

Электронный научный журнал "Математическое моделирование, компьютерный и натурный эксперимент в естественных науках" <http://mathmod.esrae.ru/>

URL статьи: mathmod.esrae.ru/19-74

Ссылка для цитирования этой статьи:

Башкатов А.Н., Резникова М.А., Тимошина П.А., Генина Э.А. Мониторинг эффективности ПУВА-терапии псориаза с использованием мультимодального подхода на основе отражательной спектроскопии, оптической когерентной томографии и спекл-корреллометрии полного поля // Математическое моделирование, компьютерный и натурный эксперимент в естественных науках. 2018. №3

Выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-52-16025 НЦНИЛ а

УДК 535.361:616.517

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУВА-ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА НА ОСНОВЕ ОТРАЖАТЕЛЬНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ, ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ И СПЕКЛ-КОРЕЛЛОМЕТРИИ ПОЛНОГО ПОЛЯ

Башкатов А.Н.^{1,2}, Резникова М.А.³, Тимошина П.А.¹, Генина Э.А.^{1,2}

¹Научно-образовательный институт Оптики и Биопластики Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, Россия, Саратов, a.n.bashkatov@mail.ru

²Междисциплинарная лаборатория биопластики Томского национального исследовательского государственного университета, Россия, Томск, eagenina@yandex.ru

³Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, Саратов, makr84@yandex.ru

MONITORING THE EFFICIENCY OF PUVA-THERAPY OF PSORIASIS USING A MULTIMODAL APPROACH ON THE BASIS OF REFLECTANCE SPECTROSCOPY, OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND FULL-FIELD SPECKLE-CORRELOMETRY

Bashkatov A.N.^{1,2}, Resnikova M.A.³, Timoshina P.A.¹, Genina E.A.^{1,2}

¹Research-Education Institute of Optics and Biophotonics, Saratov State University, Russia, Saratov, a.n.bashkatov@mail.ru

²Interdisciplinary Laboratory of Biophotonics, Tomsk State University, Tomsk, Russia, eagenina@yandex.ru

³Saratov State Medical University, Russia, Saratov, makr84@yandex.ru

Аннотация. Псориаз является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний, выражающийся в избыточной пролиферации кератиноцитов в псориазных бляшках и инфильтрации кожи лимфоцитами и макрофагами, которым страдают, по разным данным, от 0.5 до 3% жителей Земли. В данной работе была исследована возможность разработки

методики мониторинга эффективности ПУВА-терапии псориаза с использованием методов отражательной спектроскопии, оптической когерентной томографии и спекл-коррелометрии полного поля.

Экспериментально показано, что данные оптические методы чувствительны к изменению основных клинических признаков данного заболевания: изменению структуры верхних слоев кожи и микроциркуляции крови. Совместное применение данных методов существенно повысит качество мониторинга эффективности ПУФА-терапии псориаза и может быть использовано для оптимизации существующих и при разработке новых методов терапии данного заболевания.

Ключевые слова: псориаз, отражательная спектроскопия, оптическая когерентная томография, спекл-коррелометрия полного поля

Abstract. Psoriasis is one of the most common skin diseases, expressed in excessive proliferation of keratinocytes in psoriatic plaques and infiltration of the skin with lymphocytes and macrophages, which, according to various sources, suffer from 0.5 to 3% of the inhabitants of the Earth. In this paper, we investigated the possibility of developing a methodology for monitoring the effectiveness of PUVA therapy for psoriasis using the methods of reflectance spectroscopy, optical coherence tomography and full-field speckle-correlometry.

It was experimentally shown that these optical methods are sensitive to changes in the main clinical features of this disease: changes in the structure of the upper layers of the skin and blood microcirculation. The combined use of these methods will significantly improve the quality of monitoring the effectiveness of PUVA-therapy for psoriasis and can be used to optimize existing and in developing new therapies for this disease.

Keywords: psoriasis, reflectance spectroscopy, optical coherence tomography, full-field speckle-correlometry

Псориаз (psoriasis) является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний, выражающийся в избыточной пролиферации кератиноцитов в псориатических бляшках и инфильтрации кожи лимфоцитами и макрофагами, т.е. псориаз характеризуется изменением структуры верхних слоев кожи и увеличением микроциркуляции, особенно в верхнем сосудистом сплетении [1]. Псориаз один из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым страдают, по разным данным, от 0.5 до 3% жителей Земли. Пристальный интерес к этому заболеванию неизвестной этиологии и патогенеза связан не только с ростом заболеваемости, но и с учащением случаев развития тяжелых форм и осложнений, трудно поддающихся лечению и нередко приводящих к инвалидизации (пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия и псориатический артрит) [2, 3].

В настоящее время, для диагностики псориаза, выбора тактики лечения и оценки эффективности терапии часто используются клинические признаки и не учитываются изменения, происходящие на тканевом и клеточном уровнях [4]. Стандартным методом изучения морфологических структур кожи и постановки диагноза по-прежнему остается эксцизионная биопсия вследствие её высокой информативности. Однако в силу инвазивности, данный метод имеет ограниченное применение и не подходит для частого и многократного исследования, тогда как динамическое наблюдение с использованием

верифицирующих методик необходимо для контроля эффективности терапии псориаза [5]. В настоящее время для мониторинга лечения псориаза используются методы ультразвукового сканирования [5], отражательной спектроскопии [6, 7], ОКТ-томографии [4, 8, 9], конфокальной микроскопии [10-12], цифрового анализа изображений [13-15], поляризационной микроскопии [16], многофотонной томографии [16], флуоресцентной спектроскопии [17, 18] и микроскопии на основе комбинационного рассеяния [19, 20]. В тоже время, применение каждой из предлагаемых методик имеет свои достоинства и недостатки, и в силу этого, применение для мониторинга лечения комбинированных методик позволит существенно повысить чувствительность предлагаемого метода мониторинга по сравнению с его аналогами.

Целью настоящего исследования являлась разработка методики мониторинга эффективности ПУФА-терапии псориаза с использованием методов отражательной спектроскопии, оптической когерентной томографии и спекл-кореллометрии полного поля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были выполнены на 10-ти добровольцах, страдающих папулезно-бляшечным псориазом. Проводимые экспериментальные исследования были одобрены этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета в соответствии со ст. 16 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан в целях защиты прав, безопасности и благополучия всех субъектов исследования при проведении научно-исследовательских работ (Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» Р52379-2005 от 27.09.2005). Каждый пациент-доброволец обследовался три раза: до лечения, в стадии стабилизации и после лечения. Мониторинг осуществлялся сравнением данных ОКТ-томографии, отражательной спектроскопии и спекл-кореллометрии полного поля, измеренных на пораженных псориазом и здоровых (используемых как контрольные) участках кожи.

Лечение осуществлялось методом ПУВА-ванн, являющимся оптимизированным вариантом ПУВА-терапии (от англ. PUVA therapy), при котором фотосенсибилизирующие препараты псораленового ряда (0.3% спиртовой раствор аммифурина) назначаются в виде 15-20 минутных водных ванн (с концентрацией аммифурина 1 мг/л), в сочетании с последующим облучением кожи ультрафиолетовым излучением длинноволнового диапазона (320-400 нм) в универсальной ультрафиолетовой кабине «Waldmann UV 1000KL» (Германия). Этот метод лечения позволяет сократить нежелательные побочные явления, уменьшить курсовую дозу облучения и, кроме того, значительно лучше переносится пациентами. Эффективность такого лечения составляет 90-97%.

Эффективность лечения определяли по количеству больных, достигших

клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения или не отреагировавших на проводимую терапию. Клиническим выздоровлением считается полное разрешение очагов поражения или уменьшение величины индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [21] на 96% и более от исходного значения, значительным улучшением и улучшением – уменьшение величины указанного индекса соответственно на 76%-95% и 26%-75%. Отсутствие эффекта констатировалось при уменьшении индекса PASI менее чем на 26%.

Мониторинг ПУВА-терапии осуществлялся с помощью оптического многоканального спектрометра USB4000-Vis-NIR (Ocean Optics, USA), в диапазоне 450-900 нм, с волоконным датчиком QR400-7-Vis/NIR (Ocean Optics, USA), и оптического когерентного томографа OCP930SR 022 (Thorlabs, USA) с рабочей длиной волны 930 ± 5 нм и шириной полосы на полувысоте пика излучения 100 ± 5 нм. Оптическая мощность зондирующего излучения составляла 2 мВт, область сканирования 6 мм. Аксиальное и латеральное разрешение прибора на воздухе составляло соответственно 6.2 мкм и 9.6 мкм.

Анализ ОКТ-изображений выполнялся на основе модели однократного рассеяния [22, 23], с помощью методики, представленной в работах [24-26]. В соответствии с моделью однократного рассеяния мощность регистрируемого ОКТ-сигнала $R(z)$ пропорциональна $\exp(-\mu_t z)$ [27]. Поскольку в исследуемом спектральном диапазоне коэффициент поглощения μ_a кожи много меньше коэффициента рассеяния μ_s [28], то коэффициент ослабления $\mu_t = \mu_s + \mu_a$, можно считать приблизительно равным коэффициенту рассеяния, поэтому величина $R(z)$ может быть аппроксимирована выражением: $R(z) = A \exp(-\mu_s z) + B$, где A – коэффициент пропорциональности равный $P_0 \alpha(z)$, P_0 – оптическая мощность в пучке, падающем на поверхность биоткани, $\alpha(z)$ определяется локальной способностью биоткани рассеивать свет назад, которая зависит от локальной вариации показателя преломления, и B – фоновый сигнал.

Для реализации мониторинга микрогемодинамики был разработан лабораторный образец спекл-коррелометра полного поля [29-31], позволяющий проводить регистрацию изображений одного и того же участка кожи в когерентном свете. Для спекл-визуализации применялся одномодовый гелий-неоновый лазер ГН-5П с длиной волны 633 нм. Лазерный пучок направлялся в кварц-полимерное моноволокно диаметром 400 мкм и передавался к исследуемой области. Спекл-модулированные изображения поверхности анализируемого участка регистрировались монохромной КМОП-камерой (типа Basler a602f, число пикселей в матрице 656×491 , размер пикселя $9.9 \text{ мкм} \times 9.9 \text{ мкм}$; 8 бит/пиксель), оснащенной объективом ЛОМО с кратностью увеличения $10 \times$.

В основе метода спекл-коррелометрии полного поля лежит оценка контраста усредняемых по выбранной области динамических спеклов в зависимости от времени экспозиции при записи спекл-модулированных

изображений. Для осуществления измерений в режиме реального времени время экспозиции КМОП камеры составляло 20 мс. Скорость убывания контраста регистрируемых спеклов при увеличении времени усреднения зависит от среднего времени смещения подвижных рассеивающих центров в зондируемом объеме на расстояние, равное длине волны зондирующего излучения в среде, и от среднего числа актов рассеяния при распространении излучения в зондируемом объеме. Анализ локальных оценок контраста спекл-модулированных изображений поверхности объекта при фиксированном времени экспозиции по зонам, покрывающим заданное число спеклов, позволяет визуализировать участки, существенно отличающиеся по значениям характеристик подвижности рассеивающих центров от усредненных по зондируемой области значений.

При анализе пространственного контраста K расчет производится по единичному регистрируемому изображению спекл-поля по квадратной области, размер которой обычно составляет 5×5 или 7×7 точек [32-35]:

$$K = \frac{\sigma}{\langle I \rangle} = \frac{\sqrt{\frac{1}{N^2 - 1} \sum_{i=1}^{N^2} \left(I_i - \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^{N^2} I_j \right)^2}}{\frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^{N^2} I_j}, \text{ где } N - \text{ размер области расчета, } I_i - \text{ яркость}$$

точек изображения.

При снижении скорости кровотока будет наблюдаться возрастание контраста усредненных по времени спеклов. Напротив, возрастание гемодинамики приводит к существенному убыванию контраста по сравнению с нормой.

Статистическое сравнение групп проводилось с помощью дисперсионного анализа и критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлена динамика кровотока в процессе терапии. Контраст спекл-изображений, измеряемый для каждого добровольца, на участках здоровой кожи и в области поражения болезнью, обратно пропорционален скорости кровотока. Рисунок 1 показывает увеличение контраста и, соответственно, уменьшение скорости кровотока, в процессе лечения псориаза, до значений, характеризующих контрольный участок с нормальной кожей. Статистическое сравнение показало, что оценка динамики

кровотока позволяет получить статистически значимые различия состояния здоровой кожи и кожи при различных стадиях псориаза. Таким образом, используемая методика мониторинга (спекл-кореллометрия полного поля) адекватно отражает ход лечения, что подтверждается методами клинического контроля.

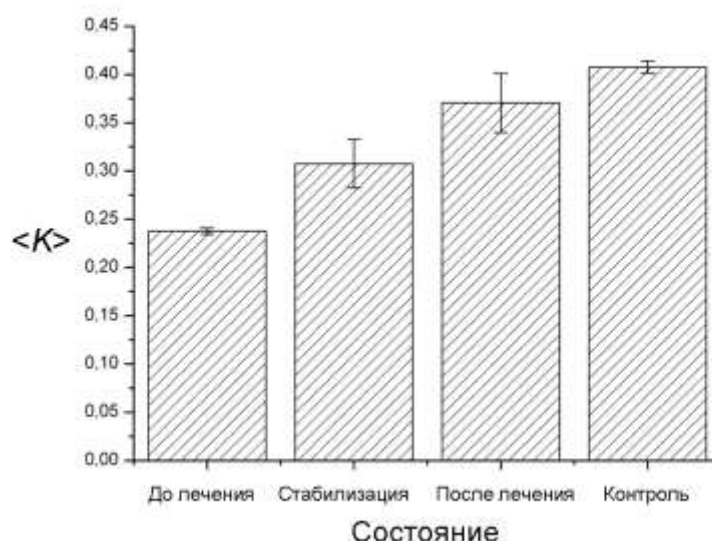


Рис. 1 Типичный контраст спекл-изображений, измеренных для одного добровольца, в процессе лечения

На рисунке 2 представлены ОКТ-изображения участков кожи внутренней стороны предплечья нескольких пациентов. В верхнем ряду (а-в) представлены изображения кожи, пораженной псориазом в папулезно-бляшечной, экссудативной форме. Хорошо видно, что глубина освещенной области на данных изображениях значительно различается в зависимости от наличия или отсутствия псориатических образований на поверхности кожи. Наибольшая глубина зондирования наблюдается при отсутствии бляшек на коже, минимальная – при наличии плотного ороговевшего слоя, который является отражающим экраном, препятствующим проникновению света к более глубоким слоям кожи. Вследствие этого, оценка коэффициента ослабления кожи по наклону ОКТ-скана может давать как увеличение рассеяния кожи при псориазе, так и уменьшение, в зависимости от сканируемого участка. Освещенность здоровой кожи (д) и кожи в стадии выздоровления (г) практически не различается.

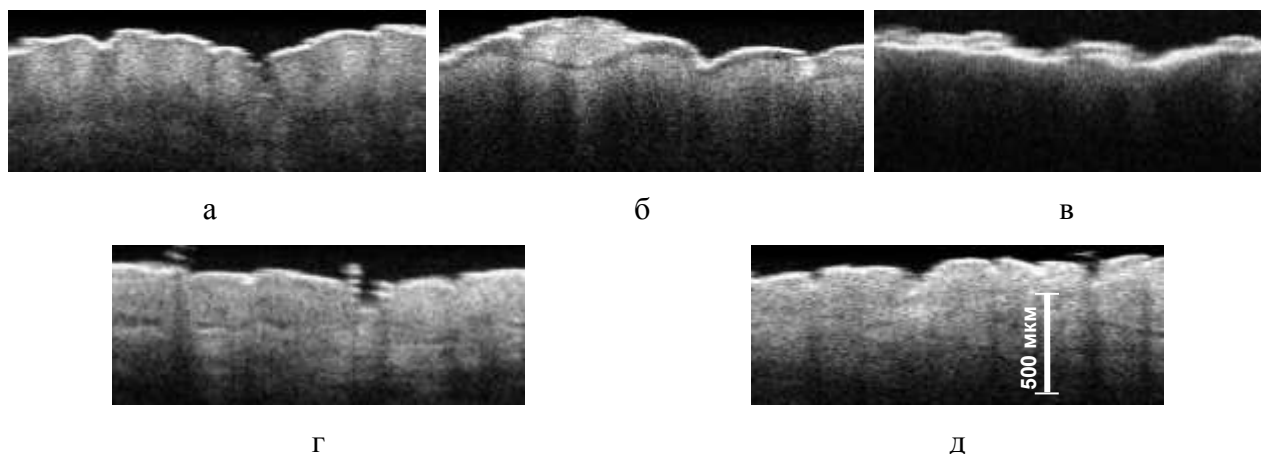


Рис. 2 ОКТ-изображения участков кожи предплечья (внутренняя сторона), поражённой псориазом (а-в), стадии заживления после ПУФА-терапии (г) и здоровой кожи (д)

На рисунке 3 представлена зависимость коэффициента ослабления света кожей от её состояния в процессе лечения. Усреднение проводилось по всем пациентам. Хорошо видно, что в среднем коэффициент ослабления ниже в группах с поражённой кожей, чем со здоровой кожей и кожей после успешного окончания лечения. Данные результаты коррелируют с данными работ [6-9]. Сравнение групп также показало статистическую значимость различий между группами с псориазом и группами со здоровой и выздоравливающей кожей и отсутствие статистически значимых различий между группами в процессе лечения и группами «Контроль» и «После лечения». Обращает на себя внимание большое среднеквадратическое отклонение в группах «До лечения» и «Стабилизация», что связано с различием результатов при сканировании псориазных бляшек. Таким образом, по результатам оценки μ_t , чувствительность данной методики мониторинга лечения псориаза составляет 63%.

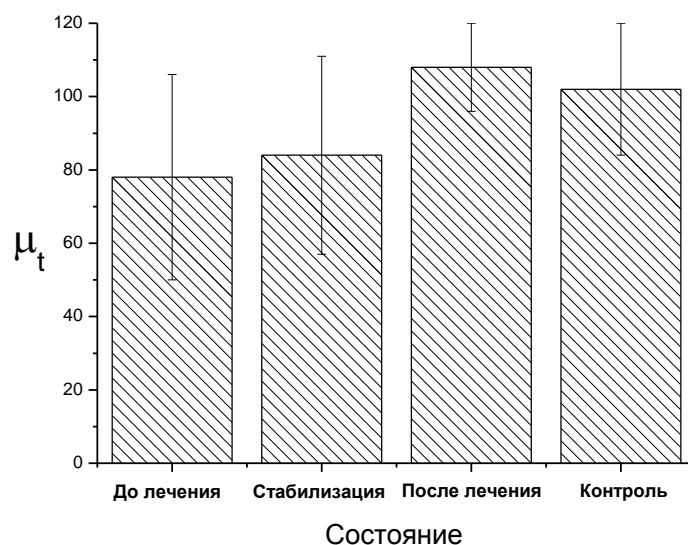


Рис. 3 Зависимость коэффициента ослабления света кожей от её состояния в процессе лечения

На рисунке 4 представлены спектры отражения участков здоровой кожи, кожи с псориазом и кожи с заживающим псориазом. Видно, что коэффициент отражения максимален для здоровой кожи, в то время как минимальное значение наблюдается для кожи пораженной псориазом, что согласуется с полученными ранее результатами. Хорошо известно, что значение коэффициента диффузного отражения рассеивающих сред, включая биоткани, прямо пропорционально значению коэффициента рассеяния среды и обратно пропорционально величине коэффициента поглощения [36]. Поскольку псориаз сопровождается снижением светорассеяния в верхних слоях кожи (см. рис. 3 и работы [6-9]) и увеличением числа кровеносных сосудов на единицу площади и их диаметра по сравнению со здоровой кожей [1, 6, 10, 11, 16, 37], т.е. увеличением кровенаполненности (о чем свидетельствует большая глубина провалов в спектре отражения в области полос поглощения крови), и вследствие этого, ростом коэффициента поглощения, то интенсивность обратного рассеянного излучения для псориатической кожи минимальна (см. рис. 4). И напротив, поскольку в процессе лечения псориаза наблюдается нормализация гемодинамики, и вследствие этого уменьшение коэффициента поглощения, а также восстановление рассеивающих структур кожи (см. рис. 3), то спектр отражения кожи с псориазом в стадии заживления практически совпадает со спектром отражения здоровой кожи.

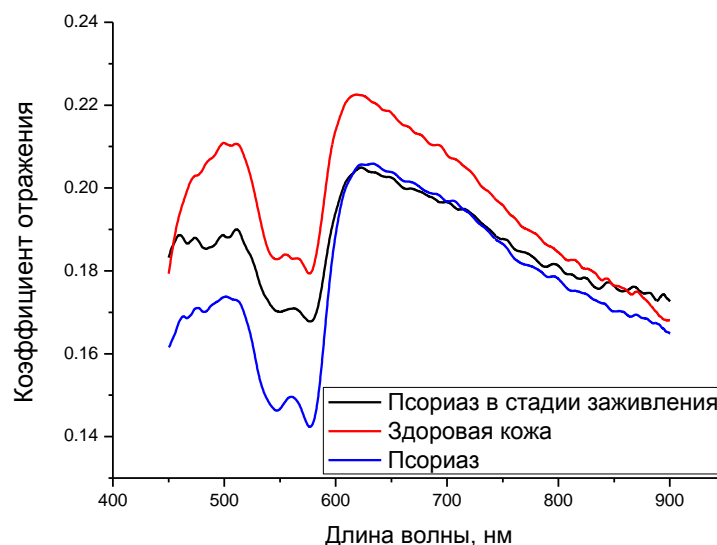


Рис. 4. Спектры отражения участков здоровой кожи, кожи с псориазом и кожи с заживающим псориазом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе исследовалась возможность разработки методики мониторинга эффективности ПУВА-терапии псориаза с использованием методов отражательной спектроскопии, оптической когерентной томографии и спекл-корреллометрии полного поля.

Экспериментально показано, что данные оптические методы чувствительны к изменению основных клинических признаков данного заболевания: изменению структуры верхних слоев кожи и микроциркуляции крови. Совместное применение данных методов существенно повысит качество мониторинга эффективности ПУВА-терапии псориаза и может быть использовано для оптимизации существующих и при разработке новых методов терапии данного заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-52-16025 НЦНИЛ_а.

Литература

1. Rosina P., Giovannini A., Gisoni P., Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy // *Skin Research and Technology*. 2009. Т. 15, С. 135-138.
2. Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А. Комбинированная лазерная терапия больных псориазом, включающая внутривенное лазерное

- освечивание крови и местное воздействие на очаги // Лазерная Медицина. 2015. Т. 19. № 4. С. 44-48.
3. Молочков В.А., Бадочкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.И. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК, 2007. 298 с.
 4. Welzel J., Bruhns M., Wolff H.H. Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis // Arch. Dermatol. Res. 2003. Т. 295. С. 50-55.
 5. Василевская Е. А., Кузьмина Т. С., Потекаев Н. Н., Ткаченко С. Б. Оценка эффективности фототерапии псориаза с использованием метода ультразвукового сканирования // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005. № 5. С. 5-10.
 6. Chen Y.-W., Guo J.-Y., Tzeng S.-Y., Chou T.-C., Lin M.-J., Huang L.L.-H., Yang C.-C., Hsu C.-K., Tseng S.-H. Toward reliable retrieval of functional information of papillary dermis using spatially resolved diffuse reflectance spectroscopy // Biomedical Optics Express. 2016. Т. 7. № 2. С. 542-558.
 7. Tzeng S.-Y., Guo J.-Y., Yang C.-C., Hsu C.-K., Huang H.J., Chou S.-J., Hwang C.-H., Tseng S.-H. Portable handheld diffuse reflectance spectroscopy system for clinical evaluation of skin: a pilot study in psoriasis patients // Biomedical Optics Express. 2016. Т. 7. № 2. С. 616-628.
 8. Zafar H., Enfield J., O'Connell M.-L., Ramsay B., Lynch M., Leahy M.J. Assessment of psoriatic plaque *in vivo* with correlation mapping optical coherence tomography // Skin Research and Technology. 2014. Т. 20. № 2. С. 141-146.
 9. Phillips K.G., Wang Y., Levitz D., Choudhury N., Swanzey E., Lagowski J., Kulesz-Martin M., Jacques S.L. Dermal reflectivity determined by optical coherence tomography is an indicator of epidermal hyperplasia and dermal edema within inflamed skin // J. Biomed. Opt. 2011. Т. 16. № 4. 040503.
 10. Archid R., Patzelt A., Lange-Asschenfeldt B., Ahmad S.S., Ulrich M., Stockfleth E., Philipp S., Sterry W., Lademann J. Confocal laser-scanning microscopy of capillaries in normal and psoriatic skin // J. Biomed. Opt. 2012. Т. 17. № 10. 101511.
 11. Hui D., Ai-E X. The vascular features of psoriatic skin: imaging *in vivo* confocal laser scanning microscopy // Skin Research and Technology. 2013. Т. 19. С. e545-e548.
 12. Skvara H., Kittler H., Schmid J.A., Plut U., Jonak C. *In vivo* fluorescence confocal microscopy: indocyanine green enhances the contrast of epidermal and dermal structures // J. Biomed. Opt. 2011. Т. 16. № 9. 096010.
 13. Goedkoop A.Y., de Rie M.A., Teunissen M.B.M., Picavet D.I., van der Hall P.O., Bos J.D., Tak P.P., Kraan M.C. Digital image analysis for the evaluation of the inflammatory infiltrate in psoriasis // Arch. Dermatol. Res. 2005. Т. 297. С. 51-59.
 14. Piechnik S.K., Forseth K.O., Krogstad A.-L. Semi-quantitative assessment of the distribution of skin lesions in patients with psoriasis and psoriasis arthritis // Skin Research and Technology. 2009. Т. 15. С. 451-458.

15. Savolainen L., Kontinen J., Roning J., Oikarinen A. Application of machine vision to assess involved surface in patients with psoriasis // Br. J. Dermatol. 1997. Т. 137. С. 395-400.
16. Kapsokalyvas D., Cicchi R., Brusino N., Alfieri D., Prignano F., Massi D., Lotti T., Pavone F.S. *In-vivo* imaging of psoriatic lesions with polarization multispectral dermoscope and multiphoton microscopy // Biomedical Optics Express. 2014. Т. 5. № 7. С. 2405-2419.
17. Bissonnette R., Zeng H., McLean D.I., Schreiber W.E., Roscoe D.L., Liu H. Psoriatic plaques exhibit red autofluorescence that is due to protoporphyrin IX // J. Invest. Dermatol. 1998. Т. 111. № 4. С. 586-591.
18. Smits T., Robles C.A., van Erp P.E.J., van de Kerkhof P.C.M., Gerritsen M.-J. Correlation between macroscopic fluorescence and protoporphyrin IX content in psoriasis and actinic keratosis following application of aminolevulinic acid // J. Invest. Dermatol. 2005. Т. 125. № 4. С. 833-839.
19. Osada M., Gniadecka M., Wulf H.C. Near-infrared Fourier transform Raman spectroscopic analysis of proteins, water and lipids in intact normal stratum corneum and psoriasis scales // Exp. Dermatol. 2004. Т. 13. С. 391-395.
20. Leroy M., Lefevre T., Pouliot R., Auger M., Laroche G. Using infrared and Raman microspectroscopies to compare *ex vivo* involved psoriatic skin with normal human skin // J. Biomed. Opt. 2015. Т. 20. № 6. 067004.
21. Psoriasis Area and Severity Index / https://en.wikipedia.org/wiki/Psoriasis_Area_Severity_Index
22. Faber D.J., van der Meer F.J., Aalders M.C.G., van Leeuwen T.G. Quantitative measurement of attenuation coefficients of weakly scattering media using optical coherence tomography // Optics Express. 2004. Т. 12. № 19. С. 4353-4365.
23. Lee P., Gao W., Zhang X. Performance of single-scattering model versus multiple-scattering model in the determination of optical properties of biological tissue with optical coherence tomography // Appl. Opt. 2010. Т. 49. № 18. С. 3538-3544.
24. Genina E.A., Bashkatov A.N., Kolesnikova E.A., Basko M.V., Terentyuk G.S., Tuchin V.V. Optical coherence tomography monitoring of enhanced skin optical clearing in rats *in vivo* // J. Biomed. Opt. 2014. Т. 19. № 2. 021109.
25. Генина Э.А., Терентюк Г.С., Башкатов А.Н., Михеева Н.А., Колесникова Е.А., Баско М.В., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г., Тучин В.В. Сравнительное исследование физического, химического и мультимодального подходов к усилению транспорта наночастиц в коже с модельным дерматитом // Российские нанотехнологии. 2014. Т. 9. № 9-10. С. 87-95.
26. Генина Э.А., Ксенофонтова Н.С., Башкатов А.Н., Терентюк Г.С., Тучин В.В. Исследование влияния абляция эпидермиса на эффективность оптического просветления кожи *in vivo* // Квантовая Электроника. 2017. Т. 47. № 6. С. 561-566.

27. Wang R.K., Tuchin V.V. Optical Coherence Tomography. Light Scattering and Imaging Enhancement // Chap. 16 in Handbook of Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental Monitoring, and Material Science, 2nd ed., V.V. Tuchin, ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2013. Т. 2. 665 с.
28. Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review // Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2011. Т. 4. № 1. С. 9-38.
29. Зимняков Д.А., Хмара М.Б., Виленский М.А., Козлов В.В., Горфинкель И.В., Садовой А.В., Здражевский Р.А., Исаева А.А. Спекл-корреляционный мониторинг микрогемодинамики внутренних органов // Оптика и Спектроскопия. 2009. Т. 107. № 6. С. 941-947.
30. М.А. Виленский, Д.Н. Агафонов, Д.А. Зимняков, В.В. Тучин, Р.А. Здражевский Спекл-корреляционный анализ микрокапиллярного кровотока ногтевого ложа // Квантовая Электроника. 2011. Т. 41. № 4. С. 324-328.
31. Агафонов Д.Н., Тимошина П.А., Виленский М.А., Федосов И.В., Тучин В.В. Исследование параметров микроциркуляции крови в области ногтевого ложа с использованием метода лазерной спекл-визуализации // Известия Саратовского университета, Серия Физика. 2011. Т. 11. Вып. 2. С. 14-19.
32. Briers J D., Webster S. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow // J. Biomed. Opt. 1996. Т. 1. С. 174-179.
33. Luo Q., Qiu J., Li P. Blood Flow Cytometry and Cell Aggregation Study with Laser Speckle // Advanced Optical Flow Cytometry: Methods and Disease Diagnoses / Ed. V. V. Tuchin. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011.
34. Briers J.D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging // Physiol. Meas. 2001. Т. 22. С. R35-R66.
35. Boas D.A., Dunn A.K. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics // J. Biomed. Opt. 2010. Т. 15. № 1. 011109.
36. Тучин В.В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. М.: Физматлит, 2012. 812 с.
37. Qin J., An L., Wang R. Ultra-high-sensitive optical micro-angiography provides depth resolved visualization of microcirculations within human skin under psoriatic conditions // Proc. SPIE. 2011. Т. 7898. 78980U.