

PACS 42.30.Wb, 42.25.Kb, 81.70.Fy, 87.57.-s, 87.61.Np, 87.64.-t, 87.85.Lf

# Применение оптической когерентной томографии для морфологического исследования скаффолдов

Б.А.Векслер, В.Л.Кузьмин, Е.Д.Кобзев, И.В.Меглинский

*С целью возможного расширения области применения оптической когерентной томографии (ОКТ) сделана попытка ее использования в тканевой инженерии и клеточной трансплантологии для морфологических исследований субстратных материалов на примере скаффолдов. С помощью традиционной схемы волоконно-оптической ОКТ получены изображения внутренней структуры скаффолдов и одновременно методом доплеровской ОКТ восстановлено пространственное распределение скорости потока интралипидов. Показано, что одновременное использование традиционной схемы ОКТ и доплеровской схемы ОКТ позволяет выявить участки скаффолда с оптимальным воздействием сдвигового напряжения, являющегося определяющим фактором роста клеток.*

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, скаффолд, тканевая инженерия, сдвиговое напряжение.

## 1. Введение

Оптические методы диагностики находят все новые и новые области применения в различных биомедицинских приложениях, в том числе в таких, как тканевая инженерия и клеточная трансплантология [1]. Для восстановления поврежденной ткани активно используется регенеративная способность клеток, например фибробластов для кожи или хондроцитов для сухожилий [2]. Направленный рост и контролируемое развитие клеток реализуется посредством использования скаффолдов\* [3, 4]. Питание клеток, а также изменение скорости их пролиферации внутри скаффолда осуществляется в режиме оптимального сдвигового напряжения, искусственно создаваемого микропотоками питательного вещества [5]. Для расчета оптимальных морфологических свойств скаффолдов обычно используют уравнение Михаэлиса–Ментен, описывающее процессы поглощения клетками питательных веществ, и/или уравнение Навье–Стокса для моделирования микропотоков жидкости в скаффолде [6].

\* Скаффолд [от англ. *scaffold* – леса, подмости, каркасная структура] – общепринятое выражение в практике клеточных технологий – представляет собой своего рода каркас естественного или искусственного происхождения на основе субстратных материалов для направленного культивирования/выращивания клеток; применяется для пространственного формирования трансплантата.

**В.А.Векслер.** Cranfield Health, Cranfield University, Cranfield, MK43 0AL, UK

**В.Л.Кузьмин.** Санкт-Петербургский государственный университет, физический факультет, Россия, 198504 С.-Петербург, ул. Ульяновская, 1

**Е.Д.Кобзев.** Department of Chemistry, University of Oxford, Oxford, OX4 4BU, UK

**И.В.Меглинский.** Саратовский государственный университет, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; Cranfield Health, Cranfield University, Cranfield, MK43 0AL, UK; Jack Dodd Centre for Quantum Technology Department of Physics, University of Otago, Dunedin 9054, New Zealand; e-mail: i.meglinski@cranfield.ac.uk

Поступила в редакцию 7 февраля 2011 г, после доработки – 22 февраля 2012 г.

Для визуализации микроструктуры и оперативного контроля интенсивности микропотоков питательных веществ в скаффолдах могут быть использованы методы компьютерной томографии [7], а также традиционная микроскопия [8], обычно применяемая для контроля потоков в биологических объектах *in situ*, или конфокальная лазерная микроскопия [9, 10]. Последняя активно используется для морфологических исследований структуры биотканей с глубиной сканирования до 100–150 мкм и пространственным разрешением  $\sim 1$  мкм [11, 12]. Следует, однако, отметить, что возникающее вследствие сложной пористой структуры скаффолдов многократное рассеяние зондирующего излучения существенно ограничивает и сильно затрудняет возможность их оптической диагностики.

В настоящей работе сделана попытка использования оптической когерентной томографии (ОКТ) [13–16] и доплеровской ОКТ [11] для одновременной визуализации внутренней структуры скаффолда и количественного анализа пространственного распределения микропотоков в его структуре. ОКТ позволяет получать структурные изображения биотканей толщиной до 1.5 мм с высоким пространственным разрешением (2–15 мкм) [17–22]. Кроме того показано, что ОКТ в сочетании с методами оптической иммерсии предоставляет реальную возможность увеличения глубины зондирования и пространственного разрешения [23, 24]. Также продемонстрировано, что доплеровская ОКТ позволяет количественно измерять скорости рассеивающих частиц (с разрешением до 10 мкм/с) и восстанавливать пространственное распределение скоростей в сложных потоках жидкости, включая ламинарные и турбулентные потоки [24–26].

## 2. Основные положения метода ОКТ

Принцип работы ОКТ, заключающийся в использовании свойств низкокогерентной оптической интерферометрии, широко обсуждался ранее и детально описан во многих работах [14–16]. В этой связи мы представим только краткое описание основных положений метода ОКТ и будем акцентировать внимание только на неко-

торых аспектах теоретического описания формирования сигнала ОКТ, которые обычно не рассматриваются или обходятся стороной. В частности мы рассмотрим временное усреднение регистрируемого сигнала и явно опишем вклады, содержащие статистический шум и приводящие к искажению сигнала ОКТ, что в свою очередь существенно ограничивает применение метода в практической диагностике случайно-неоднородных сред.

Сигнал ОКТ детектируется при наложении полей  $E_r(r, t)$  и  $E_s(r, t)$ , приходящих соответственно из объектного и опорного плеч интерферометра Майкельсона [27], когда при условии равенства длин оптических путей в обоих плечах в пределах длины временной когерентности зондирующего излучения наблюдается интерференция. Так, в случае отсутствия случайно-неоднородной среды, когда излучение в объектном плече интерферометра отражается от зеркала, регистрируемый фотодетектором сигнал может быть записан следующим образом [27]:

$$I(z) = \langle I_r \rangle + \langle I_s \rangle + 2\sqrt{\langle I_r \rangle \langle I_s \rangle} \operatorname{Re}\{\gamma(\tau)\}. \quad (1)$$

Здесь  $I_r = \langle E_r^*(t + \tau) E_r(t + \tau) \rangle = \frac{1}{2} I_0$  и  $I_s = \langle E_s^*(t) E_r(t) \rangle$  – не зависящие от разности оптических путей  $\Delta L$  в плечах интерферометра средние по времени регистрации интенсивности оптического излучения, приходящего соответственно из опорного и объектного плеч интерферометра;  $I_0$  – интенсивность падающего излучения;  $\tau = 2z/c$  – время сдвига интерферирующих полей, обусловленное дополнительной разностью хода  $2z$ ;  $z$  – смещение сканирующего зеркала в опорном плече;  $c$  – скорость света в вакууме; угловые скобки означают усреднение по времени наблюдения.

Временная функция когерентности  $\gamma(\tau) = \gamma(2z/c)$  содержит зависимость от несущей частоты и спектральной формы излучения источника. Для источника с гауссовым спектром

$$\gamma(\tau) = \exp\left[-\left(\frac{\pi \Delta \nu \tau}{2\sqrt{\ln 2}}\right)^2\right] \exp(-2i\pi \bar{\nu} \tau), \quad (2)$$

где  $\Delta \nu$  – полная спектральная ширина на полувысоте максимума функции источника;  $\bar{\nu}$  – несущая частота излучения. При помещении в объектное плечо интерферометра образца, представляющего собой случайно-неоднородную среду, конкретный вид интерференционного члена в уравнении (1) зависит от модели рассеивания света в исследуемом образце. Так, в случае простой модели образца при наличии только внутренних границ, способных частично переотражать зондирующее излучение, уравнение (1) принимает следующий вид:

$$I(z) = \langle I_r \rangle + \langle I_s \rangle + 2\sqrt{\langle I_r \rangle \langle I_s \rangle} \operatorname{Re}[R(L_s) \otimes \gamma(\tau_s)], \quad (3)$$

где  $R(L_s)$  – доля излучения, отражённого от внутренней границы, которая находится внутри исследуемой среды на глубине  $L_s$ ;  $\tau_s = \Delta L/c$  – временная задержка излучения, обусловленная разностью оптических путей  $\Delta L = L_s - L_r$  в опорном ( $L_r$ ) и объектном ( $L_s$ ) плечах интерферометра.

Необходимо отметить, что, кроме отражений на внутренних границах среды, каждое отдельно взятое сканирование  $I(z)$  реализуется и на некоторой случайной конфигурации рассеивателей. Следовательно, в отличие от первого слагаемого в (3), интенсивность  $I_s$  и функция  $\gamma(\tau_s)$  являются величинами, критическим образом зависящими не только от местоположения границ раздела среды, но и от конфигурации рассеивателей. Возникающий таким об-

разом дополнительный фазовый набег, определяемый разностью оптических путей, является причиной возникновения спеклов. Для их устранения проводят повторные сканирования (25–1000 раз), что теоретически эквивалентно статистическому усреднению (см., напр., [29]).

Следует также отметить, что ОКТ не позволяет различить неоднородности, масштаб которых меньше длины когерентности зондирующего излучения

$$l_c = \frac{2c \ln 2}{\pi} \frac{1}{\Delta \nu}. \quad (4)$$

Такие неоднородности проявляются в виде статистического шума.

Представим поле в среде в виде

$$E_s(r, t) = \overline{E_s(r, t)} + \delta E_s(r, t), \quad (5)$$

где черта означает статистическое усреднение по мелко-масштабным неоднородностям. Величина  $\delta E_s(r, t)$  представляет собой флуктуационную часть поля, определяющую обусловленные многократным рассеянием спеклы. В нерассеивающей прозрачной среде  $\delta E_s(r, t) = 0$ , и интерференционный вклад в сигнале ОКТ определяется средним полем  $\overline{E_s(r, t)}$ .

Выделяя статистические средние, представим интенсивность в объектном плече как

$$I_s = I_s^0 + 2\operatorname{Re}\langle \overline{E_s(t)} \delta E_s^*(t) \rangle + \langle \delta E_s(t) \delta E_s^*(t) \rangle. \quad (6)$$

В случае однослойной среды средняя интенсивность света

$$I_s^0 = \frac{1}{2} R_F^2 I_0 \exp\left(-\frac{2d}{l}\right), \quad (7)$$

где  $R_F$  – коэффициент отражения Френеля от дальней границы среды;  $d$  – толщина слоя;  $l$  – средняя длина свободного пробега фотона в среде, или длина экстинкции. Величина  $I_s^0$  постоянна и мала из-за сильного затухания вследствие прохождения излучением слоя среды дважды – до границы и обратно. Линейный по флуктуациям поля член  $2\operatorname{Re}\langle \overline{E_s(t)} \delta E_s^*(t) \rangle$  практически не наблюдается в силу случайности фазовых сдвигов. Квадратичная по флуктуациям форма  $\langle \delta E_s(t) \delta E_s^*(t) \rangle$  определяет основной вклад в спеклы. Ее статистическое среднее, т. е. среднее по мелко-масштабным неоднородностям,

$$D = \overline{\langle \delta E_s(t) \delta E_s^*(t) \rangle}, \quad (8)$$

представляет собой дисперсию спеклов [30], а ее средне-квадратичное отклонение  $\sigma = \sqrt{D}$  – среднюю величину спеклов. Интерференционный член

$$\begin{aligned} & 2\operatorname{Re}\langle E_r^*(t + \tau) E_s(t) \rangle \\ & = 2\operatorname{Re}\langle E_r^*(t + \tau) \overline{E_s(t)} + E_r^*(t + \tau) \delta E_s(t) \rangle. \end{aligned} \quad (9)$$

Оптические свойства реальных биологических сред существенно отличаются от свойств идеализированных моделей, используемых при теоретическом анализе [31]. Несмотря на это принципиальные оценки пределов применимости для среды, рассматриваемой в данной работе, остаются справедливыми. Амплитуда детектируемого ОКТ-сигнала оказывается пропорциональной скачкообразному изменению разности показателя преломления на границе раздела слоев или структурных элементов среды,

находящихся на глубине, которая соответствует длине оптического пути в опорном плече. Таким образом реализуется зондирование среды по глубине с определением местоположения скачка показателя преломления.

Следует отметить, что скачком показателя преломления могут характеризоваться различные объекты и неоднородности среды, включая плоские границы раздела её слоев, макро- и микронеоднородности, а также совокупности рассеивающих свет частиц, размеры которых существенно меньше ширины зондирующего пучка. При этом скачки показателя преломления будут проявляться в регистрируемом сигнале ОКТ (так называемый А-скан) поразному – в зависимости от типа неоднородности. Изображение границы раздела слоёв или контуры макронеоднородности можно получить при условии, что границы раздела перпендикулярны направлению зондирования. Кроме того, существенное влияние на формирование сигнала ОКТ и ограничение зондирования по глубине оказывает многократное рассеяние [32].

Детектирование скорости рассеивающих частиц, осуществляемое по схеме ОКТ, базируется на измерении сдвига центральной частоты доплеровского сигнала, обусловленного направленным движением локализованных внутри скаффолда частиц. Скорость движущихся частиц в ламинарном потоке в прямых каналах в приближении однократного рассеяния света [27]

$$|V_D|_z = \frac{f_D \lambda_0}{2n \cos \alpha}, \quad (10)$$

где  $f_D$  – центральная частота доплеровского сигнала;  $\lambda_0$  – длина волны падающего излучения;  $\alpha$  – угол между вектором скорости в потоке и направлением распространения зондирующего излучения. Однако в случае скаффолдов форма сечения каналов является нерегулярной и направление вектора скорости потока меняется. Кроме того, из-за многократного рассеяния света на частицах интралипида волновой вектор зондирующего излучения также становится разнонаправленным. Вследствие этого угол  $\alpha$  в вышеупомянутой формуле становится плохо определённым, в результате чего и спектр доплеровских сдвигов частоты имеет нерегулярную форму.

В этом случае доплеровский сдвиг оценивается путем сравнения последовательно измеренных А-сканов и представляется в виде [33]

$$f_D = \frac{1}{2\pi T} \tan^{-1} \left\{ \frac{\Im \left[ N^{-1} \sum_{j=1}^N \tilde{S}_j(z, T) \tilde{S}_{j+1}^*(z, T) \right]}{\Re \left[ N^{-1} \sum_{j=1}^N \tilde{S}_j(z, T) \tilde{S}_{j+1}^*(z, T) \right]} \right\}, \quad (11)$$

где  $\Im$  и  $\Re$  – мнимая и действительная части произведения комплексно-сопряжённых функций  $\tilde{S}_j(z, T)$  и  $\tilde{S}_{j+1}^*(z, T)$  соответственно, отвечающих последовательно измеренным А-сканам; звёздочкой обозначен комплексно-сопряжённый оператор;  $T$  – интервал времени между двумя последовательными  $j$  и  $j+1$  А-сканам;  $N$  – число А-сканов, используемых для усреднения.

### 3. Материалы и методы

Для морфологического исследования внутренней структуры скаффолда была использована установка ОКТ на основе волоконно-оптического интерферометра Майкельсона (рис. 1). Низкокогерентное оптическое излучение су-

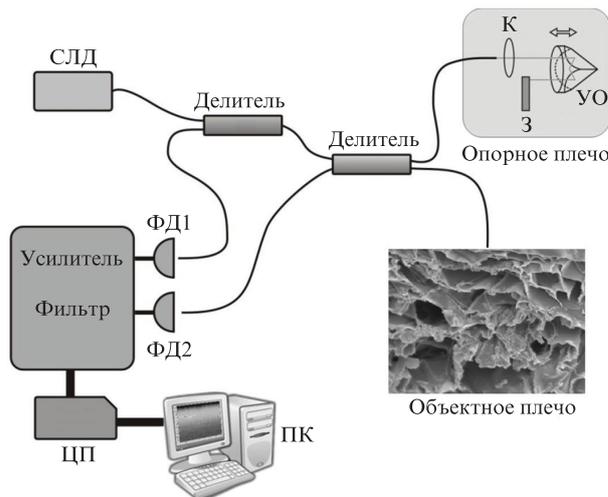


Рис. 1. Традиционная схема волоконно-оптической ОКТ:

СЛД – суперлюминесцентный диод; ФД1 и ФД2 – фотодетекторы; УО – уголковый отражатель; К – коллиматор; З – неподвижное зеркало; ЦП – цифровой преобразователь, устройство сбора данных; ПК – персональный компьютер.

перлюминесцентного лазерного диода СЛД с центральной длиной волны  $\lambda_0 = 1298$  нм,  $\Delta\lambda = 52$  нм и мощностью на выходе 0.5 мВт (Superlum, Россия) делится на две равные составляющие, одна из которых попадает в объектное плечо интерферометра, другая – в опорное. Сопряженное диафрагмирование посредством оптического волокна источника излучения СЛД и поля зрения фотодетектора ФД1 в сочетании с малой длиной когерентности зондирующего излучения (20–30 мкм) позволяет локализовать область измерений в малом объеме (8–50 мкм<sup>3</sup>). Кроме того, данная оптическая система позволяет осуществлять фактически мгновенное сканирование исследуемой среды по глубине, которое проводится посредством движения уголкового отражателя УО в опорном плече интерферометра.

В результате, как уже было отмечено, амплитуда детектируемого фотоприемником сигнала меняется пропорционально скачкам коэффициента преломления структурных элементов исследуемого образца, позволяя восстановить пространственное распределение границ неоднородностей по глубине. Фотодетектор ФД2 регистрирует интерференционный сигнал, формируемый излучением из опорного и объектного плеч интерферометра. Таким образом, формируется 130000 цифровых отсчетов, или один отсчет за 1 мкс. Однако в работе использовались только 40000 отсчетов, что соответствует участку скаффолда шириной  $\sim 1.5$  мм. При формировании изображения внутренней структуры скаффолда с помощью ОКТ производилось усреднение по 20 А-сканам для каждой из 80 точек на поверхности скаффолда, общее время получения одного изображения составило  $\sim 64$  с.

Используемая доплеровская модификация ОКТ, реализованная и детально представленная в [24, 25], позволяет детектировать скорость потока движущихся в образце рассеивающих частиц в пределах  $\pm 65$  мм/с. Измерения скорости микропотоков осуществляются на той же экспериментальной установке ОКТ (рис. 1) посредством применения быстрого преобразования Фурье [25].

Исследуемые скаффолды были изготовлены из полисахаридного полимера хитозана [19]. Двухпроцентный раствор данного вещества, полученный растворением хи-

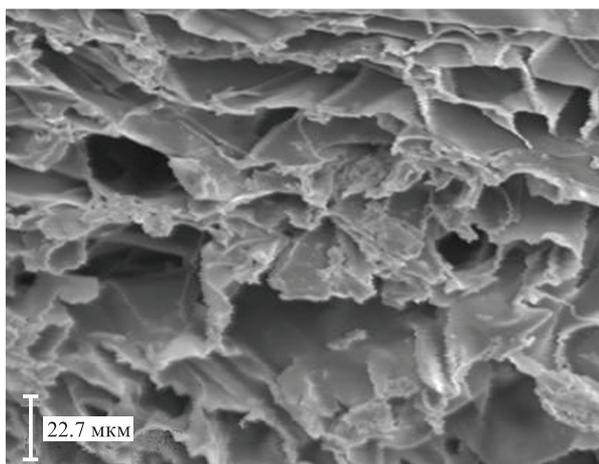


Рис.2. Микрофотография внутренней структуры скаффолда, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа (ISI ABT-55, Великобритания).

тозановых частиц в однопроцентной безводной уксусной кислоте, был залит в шаблоны диаметром 1.5 мм цилиндрической формы и подвергнут заморозке в течение нескольких часов с последующей сублимацией. Синтезированные таким образом скаффолды (рис.2) после градиентной регидратации этанолом (100%, 70% и 50%) были помещены в физиологический раствор.

В качестве модели клеток и питательной жидкости, поставляемой клеточным структурам внутри скаффолда, мы использовали однопроцентный водный раствор интралипида (10%, Sigma-Aldrich, Великобритания), представляющий собой водную эмульсию фосфолипидных мицелл, диаметр которых распределен по нормальному закону с максимумом на 300 мкм. Выбор этого раствора в качестве модельной жидкости обусловлен тем, что его оптические свойства хорошо согласуются с оптическими свойствами клеток биотканей [34]. Доставка интралипида осуществлялась шприцевым насосом (Harward, mod. 975, Великобритания), создающим на входе в скаффолд устойчивый ламинарный поток (максимальная скорость 16 мм/с).

#### 4. Обсуждение результатов

Полученное ОКТ-изображение внутренней структуры скаффолда представлено на рис.3. Согласно результатам электронной микроскопии (см. рис.2) средний размер неоднородности скаффолда оказывается сравнимым с дли-

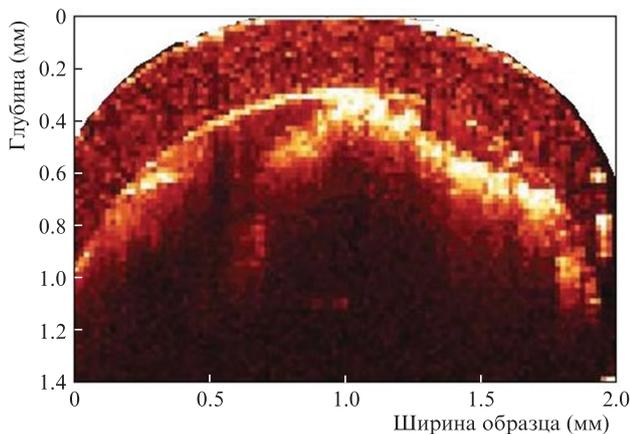


Рис.3. ОКТ-изображение внутренней структуры скаффолда.

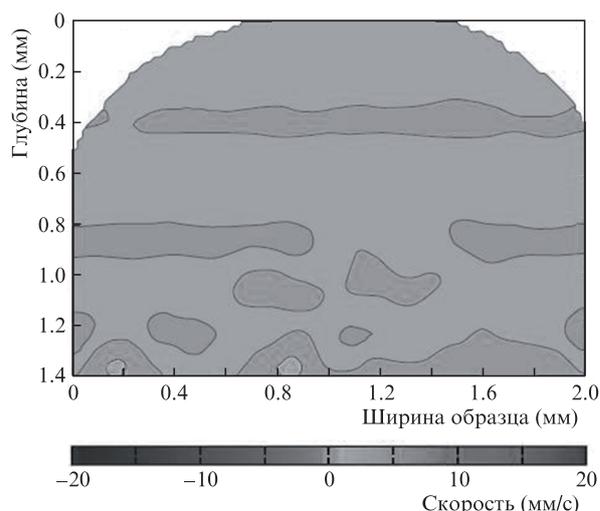


Рис.4. Пространственное распределение скорости микропотоков интралипида в скаффолде, получаемое с помощью доплеровской ОКТ.

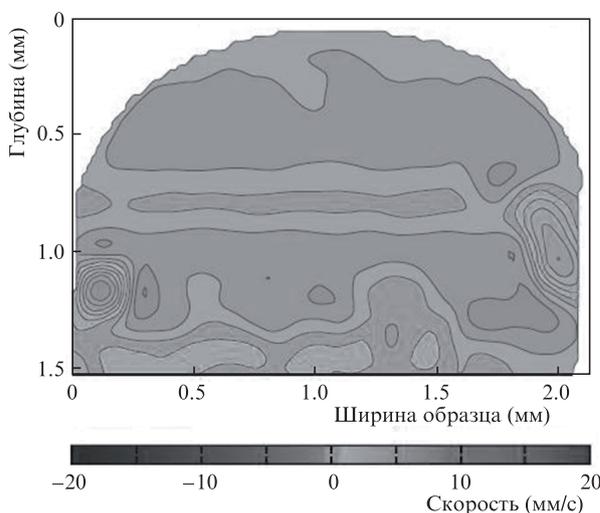


Рис.5. Пространственное поперечное распределение скорости микропотоков профильтрованного интралипида в скаффолде.

ной когерентности зондирующего излучения, т.е. 20–30 мкм. По этой причине, а также в связи с выравниванием показателей преломления структурных элементов скаффолда и заполнившего его водного раствора интралипида пористая структура данного образца, хорошо видная на микрофотографии (рис.2), в случае ОКТ выявляется, в основном, только в приповерхностных слоях. С увеличением глубины пористость структуры скаффолда становится крайне слабо различимой или не различается вовсе. Пространственное поперечное распределение микропотоков жидкости в скаффолде (рис.4), получаемое методом доплеровской ОКТ, показало, что течение жидкости существенно затруднено или полностью отсутствует. Последнее, по-видимому, обусловлено тем, что размер липидных частиц, присутствующих в растворе интралипида, значительно превышает диаметр пор скаффолда (рис.2), что приводит к блокированию пор и частичной или полной остановке потоков жидкости. В этой связи раствор интралипида был дважды профильтрован посредством тисненой фильтровальной бумаги (плотность 78 г/м<sup>2</sup>, толщина 0.17 мм, размер пор 15 мкм), а эксперимент повторили еще раз с полученным новым раствором.

Результаты, представленные на рис.5, показывают, что после фильтрации интралипида пространственное поперечное распределение скоростей возникающих микропотоков оказывается сильно неравномерным, с высокими (до  $\pm 5$  мм/с) флуктуациями скоростей. Сопоставление структурного ОКТ-изображения скаффолда (рис.3) и пространственного распределения скоростей микропотоков, полученного доплеровской ОКТ (рис.5), позволяет, как показано в [35], контролировать создаваемое сдвиговое напряжение в заданном участке скаффолда по глубине и оптимизировать таким образом подачу питательной жидкости.

## 5. Заключение

Рассмотрены временное усреднение регистрируемого сигнала и указаны принципы, приводящие к искажению сигнала ОКТ. На базе модельного эксперимента показана практическая возможность использования ОКТ для решения задач тканевой инженерии и клеточной трансплантологии. Исследование внутренней структуры скаффолдов реализовано на основе традиционной схемы волоконно-оптической ОКТ; одновременно методом доплеровской ОКТ в нем определялось пространственное распределение скорости микропотоков интралипида. Установлено, что совместное использование ОКТ и ее доплеровской модификации действительно позволяет выявить участки субстрата с оптимальным воздействием сдвигового напряжения, являющегося механическим фактором роста клеток. Предполагается, что данный подход в комплексе с компьютерным моделированием позволит существенно улучшить качество изготовления скаффолдов и оптимизировать доставку питательных веществ, а также направленный рост клеток.

Работа выполнена при частичной поддержке проекта BBSRC № BBS/B/04242, Великобритания. Авторы выражают глубокую благодарность Dr. Marco Bonesi (Medical University of Vienna, Австрия) за полезные советы и помощь в планировании экспериментов.

1. Minuth W.W., Strehl R., Schumacher K. *Tissue Engineering: From Cell Biology to Artificial Organs* (Berlin: Wiley-VCH, 2006).
2. Langer R., Vacanti J.P. *Science*, **260**, 920 (1993).
3. Temenoff J.S., Lu L., Mikos A.G. *Bone Tissue Engineering Using Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds* (Toronto: Em Squared Inc., 2000).
4. Mikos A.G., Temenoff J.S. *Electron. J. Biotech.*, **3**, 114 (2000).
5. Lin M.-C., Almus-Jacobs F., Chen H.-H., Parry G.C.N., Mackman N., Shyy J. Y.-J., Chien S.J. *Clin. Invest.*, **99**, 737 (1997).
6. Chung C.A., Chen C.W., Chen C.P., Tseng C.S. *Biotechnol. Bioeng.*, **97**, 1603 (2007).
7. Cioffi M., Boschetti F., Raimondi M.T., Dubini G. *Biotechnol. Bioeng.*, **93**, 500 (2006).
8. Stephens J.S., Cooper J.A., Phelan F.R., Jr., Dunkers J.P. *Biotechnol. Bioeng.*, **97**, 952 (2007).
9. Pawley J.B. *Handbook of Biological Confocal Microscopy* (Berlin: Springer, 2006).
10. Ren F., Smith I.O., Baumann M.J., Case E.D. *Int. J. Appl. Ceram. Tech.*, **2**, 200 (2005).
11. Тучин В.В. *Оптическая биомедицинская диагностика* (М.: Физматлит, 2007).
12. Меглинский И.В., Башкатов А.Н., Генина Э.А., Чурмаков Д.Ю., Тучин В.В. *Квантовая электроника*, **32**, 875 (2002).
13. Huang D., Swanson E. A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., Hee M.R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. *Science*, **254**, 1178 (1991).
14. Schmitt J.M. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **5**, 1205 (1999).
15. Fercher A.F., Drexler W., Hitzenberger C.K., Lasser T. *Rep. Progr. Phys.*, **66**, 239 (2003).
16. Гладкова Н.Д., Сергеев А.М. *Руководство по оптической когерентной томографии* (М.: Физматлит, 2007).
17. Куранов Р.В., Сапожникова В.В., Шахова Н.М., Геликонов В.М., Загайнова Е.В., Петрова С.А. *Квантовая электроника*, **32**, 993 (2002).
18. Kirillin M.Yu., Priezzhev A.V., Tuchin V.V., Wang R.K., Myllyla R. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2582 (2005).
19. Bagnaninchi P.O., Yang Y., El Haj A., Hinds M.T., Wang R.K. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6439**, 6430H (2007).
20. Геликонов В.М., Геликонов Г.В. *Квантовая электроника*, **38**, 634 (2008).
21. Зимняков Д.А., Тучин В.В. *Квантовая электроника*, **32**, 10 (2002).
22. Meglinski I.V., Buranachai C., Terry L.A. *Laser Phys. Lett.*, **7**, 307 (2010).
23. Proskurin S.G., Meglinski I.V. *Laser Phys. Lett.*, **4**, 824 (2007).
24. Bonesi M., Proskurin S.G., Meglinski I.V. *Laser Phys.*, **20**, 891 (2010).
25. Bonesi M., Churmakov D., Meglinski I. *Measur. Sci. Technol.*, **18**, 3279 (2007).
26. Bonesi M., Churmakov D.Y., Ritchie L.J., Meglinski I.V. *Laser Phys. Lett.*, **4**, 304 (2007).
27. Bouma V.E., Tearney G.J. *Handbook of Optical Coherence Tomography* (New York: Marcel Dekker, 2002).
28. Tomlins P.H., Wang R.K. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2519 (2005).
29. Karamata B., Laubscher M., Leutenegger M., Bourquin S., Lasser T., Lambelet P. *J. Opt. Soc. Am. A*, **22**, 1369 (2005).
30. Кузьмин В.Л., Меглинский И.В. *ЖЭТФ*, **132**, 323 (2007).
31. Меглинский И.В. *Квантовая электроника*, **31**, 1101 (2001).
32. Кириллин М.Ю., Меглинский И.В., Приезжев А.В. *Квантовая электроника*, **36**, 247 (2006).
33. Zhang J., Chen Z. *Opt. Express*, **13**, 7449 (2005).
34. Flock S.T., Jacques S.L., Wilson B.C., Star W.M., van Gemert M.J.C. *Laser Surg. Med.*, **12**, 510 (1992).
35. Van Leeuwen T.G., Kulkarni M.D., Yazdanfar S., Rollins A.M., Izatt J.A. *Opt. Lett.*, **24**, 1584 (1999).