованию процессов релаксации внешнего напряжения в хрящевых тканях с помощью метода обратного светорассеяния [11, 12]. Одновременные измерения температуры, внутреннего напряжения и интенсивности обратного светорассеяния при лазерном нагревании образца позволили установить, что при определенной температуре хрящевая ткань испытывает фазовый переход. Величина температуры перехода зависит от скорости нагревания образца [13]. Интенсивность обратного светорассеяния связана с температурой хрящевых тканей, что позволяет использовать величину интенсивности в качестве датчика температуры образца в процессе нагревания.

C.-H.Liu, J.Li, M.Singh, K.V.Larin. Department of Biomedical Engineering, University of Houston, 3605 Cullen Blvd, Room 2027, Houston, TX 77204-5060, Texas, USA; e-mail: klarin@uh.edu  
М.Н.Скрябина. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; e-mail: skryabina@nanolab.phys.msu.ru  
Э.Н.Соболь. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Россия, 142190 Москва, Троицк, ул. Пионерская, 2; e-mail: ilit@laser.ru

Поступила в редакцию 3 апреля 2014 г., после доработки – 16 июня 2014 г.

Для непосредственного измерения температурной динамики упругих свойств хрящевых тканей представляется перспективным использовать метод эластометрии, основанный на оптической когерентной томографии (ОКТ) [14–16]. Этот метод измерения продольных и поперечных модулей упругости образца заключается в создании механического возбуждения в ткани и в измерении параметров его распространения методом фазочувствительной ОКТ. Возбуждение может быть вызвано многими способами, например с помощью механической силы [16, 17], акустической световой силы [18] или воздействием лазерных импульсов [19].

Недавно был разработан метод измерения модуля Юнга биологических тканей с помощью возбуждения упругой волны на поверхности образца под действием возмущающих воздушных импульсов [20]. Этот метод активно используется для исследования эластичных свойств раковых опухолей [21] и структур, имитирующих мягкие ткани [22]. Его преимущество заключается в том, что он перспективен для использования в естественных условиях (к примеру, метод применялся для измерения упругих свойств роговицы глаза мыши *in vivo* [23]). Также стоит отметить, что фазочувствительная ОКТ позволяет детектировать механические возмущения с амплитудой в единицы микрон, поэтому существенных воздействий на исследуемые ткани не требуется.

Настоящая работа посвящена разработке метода измерения температурной динамики модуля Юнга хрящевой ткани с помощью неинвазивной эластометрии, основанной на фазочувствительной ОКТ. Разработанный метод позволит проводить мониторинг изменения упругих свойств хрящевых тканей в процессе нагревания. Предложенный подход имеет перспективы клинического приме-

нения для осуществления контроля над процессом лазерной реконструкции хрящевых тканей.

## 2. Материалы и методы

Свежий хрящ носовой перегородки свиньи был получен непосредственно после забоя животного на местной скотобойне. Хрящ был отделен от костей и мягких тканей, из него были нарезаны образцы прямоугольной формы. Для нагрева хрящевой ткани использовался подогреваемый солевой раствор с массовой концентрацией NaCl 0.9%. Прямоугольная пластина хрящевой ткани размером  $1 \times 1.5$  см и толщиной 3 мм была помещена в резервуар с соляным раствором и горизонтально закреплена таким образом, что ее нижняя половина была погружена в жидкость, а верхняя оставалась в воздухе (см. рис. 1). Соляной раствор в резервуаре подогревался с помощью нагревательного элемента, измерения проводились при температуре от 20 до 70 °С. Контроль температуры осуществлялся с помощью термопары, внедренной внутрь образца на глубину около 0.5 мм, погрешность измерения составляла 0.05 °С. За температуру образца принималась температура в начале измерения, в процессе измерения флуктуации температуры не превышали 1 °С.

В ходе эксперимента в образце возбуждались упругие волны. Методом фазочувствительной ОКТ измерялась групповая скорость распространения упругой волны, которая использовалась для вычисления модуля Юнга исследуемых тканей. Упругие волны возбуждались с помощью системы генерации воздушных импульсов, которая производит сконцентрированный воздушный поток длительностью менее 1 мс. Система состоит из баллона с воздухом, находящимся под высоким давлением, и блока

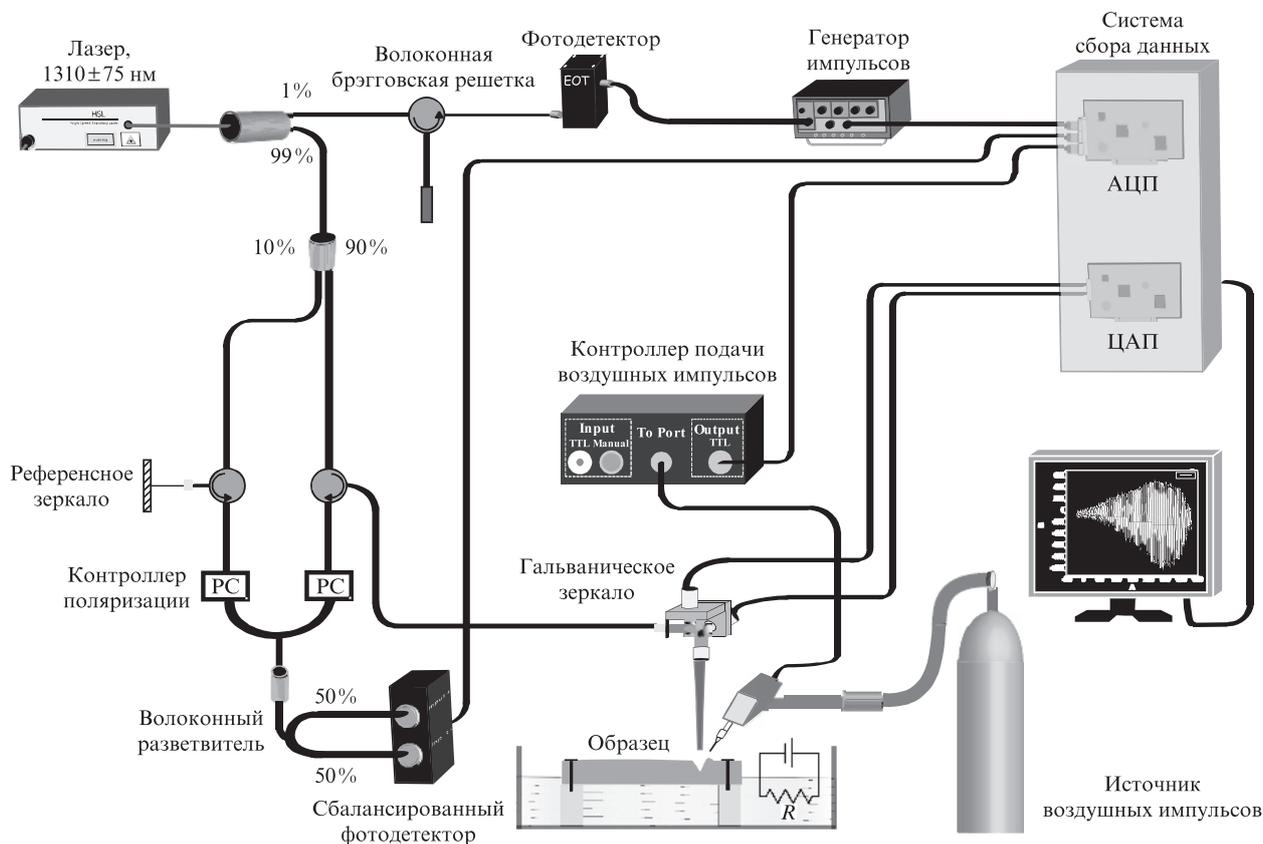


Рис. 1. Схема экспериментальной установки для измерения зависимости модуля Юнга хрящевой ткани от температуры.

управления. Дополнительный сигнальный канал блока управления позволяет синхронизировать генерацию импульса с записью сигнала ОКТ. Давление источника воздуха измеряется с помощью манометра, воздушный импульс выходит из иглы диаметром 150 мкм с плоской кромкой. Пространственно-временной профиль импульса воздуха имеет гауссову форму. Положение точки на поверхности образца, рядом с которой генерируется воздушный импульс, может быть точно установлено при помощи трехкоординатной линейной микрометровой подачи. Импульс воздуха создает деформацию в ткани, данная система позволяет бесконтактно возбуждать упругие волны в образце.

Для детектирования упругой волны используется метод фазочувствительной ОКТ. Схема экспериментальной установки для исследования упругих свойств хрящевых тканей показана на рис.1. Источником излучения служит лазер HSL2000 (Santec Inc., США), перестраиваемый в широкой полосе (150 нм), с центральной длиной волны 1310 нм. Скорость сканирования во всем диапазоне рабочих длин волн  $3 \times 10^4 \text{ с}^{-1}$ , выходная мощность 36 мВт. Для построения изображения применяется интерферометр Маха–Цендера. Интерференционная картина детектируется с помощью сбалансированного фотодетектора и оцифровывается с помощью АЦП. Волоконная брэгговская решетка используется для контроля А-сканирования. Экспериментально измеренная фазовая стабильность системы составила 16 мрад (что соответствует смещению на 3.3 нм в воздухе). Для осуществления В-сканирования применялось гальваническое зеркало. Система подачи воздушных импульсов генерирует выходной импульсный сигнал, который записывается с помощью АЦП для осуществления синхронизации. Для детектирования распространения упругой волны ВМ-сканирование производится от места возбуждения (под иглой системы подачи воздушных импульсов) вдоль направления ее распространения. Измерение производится в 251 точке, расстояние между начальной и конечной точками сканирования равно 6.3 мм. В каждой точке сканирования записывается сигнал фазового сдвига рассеянного на образце излучения. Начало записи фазового профиля синхронизировано с моментом подачи воздушного импульса, в каждой точке запись производится в течение 0.1 с с частотой дискретизации 30 кГц. Более подробно с данной методикой можно ознакомиться в предыдущих работах [21–23].

Величина фазового сдвига отраженного излучения в выбранной точке образца соответствует смещению тканей в этой точке во время пробега сдвиговой упругой волны. Для вычисления смещения  $A$  по величине фазового сдвига сигнала ОКТ  $\Phi$  использовалось выражение [23]

$$A = \lambda(\Phi/2\pi), \quad (1)$$

где  $\lambda$  – центральная длина волны лазерного источника.

Для расчета скорости распространения сдвиговой упругой волны  $c$  использовалось соотношение

$$c = d/\tau, \quad (2)$$

где  $d$  – расстояние между двумя точками образца, а  $\tau$  – временная задержка упругой волны. Выбиралась начальная точка (на расстоянии  $\sim 0.4$  мм от места возбуждения волны) и в каждой последующей точке сканирования определялась временная задержка появления импульса

упругой волны относительно этой точки. Для определения временной задержки импульса упругой волны строилась кросс-корреляционная функция смещений в начальной и выбранной точках:

$$B(\tau) = \langle A_0(t)A_n(t + \tau) \rangle, \quad (3)$$

где  $A_0(t)$  – смещение в начальной точке, а  $A_n(t)$  – смещение в рассматриваемой точке в зависимости от времени. Время  $\tau$ , при котором кросс-корреляционная функция достигает максимума, соответствует временной задержке импульса упругой волны в выбранной точке относительно начальной. Скорость волны в каждой точке рассчитывалась по формуле (2). Полученные значения скорости усреднялись для всех точек выбранного диапазона (приблизительно 1 мм в длину и 150 мкм в глубь образца), и вычислялась средняя групповая скорость распространения упругой волны. Верхняя граница выбранного диапазона находилась на расстоянии 25 мкм от поверхности образца, поэтому полученные величины скорости соответствуют распространению упругой сдвиговой волны в объеме хрящевой ткани.

Предполагая, что хрящевая ткань обладает однородными изотропными упругими свойствами, модуль Юнга тканей можно рассчитать, используя следующее выражение [24]:

$$E = 3\rho c^2, \quad (4)$$

где  $\rho$  – плотность вещества. Для расчета  $E$  использовалась измеренная экспериментально групповая скорость распространения упругой волны.

Для анализа достоверности полученных значений модуля Юнга хрящевой ткани измерялись её эластичные свойства с помощью одноосной механической эластометрической системы В-Spec 2200 (Instron Inc., США). В обоих случаях использовались образцы из одной и той же хрящевой ткани носовой перегородки свиньи. В ходе эксперимента прямоугольная пластина хрящевой ткани закреплялась с помощью двух клемм, затем пластина автоматически сжималась и измерялся модуль упругости. Максимальная деформация была установлена равной 0.03, эта цифра была выбрана предельной для предотвращения необратимого повреждения образца [2]. Для увеличения температуры образец вместе с клеммами опускался в резервуар с солевым раствором с массовой концентрацией 0.9%. Раствор подогревался встроенным нагревательным элементом, измерения проводились при температуре от 20 до 65 °С. Контроль температуры осуществлялся с помощью термодпары точно таким же методом, как и при измерениях методом ОКТ.

### 3. Результаты и их обсуждение

На рис.2 показаны типичные зависимости смещения тканей образца от времени при пробега упругой волны, измеренные в двух точках на разном расстоянии от точки возбуждения волны. Видно, что через некоторое время после начала записи упругая волна достигает точки измерения и вызывает смещение тканей образца. Амплитуда упругой волны уменьшается и время задержки возрастает с увеличением расстояния от точки возбуждения.

Безразмерная кросс-корреляционная функция сигналов смещения тканей образца показана на рис.3. Функция

имеет максимум при 0.26 мс – это время, необходимое для того, чтобы волна пробежала расстояние между точками измерения, равное 2.6 мм.

На рис.4 показана типичная зависимость скорости упругой волны в хрящевой ткани от температуры в диапазоне 20–70 °С, измеренная методом ОКТ. Скорость возрастает в диапазоне 20–40 °С, а затем значительно снижается. Это означает, что в начале нагревания упругость хряща возрастает, но при нагревании до 50 °С и выше – снижается.

Для количественного расчета модуля упругости  $E$  по формуле (4) была взята плотность хрящевых тканей  $\rho = 1600 \text{ кг/м}^3$ . Результаты расчета для трех исследуемых образцов были усреднены. Полученная зависимость модуля Юнга от температуры представлена на рис.5. При комнатной температуре  $E = 1 \text{ МПа}$ , что в пределах погрешности совпадает с литературными данными для модуля Юнга хрящевой ткани при упругом сжатии [25]. При росте температуры до 40 °С  $E$  возрастает, затем на участке температур 40–70 °С упругость тканей существенно снижается. Качественно схожие результаты получены в работе [12] при лазерном нагревании хрящевых тканей. В описанном эксперименте хрящевая пластина была сжата и величина внутреннего напряжения измерялась в процессе нагревания. Показано, что внутреннее напряжение

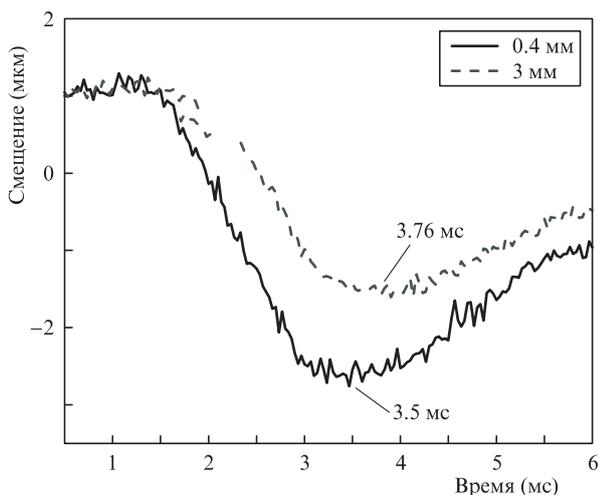


Рис.2. Зависимости смещения тканей образца от времени при пробеге упругой волны. Измерения выполнены на расстояниях 0.4 и 3 мм от точки, в которой возбуждается волна.

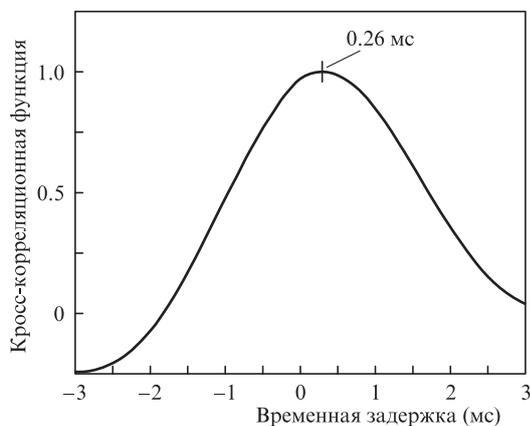


Рис.3. Безразмерная кросс-корреляционная функция смещений ткани образца во время пробега упругой волны, рассчитанная для положений на расстояниях 0.4 и 3 мм от точки возбуждения волны.

увеличивается, достигает плато в области 65 °С, а затем уменьшается с ростом температуры. Предполагалось, что кратковременное повышение внутреннего напряжения во время облучения могло быть следствием теплового расширения воды в объеме разогретой ткани. Внутреннее напряжение и модуль Юнга характеризуют упругие свойства вещества, и эти параметры имеют качественно схожую динамику при нагревании. В экспериментах, проведенных с помощью ОКТ, получено, что характерная температура начала снижения модуля Юнга находится между 40 и 50 °С.

На рис.5 также представлена зависимость модуля Юнга хрящевых тканей от температуры в диапазоне 20–65 °С, измеренная с помощью механической эластометрической системы. Измерения были проведены для трех образцов, на графике представлены усредненные значения. Видно, что данные, полученные с помощью оценки скорости распространения упругой волны методом фазочувствительной ОКТ, и данные, полученные с помощью механической эластометрической системы, находятся в согласии при температурах от 20 до 40 °С. Таким образом, можно заключить, что измерение модуля Юнга методом фазочувствительной ОКТ вполне корректно.

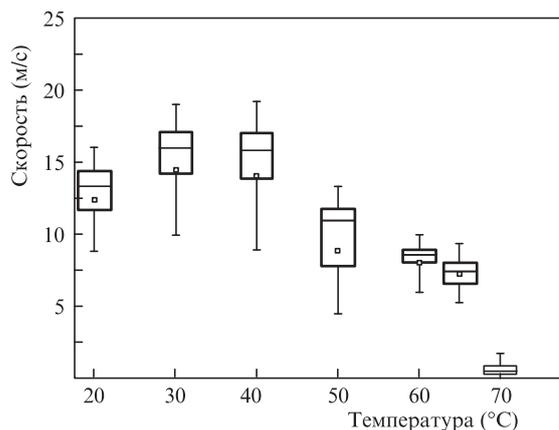


Рис.4. Типичная зависимость скорости распространения упругой волны от температуры, измеренная методом фазочувствительной ОКТ.

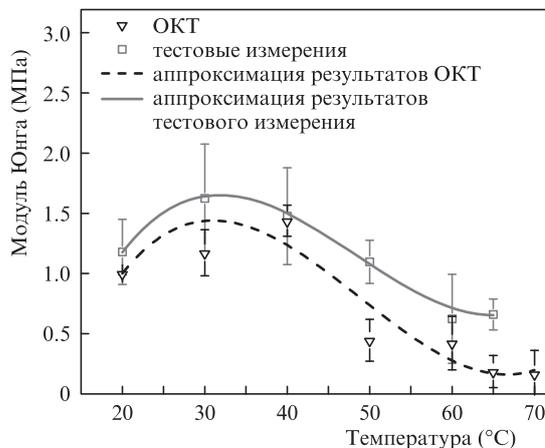


Рис.5. Зависимости модуля Юнга хрящевой ткани от температуры, полученные с помощью ОКТ и тестовым методом механического сжатия. Измерения проведены для трех различных образцов хрящевой ткани, показаны усредненные значения и дисперсия, а также результаты аппроксимации данных полиномами третьего порядка, коэффициент детерминации составляет 0.82 для ОКТ и 0.98 для метода механического сжатия.

Небольшие расхождения могут быть обусловлены различием образцов (из одной и той же хрящевой ткани), использованных в измерениях обоими методами. (Один и тот же образец нельзя использовать в обоих измерениях, так как медленное нагревание приводит к необратимым изменениям в хрящевой ткани [11].) При более высокой температуре оба метода дают качественно схожий результат: модуль Юнга уменьшается с ростом температуры в диапазоне 40–70 °С. Тем не менее имеют место количественные расхождения данных, измеренных методом ОКТ и с помощью механической эластометрической системы. Предыдущие исследования [20] показали, что измерения методом ОКТ имеют значительно большую погрешность, чем в случае механической эластометрической системы, последние приводятся в настоящей работе как стандарт для определения достоверности полученных результатов.

В работах [26, 27] описаны различные механизмы релаксации механических напряжений при лазерном нагреве хрящевых тканей: переход воды из связанного в свободное состояние, локальная деполимеризация протеогликанов, образование микрокристаллов солей, полигонизация (выстраивание хондронов, обеспечивающее минимизацию упругой энергии системы), а также образование пор в хрящевой матрице (при котором упругая энергия хрящевого матрикса переходит в поверхностную энергию образующихся пор). В различных ситуациях проявление и относительный вклад этих механизмов зависит от структуры ткани и от внешних условий (приложенного давления, температуры, времени воздействия). Часть протекающих при этом процессов носит обратимый характер (например, переход воды из связанного в свободное состояние, образование кристаллов растворимых солей), поэтому впоследствии форма хряща возвращается в исходное состояние, а часть механизмов приводит к стабильному изменению формы, что позволяет использовать процесс лазерной коррекции формы в медицинской практике. Важно, что после окончания лазерного воздействия, когда хрящ остывает до исходной температуры, его упругие и функциональные свойства практически полностью восстанавливаются. Однако этого не происходит, если время пребывания ткани при высокой температуре достаточно велико для развития процессов денатурации коллагеновой подсистемы, что с медицинской точки зрения является нежелательным эффектом лазерного воздействия.

Проведенные в данной работе исследования демонстрируют эффективность метода ОКТ для неинвазивного мониторинга скорости звуковых волн и упругих характеристик хрящевых тканей. Однако полученные (с использованием медленного, долговременного нагрева хряща в водяной бане) результаты обусловлены одновременным протеканием различных механизмов релаксации напряжений (в том числе, с нежелательной денатурацией ткани) и не могут быть прямо перенесены на случай относительно быстрого (кратковременного) лазерного воздействия.

Зависимость скорости звука в хряще (рис.4) от температуры хорошо согласуется с температурной зависимостью интенсивности излучения, прошедшего через образец хряща [28], которая объяснялась рассеянием света на газовых пузырьках. Пузырьки газов (кислорода, углекислого газа) при нагреве возникают в межтканевой жидкости вследствие температурной зависимости растворимости газов [29, 30] и могут стать причиной изменения скорости звука. Наличием газовых пузырьков в нагреваемом

хряще может быть объяснено также заметное при температурах выше 50 °С различие величин модуля Юнга хрящевой ткани, полученных методом ОКТ и тестовым методом механического сжатия (рис.5). Модуль Юнга рассчитывался в соответствии с формулой [26] по величине скорости звука, которая зависит от наличия газовых пузырьков и пор. Поскольку относительный объем газовых пузырьков и пор в хряще невелик, то их прямое влияние на механические свойства ткани должно быть существенно меньше.

Не все газовые пузыри и поры, образующиеся при лазерном нагреве, стабильны во времени. После остывания хрящевой ткани значительная часть газовых пузырьков и пор схлопывается, что приводит к обратимости изменений оптических и упругих свойств хряща [28]. Тем не менее полученные в настоящей работе результаты показывают достаточно высокую чувствительность метода ОКТ и перспективность его использования для неинвазивного мониторинга процессов релаксации напряжений при лазерной коррекции формы хрящей.

#### 4. Заключение

Показана возможность использования фазочувствительной ОКТ для мониторинга изменения упругих свойств хрящевых тканей в процессе нагревания. Метод фазочувствительной ОКТ использовался для измерения групповой скорости распространения упругих волн, возбужденных с помощью системы подачи сконцентрированных воздушных импульсов. Значение групповой скорости упругих волн использовалось для оценки модуля Юнга хрящевых тканей. Полученная зависимость модуля Юнга от температуры находится в согласии с результатами измерений, проведенных с помощью механической эластометрической системы, что свидетельствует о корректности предложенного метода. Данная неинвазивная экспериментальная техника измерения механических свойств биологических тканей подходит для применения *in vivo*. Развитие описанного метода имеет потенциальную возможность применения его в клинических условиях для осуществления контроля во время лазерной реконструкции хрящевых тканей.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта NIH/NOY 1R01EY022362, а также РФФИ (грант №13-02-00435). Авторы выражают благодарность социально-образовательной программе «Лифт в будущее» за финансовую поддержку научной стажировки М.Н.Скрябиной в Университете Хьюстона.

1. Helidonis E., Sobol E., Kavvalos G., Bizakis J., Christodoulou P., Velegarakis G., Segas J., Bagratashvili V. *Am. J. Otolaryngology*, **14**, 410 (1993).
2. Sobol E.N., Milner T.E., Shekhter A.B., Baum O.I., Guller A.E., Ignatieva N.Y., Omelchenko A.I., Zakharkina O.L. *Laser Phys. Lett.*, **4**, 488 (2007).
3. Sobol E., Sviridov A., Svistushkin V., Vorobieva N. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7548**, 75482H (2010).
4. Sobol E., Sviridov A., Omeltchenko A., Baum O., Baskov A., Borchshenko I., Golubev V., Baskov V. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7897**, 78971G (2011).
5. Wong B.J., Milner T.E., Kim H.K., Telenkov S.A., Chew C.F., Sobol E.N., Nelson J.S. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **5**, 1095 (1999).
6. Protsenko D.E., Zemek A., Wong B.J. *Lasers Surg. Med.*, **40**, 202 (2008).

7. Омельченко А.И., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Дмитриев А.К., Баграташвили Н.В. *Перспективные материалы*, **3**, 56 (1999).
8. Matcher S.J. *J. Appl. Phys.*, **105**, 102041 (2009).
9. Mansfield J.C., Matcher S.J., Winlove C.P., Moger J. *J. Biomed. Opt.*, **13**, 044020 (2008).
10. Kasaragod D.K., Lu Z., Matcher S.J. *J. Biomed. Opt.*, **16**, 080501 (2011).
11. Wong B.J., Milner T.E., Kim H.K., Telenkov S.A., Chew C.F., Sobol E.N., Nelson J.S. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **5**, 1095 (1999).
12. Wong B.J., Milner T.E., Kim H.H., Nelson J.S., Sobol E.N. *J. Biomed. Opt.*, **3**, 409 (1998).
13. Schmitt J. *Opt. Express*, **3**, 199 (1998).
14. Li C., Guan G., Cheng X., Huang Z., Wang R.K. *Opt. Lett.*, **37**, 722 (2012).
15. Kennedy F., Liang X., Adie S.G., Gerstmann D.K., Quirk B.C., Boppart S.A., Sampson D.D. *Opt. Express*, **19**, 6623 (2011).
16. Hollman K.W., Emelianov S.Y., Neiss J.H., Joty G., Spooner G.J.R., Juhasz T., Kurtz R.M., O'Donnell M. *Cornea*, **21**, 68 (2002).
17. Litwiller D.V., Lee S.J., Kolipaka A., Mariappan Y.K., Glaser K.J., Pulido J.S., Ehman R.L. *J. Magn. Reson. Imaging*, **32**, 44 (2010).
18. Tanter M., Touboul D., Gennisson J.L., Bercoff J., Fink M. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **28**, 1881 (2009).
19. Li C., Huang Z., Wang R.K. *Opt. Express*, **19**, 10153 (2011).
20. Wang S., Larin K.V., Li J., Vantipalli S., Manapuram R.K., Aglyamov S., Emelianov S., Twa M.D. *Laser Phys. Lett.*, **10**, 075605 (2013).
21. Wang S., Li J., Manapuram R.K., Menodiado F.M., Ingram D.R., Twa M.D., Lazar A.J., Lev D.C., Pollock R.E., Larin K.V. *Opt. Lett.*, **37**, 5184 (2012).
22. Manapuram R.K., Aglyamov S., Menodiado F.M., Mashiattulla M., Wang S., Baranov S.A., Li J., Emelianov S., Larin K.V. *Laser Phys.*, **22**, 1439 (2012).
23. Li J., Wang S., Manapuram R.K., Singh M., Menodiado F.M., Aglyamov S., Emelianov S., Twa M.D., Larin K.V. *J. Biomed. Opt.*, **18**, 121503 (2013).
24. Royer D., Dieulesaint E. *Elastic Waves in Solids* (Berlin: Springer, 2000, Vol.1).
25. Liang K., Lee S.J., Lee H.P. *J. Med. Eng.*, **2013**, 250274 (2013).
26. Sobol E., Sviridov A., Omelchenko A., Bagratashvili V., Kitai M., Harding S., Jones N., Jumel K., Mertig M., Pompe W., Ovchinnikov Y., Shekhter A., Svistushkin V. *Biotechnol. Genetic Eng. Rev.*, **17**, 539 (2000).
27. *Лазерная инженерия хрящей*. Под ред. В.Н.Баграташвили, Э.Н.Соболя, А.Б.Шехтера (М.: Физматлит, 2006).
28. Южаков А.В., Свиридов А.П., Щербачев Е.М., Баум О.И., Соболев Э.Н. *Квантовая электроника*, **44** (1), 65 (2014).
29. Sobol E., Zakharkina O., Baskov A., Shekhter A., Borschenko I., Guller A., Baskov V., Omelchenko A., Sviridov A. *Laser Phys.*, **19**, 825 (2009).
30. Sobol E., Shekhter A., Guller A., Baum O., Baskov A. *J. Biomed. Opt.*, **16**, 080902 (2011).