

Мониторинг проницаемости для различных аналитов в нормальных и пораженных раком тканях мочевого пузыря человека *in vitro* с помощью оптической когерентной томографии*

Бингсонг Ли, Хияян Денг, Хуаджан Вей, Гуонг Ву, Жуи Гуо, Хонцин Янг, Янгхон Хи, Шусен Кси

*Сообщается о предварительных результатах количественного определения диффузии глюкозы и диметилсульфоксида (ДМСО) в нормальных и пораженных раком тканях мочевого пузыря человека *in vitro* с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Коэффициент проницаемости (КП) 30%-ного водного раствора глюкозы составлял $(7.92 \pm 0.81) \times 10^{-6}$ см/с в нормальных тканях мочевого пузыря и $(1.19 \pm 0.13) \times 10^{-5}$ см/с в тканях, пораженных раком, а КП 50%-ного раствора ДМСО для тех же случаев был равен $(8.99 \pm 0.93) \times 10^{-6}$ и $(1.43 \pm 0.17) \times 10^{-5}$ см/с соответственно. Полученные результаты показывают статистически значимое различие проницаемостей нормальной и пораженной раком тканей и свидетельствуют о том, что КП 50%-ного раствора ДМСО почти в 1.13 раза выше, чем КП 30%-ного раствора глюкозы в нормальных тканях мочевого пузыря и в 1.21 раза выше в тканях, пораженных раком. Таким образом, количественные измерения при использовании КП, полученных с помощью оптической когерентной томографии, могут стать мощным методом обнаружения рака мочевого пузыря.*

Ключевые слова: гиперосмотические агенты, глюкоза, диметилсульфоксид, проницаемость, нормальные и пораженные раком ткани мочевого пузыря человека.

1. Введение

В настоящее время карцинома мочевого пузыря занимает среди наиболее распространенных типов рака пятое место в США и шестое место в развитых странах [1, 2]. В большинстве случаев рак мочевого пузыря является немышечно-инвазивным раком, и по имеющимся данным частота рецидивов с точки зрения канцер-специфической выживаемости составляет 75% [3, 4]. Высокая частота рецидивов приводит к необходимости тщательного пожизненного врачебного наблюдения с последующим клиническим и цитологическим обследованием, а также повторного лечения. Все это делает лечение рака мочевого пузыря одним из наиболее дорогостоящих видов лечения раков [5]. Последние достижения в области разработки средств формирования изображений могут упростить обнаружение и определение характеристик рака мочевого пузыря, а также повысить качество трансуретральной резекции. Liu и др. [6] оценили главным образом три метода формирования изображений, используемых в клинической практике, – флуоресцентную цистоскопию, узкоспектральную эндоскопию и оптическую когерентную то-

мографию (ОКТ). Каждая из обсуждавшихся технологий имеет как преимущества, так и недостатки.

Повышение диагностической достоверности и точности резекции зависит от качества визуализации и результатов биопсии, которые позволяют клиницисту оценить местоположение и размер опухоли. Мотивацией создания новых технологий формирования изображений является улучшение визуализации опухолей [7]. Флуоресцентная цистоскопия (ФЦ) была создана как стандартный метод раннего обнаружения рака мочевого пузыря [8]. Она особенно полезна при усовершенствовании обнаружения плоских поражений, таких как внутриэпителиальный рак (ВЭР) [9]. Однако этот метод дает относительно большое число ложноположительных результатов, что обусловлено реактивными изменениями и воспалениями [10]. При узкоспектральной эндоскопии (УСЭ) с целью увеличения контраста слизистой оболочки и мелких сосудистых структур используется узкополосное излучение с центральными длинами волн в голубой и зеленой областях спектра с высоким разрешением без внутрипузырных инстилляций [11]. Geavlete и др. [12] усовершенствовали метод узкоспектральной цистоскопии, продемонстрировав существенный прогресс в отношении точности визуализации и обнаружения опухоли. Negt и др. [13] показали, что при использовании УСЭ число рецидивов меньше, а интервалы между ними больше. В отделе клинических исследований Эндоурологического общества недавно начато международное рандомизированное исследование с целью оценки возможностей УСЭ [6]. В итоге оказалось, что УСЭ дает лучшее обнаружение рака мочевого пузыря. Кроме того, необходимо дальнейшее исследование для определения долгосрочности влияния двух технологий на рецидивы, прогрессирование и выживаемость при раке мочевого пузыря.

Rap и др. [14] продемонстрировали полезность ОКТ при формировании изображений высокого разрешения с целью определения микроморфологии высокорассеива-

* Перевод с англ. Е.А.Витовтовой.

B.Lei, X.Deng, H.Wei, Z.Guo. MOE Key Laboratory of Laser Life Science & Institute of Laser Life Science, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou 510631, Guangdong Province, China; e-mail: weihj@sncu.edu.cn

G.Wu. Department of Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

H.Yang, S.Xie. Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine of Ministry of Education of China, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, Fujian, China

Y.He. Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, Guangdong, China

Поступила в редакцию 9 января 2014 г., после доработки – 24 марта 2014 г.

ющих тканей, таких как ткани мочевого пузыря, и клиническую значимость ОКТ при диагностировании изменений или роста опухолей в этих тканях. Способ формирования ОКТ-изображений является неинвазивным оптическим методом, разработанным для исследования *in vivo* с высоким разрешением изображений микроструктур поперечного среза биологических тканей или гистологического среза [15–21]. Толщина слоя и коэффициент затухания ОКТ-сигнала для биологических тканей могут быть получены в реальном масштабе времени [22–29]. Метод оптического просветления может обеспечить более глубокое проникновение излучения в ткани при использовании оптически просветляющих агентов для уменьшения рассеяния излучения слоями ткани и кровью, что повышает качество изображения и точность спектроскопической информации из глубины ткани [30, 31].

В настоящей работе мы исследовали проникаемость для глюкозы и диметилсульфоксида (ДМСО) нормальных и пораженных раком тканей мочевого пузыря *in vitro* с помощью ОКТ. В эксперименте процесс диффузии агентов в таких тканях контролировался с помощью системы спектральной ОКТ (СОКТ). Данное исследование может способствовать повышению возможностей ОКТ, используемой при обнаружении рака, и помочь больным с пораженными раком тканями мочевого пузыря, обеспечив быстроту диагностику.

2. Материалы и методы

2.1. Материалы

Добровольцы, принимавшие участие в исследовательской программе, проводимой в Первой аффилированной клинике Университета им. Сунь Ятсена (Китай), дали подписку о согласии на процедуру, одобренную местным комитетом по этике. Свежеполученные операционные препараты тканей мочевого пузыря с толщиной, изменяющейся от 1.0 до 2.0 мм, были взяты у пяти мужчин и четырех женщин в возрасте от 40 лет (средний возраст 48 лет). Все ткани мочевого пузыря, пораженные раком, сохранялись в холодильнике при -70°C до измерения *in vitro*. Во время эксперимента образцы тканей мочевого пузыря были разделены на две основные группы: нормальные ткани мочевого пузыря и ткани, пораженные раком; образцы с поперечными размерами примерно 1.0×1.0 см были подготовлены в замороженном состоянии для измерения. Непосредственно перед экспериментами образцы размораживались в физиологическом растворе при комнатной температуре в течение 30 мин. Непрерывное формирование ОКТ-изображений осуществлялось в течение примерно 2 ч, при этом во время эксперимента поддерживалась комнатная температура (20°C), причем в течение первых 5–10 мин регистрация изображений проводилась в отсутствие гиперосмотических агентов. Агентами, исследованными в этом эксперименте, были 30%-ный (по весу) раствор глюкозы и 50%-ный (по объему) раствор ДМСО. Непрерывная локальная аппликация гиперосмотических агентов и формирование функциональных двумерных ОКТ-изображений осуществлялись с поверхностных тканей. Ни один из образцов не использовался более одного раза.

2.2. ОКТ-система

Измерения выполнялись с помощью СОКТ (рис. 1 и 2). В качестве источника излучения использовался низкоко-

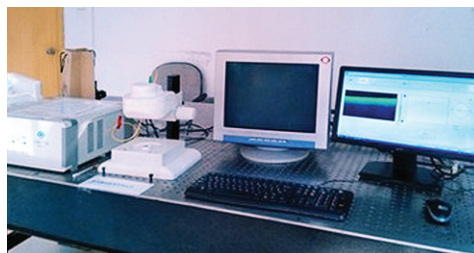


Рис.1. Экспериментальная установка.

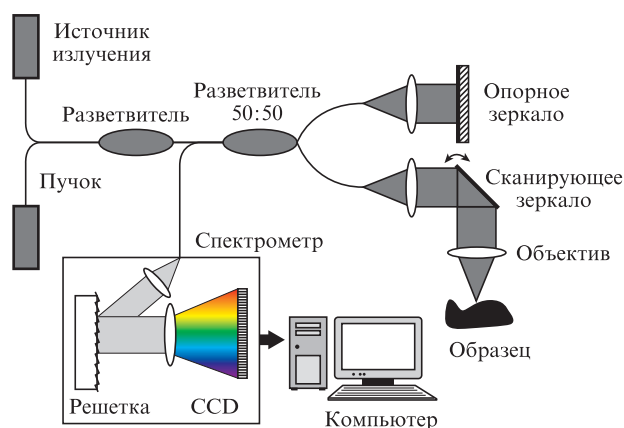


Рис.2. Схема ОКТ-системы.

герентный широкополосный суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 830 нм, шириной полосы 40 нм и выходной мощностью 5 мВт. Измеренное отношение сигнал/шум для этой системы составляло 120 дБ. Осевое разрешение было равно 12 мкм, а поперечное – 15 мкм, что определялось размером фокального пятна зондирующего пучка. Время сбора данных от одного ОКТ-изображения составляло примерно 180 мс, что соответствует частоте А-сканирования 2000 Гц, а частота кадров была равна 20 кадров/с. Для управления ОКТ-системой использовался компьютер с программами сбора данных, записанными в Labview 7.2-D. Каждую минуту путем сканирования падающего пучка по поверхности образца в поперечном направлении и сканирования по глубине тканей (А-скан) с помощью интерферометра выбиралось одно двумерное ОКТ-изображение. Соседние по глубине профили могут быть отображены на шкале уровней серого в реальном масштабе времени, давая изображение, согласующееся с данными гистопатологии, с разрешениями до 10 мкм на глубинах 2–3 мм. В целом более 200 двумерных ОКТ-изображений, полученных в каждом эксперименте, сохраняется в персональном компьютере для последующей обработки.

2.3. Методы

Двумерные ОКТ-изображения тканей мочевого пузыря (как нормальных, так и пораженных раком) были получены в каждом испытании и сохранены в компьютере для дальнейшей обработки. Коэффициент проникаемости (КП) гиперосмотического агента *ex vivo* рассчитывался путем анализа изменений в течение процесса диффузии гиперосмотического агента наклона кривой интенсивности ОКТ-сигнала из определенной области в глубине ткани. Этот метод был подробно описан в ранее опубликованных работах [32–36].

В настоящей работе тот же метод применяется для мониторинга и вычисления различий в коэффициентах проницаемости глюкозы или диффузии ДМСО в нормальных и пораженных раком тканях мочевого пузыря. Двумерные ОКТ-изображения усреднялись в поперечном (вдоль оси x) направлении (что является достаточным для подавления помех в виде спеклов) в единую кривую для получения одномерного ОКТ-сигнала, представляющего собой одномерное распределение интенсивности излучения по глубине. В профиле интенсивности этого сигнала была выбрана область, где сигнал был относительно линеен и претерпевал минимальные изменения. Затем с целью дальнейшего анализа при нормализованных рассчитанных наклонах кривой ОКТ-сигнала был рассчитан наклон кривой для выбранного профиля интенсивности [37], представленный графически как функция времени. Коэффициент проницаемости 30%-ного (по весу) раствора глюкозы, 50%-ного (по объему) раствора ДМСО в нормальной и пораженной раком тканях мочевого пузыря был рассчитан с помощью следующего уравнения: $P = z_{\text{рег}}/t_{\text{рег}}$, где $z_{\text{рег}}$ – толщина выбранного среза, а $t_{\text{рег}}$ – время, за которое глюкоза или ДМСО диффундирует через этот срез [38, 39]. Время проникновения отсчитывалось от момента, когда наклон кривой ОКТ-сигнала начал уменьшаться, до момента начала обратного процесса.

Все данные для всех образцов были представлены как «среднее \pm стандартное отклонение» и проанализированы по парному критерию. Все статистические анализы выполнялись с помощью статистического программного обеспечения SPSS 10.0 для Windows.

3. Результаты и их обсуждение

На рис.3,а представлена типичная зависимость от времени наклона кривой ОКТ-сигнала в экспериментах по диффузии 30%-ного (по весу) раствора глюкозы в нормальных тканях мочевого пузыря. Наклон рассчитывался для области размером 80 мкм на глубине примерно 210 мкм от поверхности ткани. Сначала ОКТ-сигнал от нормальной ткани мочевого пузыря регистрировался в течение ~ 8 мин, чтобы зафиксировать линию отсчета. Затем 30%-ный раствор глюкозы (0.1 мл) локально подавался в область ОКТ-сканирования, где формирование изображений продолжалось еще 102 мин. Диффузия раствора глюкозы внутри тканей мочевого пузыря динамически изменяла коэффициент рассеяния, что было обнаружено с помощью ОКТ. Наклон кривой ОКТ-сигнала уменьшался вследствие уменьшения рассеяния внутри ткани, вызванного локальным повышением концентрации глюкозы. На рис.3 раствор глюкозы достиг исследуемой области примерно через 12 мин после аппликации, и потребовалось еще 89 мин, чтобы он полностью диффундировал по всей области. В этот момент возник обратный процесс в наклоне кривой ОКТ-сигнала. Предполагается, что этот обратный процесс является результатом диффузии вследствие различий в градиентах концентрации с обеих сторон ткани, приводящих к вынужденному движению жидкости (главным образом воды) из областей с более высокой концентрацией в области с более низкой концентрацией, и вода вынуждена повторно входить в ткань после диффузии из нее [40–43].

На рис.3,б представлена типичная зависимость от времени наклона кривой ОКТ-сигнала для ткани мочевого пузыря, пораженной раком, после аппликации 30%-ного

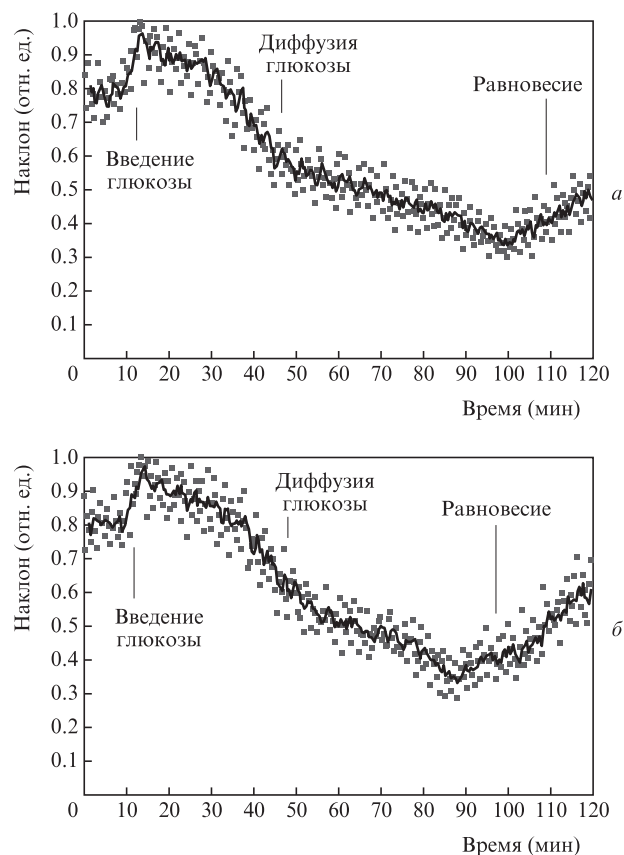


Рис.3. Наклон кривой ОКТ-сигнала как функция времени, зарегистрированный для нормальной (а) и пораженной раком (б) тканей мочевого пузыря во время эксперимента по диффузии 30%-ного раствора глюкозы; точки – эксперимент.

раствора глюкозы. Тенденция изменения наклона кривой ОКТ-сигнала в этом случае сходна с тенденцией для нормальной ткани мочевого пузыря во время экспериментов по диффузии 30%-ного раствора глюкозы; исследуемые участки – те же, но в последнем случае потребовалось ~ 14 мин, чтобы 30%-ный раствор глюкозы достиг этой области, а затем только ~ 67 мин, чтобы процесс диффузии полностью завершился.

При тех же условиях и процедуре были получены зависимости наклона кривой ОКТ-сигнала для 50%-ного (по объему) раствора ДМСО при его диффузии в нормальной и пораженной раком тканях мочевого пузыря, представленные на рис.4.

Как видно из рис.3, для каждого анализа тенденция динамического изменения наклона кривой ОКТ-сигнала в случае пораженных раком тканей мочевого пузыря сходна с тенденцией для нормальных тканей. Однако КП каждого анализа для этих групп тканей существенно различаются. Эта информация могла бы значительно повысить специфичность и точность классификации тканей и способствовать использованию ОКТ в формировании клинических изображений.

Средний по десяти независимым экспериментам КП 30%-ного раствора глюкозы в нормальных тканях мочевого пузыря составляет $(7.92 \pm 0.81) \times 10^{-6}$ см/с и $(1.19 \pm 0.13) \times 10^{-5}$ см/с для группы тканей, пораженных раком. Рассчитанный КП 50%-ного раствора ДМСО равен $(8.99 \pm 0.93) \times 10^{-6}$ см/с в нормальных тканях и $(1.43 \pm 0.17) \times 10^{-5}$ см/с в тканях, пораженных раком. Результаты с их соответствующими стандартными отклонениями показаны на рис.5.

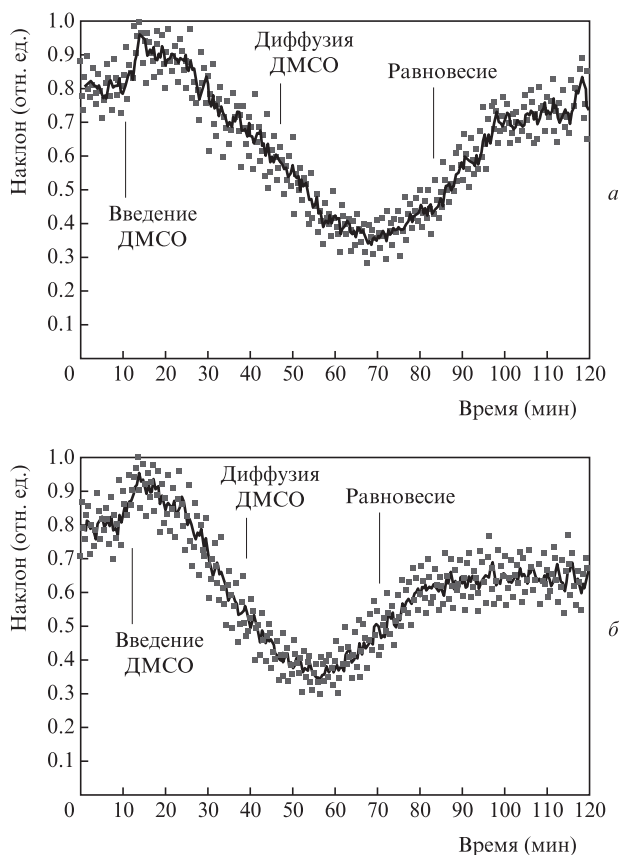


Рис.4. Наклон кривой ОКТ-сигнала как функция времени, зарегистрированный для нормальной (а) и пораженной раком (б) тканей мочевого пузыря во время эксперимента по диффузии 50%-ного раствора ДМСО; точки – эксперимент.

Одним из наиболее существенных полученных результатов является то, что проницаемость для пораженной раком ткани мочевого пузыря значительно выше, чем для нормальной ткани. Например, КП 30%-ного раствора глюкозы возрастает примерно на 50.3% в случае пораженной раком ткани по сравнению с КП для нормальной ткани мочевого пузыря, а КП 50%-ного раствора ДМСО – соответственно примерно на 59%. Этот результат хорошо согласуется с результатами ряда проведенных ранее исследований, которые были сосредоточены на свойстве проницаемости для гиперосмотических агентов в нормальных и пораженных раком тканях [35,40,41,44]. В то же время результаты нашего исследования свидетельствуют

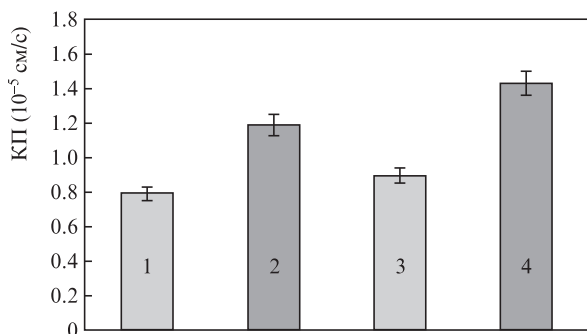


Рис.5. Средние КП 30%-ного раствора глюкозы (1, 2) и 50%-ного раствора ДМСО (3, 4) в нормальных (1, 3) и пораженных раком (2, 4) тканях мочевого пузыря.

о том, что 50%-ный раствор ДМСО имеет более высокий КП, чем 30%-ный раствор глюкозы, независимо от того, нормальны ткани мочевого пузыря или поражены раком. Коэффициент проницаемости 50%-ного раствора ДМСО почти в 1,13 раза выше, чем КП 30%-ного раствора глюкозы в нормальных тканях и в 1,21 раза выше в тканях, пораженных раком.

В последнее время во многих работах анализировалась связь между составом тканей, их микроструктурой и макрофизиологией, показывающая, что физиологическое поведение мочевого пузыря отражает как механические свойства ткани, так и ее сложную структурную организацию [4, 21]. В частности, полученные нами различия в величинах КП могут быть связаны со структурой, составом тканей мочевого пузыря, структурными свойствами молекул глюкозы и ДМСО.

Zhu и др. [45] сделали вывод, что глюкоза является одним из наиболее распространенных анализов, используемых в качестве оптически просветляющего агента. Она служила для исследования проницаемости биологических тканей. По сравнению с другими оптически просветляющими агентами глюкоза имеет много преимуществ, поскольку ее молекулы являются физиологически важными и она как инертное химическое соединение обладает превосходной биосовместимостью. Глюкоза проникает в большинство клеток путем «облегченной диффузии» (через клеточную мембрану с помощью белка-переносчика). Тем не менее диффузия глюкозы в тканях мочевого пузыря никогда не изучалась. В предыдущих исследованиях сообщалось о средних КП 30%-ного раствора глюкозы в нормальных и пораженных раком тканях легких и толстой кишки человека *in vitro* [46,47]. Сравнение результатов настоящего и предыдущих исследований показывает значительное увеличение КП 30%-ного раствора глюкозы в нормальном и пораженном раком мочевом пузыре по сравнению с КП 30%-ного раствора глюкозы в тканях легких и толстой кишки соответственно, т. е. эффекты оптического просветления 30%-ного раствора глюкозы *in vitro* в нормальном и пораженном раком мочевом пузыре человека существенно отличны от подобных эффектов в других тканях человека.

ДМСО является биполярным апротонным растворителем. Он имеет тенденцию скорее принимать, чем отдавать протоны. Показатель преломления безводного ДМСО составляет ~ 1.48 . McClure и др. [48] показали, что ДМСО является единственным агентом, который обладает значительным потенциалом оптического просветления (согласно нашим последним данным по локальной аппликации, уменьшает рассеяние оптического излучения в три раза). ДМСО одобрен в США только для лечения интерстициального цистита – вида воспаления мочевого пузыря [49]. Хотя в настоящее время ДМСО является химическим агентом, которого нужно избегать из-за его предполагаемой системной токсичности, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США на основании этих исследований в конечном счете заключило, что клинические исследования ДМСО все же гарантированно демонстрируют как его эффективность, так и безопасность [49]. Оценка влияния 50%-ного раствора ДМСО на проницаемость нормальных и пораженных раком тканей мочевого пузыря с помощью СОКТ-системы показывает, что использование ДМСО дает в результате заметное повышение КП.

4. Заключение

В настоящей работе мы измерили оптический коэффициент проницаемости глюкозы и ДМСО в группах нормальных и пораженных раком тканей мочевого пузыря с помощью СОКТ и проанализировали изменения КП в интересующей нас области. Полученные результаты говорят о том, что пораженная раком ткань мочевого пузыря имеет более высокий оптический КП, чем нормальная ткань. Что касается эффективности оптического просветления, то КП 50%-ного раствора ДМСО почти в 1.13 раза выше, чем 30%-ного раствора глюкозы в нормальных тканях мочевого пузыря, и в 1.21 раза выше в тканях, пораженных раком. Эти данные служат подтверждением того, что с помощью ОКТ можно измерять КП, и показывают статистически существенное различие в проницаемостях нормальной и пораженной раком тканей ($p < 0.05$). Таким образом, количественный анализ оптических свойств ткани мочевого пузыря с использованием технологии СОКТ может быть полезен при дифференциации пораженной раком и нормальной тканей мочевого пузыря человека и для ранней диагностики. Наша дальнейшая работа будет сосредоточена на исследовании влияния локальной аппликации оптически просветляющих агентов на ткани мочевого пузыря *in vivo* и на выборе оптимальной концентрации гиперосмотических химических агентов в соответствии с различными стадиями рака мочевого пузыря.

Настоящая работа выполнена при поддержке Государственного фонда естественных наук Китая (гранты №61335011, 61275187, 81071790 и 81171379), Специализированного фонда докторальных программ высшего образования Китая (гранты №20114407110001 и 200805740003), Инновационного проекта в области науки и техники Департамента образования провинции Гуандун Китая, Фонда естественных наук провинции Гуандун Китая (грант №9251063101000009) и Ведущей лаборатории оптоэлектроники и медицинской техники (Фуцзяньский педагогический университет, Министерство образования, Китай, грант №JYG1202).

- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. *Ca-Cancer J. Clin.*, **60**, 277 (2010).
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. *Ca-Cancer J. Clin.*, **61**, 69 (2011).
- Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, **5**, 153 (2008).
- Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffouix C., Denis L., Newling D.W., Kurth K. *Eur. Urol.*, **49**, 466 (2006).
- Botteman M.F., Pashos C.L., Redaelli A., Laskin B., Hauser R. *Pharmacoeconomics*, **21**, 1315 (2003).
- Liu J.J., Droller M.J., Liao J.C. *J. Urol.*, **188**, 361 (2012).
- Evelyn C.C., De La Rosette J.J., De Reijke T.M. *Indian J. Urol.*, **27**, 245 (2011).
- Witjes J.A., Douglass J. *Nat. Clin. Pract. Urol.*, **4**, 542 (2007).
- Jichlinski P., Guillou L., Karlens S.J., Malmström P.U., Jocham D., Brennhovd B., Johansson E., Gärtner T., Lange N., Van den Bergh H., Leisinger H.J. *J. Urol.*, **170**, 226 (2003).
- Lovisa B., Jichlinski P., Aymon D., Van Den Bergh H., Wagnières G. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6842**, 684218 (2008).
- Cauberg E.C., Kloen S., Visser M., de la Rosette J.J., Babjuk M., Soukup V., Pehl M., Duskova J., De Reijke T.M. *Urology*, **76**, 658 (2010).
- Geavlete B., Jecu M., Multescu R., Geavlete P. *Ther. Adv. Urol.*, **4**, 211 (2012).
- Herr H.W., Donat S.M. *BJU Int.*, **107**, 396 (2011).
- Pan Y., Lavelle J., Bastaky S., Farkas D.L., Zeidel M.L. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4224**, 391 (2000).
- Drexler W.J. *Biomed. Opt.*, **9**, 47 (2004).
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Ca-Cancer J. Clin.*, **62**, 10 (2012).
- Gladkova N., Streltsova O., Zagaynova E., Kiseleva E., Gelikonov V., Gelikonov G., Karabut M., Yunusova K., Evdokimova O. *J. Biophotonics*, **4**, 519 (2011).
- Bouma B.E., Tearney G.J., Compton C.C., Nishioka N.S. *Gastrointest. Endosc.*, **51**, 467 (2000).
- Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A., Brezinski M.E. *Neoplasia*, **2**, 9 (2000).
- Cauberg E.C., De Bruin D.M., Faber D.J., Van Leeuwen T.G., De la Rosette J.J., De Reijke T.M. *Eur. Urol.*, **56**, 287 (2009).
- Cauberg E.C., De Bruin D.M., Faber D.J., De Reijke T.M., Visser M., De La Rosette J.J., Van Leeuwen T.G. *J. Biomed. Opt.*, **15**, 066013 (2010).
- Patel P., Bryan R.T., Wallace D.M.A. *The Scientific World J.*, **11**, 2550 (2011).
- Sengottayan V.K., Vasudeva P., Dalela D. *Indian J. Urol.*, **24**, 592 (2008).
- Osiac E., Săftoiu A., Gheonea D.I., Mandrila I., Angelescu R. *World J. Gastroentero.*, **17**, 15 (2011).
- Goh A.C., Lerner S.P. *World J. Urol.*, **27**, 301 (2009).
- Ascencio M., Collinet P., Cosson M., Mordon S.J. *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, **36**, 749 (2007).
- Ikeda M., Matsumoto K., Choi D., Nishi M., Fujita T., Ohbayashi K., Shimizu K., Iwamura M. *BMC Urol.*, **13**, 65 (2013).
- Schmidbauer J., Remzi M., Klatte T., Waldert M., Mauermann J., Susani M., Marberger M. *Eur. Urol.*, **56**, 914 (2009).
- Lerner S.P., Goh A.C., Tresser N.J., Shen S.S. *Urology*, **72**, 133 (2008).
- Larina I.V., Carbajal E.F., Tuchin V.V., Dickinson M.E., Larin K.V. *Laser Phys. Lett.*, **5**, 476 (2008).
- Tuchin V.V., Tuchin V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (Bellingham: SPIE Press, 2007, Vol. TT13).
- Tuchin V.V. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2497 (2005).
- Larin K.V., Motamedi M., Ashitkov T.V., Esenaliev R.O. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 1371 (2003).
- Esenaliev R.O., Larin K.V., Larina I.V., Motamedi M. *Opt. Lett.*, **26**, 992 (2001).
- Ghosn M.G., Carbajal E.F., Befrui N.A., Tuchin V.V., Larin K.V. *J. Biomed. Opt.*, **13**, 021110 (2008).
- Yeh A.T., Hirshburg J. *J. Biomed. Opt.*, **11**, 014003 (2006).
- Ghosn M.G., Sudheendran N., Wendt M., Glasser A., Tuchin V.V., Larin K.V. *J. Biophoton.*, **3**, 25 (2010).
- Larin K.V., Ghosn M.G., Ivers S.N., Tellez A., Granada J.F. *Laser Phys. Lett.*, **4**, 312 (2007).
- Ghosn M.G., Tuchin V.V., Larin K.V. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **48**, 2726 (2007).
- Zhong H.Q., Guo Z.Y., Wei H.J., Zeng C.C., Xiong H.L., He Y.H., Liu S.H. *Laser Phys. Lett.*, **7**, 315 (2010).
- He Y.H., Wang R.K. *J. Biomed. Opt.*, **9**, 200 (2004).
- Zhao Q.L., Si J.L., Guo Z.Y., Wei H.J., Yang H.Q., Wu G.Y., Xie S.S., Li X.Y., Guo X., Zhong H.Q., Li L.Q. *Laser Phys. Lett.*, **8**, 71 (2011).
- Xiong H.L., Guo Z.Y., Zeng C.C., Wang L., He Y.H., Liu S.H. *J. Biomed. Opt.*, **14**, 024029 (2009).
- Ghosn M.G., Carbajal E.F., Befrui N.A., Tellez A., Granada J.F., Larin K.V. *J. Biomed. Opt.*, **13**, 010505 (2008).
- Zhu Z., Wu G., Wei H., Yang H., He Y., Xie S., Zhao Q., Guo X. *J. Biophoton.*, **5**, 536 (2012).
- Zhao Q., Zhou C., Wei H., He Y., Chai X., Ren Q. *J. Biomed. Opt.*, **17**, 1050041 (2012).
- Chen D., Song D., Wientjes M.G., Au J.L. *Clin. Cancer Res.*, **9**, 363 (2003).
- McClure R.A., Stoianovici C., Karma S., Choi B. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **7187**, 718707 (2009).
- Bui A.K., McClure R.A., Chang J., Stoianovici C., Hirshburg J., Yeh A.T., Choi B. *Laser Surg. Med.*, **41**, 142 (2009).