

Идентификация отдельных рассеивателей на фоне шумов на изображении оптической когерентной томографии

П.А.Шилягин, А.А.Новожилов, А.Л.Диленин, Т.В.Василенкова,
А.А.Моисеев, И.В.Касаткина, В.М.Геликонов, Г.В.Геликонов

Рассматривается вопрос об идентификации единичных редко расположенных рассеивателей на фоне шумов на изображении, полученном методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Предложен способ идентификации, основанный на использовании особенностей сканирования при регистрации изображений методом ОКТ и на статистическом анализе фрагментов изображения. Эффективность метода продемонстрирована экспериментально при диагностике экссудативного среднего отита. Данный подход может применяться при разработке автоматизированных алгоритмов определения наличия выпота с высокой степенью прозрачности в полости среднего уха человека при остром, в том числе постоперационном, экссудативном среднем отите.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, экссудативный средний отит, неинвазивная диагностика, медицинская биофотоника, схема с общим оптическим путём.

1. Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) получила широкое распространение как метод биомедицинской визуализации благодаря неинвазивности процедуры и высокому, по сравнению с ультразвуковыми исследованиями, пространственному разрешению. Сочетание этих свойств вкупе с возможностью беспрепятственного распространения зондирующего излучения в оптически прозрачной среде стекловидного тела обеспечило технологии ОКТ позицию «золотого стандарта» в офтальмологии, в первую очередь при исследовании и диагностике заболеваний сетчатки, попутно утвердив в сознании клинического сообщества офтальмоскопию как преимущественное приложение ОКТ. Тем не менее, начиная с самых ранних этапов развития, ОКТ применялась и для исследований других органов и тканей, в результате чего возникли независимые направления эндоскопической, сосудистой и поверхностной ОКТ.

Одним из перспективных направлений развития технологии для клинического применения является использование ОКТ при исследовании элементов органов слуха, в первую очередь барабанной перепонки (тимпанальной мембраны, ТМ) и барабанной полости (БП). В 2010–2016 годах были опубликованы работы, в которых показана возможность оптического детектирования биоплёнок на внутренней стороне ТМ [1, 2] и скопления жидкости за ТМ [3–5], а также анонсирована возможность оценки

вязкости этой жидкости [6] по данным, получаемым с помощью ОКТ. Способность ОКТ к прямой визуализации содержимого БП открывает новые перспективы для своевременной диагностики такого сложного для обнаружения заболевания, как экссудативный средний отит (ЭСО).

Экссудативный средний отит – это негнойное заболевание среднего уха, для которого характерно скопление жидкости (экссудата, выпота) в БП вследствие нарушения её естественного оттока через евстахиеву трубу. Скопление жидкости в БП приводит к ограничению подвижности ТМ, что, в свою очередь, проявляется в постепенном, по мере заполнения БП, снижении слуха. Отсутствие болевых ощущений и плавность процесса развития ЭСО, как правило, приводят к общей запущенности заболевания на момент обнаружения, что имеет не только самостоятельные негативные последствия (адгезивный средний отит, а также ретракционные карманы, тимпаносклероз, холестеатома и нейросенсорная тугоухость [7–11]), но и существенно увеличивает вероятность необходимости хирургического вмешательства (тимпаностомии). В то же время выраженное нарушение слуха у новорождённых и детей первых лет жизни заслуживает особого внимания, т. к. при отсутствии звуков и речи не формируется вербальный тип мышления. Это приводит к серьезным нарушениям в формировании речи и мышления и, как следствие, к отставанию в развитии.

Существующие в настоящее время методы определения наличия жидкости в БП имеют невысокие показатели чувствительности и специфичности. Так, для стандартной отоскопии (визуального наблюдения) эти показатели равны 74%–87% и 60%–74% соответственно [12–14]. Немногом выше чувствительность тимпанометрии – метода, основанного на определении подвижности ТМ. По данным работ [15, 16], чувствительность тимпанометрии составляет 85.5%, специфичность – 72%, что обусловлено возможностью ограничения подвижности ТМ не только из-за скопления жидкости в БП. При этом в ряде случаев использование дополнительных методов диагностики оказывается затруднительным из-за недоступности на-

П.А.Шилягин, Т.В.Василенкова, А.А.Моисеев, И.В.Касаткина, В.М.Геликонов, Г.В.Геликонов. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; e-mail: grgel@yahoo.com

А.А.Новожилов, А.Л.Диленин. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Россия, 603001 Н.Новгород, Нижневолжская наб., 2

Поступила в редакцию 16 февраля 2021 г.

ружного слухового прохода (НСП) для герметизации или болезненности процедуры для пациента, в частности при развитии послеоперационного ЭСО. Отдельного упоминания заслуживает также возможность снижения слуха вплоть до его полного отсутствия в результате поражения слухового нерва или развития ЭСО вследствие инфицирования SARS-CoV-2 (Covid-19) [17–21]. В этом случае существует особая необходимость в минимизации как количества диагностических процедур, так и участвующего в них медицинского персонала.

Чувствительность и специфичность ОКТ по отношению к детектированию жидкости в БП уже в первых исследованиях превысила 90%. Опубликованные в начале 2020 года [22] данные демонстрируют чувствительность и специфичность метода $\sim 91\%$ и $\sim 90\%$ соответственно. При этом повторяемость экспертной оценки для каждого случая составляла $\sim 87\%$. Для проведённого исследования характерны субъективность оценки каждого клинического случая (оценка проводилась исключительно визуально) и ограниченность предъявляемой информации. Предъявлялся один В-скан (двумерное изображение, исследуемой ткани в поперечном сечении), содержащий области ТМ, БП и НСП.

Настоящая статья посвящена разработке методов повышения чувствительности ОКТ к обнаружению жидкости в БП.

2. Материалы и методы

2.1. Устройство ОКТ

Данные ОКТ регистрировались с использованием подробно описанного в [23] устройства (рис.1), снабжённого сменными стерильными насадками – стандартными отоскопическими зеркалами. Центральная длина волны зондирующего излучения равна 1.3 мкм, ширина полосы регистрации оптического спектра – 80 нм, скорость получения А-сканов (первичных строк ОКТ-изображения, соответствующих регистрируемому профилю рассеяния объекта при одном положении зондирующего пучка) – $2 \times 10^4 \text{ с}^{-1}$. Спектрально-обусловленное разрешение составляет 11 мкм, максимальная глубина изображения в одном кадре – 3.2 мм. Данные представляются в формате квазиобъёмных изображений, составленных из 1024 отдельных В-сканов, последовательно полученных с интервалом 25 мс.

Устройство создано на базе интерферометра Физо (рис.1,а) [24], образуемого двумя объектами – рассеивателями исследуемой среды и торцом оптического волокна в зонде, что позволяет реализовать общий оптический путь для опорной и зондирующей волн (common path). Использование такой структуры оптической схемы даёт возможность предотвратить возникновение нежелательных поляризационных искажений, обусловленных изгибными деформациями оптического волокна и характерных для интерферометров Майкельсона или Маха–Цендера. Оптическая задержка в базовом интерферометре Физо длиной более 20 см компенсируется включением дополнительного волоконного интерферометра Майкельсона 4 с такой же разностью плеч. Использование фарадеевских зеркал, позволяет устранить поляризационную анизотропию оптического волокна в плечах интерферометра Майкельсона. Дополнительно в компенсирующем интерферометре реализована субволновая модуляция оптиче-

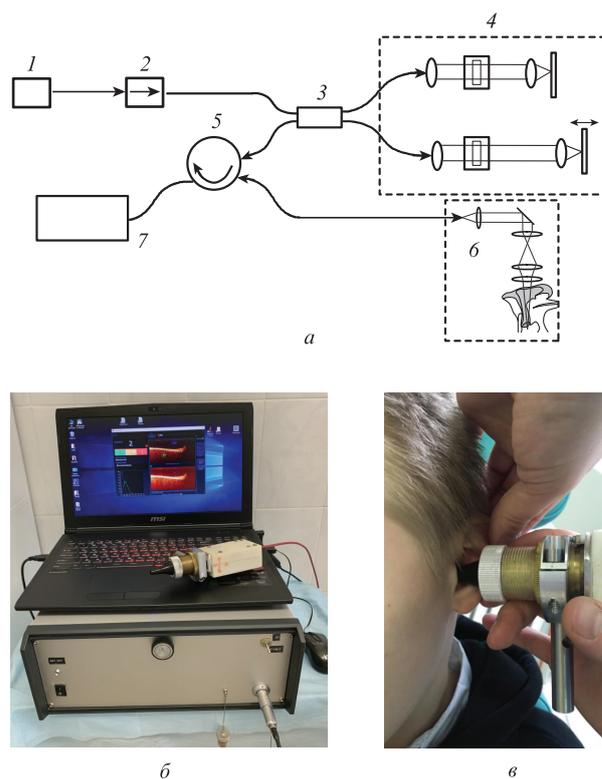


Рис.1. Принципиальная схема экспериментального устройства ОКТ (а) и его внешний вид (б), а также фотография проведения процедуры ОКТ-исследования (в):

1 – широкополосный источник света; 2 – оптический изолятор; 3 – разветвитель 50/50; 4 – дополнительный волоконный интерферометр Майкельсона; 5 – оптический циркулятор; 6 – сканер (базовый интерферометр Физо); 7 – спектрометр.

ской разности хода, что необходимо для эффективного подавления автокорреляционной компоненты интерферометрического сигнала [25–27]. Необходимый для высокопроизводительной цифровой обработки сигнала ОКТ высокий уровень линейности дисперсионных характеристик спектрометра (максимальное отклонение менее 0.01%) обеспечивается за счёт использования составного дисперсионного элемента [28].

Для потоковой обработки зарегистрированных изображений создано специализированное программное обеспечение AnalysEar (ИПФ РАН, Россия), которое позволяет как визуализировать полученные данные, так и осуществлять их статистическую обработку (вычисление среднего, дисперсии, произвольных процентилей распределения яркости в выделенной области) с возможностью передачи информации в программное обеспечение сторонних производителей.

2.2. Клинический материал и получение данных ОКТ

Клинический материал для исследования собирался в 2018–2019 годах на базе ЛОР-отделения ПОМЦ ФМБА России с одобрения локального этического Комитета по этике исследований ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 7 от 03.07.2017). Данные ОКТ регистрировались у пациентов с подтверждённым ЭСО, которым по результатам применения основных диагностических стандартов была показана тимпаностомия. Наличие экссудата в БП и его качественные характеристики верифицировались по результатам тимпаностомии.

3. Анализ данных ОКТ

Присутствие экссудата в БП идентифицируется на ОКТ-изображениях по наличию сигнала в области БП, который не может быть отнесён к артефактам или элементам структуры (тканей) среднего уха.

Характеристики сигнала экссудата на ОКТ-изображении в БП определяются его качественным и количественным составом. При остром течении и малых сроках заболевания экссудат, как правило, представляет собой преимущественно прозрачную жидкость с низкой вязкостью, в которой могут содержаться отдельные рассеивающие элементы (рис.2,а,б). На микрофотографии, представленной на рис.2,а, в поле зрения идентифицируются отдельные клетки, с высокой вероятностью – живые. В иных случаях отмечают наличие и других относительно крупных (существенно превышающих длину волны зондирующего излучения) структур – клеточных обломков и фрагментов ткани. Ввиду высокой прозрачности такого экссудата и малой концентрации рассеивателей на ОКТ-изображении в области БП средняя яркость мало отличается от шумовой (за опорное изображение принимается область, соответствующая НСП), но с той или иной степенью уверенности детектируются отдельные яркие включения – сигнал рассеяния от микрообъектов, взвешенных в жидкости.

Для затяжного и хронического течения ЭСО более характерно наличие в БП экссудата с высокой вязкостью, обусловленной присутствием в нём большого числа массивных молекул [29, 30]. В этом случае нередко отмечается также и увеличение концентрации крупных рассеивающих центров (клеток и т.п., см. рис.2,в). Наличие сверхмассивных организованных молекул и увеличенная концентрация отдельных рассеивателей приводят к суще-

ственному увеличению средней яркости в БП (рис.2,з) [31]. Это позволяет не только диагностировать присутствие экссудата в БП, но и проводить оценку его вязкости, опираясь на данные об интенсивности обратного рассеяния.

Основной причиной снижения чувствительности ОКТ по отношению к определению наличия жидкости в БП является сложность детектирования отдельных рассеивателей при их низкой объёмной концентрации в прозрачном экссудате. В этом случае рассеиватели могут присутствовать не на каждом В-скане, а малый коэффициент обратного рассеяния может не позволить идентифицировать рассеивающий объект на фоне шума. Последнее обусловлено в первую очередь малостью градиента показателя преломления на границе клеточного фрагмента и жидкой среды, а также малыми размерами рассеивающих объектов – на рис.2,а для сравнения приведён масштабный элемент, соответствующий диаметру зондирующего пучка (25 мкм). Для повышения вероятности обнаружения редких одиночных включений в настоящей работе используются два способа: многократное увеличение исследуемого объёма БП за счёт анализа серии последовательно получаемых В-сканов и выделение на ОКТ-изображении особенностей распределения яркости, характерных для присутствия рассеивателей.

Многократное увеличение исследуемого объёма БП реализуется за счёт построения проекции максимальной интенсивности (МИП) на фиксированную плоскость для определённого числа последовательно полученных В-сканов. Такой подход позволяет, не изменяя двумерного формата представления результата, обеспечить возможность одновременной визуализации всех отдельных рассеивателей, содержащихся в исследуемом объёме. Возможности применения метода ограничены 10–20 последова-

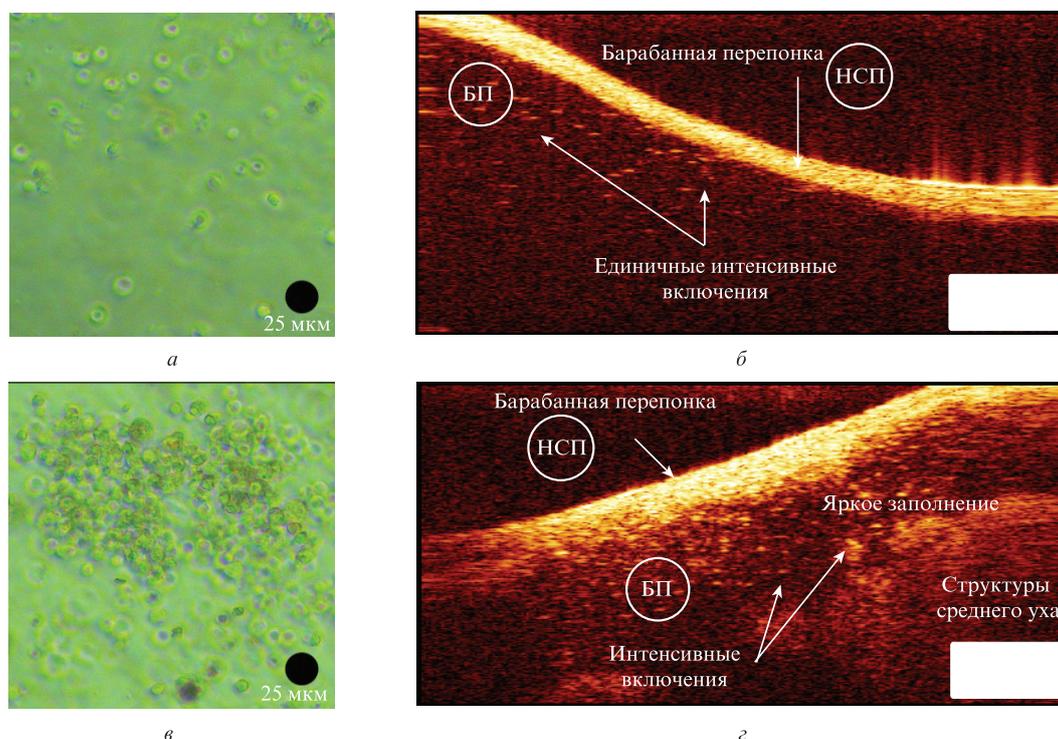


Рис.2. Экссудат среднего уха: микроскопическое изображение жидкого экссудата с единичными рассеивателями (а) и его ОКТ-изображение в БП (б), а также микроскопическое изображение вязкого экссудата (в) и его ОКТ-изображение в БП (г). Размер белого масштабного элемента на ОКТ-изображениях составляет 500×500 мкм. Цветные варианты рис.2–4 помещены на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

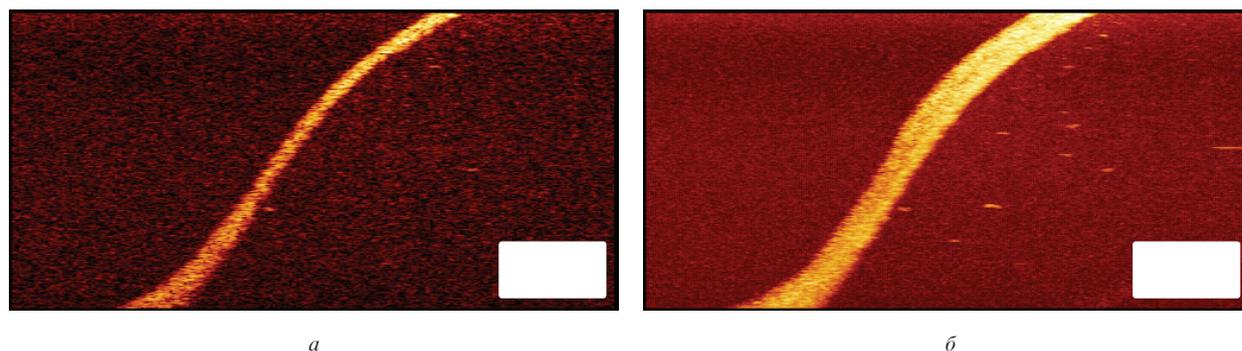


Рис.3. ОКТ-изображения БП, заполненной жидким экссудатом: одиночный В-скан (*a*) и МИП-изображение, полученное по 20 последовательным В-сканам (*б*). Размер белого масштабного элемента на ОКТ-изображениях составляет 500×500 мкм.

тельными В-сканами, что обусловлено кривизной ТМ, приводящей к визуальному утолщению этой мембраны на МИП-изображениях. Пример использования данного подхода представлен на рис.3, где показан клинический случай жидкого прозрачного экссудата, заполнившего всю БП. Объёмная концентрация рассеивающих частиц составляет $\sim 10^3$ мкл $^{-1}$, в результате чего на одном В-скане (полный объём без учёта показателя преломления среды 2×10^{-3} мкл) в среднем регистрируются один-два рассеивателя (рис.3,*a*). Увеличение визуализируемого объёма в 20 раз за счёт формирования МИП-изображений приводит к соответствующему увеличению числа наблюдаемых рассеивателей. При этом каждый фрагмент изображения рассеивателя отображается с максимальной зарегистрированной яркостью. Такие рассеиватели становятся более контрастными на существенно выровненном фоне шума.

Важным фактором для повышения диагностической чувствительности методов биомедицинской визуализации является создание автоматизированных подходов по выделению значимых признаков в массиве регистрируемых данных. В рамках рассматриваемой задачи разрабатывался метод, который позволит анализировать характер распределения яркости изображения в окрестности локальных максимумов, связанный с особенностями поперечного сканирования в экспериментальном устройстве. Ввиду необходимости коррекции влияния автокорреляционных артефактов (известных как «зеркальные артефакты»), неизбежных при визуализации изображений с высоким динамическим диапазоном [32–34], а также физиологически обусловленных взаимных движений исследуемого объекта и зонда ОКТ [35], сканирование в поперечном направлении проводилось с существенным перекрытием профилей сканирующего пучка. В результате каждый рассеиватель вносит вклад в формирование нескольких последовательно регистрируемых А-сканов. Это, в свою очередь, приводит к тому, что, в отличие от некоррелированного фонового шума, вызванного дробовыми шумами приёмника и биением спектральных компонент на фотодетекторе [36], изображение условно-точечного (размером меньше диаметра зондирующего пучка) рассеивателя демонстрирует высокую степень корреляции яркости в соседних строках ОКТ-изображения. При этом яркость для соседних отсчётов имеет близкие значения, что обусловлено использованием логарифмического масштаба при переводе величины сигнала рассеяния в яркость изображения. Пример ОКТ-изображения БП, заполненной прозрачным экссудатом с одиночными изолированными рассеивателями, и увеличенное изображение такого рассеивателя представлены на рис.4,*a*.

Статистическая обработка позволяет определить ширину распределения шума (в области, соответствующей НСП) на изображении, что в совокупности с определением положения центра распределения даёт возможность проводить нормировку регистрируемого сигнала рассеяния. На рис.4,*б* приведены гистограммы распределения яркости для областей, соответствующих НСП и БП, построенные по 20 последовательным В-сканам. Видно, что гистограмма БП имеет заметное смещение относительно гистограммы НСП, что может свидетельствовать о присутствии в анализируемой области низкоинтенсивных рассеивателей. Однако величина этого смещения существенно меньше ширины шумового распределения, поэтому указанного смещения не достаточно для уверенного определения наличия жидкой среды за ТМ. Более того, особенности регистрации сигнала в ОКТ не исключают возможности регистрации многократно рассеянных фотонов, что вследствие увеличения длины траекторий также приводит к появлению фантомного увеличения яркости изображения за сильно рассеивающими объектами.

Суть предлагаемого метода состоит в том, что для детектирования присутствия за рассеивающим объектом отдельных рассеивателей предлагается использовать анализ яркости отдельных элементов, для чего массив данных, входящих в выделенную область, подвергается сортировке в порядке уменьшения яркости элементов. Результат такой сортировки для массивов, соответствующих выделенным областям в НСП и БП, представлен на рис.4,*в*. Дополнительно там же приведена опорная пунктирная кривая, вычисляемая как сумма яркости элемента в НСП и полуширины распределения яркости шумового сигнала $\sigma_{\text{ЕАС}}$. На увеличенном фрагменте изображения на рис.4,*а* можно видеть, что общее число точек изображения, сохраняющих информацию о наличии рассеивателя, составляет ~ 20 . Этот результат характерен для большинства проанализированных ОКТ-изображений, отклонения встречаются только в большую сторону, что обусловлено нахождением рассеивателей вне области максимальной фокусировки зондирующего излучения либо более крупными их размерами. Влиянием броуновского движения, потенциально разрушающего корреляцию для изображений отдельных рассеивателей в случае последовательной регистрации строк изображения, при реализованной скорости регистрации А-сканов 2×10^4 с $^{-1}$ можно пренебречь [6,37]. Сказанное выше позволяет утверждать, что превышение уровня, определяемого как сумма яркости точки в НСП и полуширины шумового распределения, более чем пятью–десятью последователь-

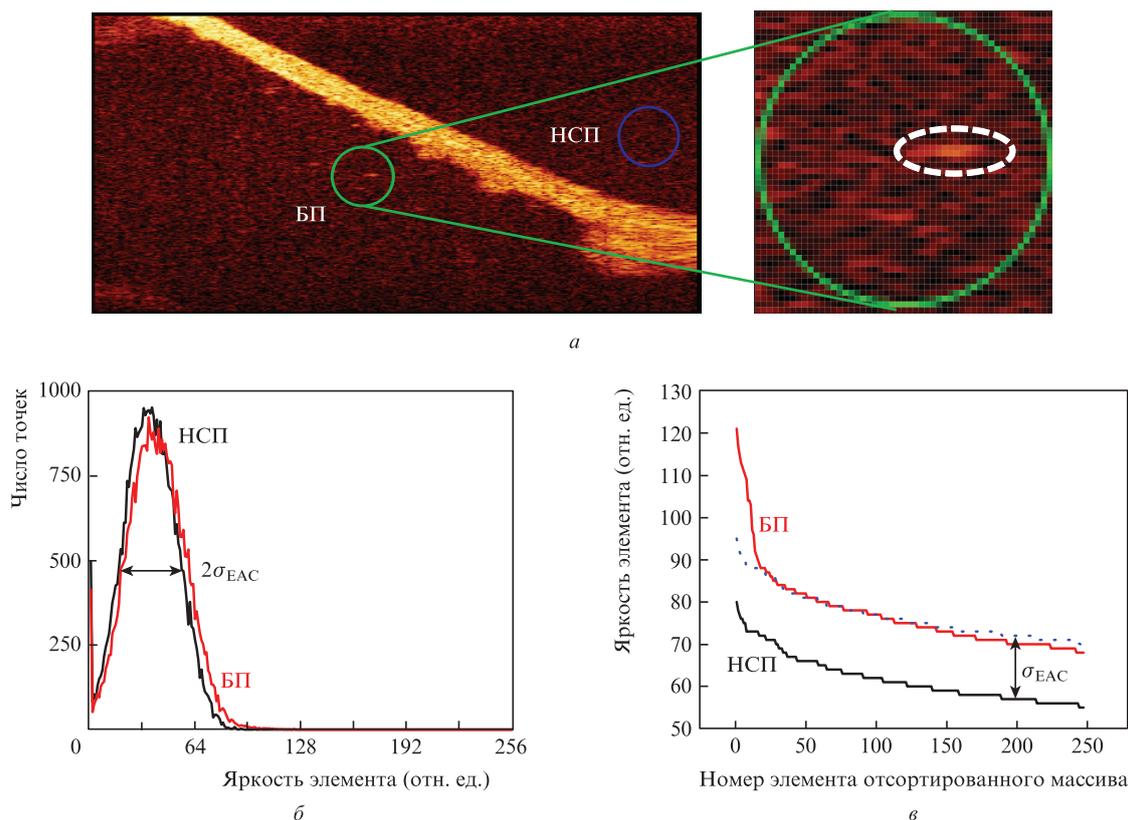


Рис.4. ОКТ-изображение БП, заполненной жидким экссудатом (а), а также гистограмма распределения (б) и отсортированные значения (в) яркости в выделенных областях БП и НСП. Увеличенный фрагмент изображения содержит идентифицируемый рассеиватель (выделен штриховым контуром).

ными элементами отсортированного распределения яркости в области БП может считаться достаточным для вывода о наличии в анализируемой области рассеивателей, а значит и экссудата в БП.

4. Апробация метода на реальных данных

Для экспериментальной апробации предложенной методики детектирования экссудата в БП проводилась оценка её чувствительности и специфичности с привлечением независимых экспертов. Экспертам предоставлялись данные ОКТ с возможностью построения МИП-изображений и цифрового анализа локального распределения яркости. Анализ результатов исследования чувствительности и специфичности предлагаемой методики оценки данных ОКТ по отношению к возможности обнаружения экссудата показал высокие значения этих показателей: 98% и 90% соответственно. В подгруппе экспертов, имеющих значительный опыт работы с ОКТ, описанная методика продемонстрировала точность диагностики, близкую к 100%. Полученные результаты существенно лучше опубликованных в работе [22], что, по всей видимости, обусловлено именно увеличением чувствительности методики по отношению к жидким экссудатам с высокой прозрачностью.

5. Заключение

Разработанный метод оценки данных ОКТ, заключающийся в предоставлении оператору возможности визуализации помимо основного изображения также МИП-

изображения, синтезированного по нескольким последовательно полученным В-сканам, показал высокую эффективность обнаружения жидкости в БП. Чувствительность и специфичность подхода, продемонстрированные при его экспериментальной апробации, существенно превышают как аналогичные показатели для стандартных методов диагностики, так и опубликованные ранее значения для ОКТ.

Критически важным при анализе полученных из БП данных ОКТ является эффективный исследуемый объём, что позволяет детектировать экссудаты с высокой степенью прозрачности, в том числе характерные для постоперационных случаев ЭСО.

Работа выполнена при поддержке НЦМУ «Центр фотоники» при финансировании Министерством науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2020-906).

1. Nguyen C.T., Tu H., Chaney E.J., Stewart C.N., Boppart S.A. *Biomed. Opt. Express*, **1**, 1104 (2010).
2. Nguyen C.T., Robinson S.R., Jung W., Novak M.A., Boppart S.A., Allen J.B. *Hearing Res.*, **301**, 193 (2013).
3. Meller A., Shakhova M., Rilkin Y., Novozhilov A., Kirillin M., Shakhov A. *Photonics Lasers Med.*, **3**, 323 (2014).
4. Cho N.H., Lee S.H., Jung W., Jang J.H., Kim J. *J. Korean Med. Sci.*, **30**, 328 (2015).
5. Novozhilov A.A., Shakhov A.V. *Folia Otorhinolaryngol.*, **22**, 46 (2016).
6. Monroy G.L., Pande P., Shelton R.L., Nolan R.M., Spillman D.R. Jr., Porter R.G., Novak M.A., Boppart S.A. *J. Biophotonics*, **10**, 394 (2017).
7. Tos M., Stangerup S.E., Larsen P. *Acta Otolaryngol.*, **112** (3), 512 (1992).
8. Tos M., Stangerup S.E., Larsen P. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **113**, 380 (1987).

9. Wilhelm T., Stelzer T., Hagen R. *Ear Nose Throat J.*, **95**, E18 (2016).
10. Милешина Н.А., Володькина В.В. *Российская оториноларингология*, **5**, 97 (2008).
11. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Лопотко А.И., Цвильева И.Д. *Экссудативный средний отит* (СПб.: Диалог, 2010, с. 80).
12. Kaleida P.H., Stool S.E. *Am. J. Dis. Child.*, **146**, 433 (1992).
13. Lee D.-H., Yeo S.-W. *J. Korean Med. Sci.*, **19**, 739 (2004).
14. Harris P.K., Hutchinson K.M., Moravec J. *Am. J. Audiol.*, **14**, 3 (2005).
15. Taiji H., Kanzaki J. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, **119**, 727 (2016).
16. Sharma K., Pannu M.S., Arora A., Sharma V. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **68**, 163 (2016).
17. Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. *BMJ Case Reports*, **13**, e238419 (2020).
18. Karimi-Galougahi M., Naeini A.S., Raad N., Mikaniki N., Ghorbani J. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, **40** (6), 463 (2020).
19. Kilic O., Kalcioğlu M.T., Çağ Y., Tuysuz O., Pektaş E., Caskurlu H., Cetin F. *Int. J. Infect. Dis.*, **97**, 208 (2020).
20. Munro K.J., Uus K., Almufarrij I., Chaudhuri N., Yioe V. *Int. J. Audiol.*, **59**, 889 (2020).
21. Fraczek M., Resler K., Szetela B. *Hearing J.*, **73**, 8 (2020).
22. Preciado D., Nolan R.M., Joshi R., Krakovsky G.M., Zhang A., Pudik N.A., Kumar N.K., Shelton R.L., Voppart S.A., Bauman N.M. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **162**, 367 (2020).
23. Шилягин П.А., Новожилов А.А., Абубакиров Т.Э., Диленян А.Л., Шахов А.В., Моисеев А.А., Терпелов Д.А., Ксенофонтов С.Ю., Маткивский В.А., Геликонов В.М., Геликонов Г.В. *Квантовая электроника*, **51** (1), 38 (2021) [*Quantum Electron.*, **51** (1), 38 (2021)].
24. Геликонов В.М., Геликонов Г.В., Шилягин П.А. *Изв. РАН. Сер. физич.*, **72**, 104 (2008).
25. Геликонов В.М., Геликонов Г.В., Ксенофонтов С.Ю., Терпелов Д.А., Шилягин П.А. *ИТЭ*, **53**, 443 (2010) [*Instrum. Exp. Tech.*, **53**, 443 (2010)].
26. Геликонов В.М., Геликонов Г.В., Терпелов Д.А., Шабанов Д.В., Шилягин П.А. *Квантовая электроника*, **42**, 390 (2012) [*Quantum Electron.*, **42**, 390 (2012)].
27. Ксенофонтов С.Ю., Шилягин П.А., Терпелов Д.А., Новожилов А.А., Геликонов В.М., Геликонов Г.В. *ИТЭ*, **63**, 136 (2020) [*Instrum. Exp. Tech.*, **63**, 126 (2010)].
28. Шилягин П.А., Ксенофонтов С.Ю., Моисеев А.А., Терпелов Д.А., Маткивский В.А., Касаткина И.В., Мамаев Я.А., Геликонов Г.В., Геликонов В.М. *Изв. вузов. Сер. Радиофизика*, **60**, 859 (2017) [*Radiophys. Quantum Electron.*, **60**, 769 (2018)].
29. Preciado D., Goyal S., Rahimi M., Watson A.M., Brown K.J., Hathout Y., Rose M.C. *Pediatr. Res.*, **68**, 231 (2010).
30. Val S., Poley M., Anna K., Nino G., Brown K., Pérez-Losada M., Gordish-Dressman H., Preciado D. *Pediatr. Res.*, **84**, 296 (2018).
31. Новожилов А.А., Шилягин П.А., Абубакиров Т.Э., Диленян А.Л., Климычева М.Б., Геликонов Г.В., Ксенофонтов С.Ю., Геликонов В.М., Шахов А.В. *Вестник оториноларингологии*, **85**, 16 (2020).
32. Davis B.J., Ralston T.S., Marks D.L., Voppart S.A., Carney P.S. *Opt. Lett.*, **32**, 1441 (2007).
33. Геликонов В.М., Геликонов Г.В., Касаткина И.В., Терпелов Д.А., Шилягин П.А. *Оптика и спектроскопия*, **106**, 983 (2009) [*Opt. Spectrosc.*, **106**, 895 (2009)].
34. Steiner P., Meier C., Koch V.M. *Appl. Opt.*, **49**, 6917 (2010).
35. Геликонов Г.В., Ксенофонтов С.Ю., Шилягин П.А., Геликонов В.М. *Изв. вузов. Сер. Радиофизика*, **62**, 252 (2019) [*Radiophys. Quantum Electron.*, **62**, 228 (2019)].
36. Геликонов В.М., Ромашов В.Н., Геликонов Г.В. *Квантовая электроника*, **51**, 377 (2021) [*Quantum Electron.*, **51**, 377 (2021)].
37. Shilyagin P.A., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Gelikonova V.G., Terpelov D.A., Matkivsky V.A., Gelikonov G.V., Shakhov A.V., Gelikonov V.M. *Laser Phys. Lett.*, **15**, 096201 (2018).