

РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

УДК 616.5.001.6–092–073.756.8
Поступила 13.11.2012 г.

© П.Д. Агрба, к.ф.-м.н., ассистент кафедры общей физики радиофизического факультета¹; младший научный сотрудник лаборатории биофотоники²;
Е.А. Бакшаева, магистрант радиофизического факультета¹; лаборант-исследователь лаборатории биофотоники²;
Д.О. Эллинский, ассистент кафедры кожных и венерических болезней³;
И.Л. Шливно, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней³;
М.Ю. Кириллин, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории биофотоники²

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

²Институт прикладной физики РАН, Н. Новгород, 603950, ул. Ульянова, 46;

³Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603000, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Управление оптическими свойствами биоткани при использовании метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) позволяет получить дополнительную информацию об исследуемых объектах и может быть осуществлено, в частности, применением механической компрессии благодаря различающимся механоэластическим свойствам различных слоев биоткани.

Цель исследования — изучение влияния механической компрессии на формирование КП ОКТ-изображений тонкой кожи человека *in vivo*, полученных при регистрации поляризаций, параллельной и ортогональной к исходной.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования выбрана тонкая кожа человека *in vivo*. Была проведена серия экспериментов по изучению влияния компрессии кожи, вызванной давлением торца ОКТ-зонда, на контраст КП ОКТ-изображений, полученных в параллельной и ортогональной поляризациях. Группу составили 7 волонтеров мужского пола в возрасте 20–50 лет с нормальным типом кожи без патологических изменений.

Эксперимент проведен с использованием оптического когерентного томографа, разработанного в Институте прикладной физики РАН (Н. Новгород). Центральная длина волны зондирующего излучения — 910 нм, продольное разрешение — 20 мкм, поперечное разрешение — 25 мкм. Конструкция щупа позволяет осуществлять контроль силы воздействия на биоткань при компрессии с помощью сопряженного динамометра. Диаметр щупа — 2,7 мм.

Результаты. Эксперименты показали, что контраст границ между слоями на КП ОКТ-изображении кожи в параллельной поляризации возрастает с 3 до 12 дБ, а в ортогональной — с 5 до 12 дБ. Различие контраста в начальный момент времени, возможно, связано с линейной поляризацией зондирующего излучения, из-за чего сигнал от эпидермиса и дермы приходит слабо деполаризованным относительно исходного излучения. При компрессии происходит повышение концентрации рассеивающих центров в дерме, что ведет к увеличению сигнала от этого слоя и возрастанию контраста границы, а также к усилению деполаризации зондирующего излучения за счет рассеяния в этом слое и, в свою очередь, приводит к выравниванию значения контраста на КП ОКТ-изображениях в параллельной и ортогональной поляризациях.

Полученные результаты необходимо учитывать при разработке методик ОКТ-диагностики и интерпретации диагностических изображений.

Ключевые слова: кросс-поляризационная оптическая когерентная томография; КП ОКТ; механическая компрессия.

English

The Role of Mechanical Compression in Human Skin Imaging Using Cross-Polarization Optical Coherence Tomography

P.D. Agrba, PhD, Tutor, the Department of General Physics, the Faculty of Radiophysics¹; Junior Research Worker, Biophotonics Laboratory²;

E.A. Bakshaeva, Master's Degree Student, the Faculty of Radiophysics¹; Clinical Research Assistant, Biophotonics Laboratory²;

D.O. Ellinsky, Tutor, the Department of Skin and Venereal Diseases³;

Для контактов: Эллинский Дмитрий Олегович, тел. моб +7 910-795-53-24; e-mail: ellinsky@nizhgma.ru

I.L. Shlivko, PhD, Associate Professor, the Department of Skin and Veneral Diseases³;

M.Yu. Kirillin, PhD, Senior Research Worker, Biophotonics Laboratory²

¹Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod — National Research University, Prospekt Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950;

²Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Ul'yanova St., 46, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950;

³Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000

Management of biotissue optical properties using cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT) enables to acquire additional data on objects under study and can be achieved by applying mechanical compression due to different mechanical and elastic properties of various biotissue layers.

The aim of the investigation was to study the effect of mechanical compression on the formation of *in vivo* human thin skin CP OCT-images acquired in registered parallel and orthogonal polarizations in relation to initial polarization.

Materials and Methods. *In vivo* human thin skin was chosen as test object. A series of experiments was carried out to study the effect of skin compression caused by OCT-probe end pressure on contrast of CP OCT-images acquired in parallel and orthogonal polarizations. A group consisted of 7 male volunteers aged 20–50 years with normal skin type, with no pathological changes.

The experiment was performed using an optical coherence tomograph developed by Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (Nizhny Novgorod). Central wavelength of probing radiation was 910 nm, longitudinal resolution — 20 μm, transverse resolution — 25 μm. Probe design enabled to control the force on biotissue at compression using a conjugate dynamometer. A probe diameter was 2.7 mm.

Results. The experiments showed the boundary contrast between layers on CP OCT-images of skin to increase from 3 to 12 dB in parallel and orthogonal polarizations, and from 5 to 12 dB — in orthogonal polarization. Contrast difference at reference time might be related to linear polarization of probing radiation, due to which epidermal and dermal signals are poorly depolarized in relation to initial radiation. In compression, there is a concentration increase of scattering centers in derma resulting in the enhancement of this layer signal and boundary contrast increase, as well as probing radiation depolarization increase due to scattering in this layer, which, in its turn, leads to equalization of contrast values on CP OCT-images in parallel and orthogonal polarizations.

The findings should be taken into consideration when developing the techniques of OCT-diagnosis and interpretation of diagnostic images.

Key words: cross-polarization optical coherence tomography; CP OCT; mechanical compression.

Оптическая когерентная томография (ОКТ), основанная на низкокогерентной интерферометрии, является динамично развивающимся методом неинвазивной диагностики биологических тканей. Метод позволяет получить изображения внутренней структуры исследуемой биоткани на глубинах до 2 мм с разрешением до десятков микрон путем регистрации излучения, рассеянного назад оптическими неоднородностями биоткани. Зондирование объекта осуществляется излучением ближнего ИК-диапазона.

В кросс-поляризационной модификации ОКТ (КП ОКТ) [1], используемой в данной работе, зондирование осуществляется линейно поляризованным излучением, а принимаемое рассеянное излучение разделяется на две компоненты, поляризации которых параллельны и ортогональны поляризации зондирующего излучения (исходной поляризации). Такая форма регистрации сигнала позволяет получить дополнительную информацию о структуре исследуемой биоткани, например о наличии упорядоченных или двулучепреломляющих структур.

Управление оптическими свойствами биоткани также позволяет получить дополнительную информацию об исследуемых объектах и может быть осуществлено применением контрастирующих [2, 3] или просветляющих агентов [4–12], изменением температурного режима биоткани [13–18] или ее механической компрессией [19–24]. При исследовании влияния механической ком-

пресии на оптические свойства биоткани в различных работах обычно используется диапазон воздействий от 0,1 до 2 МПа [25–29], причем болевому воздействию, согласно данным [26, 27], соответствует воздействие выше 1,1 МПа.

Из работ [20–24], проведенных различными группами исследователей, известно, что компрессия может существенно изменить оптические (в большей степени рассеивающие) свойства изучаемых биологических тканей. При компрессии мягких тканей происходит вытеснение межклеточной жидкости из области воздействия, что ведет к увеличению концентрации рассеивающих центров. Увеличение концентрации, в свою очередь, повышает уровень сигнала обратного рассеяния, деполяризацию зондирующего излучения и, соответственно, яркость слоя на КП ОКТ-изображениях, полученных в прямой и ортогональной поляризациях. Однако при существенном повышении концентрации рассеивателей может наблюдаться обратный эффект, связанный с плотной упаковкой рассеивателей. Другим механизмом изменения оптических свойств биоткани при компрессии является снижение кровотока в области воздействия, что приводит к уменьшению коэффициента поглощения и увеличению ОКТ-сигнала из соответствующей области. Также компрессия ведет к уменьшению толщины исследуемого объекта, что способствует возможности наблюдения более глубоких слоев биоткани.

В работе [20] изучалось влияние компрессии на оптические свойства биоткани *ex vivo*. Исследования проводились на образцах кожи человека, аортах, склерах крупного рогатого скота и свиней. В большинстве случаев наблюдалось уменьшение диффузного отражения (доля зондирующего излучения, отраженная под всевозможными углами в заднее полупространство) образца при компрессии, в то время как диффузное пропускание (доля зондирующего излучения, прошедшая в переднее полупространство) и приведенный коэффициент рассеяния $\mu_s(1-g)$, где μ_s — коэффициент рассеяния объекта, а g — средний косинус рассеяния основных рассеивателей в объекте, увеличивались.

Работа [21] посвящена выявлению возможностей увеличения глубины зондирования различных биологических сред излучением оптического диапазона. Экспериментально исследовано и проанализировано прохождение излучения через мутные среды — модельные слои рассеивающей среды и ткани человеческого тела, толщина которых во много раз больше длины свободного пробега фотона в среде. При компрессии мягкой рассеивающей ткани наблюдалось резкое увеличение диффузного пропускания образца. Также в работе отмечен релаксационный эффект оптического просветления биоткани: после устранения компрессии просветление исчезало не сразу — область сжатия оставалась просветленной еще 1–3 с.

В работах [22, 23] в качестве критерия степени просветления биоткани использована глубина визуализации ОКТ. В этих исследованиях применялась ОКТ-система, позволяющая получать ОКТ-изображения без непосредственного контакта зонда с образцом. Для компрессии биоткани использовали решетку, состоящую из оптически прозрачных игл. Решетку герметично прижимали к исследуемому образцу, после чего дальнейшее прижатие осуществляли с помощью вакуумного насоса. Сравнение глубины визуализации участков биоткани под «иглами» и под свободным пространством показало возрастание этого показателя при компрессии биоткани. Также в этих работах приведена оценка изменения зависимости показателя преломления и водонаполнения биоткани от времени с момента начала воздействия. Эксперименты проводились на одном волонтере и нескольких образцах *ex vivo*.

В исследованиях, предшествующих настоящей работе, определялась эффективность механической компрессии биотканей для улучшения дифференциации патологических изменений структуры слизистых оболочек при диагностике с помощью традиционной ОКТ, в которой отсутствует разделение регистрируемого излучения по поляризациям [24]. В эксперименте изучали влияние компрессии на изображения прямой кишки *ex vivo* при воспалении и карциноме, полученные методом ОКТ. Показано, что использование компрессии в некоторых случаях позволяет дифференцировать эти патологические изменения. Также в работе приведены результаты численного моделирования методом Монте-Карло изображений участка прямой кишки с

воспалением при различных степенях компрессии. Результаты моделирования качественно совпали с экспериментальными.

Позже авторами были представлены пилотные результаты исследований влияния механической компрессии на формирование ОКТ-изображений тонкой кожи человека [30]. В работе участвовали волонтеры трех различных возрастов (23, 29, 49 лет), использовали сильную (0,35 МПа) и слабую (0,07 МПа) компрессии. Установлено, что для всех возрастов наблюдается возрастание контраста на 8–10 дБ в течение 3–5 мин после начала воздействия. Показано, что существенного различия между получаемыми зависимостями контраста от времени с момента начала воздействия у различных возрастов нет, причем данное различие уменьшается с ростом силы компрессии. Однако в этих работах рассматривалась только параллельная компонента рассеянного назад излучения, в то время как информативной также является и его ортогональная составляющая.

Цель исследования — сравнить результаты исследования влияния механической компрессии на формирование изображения тонкой кожи человека *in vivo* в параллельном и ортогональном каналах кросс-поляризованной ОКТ-системы.

Материалы и методы.

Объект исследования. Одной из основных областей применения ОКТ в современных диагностических исследованиях является дерматология. Это обусловлено доступностью кожи и достаточной глубиной визуализации ОКТ. Однако при использовании контактных волоконно-оптических ОКТ-зондов необходимо учитывать, что их взаимодействие с исследуемой биотканью может оказывать влияние на формирование изображения.

В качестве объекта исследования в настоящей работе выбрана тонкая кожа человека *in vivo*. Серия экспериментов по исследованию влияния компрессии кожи, вызванной давлением торца ОКТ-зонда, на контраст ОКТ-изображений была проведена с участием группы из 7 волонтеров мужского пола в возрасте 20–50 лет с нормальным типом кожи без патологических изменений.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Методика исследования. Эксперимент осуществлен с использованием уникального кросс-поляризованного оптического когерентного томографа, разработанного в Институте прикладной физики РАН [31, 32]. Зондирование осуществляется линейно-поляризованным излучением. Центральная длина волны — 910 нм, ширина спектра — 50 нм, продольное разрешение — 20 мкм, поперечное разрешение — 25 мкм. Регистрируемый КП ОКТ-сигнал разделяется на два канала, в которых регистрируется рассеянное объектом назад излучение с поляризациями, параллельной и

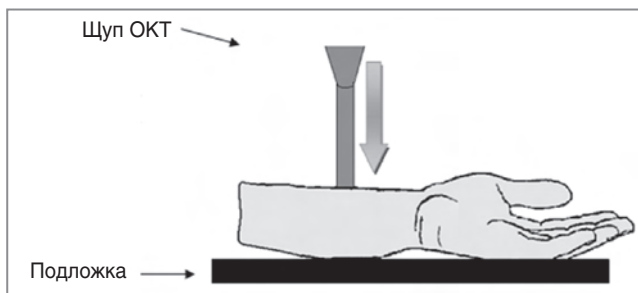


Рис. 1. Схема эксперимента по КП ОКТ-мониторингу компрессии участка кожи

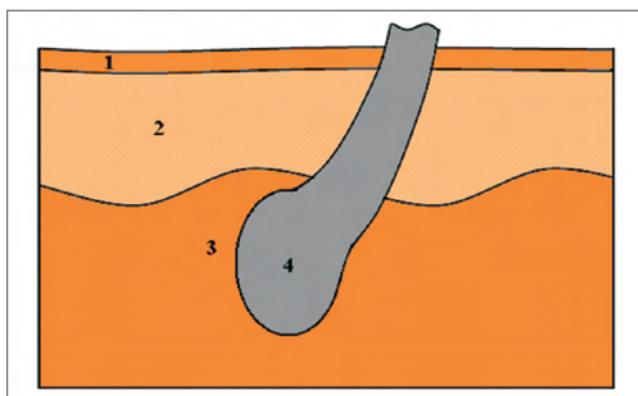


Рис. 2. Схематичное изображение тонкой кожи человека: 1 — роговой слой; 2 — клеточные слои эпидермиса; 3 — дерма; 4 — волосяной фолликул

ортогональной к исходной поляризации зондирующего излучения. Конструкция волоконно-оптического щупа позволяет осуществлять контроль силы воздействия на биоткань при компрессии с помощью сопряженного динамометра. Диаметр щупа — 2,7 мм.

КП ОКТ-зонд, сопряженный с динамометром, измеряющим силу прижатия щупа к образцу, располагался перпендикулярно поверхности образца и прижимался к ней с силой $0,35 \pm 0,04$ МПа (рис. 1). Сила компрессии выбиралась таким образом, чтобы обеспечить полное соприкосновение щупа с поверхностью кожи и

вызвать незначительные дискомфортные ощущения. Такая компрессия является неинвазивным воздействием, все изменения обратимы, и их последствия исчезают в течение 20 мин после окончания эксперимента. Дальнейшее увеличение силы давления способно приводить к появлению гематомы, что уже может классифицироваться как инвазивное воздействие [24].

На рис. 2 схематично изображена тонкая кожа человека с характерными структурными элементами, различимыми на КП ОКТ-изображениях.

Участок кожи подвергали непрерывному КП ОКТ-мониторингу в течение 7 мин (КП ОКТ-изображения получались с частотой 0,2 Гц). Эксперимент проводили при комнатной температуре (20°C). В процессе измерения сила прижатия КП ОКТ-зонда к поверхности биоткани удерживалась на постоянном уровне в течение всего времени наблюдения.

После проведения КП ОКТ-мониторинга полученные изображения подвергали численной обработке, по данным которой определяли зависимость контраста границы между эпидермальным и дермальным слоями (далее — контраста) от времени с момента начала воздействия. Отдельно рассматривали изображения, полученные в параллельной и ортогональной поляризациях.

Методика определения контраста на КП ОКТ-изображениях. В качестве количественной характеристики влияния компрессии на КП ОКТ-изображения использовали понятие контраста структурных элементов (в настоящей работе — границы слоев) на изображении. На КП ОКТ-изображении выделялся однородный по поперечной координате участок (рис. 3, а), ОКТ-сигнал усреднялся внутри выбранного участка по поперечной координате. Полученная в результате усредненная зависимость интенсивности КП ОКТ-сигнала от глубины (усредненный А-скан) использовалась для определения интенсивности ОКТ-сигнала из исследуемых слоев, выраженной в децибелах (рис. 3, б). Разность интенсивности сигналов соответствует отношению этих интенсивностей, выраженному в децибелах.

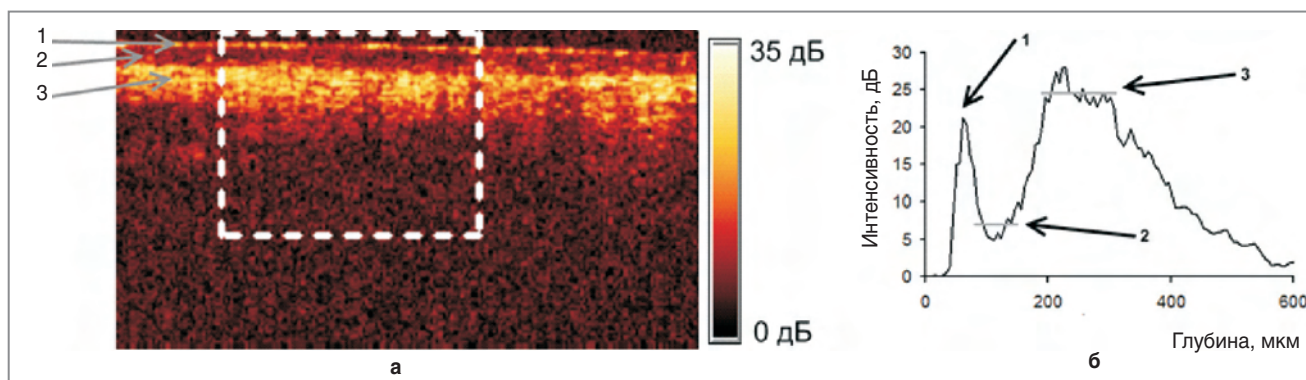


Рис. 3. КП ОКТ-изображение тонкой кожи: а — белой пунктирной линией выделена область поперечного усреднения; б — усредненная зависимость интенсивности КП ОКТ-сигнала от глубины. Серыми горизонтальными линиями выделены уровни КП ОКТ-сигнала в эпидермальном слое и дерме. Цифрами обозначены: 1 — роговой слой эпидермиса; 2 — клеточные слои эпидермиса; 3 — дерма

Результаты и обсуждение. ОКТ-изображения тонкой кожи человека имеют слоистую структуру, соответствующую анатомическому строению кожи: роговому слою, клеточным слоям эпидермиса, папиллярной и сетчатой дерме. Более яркие области соответствуют сильноотражающим слоям, в то время как более темные области — слабоотражающим или сильнопоглощающим слоям либо структурным элементам, таким как, например, протоки сальной или потовой железы, капилляры, волосные фолликулы. Поскольку существенных изменений на КП ОКТ-изображениях с 5-й до

7-й минуты после начала воздействия не наблюдалось, то для исследования выбраны характерные КП ОКТ-изображения кожи, полученные в параллельной и ортогональной поляризациях непосредственно после воздействия и через 5 мин после его начала (рис. 4).

Усредненные А-сканы для параллельной и ортогональной поляризации (рис. 5) показывают, что ОКТ-сигнал от дермы через 5 мин после начала воздействия выше как в параллельном, так и в ортогональном канале. В то же время сигнал от клеточных слоев эпидермиса практически не изменился. Таким образом, ме-

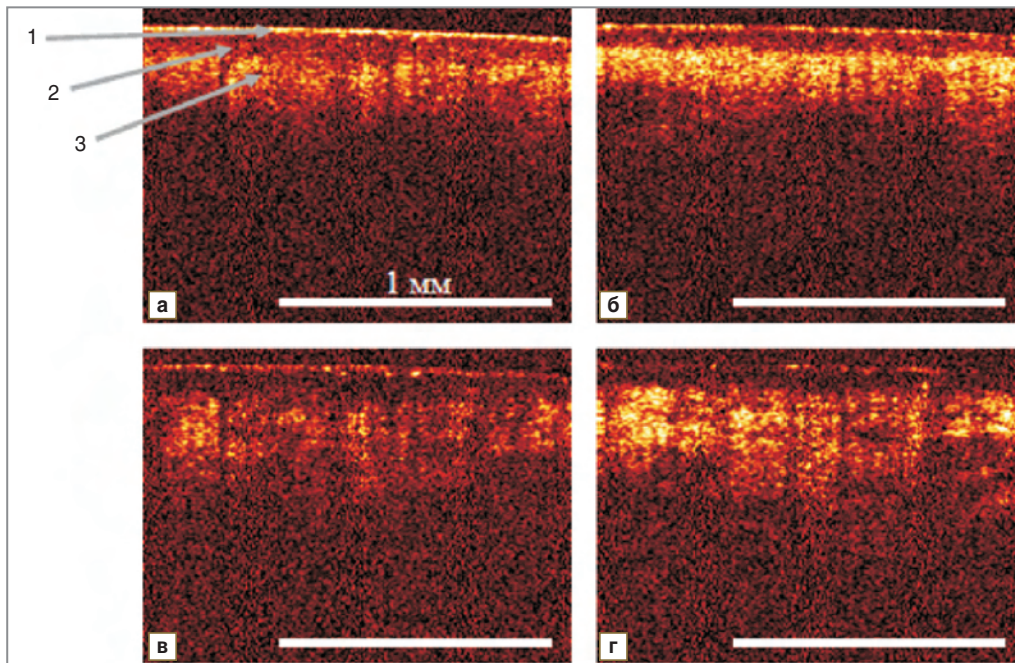


Рис. 4. КП ОКТ-изображения тонкой кожи человека в параллельном (а, б) и ортогональном (в, г) каналах непосредственно после воздействия (а, в) и через 5 мин после его начала (б, г). 1 — роговой слой эпидермиса; 2 — клеточные слои эпидермиса; 3 — дерма

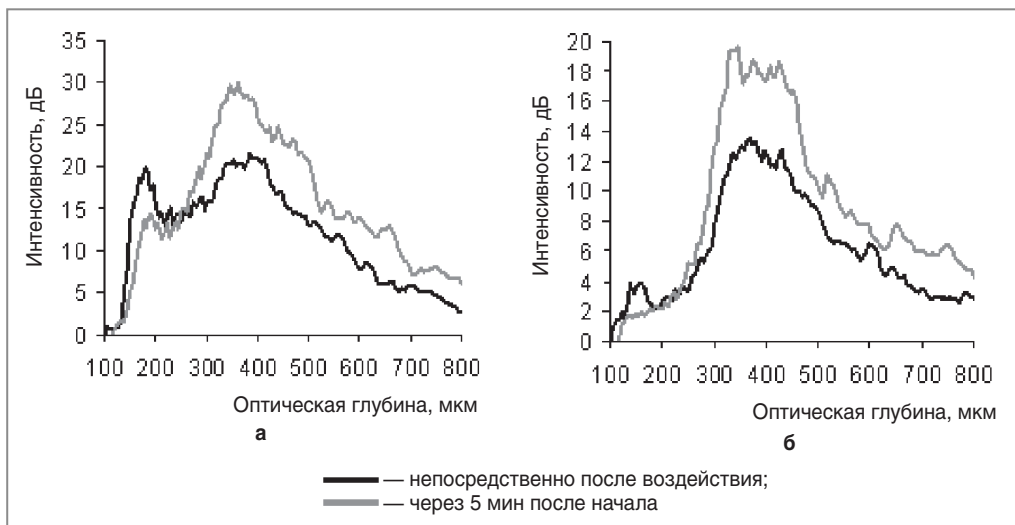


Рис. 5. Усредненные А-сканы КП ОКТ-изображения непосредственно после воздействия и через 5 мин после начала в параллельном (а) и ортогональном (б) каналах

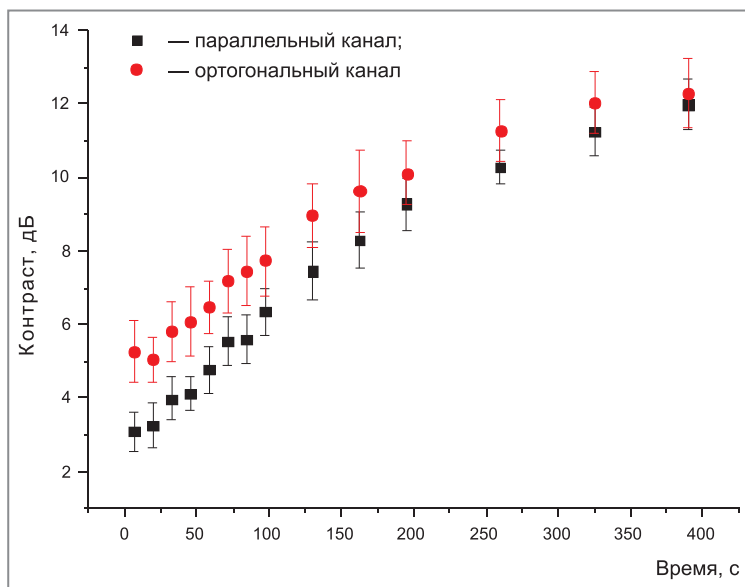


Рис. 6. Зависимости контраста от времени на ОКТ-изображениях в параллельной и ортогональной поляризациях. Вертикальными отрезками обозначена ошибка среднего

ханическая компрессия позволяет повысить контраст границы этих слоев.

Представленные изображения иллюстрируют, что через 5 мин после начала воздействия происходит существенное возрастание КП ОКТ-сигнала из дермы, что в свою очередь приводит к возрастанию контраста границы этого слоя на КП ОКТ-изображениях, полученных как в параллельной, так и в ортогональной поляризациях. Данный эффект, по всей видимости, связан с вытеснением межклеточной жидкости из области воздействия [24]. Также может оказывать влияние уменьшение капиллярного кровотока, что приводит к уменьшению локального коэффициента поглощения и, следовательно, к увеличению ОКТ-сигнала из данной области. Различие контраста на КП ОКТ-изображениях, полученных в параллельной и ортогональной поляризациях, связано с тем, что линейно-поляризованное зондирующее излучение слабо деполаризуется в эпидермисе, поэтому рассеяние назад от эпидермиса и дермы дает вклад в основном в изображение в параллельном канале. В свою очередь в дерме происходит сильная деполаризация сигнала. Это приводит к тому, что уровни КП ОКТ-сигнала от этих слоев в параллельной и ортогональной поляризациях сравнимы. При компрессии увеличивается концентрация рассеивателей, что приводит к более сильной деполаризации зондирующего излучения и, как следствие, к выравниванию значения контраста в обеих поляризациях.

После анализа данных на КП ОКТ-изображениях рассчитывали значение контраста (в соответствии с описанной методикой) в каждый момент времени, после чего значения усреднялись по всем волонтерам. Полученные зависимости контраста от времени с момента начала компрессии для параллельной и ортогональной поляризаций (рис. 6) подтверждают сделанные предположения о влиянии компрессии на

степень деполаризации зондирующего излучения. Обе зависимости имеют монотонный нарастающий характер. Контраст в параллельной поляризации в начальный момент времени превышает контраст в ортогональной, однако с течением времени воздействия значения контрастов выравниваются (в параллельной поляризации он возрастает с 3 до 12 дБ, а в ортогональной — с 5 до 12 дБ). Таким образом, при длительной компрессии уровень сигнала в ортогональной поляризации сравним с уровнем сигнала в параллельной поляризации.

Различие контрастов в начальный момент времени связано с тем, что из-за слабой деполаризации сигнала в эпидермисе полученный из него КП ОКТ-сигнал поляризован преимущественно параллельно исходной поляризации зондирующего излучения. Основная деполаризация излучения происходит в дерме, что вызвано как большей концентрацией рассеивателей в этом слое, так и их двулучепреломляющими свойствами. При компрессии повышается концентрация рассеивающих центров в дерме, увеличивается сигнал из области, что приводит к возрастанию контраста границы. Кроме того, деполаризация зондирующего излучения происходит эффективнее, что приводит к выравниванию значения контраста в параллельной и ортогональной поляризациях.

Заключение. Результаты исследования влияния механической компрессии, вызванной давлением $0,35 \pm 0,04$ МПа на поверхность биоткани продолжительностью 7 мин, на контраст границы между клеточными слоями эпидермиса и папиллярной дермой на КП ОКТ-изображении при использовании зондирования линейно-поляризованным излучением с одновременным детектированием ОКТ-сигнала в параллельной и ортогональной исходной поляризациях позволяют сделать заключение, что при разработке методик КП ОКТ-диагностики метод компрессии может быть использован для получения дополнительной информации о структуре. Однако в случае использования контактных КП ОКТ-зондов компрессия исследуемой биоткани приводит к искажению получаемых КП ОКТ-изображений, а также к изменению контраста и абсолютной яркости слоев в обеих поляризациях, которые будут зависеть от силы воздействия и времени измерения. В связи с этим при исследовании динамических процессов в биоткани методом КП ОКТ с использованием контактного зонда необходимо контрольное измерение, аналогичное по длительности и силе воздействия основному измерению, которое будет служить опорным при анализе результатов.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 10-02-00744-а, 12-02-31191) и при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашения 8722 и 8147).

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Gladkova N.D., Streltsova O.S., Zagaynova E.V., Kiseleva E.B., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V., Karabut M.M., Yunusova K.E., Evdokimova O.S. Cross-polarization optical coherence tomography for early bladder-cancer detection: statistical study. *J Biophotonics* 2011; 4(7–8): 519–532, <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201000088>.
2. Zagaynova E.V., Shirmanova M.V., Kirillin M.Yu., Khlebtsov B.N., Orlova A.G., Balalaeva I.V., Sirotkina M.A., Bugrova M.L., Agrba P.D., Kamensky V.A. Contrasting properties of gold nanoparticles for optical coherence tomography: phantom, in vivo studies and Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 2008; 53: 4995, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/18/010>.
3. Troutman T., Barton J.K., Romanowski M. Optical coherence tomography with plasmon resonant nanorods of gold. *Optics Letters* 2007; 32(11): 1438–1440, <http://dx.doi.org/10.1364/OL.32.001438>.
4. Тучин В.В. Оптическая биомедицинская диагностика. Т. 2. М: Физматлит; 2007.
5. Vargas G., Chan E.K., Barton J.K., Rylander H.G. 3rd., Welch A.J. Use of an agent to reduce scattering in skin. *Lasers Surg Med* 1999; 24(2): 133–141, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1999\)24:2<133::AID-LSM9>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(1999)24:2<133::AID-LSM9>3.0.CO;2-X).
6. Veiro J.A., Cumming P.G. Imaging of skin epidermis from various origins using confocal laser microscopy. *Dermatology* 1994; 89: 16–17.
7. Wang R.K., Xu X., Tuchin V.V., Elder J.B. Concurrent enhancement of imaging depth and contrast for optical coherence tomography by hyperosmotic agents. *JOSA B* 2001 Jul; 18(7): 948–958, <http://dx.doi.org/10.1364/JOSAB.18.000948>.
8. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 37(6): 958–963.
9. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001; 7(1): 1–9, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0846.2001.007001001.x>.
10. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the skin. In: Elsner P., Barel A.O., Berardesca E., Gabard B., Serup J. (eds). *Skin bioengineering. Techniques and applications in dermatology and cosmetology*. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger; 1998; Vol. 26; p. 27–37, <http://dx.doi.org/10.1159/000060573>.
11. Петрова Г.А. Возможности и место оптической когерентной томографии в диагностике болезней кожи. Дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2003.
12. Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д., Никулин Н.К., Иксанов Р.Р., Геликонов Г.В., Донченко Е.А. Пути увеличения информативности оптической когерентной томографии в дерматокосметологии. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология* 2005; 3(10): 7.
13. Bashkatov A.N., Genina E.A. Water refractive index in dependence on temperature and wavelength: a simple approximation. *Proc SPIE* 2003; 5068: 393, <http://dx.doi.org/10.1117/12.518857>.
14. Martinsen P., Charlier J.-L., Willcox T., Warman G., McGlone A., Künemeyer R. Temperature dependence of near-infrared spectra of whole blood. *J Biomed Opt* 2008; 13(3): 034016, <http://dx.doi.org/10.1117/1.2943191>.
15. Khalil O.S., Yeh S., Lowery M.G., Wu X., Hanna C.F., Kantor S., Jeng T.-W., Kanger J.S., Bolt R.A., de Mul F.F. Temperature modulation of the visible and near infrared absorption and scattering coefficients of human skin. *J Biomed Opt* 2003; 8(2): 191–205, <http://dx.doi.org/10.1117/1.1559997>.
16. Ouyang Q., Zhu D., Luo Q., Gong H., Luo Q. Modulation of temperature on optical properties of rat skin in vivo. *Proc SPIE* 2007; 6534: 65343I, <http://dx.doi.org/10.1117/12.741499>.
17. Laufer J., Simpson R., Kohl M., Essenpreis M., Cope M. Effect of temperature on the optical properties of ex vivo human dermis and subdermis. *Phys Med Biol* 1998; 43(9): 2479–2489, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/43/9/004>.
18. van der Meer F.J., Faber D.J., Çilesiz I., van Gemert M.J.C., van Leeuwen T.G. Temperature-dependent optical properties of individual vascular wall components measured by optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2006; 11(4): 041120, <http://dx.doi.org/10.1117/1.2333613>.
19. Sarvazyan A.P., Skovoroda A.R. Method and apparatus for elasticity imaging. Patent US 5,524,636. 1996.
20. Chan E.K., Sorg B., Protsenko D., O'Neil M., Motamedi M., Welch A.J. Effects of compression on soft tissue optical properties. *IEEE J Selected Topics in Quantum Electronics* 1996; 2(4): 943–950, <http://dx.doi.org/10.1109/2944.577320>.
21. Аскарян Г.А. Увеличение прохождения лазерного и другого излучения через мягкие мутные физические и биологические среды. *Квантовая электроника* 1982; 9(7): 1370–1383.
22. Rylander C.G., Milner T.E., Baranov S.A., Nelson J.S. Mechanical tissue optical clearing devices: enhancement of light penetration and heating of ex vivo porcine skin and adipose tissue. *Lasers Surg Med* 2008; 40(10): 688–694, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20718>.
23. Drew C., Milner T.E., Rylander C.G. Mechanical tissue optical clearing devices: evaluation of enhanced light penetration in skin using optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics* 2009; 14(6): 064019, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3268441>.
24. Агрба П.Д., Кириллин М.Ю., Абелевич А.И., Загайнова Е.В., Каменский В.А. Компрессия как метод повышения информативности оптической когерентной томографии биотканей. *Оптика и спектроскопия* 2009; 107(6): 901–906.
25. Izquierdo-Roma A., Vogt W.C., Hyacinth L., Rylander C.G. Mechanical tissue optical clearing technique increases imaging resolution and contrast through ex vivo porcine skin. *Lasers in Surgery and Medicine* 2011; 43(8): 814–823, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.21105>.
26. Lee W.C., Zhang M., Mak A.F. Regional differences in pain threshold and tolerance of the transtibial residual limb: including the effects of age and interface material. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; 86(4): 641–649, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.005>.
27. Xiong S., Goonetilleke R.S., Witana C.P., Rodrigo W.D. An indentation apparatus for evaluating discomfort and pain thresholds in conjunction with mechanical properties of foot tissue in vivo. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(7): 629–641, <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2009.09.0152>.
28. Fischer A.A. Pressure tolerance over muscles and bones in normal subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67(6): 406–409.
29. Pickering G., Jourdan D., Eschalier A., Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002; 48(2): 112–118, <http://dx.doi.org/10.1159/000048937>.
30. Kirillin M.Yu., Agrba P.D., Kamensky V.A. In vivo study of the effect of mechanical compression on formation of OCT images of human skin. *J Biophotonics* 2010; 3(12): 752–758, <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201000063>.
31. Kuranov R.V., Sapozhnikova V.V., Turchin I.V., Zagaynova E.V., Gelikonov V.M., Kamensky V.A., et al. Complementary use of cross-polarization and standard OCT for differential diagnosis of pathological tissues. *Optics Express* 2002; 10(15): 707–713, <http://dx.doi.org/10.1364/OE.10.000707>.
32. Feldchtein F.I., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. Polarization-sensitive common path optical coherence reflectometry/tomography device. Patent US 7728985 B2. 2010.

References

1. Gladkova N.D., Streltsova O.S., Zagaynova E.V., Kiseleva E.B., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V., Karabut M.M., Yunusova K.E., Evdokimova O.S. Cross-polarization optical coherence tomography for early bladder-cancer detection: statistical study. *J Biophotonics* 2011; 4(7–8): 519–532, <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201000088>.
2. Zagaynova E.V., Shirmanova M.V., Kirillin M.Yu., Khlebtsov B.N., Orlova A.G., Balalaeva I.V., Sirotkina M.A., Bugrova M.L., Agrba P.D., Kamensky V.A. Contrasting properties of gold nanoparticles for optical coherence tomography: phantom, in vivo studies and Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol* 2008; 53: 4995, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/18/010>.
3. Troutman T., Barton J.K., Romanowski M. Optical coherence

- tomography with plasmon resonant nanorods of gold. *Optics Letters* 2007; 32(11): 1438–1440, <http://dx.doi.org/10.1364/OL.32.001438>.
4. Tuchin V.V. *Opticheskaya biomeditsinskaya diagnostika* [Optical biomedical diagnostics]. Vol. 2. Moscow: Fizmatlit; 2007.
 5. Vargas G., Chan E.K., Barton J.K., Rylander H.G. 3rd., Welch A.J. Use of an agent to reduce scattering in skin. *Lasers Surg Med* 1999; 24(2): 133–141, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1999\)24:2<133::AID-LSM9>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(1999)24:2<133::AID-LSM9>3.0.CO;2-X).
 6. Veiro J.A., Cumming P.G. Imaging of skin epidermis from various origins using confocal laser microscopy. *Dermatology* 1994; 89: 16–17.
 7. Wang R.K., Xu X., Tuchin V.V., Elder J.B. Concurrent enhancement of imaging depth and contrast for optical coherence tomography by hyperosmotic agents. *JOSA B* 2001 Jul; 18(7): 948–958, <http://dx.doi.org/10.1364/JOSAB.18.000948>.
 8. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 37(6): 958–963.
 9. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001; 7(1): 1–9, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0846.2001.007001001.x>.
 10. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the skin. In: Elsner P., Barel A.O., Berardesca E., Gabard B., Serup J. (eds). *Skin bioengineering. Techniques and applications in dermatology and cosmetology. Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger; 1998; Vol. 26; p. 27–37, <http://dx.doi.org/10.1159/000060573>.
 11. Petrova G.A. Vozможности i mesto opticheskoy kogerentnoy tomografii v diagnostike bolezney kozhi. Dis. ... dokt. med. nauk [Optical coherence tomography potential and position in skin disease diagnostics]. Nizhny Novgorod, 2003.
 12. Petrova G.A., Derpalyuk E.N., Gladkova N.D., Nikulin N.K., Iksanov R.R., Gelikonov G.V., Donchenko E.A. Puti uvelicheniya informativnosti opticheskoy kogerentnoy tomografii v dermatokosmetologii [Informativity improvement methods of optical coherence tomography in dermatology and cosmetology]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya — Experimental and Clinical Dermatology and Cosmetology* 2005; 3(10): 7.
 13. Bashkatov A.N., Genina E.A. Water refractive index in dependence on temperature and wavelength: a simple approximation. *Proc SPIE* 2003; 5068: 393, <http://dx.doi.org/10.1117/12.518857>.
 14. Martinsen P., Charlier J.-L., Willcox T., Warman G., McGlone A., Künemeyer R. Temperature dependence of near-infrared spectra of whole blood. *J Biomed Opt* 2008; 13(3): 034016, <http://dx.doi.org/10.1117/1.2943191>.
 15. Khalil O.S., Yeh S., Lowery M.G., Wu X., Hanna C.F., Kantor S., Jeng T.-W., Kanger J.S., Bolt R.A., de Mul F.F. Temperature modulation of the visible and near infrared absorption and scattering coefficients of human skin. *J Biomed Opt* 2003; 8(2): 191–205, <http://dx.doi.org/10.1117/1.1559997>.
 16. Ouyang Q., Zhu D., Luo Q., Gong H., Luo Q. Modulation of temperature on optical properties of rat skin in vivo. *Proc SPIE* 2007; 6534: 65343I, <http://dx.doi.org/10.1117/12.741499>.
 17. Laufer J., Simpson R., Kohl M., Essenpreis M., Cope M. Effect of temperature on the optical properties of ex vivo human dermis and subdermis. *Phys Med Biol* 1998; 43(9): 2479–2489, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/43/9/004>.
 18. van der Meer F.J., Faber D.J., Çilesiz I., van Gemert M.J.C., van Leeuwen T.G. Temperature-dependent optical properties of individual vascular wall components measured by optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2006; 11(4): 041120, <http://dx.doi.org/10.1117/1.2333613>.
 19. Sarvazyan A.P., Skovoroda A.R. *Method and apparatus for elasticity imaging*. Patent US 5,524,636. 1996.
 20. Chan E.K., Sorg B., Protsenko D., O'Neil M., Motamedi M., Welch A.J. Effects of compression on soft tissue optical properties. *IEEE J Selected Topics in Quantum Electronics* 1996; 2(4): 943–950, <http://dx.doi.org/10.1109/2944.577320>.
 21. Askaryan G.A. Uvelichenie prokhozheniya lazernogo i drugogo izlucheniya cherez myagkie mutnye fizicheskie i biologicheskie sredy. [Enhancement of laser and other radiation penetration through soft turbid physical and biological media]. *Kvantovaya elektronika — Quantum Electronics* 1982; 9(7): 1370–1383.
 22. Rylander C.G., Milner T.E., Baranov S.A., Nelson J.S. Mechanical tissue optical clearing devices: enhancement of light penetration and heating of ex vivo porcine skin and adipose tissue. *Lasers Surg Med* 2008; 40(10): 688–694, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20718>.
 23. Drew C., Milner T.E., Rylander C.G. Mechanical tissue optical clearing devices: evaluation of enhanced light penetration in skin using optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2009; 14(6): 064019, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3268441>.
 24. Agrba P.D., Kirillin M.Yu., Abelevich A.I., Zagaynova E.V., Kamenskiy V.A. Kompressiya kak metod povysheniya informativnosti opticheskoy kogerentnoy tomografii biotkaney [Compression as informativity improvement method of biotissue optical coherence tomography]. *Optika i spektroskopiya — Optics and Spectroscopy* 2009; 107(6): 901–906.
 25. Izquierdo-Roma A., Vogt W.C., Hyacinth L., Rylander C.G. Mechanical tissue optical clearing technique increases imaging resolution and contrast through ex vivo porcine skin. *Lasers in Surgery and Medicine* 2011; 43(8): 814–823, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.21105>.
 26. Lee W.C., Zhang M., Mak A.F. Regional differences in pain threshold and tolerance of the transtibial residual limb: including the effects of age and interface material. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; 86(4): 641–649, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.005>.
 27. Xiong S., Goonetilleke R.S., Witana C.P., Rodrigo W.D. An indentation apparatus for evaluating discomfort and pain thresholds in conjunction with mechanical properties of foot tissue in vivo. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47(7): 629–641, <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2009.09.0152>.
 28. Fischer A.A. Pressure tolerance over muscles and bones in normal subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67(6): 406–409.
 29. Pickering G., Jourdan D., Eschaliere A., Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002; 48(2): 112–118, <http://dx.doi.org/10.1159/000048937>.
 30. Kirillin M.Yu., Agrba P.D., Kamenskiy V.A. In vivo study of the effect of mechanical compression on formation of OCT images of human skin. *J Biophotonics* 2010; 3(12): 752–758, <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201000063>.
 31. Kuranov R.V., Sapozhnikova V.V., Turchin I.V., Zagaynova E.V., Gelikonov V.M., Kamenskiy V.A., et al. Complementary use of cross-polarization and standard OCT for differential diagnosis of pathological tissues. *Optics Express* 2002; 10(15): 707–713, <http://dx.doi.org/10.1364/OE.10.000707>.
 32. Feldchtein F.I., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. *Polarization-sensitive common path optical coherence reflectometry/tomography device*. Patent US 7728985 B2. 2010.