

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**Исследование влияния ИК лазерного облучения на оптическое
просветление кожи *in vivo***

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 4023 группы
направления 03.03.02 «Физика»
Института физики
Юлиной Ольги Дмитриевны

Научный руководитель

профессор, д. ф.-м. наук.,



Э. А. Генина

подпись, дата

Зав. кафедрой оптики и биофотоники

профессор, д. ф.-м. наук



В.В. Тучин

Саратов 2022

Введение. Настоящая бакалаврская работа посвящена исследованию влияния ИК лазерного облучения на оптическое просветление кожи *in vivo*.

Кожа – это внешний орган, который представляет собой барьер между живым организмом и окружающей его средой [1]. Кожа выполняет ряд важных функций: защищает внутренний организм от внешних механических воздействий, предотвращает проникновение различных болезнетворных микроорганизмов. Кожа участвует в таких процессах как дыхание, регуляция испарения воды, терморегуляция и в обменных процессах. [2-4].

Изучение структуры кожи, исследование изменений, связанных с её старением, отслеживание и контроль проникновения различных лекарственных препаратов, возможность раннего обнаружения развития кожных заболеваний являются актуальными и одними из важнейших задач для современных научных исследований в биомедицине и дерматологии.

В научных исследованиях в последние годы всё возрастает интерес к разработке и применению оптических методов диагностики большого количества заболеваний. [5-8]. Интерес к использованию таких методов обусловлен неинвазивностью, информативностью, относительной простотой, безопасностью для пациентов и довольно низкой стоимостью оптических устройств по сравнению с другими методами диагностики, например по сравнению с рентгеновской компьютерной или магниторезонансной томографией.

Одним из перспективных современных оптических методов диагностики является оптическая когерентная томография, которая позволяет изучать внутреннюю микроструктуру непрозрачных биологических тканей на глубине до 3 мм с пространственным разрешением около 5–20 мкм без нарушения целостности биологических тканей. [5,9,10] Оптическая когерентная томография основана на таком принципе как оптический радар, то есть во время исследования измеряется степень отражения оптического излучения на различных расстояниях по глубине объекта. Отражение может наблюдаться на

границах раздела слоёв исследуемого объекта, которые характеризуются различными значениями показателя преломления. В биологической ткани отражение также может наблюдаться от отдельных неоднородностей. [11]

Возможность контролирования оптических характеристик биологических тканей важна для многих областей современной лазерной медицины. Перенос зондирующего излучения через поверхностные слои биологической ткани, продолжает оставаться довольно серьёзной проблемой. Сильное рассеяние излучения биологическими тканями кожи в видимом и ближнем инфракрасных спектральных диапазонах, при диагностике подкожных и внутрикожных заболеваний оптическими методами, включая ОКТ, становится причиной снижения контраста и пространственного разрешения, а также малой глубины зондирования [5,6,12,13]. Одним из самых простых и эффективных методов решения проблемы увеличения глубины зондирования и качества изображений внутритканевых структур является временное уменьшение светорассеяния в биологических тканях при помощи оптических просветляющих агентов (ОПА).[5]

Метод оптического просветления тканей, позволяет снизить рассеяние и улучшить проникновение света в биологические ткани. Однако при нанесении оптического просветляющего агента на биологическую ткань барьерная функция эпидермиса ограничивает проникновение ОПА и, таким образом, снижает оптическую эффективность просветления кожи. Для улучшения проницаемости агентов в коже и улучшения эффективности оптического просветления используют различные подходы, в том числе облучение лазерами и широкополосными импульсными источниками излучения. [14, 15]

Целью бакалаврской работы является исследование влияния ИК лазерного облучения длиной волны 808 нм на оптическое просветление кожи крысы *in vivo* с помощью растворов глицерина.

Задачами выполняемой работы являются:

1. Провести ряд экспериментов с различными воздействиями (нанесение растворов глицерина, лазерное облучение, комбинация воздействия растворов глицерина и лазерного облучения) на кожу крысы *in vivo* с измерением оптической глубины зондирования при помощи ОКТ.
2. Изучить зависимости глубины зондирования от времени воздействия на объект.
3. Оценить влияния ИК лазерного облучения на оптическое просветление кожи крысы.
4. Сделать выводы о проведённом исследовании.

Благодарности: Автор выражает благодарность научному руководителю Э.А. Гениной за постановку задач, помощь при анализе результатов и полезные обсуждения, за помощь в подготовке и проведении экспериментов, за ценные рекомендации и критику.

Структура дипломной работы. Бакалаврская работа включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и список литературы. Работа представлена на 46 страницах, содержит 20 рисунков и 54 источника литературы.

Основное содержание работы. В **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость результатов.

Первый раздел состоит из трёх подразделов. *Первый подраздел* посвящён теоретическому описанию объекта исследования. Кожа представляет собой внешний орган всех позвоночных животных.[16] Она образует эффективный барьер между организмом и окружающей средой, предотвращая вторжение болезнетворных микроорганизмов и отражая химические и физические атаки, а также нерегулируемую потерю воды и растворенных веществ. [3] Кожа является сложным многокомпонентным органом, который содержит фиброзные и клеточные компоненты. Она представляет собой

соединительную ткань, которая имеет сложную клеточно-волокнистую структуру. [16,17] Кожа практически непроницаема для жидкостей и твёрдых тел, однако, при длительном контакте с веществом она способна его пропустить. Вещества, которые растворимы в воде и липидах, наиболее способны к проникновению через кожу. Через защитный барьер могут проникать вещества, которые растворяют жиры, такие как эфиры и спирты. [18] С оптической точки зрения кожа является поглощающей средой с ярко выраженными рассеивающими свойствами. Основными элементами, которые определяют сильные поглощающие свойства кожи в видимом и ближнем инфракрасном спектральных диапазонах, являются: меланин, который содержится в пигментированном эпидермисе, и гемоглобин крови. Рассеяние в биологической ткани определяется, преимущественно, фиброзной структурой дермы кожи, однако определенный вклад в светорассеяние вносит и эпидермис кожи, основными рассеивателями в котором являются митохондрии клеток. Для дермы рассеяние света происходит на коллагеновых волокнах, которые образуют её структуру, и узлах, которые образуются сплетением отдельных волокон. [17]

Второй подраздел посвящён принципу работы оптического когерентного томографа (ОКТ). Оптическая когерентная томография – это современный высокотехнологичный метод неинвазивного исследования внутренней микроструктуры непрозрачных биологических тканей, который позволяет получать изображения сечений поверхностных тканей организма *in vivo* на глубине до 3 мм в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн с высоким пространственным разрешением (около 5-20 мкм) в реальном масштабе времени без нарушения целостности биологической ткани. [5,11,19,20] Принцип оптической когерентной томографии состоит в том, что объект освещают с определением степени отражения излучения по глубине среды. В ОКТ используется оптическое излучение малой когерентности ближнего инфракрасного диапазона длин волн, в котором достигается более высокая степень проникновения излучения в исследуемую среду. Излучение исходного

пучка фокусируется на приповерхностном слое биологической ткани, и задержка волны, отраженной от слоёв внутренней микроструктуры ткани, которая характеризуется различными значениями показателя преломления, на различных глубинах, измеряется интерферометрическим способом. В результате полученные данные (ОКТ–изображение) образуют 2-мерную карту степени отражения от микроскопических оптических неоднородностей (клеточных структур) биологической ткани. Итак, ОКТ изображения, содержат информацию о морфологическом строении биологической ткани. [20,11] Метод способен разграничено визуализировать эпидермис и верхнюю часть дермы, а также визуализировать основные патологические процессы, которые происходят в эпидермисе, в области дермоэпидермального соединения и в верхней части дермы. [19,21]

Третий подраздел состоит из теории об оптическом просветлении иммерсионными агентами. Проницаемость биологических тканей для различных иммерсионных агентов исследуется для того, чтобы была возможность получить информацию о механизмах взаимодействия биологических тканей с различными химическими веществами, о транспорте лекарств в биотканях и о влиянии агентов на оптические, диффузионные, морфологические и функциональные свойства биологической ткани. [22] Для того, чтобы усилить проницаемость тканей для различных веществ, специально разрабатываются различные методы: использование химических усилителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), спирт и других [23-25], использование электрического тока [26], звуковых волн [25,26], нагрева [26], увеличение температуры тканей [27] и многих других.

Сильное рассеяние света в биологических тканях является основной проблемой оптических методов диагностики (включая ОКТ). Рассеяние является причиной снижения пространственного разрешения, снижение контраста и малой глубиной зондирования. Причиной сильного рассеяния является различие показателей преломления на границах различных макромолекулярных структур, в основном на коллагеновых волокнах, которые

преимущественно ответственны за рассеяние в коже [5,12,28]. Для того, чтобы решить данную проблему, увеличить глубину зондирования и улучшить качество изображения внутритканевых структур, применяют метод оптического просветления, который временно может снизить светорассеяние в биологических тканях с помощью различных иммерсионных агентов. [5] В качестве таких агентов обычно используют различные водные растворы глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и различных других. [5]

Метод оптического просветления биологической ткани заключается в том, что на ткань воздействуют биосовместимым иммерсионным веществом (оптическим просветляющим агентом (ОПА)), у которого присутствуют гиперосмотические свойства и показатель преломления больше, чем у внутритканевой жидкости. [5, 27]

Помимо химических препаратов для усиления диффузии, существует большое количество других различных физических методов преодоления барьера кожи, в том числе: механическая микроперфорация, фракционная ламповая или лазерная микроабляция, низко- и высокоинтенсивное облучение, ультразвуковое облучение, механическое удаление поверхностного слоя с помощью наждачной бумаги и микродермабразии.

Одной из важнейших задач для безопасной *in vivo* визуализации биологических тканей является разработка мультимодального протокола оптического просветления, включающего эффективный ОПА и дополнительные физико-химические усилители проницаемости кожи.

Второй раздел состоит из пяти подразделов. *Первый подраздел* посвящён описанию состава оптических просветляющих агентов. В качестве компонентов ОПА были выбраны глицерин (Реахим, Россия) и ДМСО (Sigma, Германия). В данном исследовании использовались три ОПА, отличающихся содержанием ДМСО:

- ОПА 1: водный раствор глицерина (70%);

- ОПА 2: водный раствор глицерина (70%) и ДМСО (5%);
- ОПА 3: водный раствор глицерина (70%) и ДМСО (10%).

Показатели преломления исследуемых растворов, измеренные на длине волны 589 нм с помощью рефрактометра Аббе ИРФ-454Б2М (ЛОМО, Россия), составили 1.4245 (для ОПА 1), 1.4340 (для ОПА 2) и 1.4400 (для ОПА 3).

Второй подраздел посвящён подготовке лабораторных животных к экспериментам. Измерения оптического просветления кожи крысы *in vivo* проводились на белых лабораторных крысах, весом около 200 грамм. Перед началом эксперимента животным вводилась внутримышечная инъекция общей анестезии препаратом Золетил 100 дозой в количестве 50 микрограмм на 1 килограмм веса. После того, как животное обездвигили, на участке измерения был удалён волосяной покров для проведения дальнейших измерений. Участки кожи были выбраны по два на каждом животном на боковой части симметрично относительно позвоночника.

В *третьем подразделе* описывается экспериментальная установка. Измерения оптического просветления кожи крысы *in vivo* проводились с помощью оптического когерентного томографа Spectral Radar OCT Systems OCP930SR 022 (ThorLabs, США). Рабочая длина волны – 930 ± 5 нм, пространственное разрешение по глубине - 6,2 мкм, ширина спектральной полосы ОКТ на полувысоте пика – 100 ± 5 нм, оптическая мощность зондирующего излучения – 2 мВт, область сканирования – 2 мм, в воздухе оптическая глубина проникновения -1.6 мм, поперечное разрешение – 9.6 мкм.

Для облучения кожи крысы использовался ИК оптоволоконный лазер LS-2-N-808-10000 (LaserSystems, Ltd., Россия) с диаметром сердцевины 400 μm , числовой апертурой 0.2 и длиной волны 808 нм. Во время эксперимента оптическое волокно лазера было закреплёно с помощью штатива так, чтобы оно находилось вертикально над объектом исследования. Расстояние между торцом оптического волокна и поверхностью кожи составляло 27 мм.

В течение всего эксперимента, с помощью ИК-визуализатора IRI4010 (IRISYS, Великобритания), производился мониторинг температуры на участке воздействия. Для предотвращения термического повреждения кожи плотность мощности лазерного воздействия подбиралась таким образом, чтобы температура на поверхности кожи не превышала 41°C. Во всех экспериментах плотность мощности не превышала 1.2 Вт/см².

Схема и фотография экспериментальной установки представлена на рисунке 1.

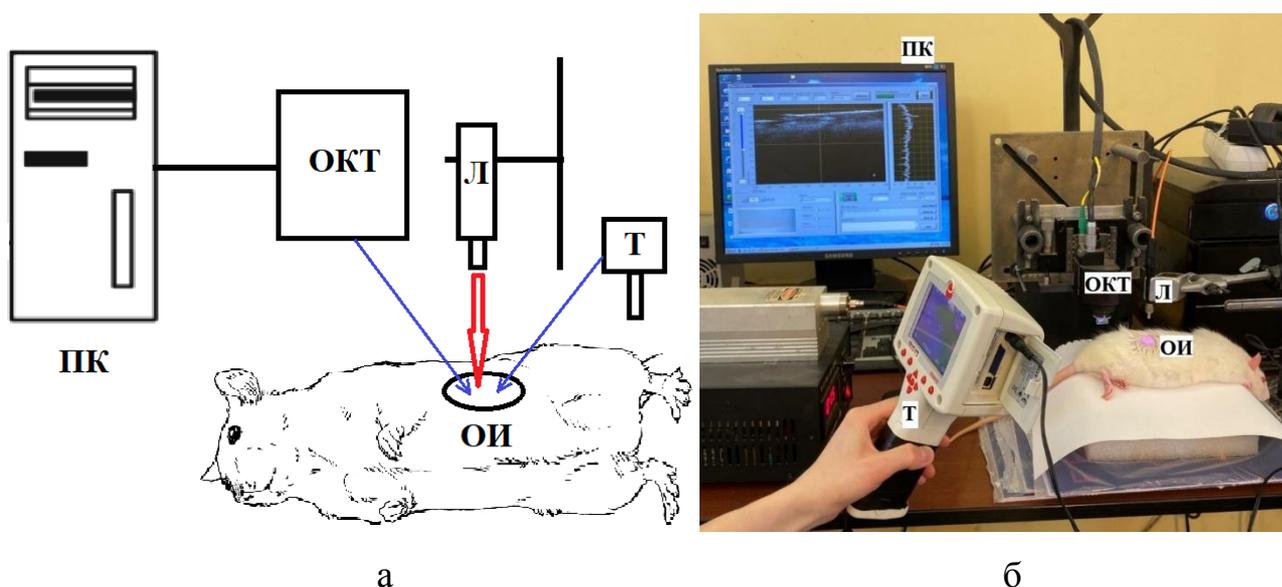


Рисунок 1. а – схема экспериментальной установки, б – фотография экспериментальной установки. ПК- персональный компьютер, ОКТ – оптический когерентный томограф, Л – лазер, Т – тепловизор, ОИ – область интереса.

В *четвёртом подразделе* обсуждается методика проведения экспериментов. Для измерения оптического просветления кожи крысы *in vivo*, объект исследования находился горизонтально, так чтобы можно было производить лазерное облучение, а затем перемещать объект и регистрировать ОКТ-сигнал. Всего было проведено 22 эксперимента.

Для исследования оптического просветления кожи крысы *in vivo* было применено 6 различных воздействий:

1. Воздействие ОПА 1 (2 эксперимента)
2. Воздействие ОПА 3 (2 эксперимента)

3. Воздействие ОПА 1 и лазерным излучением (5 экспериментов)
4. Воздействие ОПА 2 и лазерным излучением (6 экспериментов)
5. Воздействие ОПА 3 и лазерным излучением (5 экспериментов)
6. Воздействие лазерным излучением (2 эксперимента)

Перед началом эксперимента регистрировалась физиологическая температура на месте исследования и проводилось ОКТ – сканирование интактной кожи. После начала воздействия температура поверхности и изменение оптической глубины зондирования измерялись каждые 2 минуты на протяжении 14 минут. Примеры ОКТ В–сканов интактной кожи и после нанесения ОПА 1 представлены на рисунке 2.

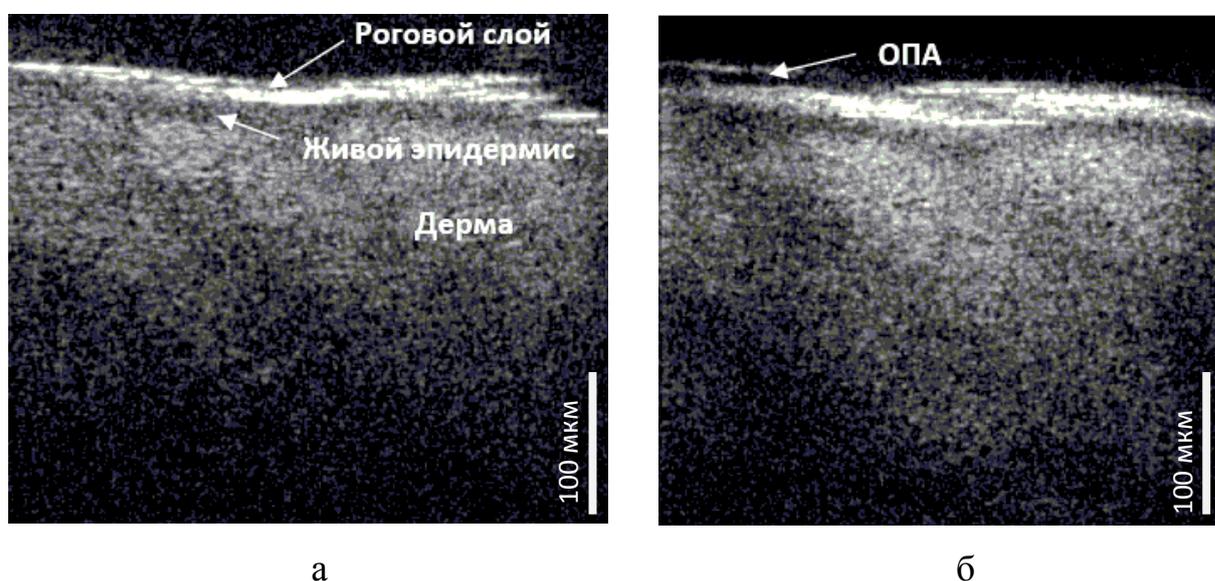


Рисунок 2. ОКТ В – сканы кожи крысы *in vivo*: а – интактная кожа, б – сразу после нанесения ОПА 1.

В *пятом подразделе* описывается как проводилось определение оптической глубины зондирования кожи. Полученные на ОКТ результаты сканирования были обработаны с помощью программы Origin. Для получения оптической глубины зондирования (ОГЗ) анализировался ровный участок В-скана. На этом участке проводилось усреднение сигнала по 10 А–сканам. После обработки полученных результатов определяли изменения ОГЗ по сглаженным ОКТ А-сканам в каждый момент времени. Пример ОКТ А-скана приведён на рисунке 3. Сглаживание проводилось методом Савицкого-Голея [29] по 20 точкам.

Для оценки ОГЗ определялись границы полезного сигнала z_1 и z_2 , где z_1 – пик, соответствующий поверхности кожи, а z_2 – ближайшая точка, где полезный сигнал переходил в шум.

Затем вычислялось среднее значение ОГЗ по группам с помощью формулы:

$$\mu = \frac{\sum X}{N} \quad (1)$$

где X – значение ОГЗ, N – количество экспериментов [30],

Стандартное отклонение вычислялось по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \mu)^2}{N}} \quad (2)$$

[30].

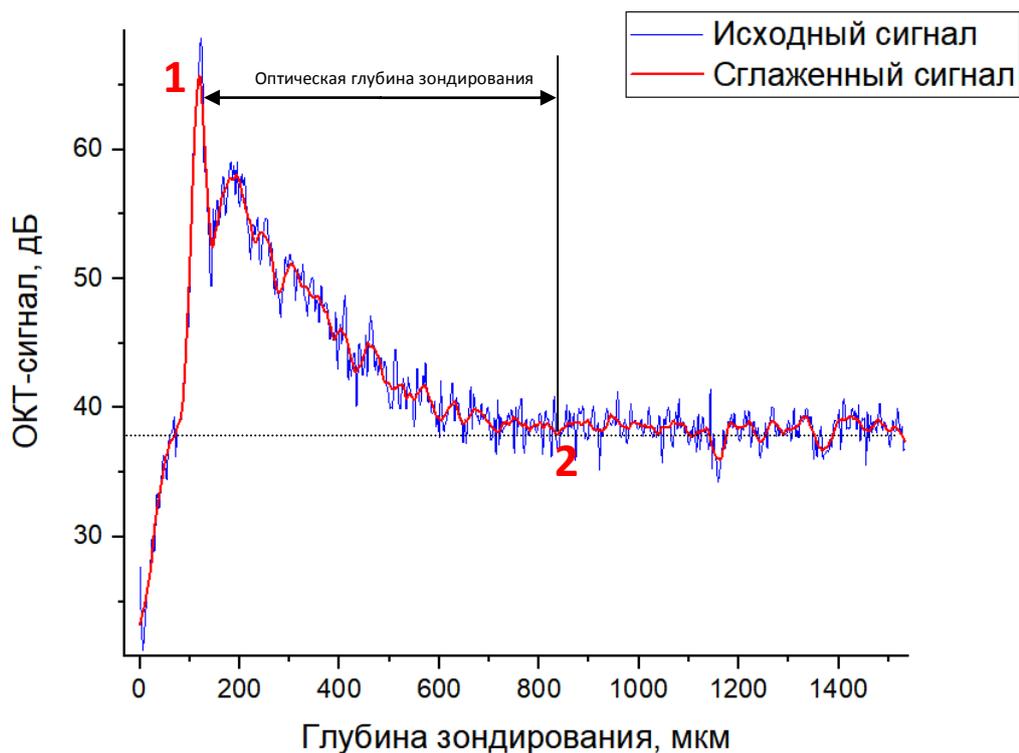


Рисунок 3. Усреднённый ОКТ-сигнал, измеренный перед началом эксперимента. 1 – пик соответствующий поверхности кожи, 2 – переход в фоновой режим. Горизонтальная пунктирная прямая соответствует усреднённому фоновому сигналу.

После всех вычислений для каждого вида воздействия были построены графики зависимости оптической глубины зондирования от времени различных воздействий и проведено аппроксимирование с помощью экспоненциальной функции:

$$y = A \exp\left(\frac{x}{t}\right) + y_0 \quad (3)$$

y_0 – начальное значение ОГЗ, A – эмпирическая константа, характеризующая относительное изменение ОГЗ; t – характеристическое время процесса оптического просветления.

Результаты измерений на графике представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

Затем для каждого вида воздействия вычислялось относительное изменение (Relative Change) усреднённого значения ОГЗ по формуле (эффективность оптического просветления):

$$RC = \frac{z_2}{z_1} \quad (4)$$

где z_1 и z_2 – начальное и конечное значение ОГЗ.

Относительное стандартное отклонение (Relative Standard Deviation) вычислялось по формуле:

$$RSD = \frac{s_2}{z_1} \quad (5)$$

где s_2 – рассчитанное стандартное отклонение.

По полученным данным ОГЗ строили единую гистограмму относительного увеличения оптической глубины зондирования. Результаты измерений на графике представлены в виде относительного увеличения оптической глубины зондирования \pm относительное стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение. На рисунке 4 представлены ОКТ В–сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия ОПА 1 (Б). На рисунке 5 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 1.

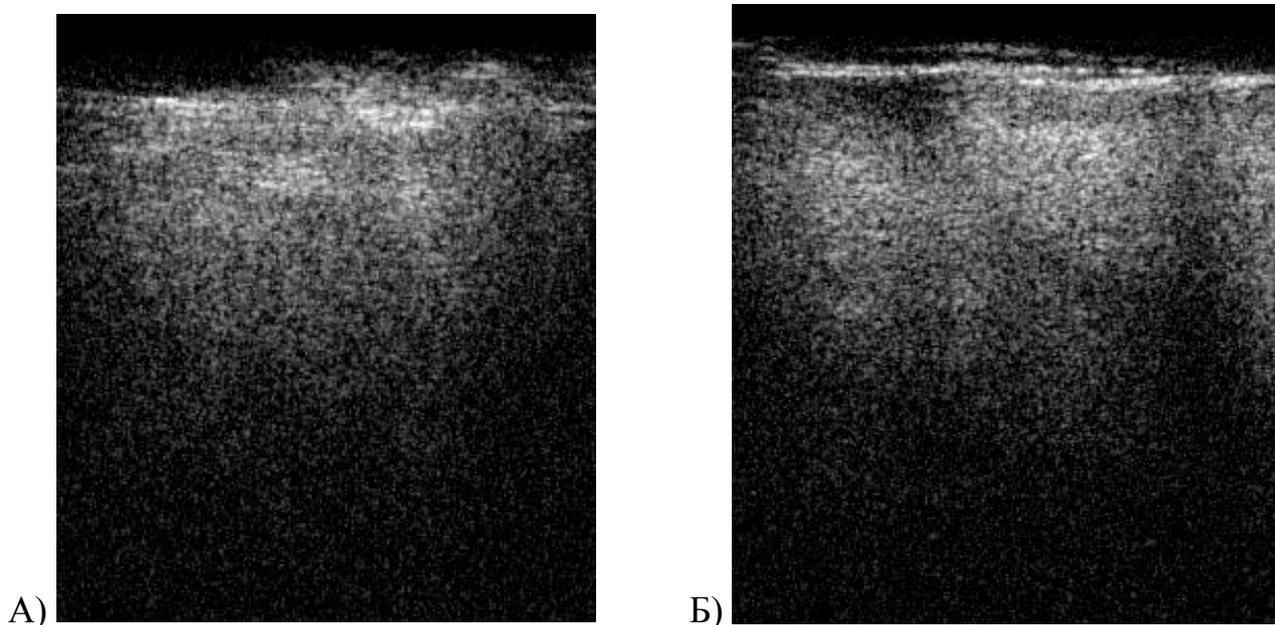


Рисунок 4. В – сканы изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 1. А – до просветления, Б – после.

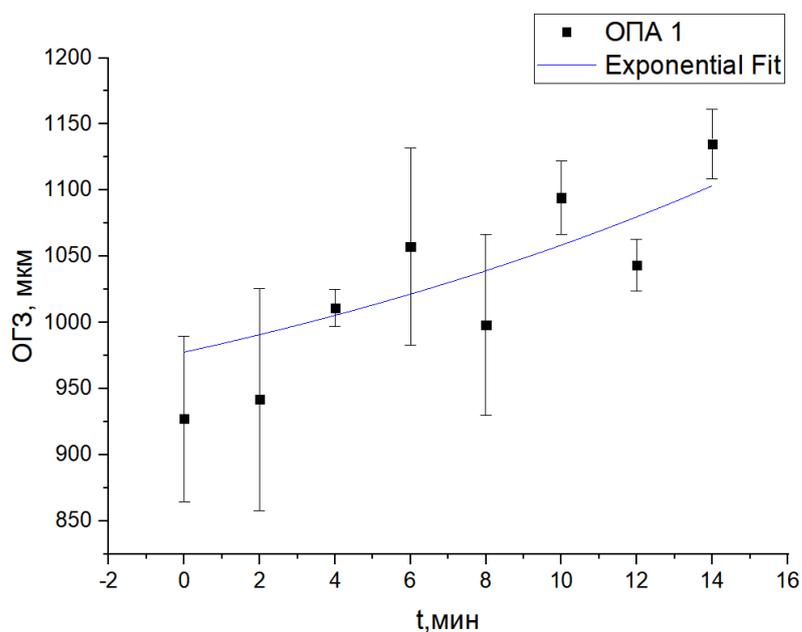


Рисунок 5. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия ОПА 1.

На рисунке 36 представлены ОКТ В–сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия ОПА 3 (Б). На рисунке 7 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 3.

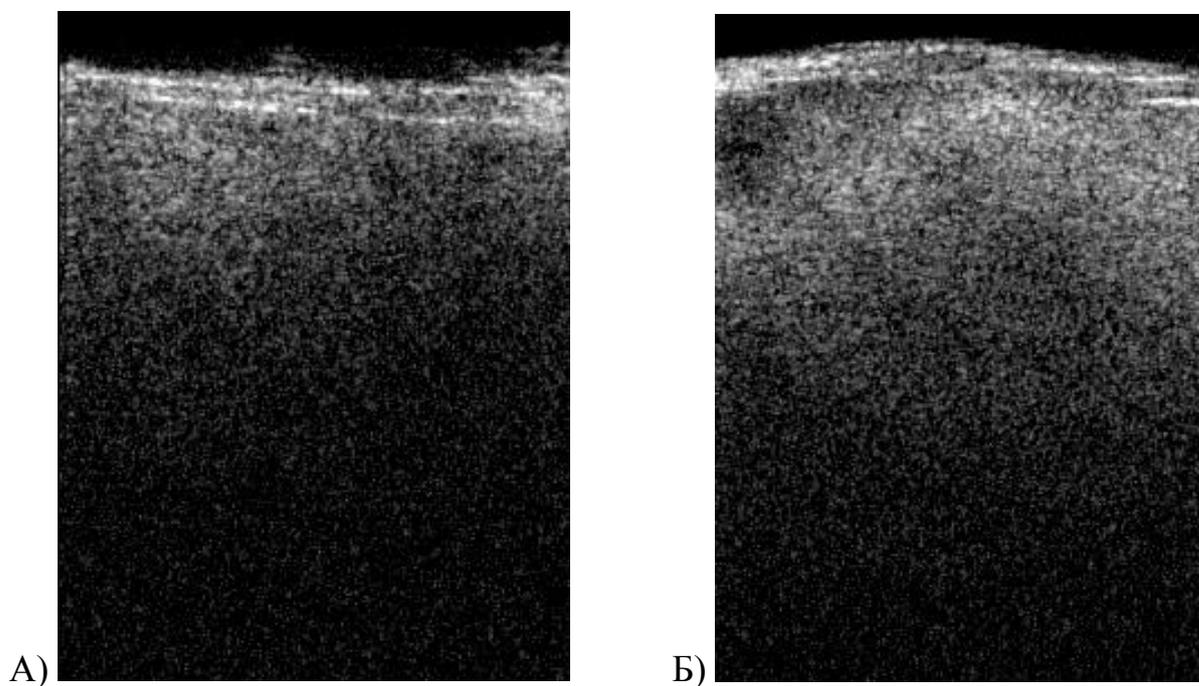


Рисунок 6. Кадры изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 3. А – до просветления, Б – после.

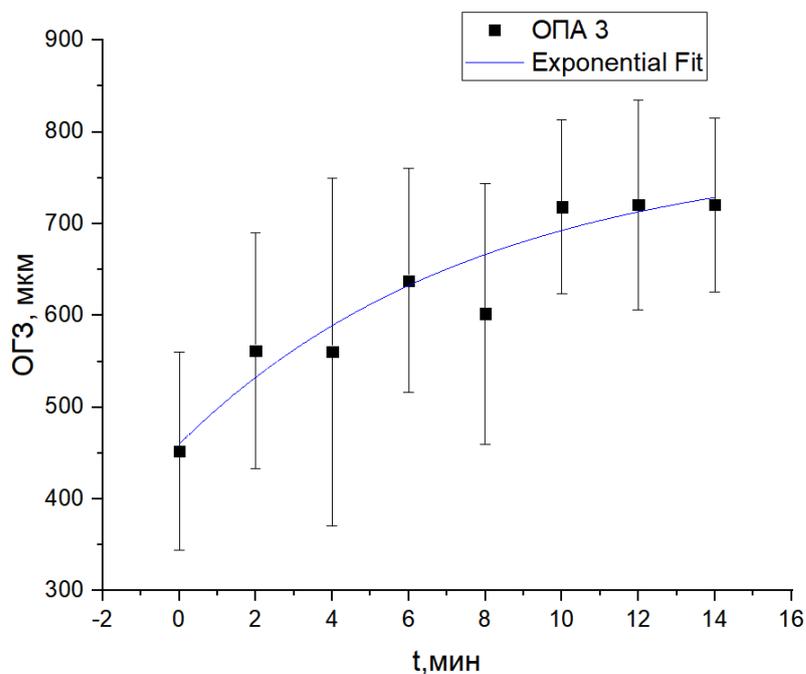


Рисунок 7. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия ОПА 3.

На рисунке 8 представлены ОКТ В-сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия ОПА 1 и лазерного излучения (Б). На рисунке 9 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 1 и лазерного излучения.

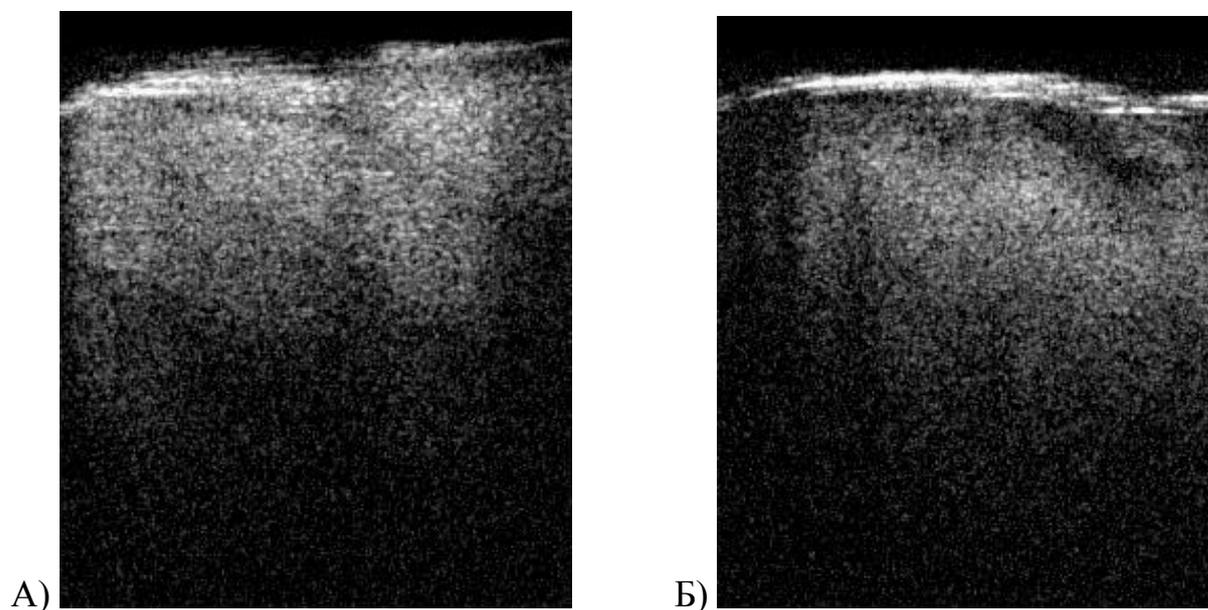


Рисунок 8. Кадры изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 1 и лазерного излучения. А – до просветления, Б – после.

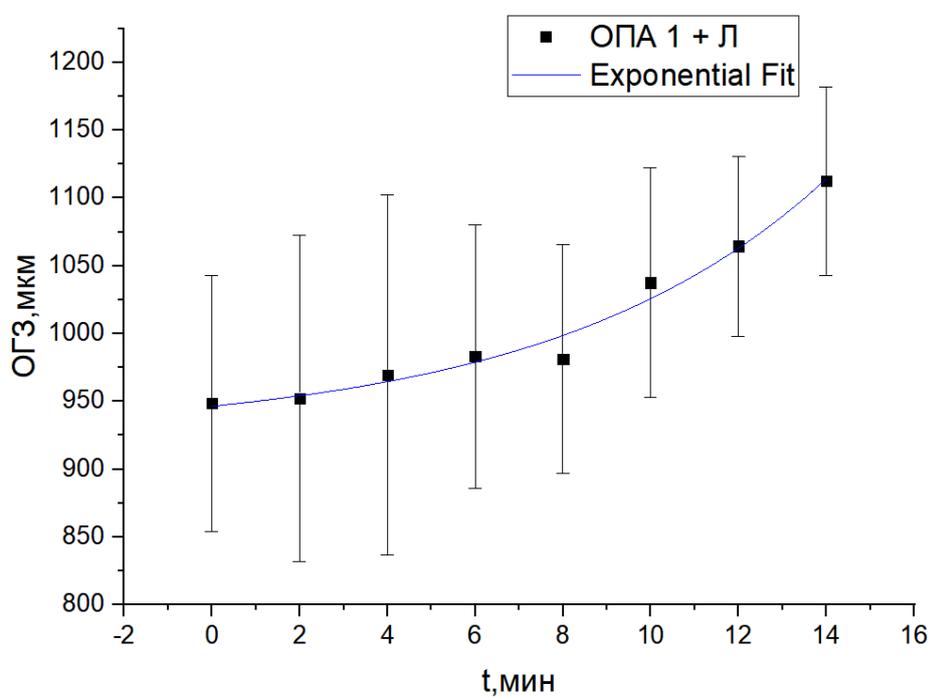


Рисунок 9. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия ОПА 1 и лазерного излучения.

На рисунке 10 представлены ОКТ В–сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия ОПА 2 и лазерного излучения (Б). На рисунке 11 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 2 и лазерного излучения.

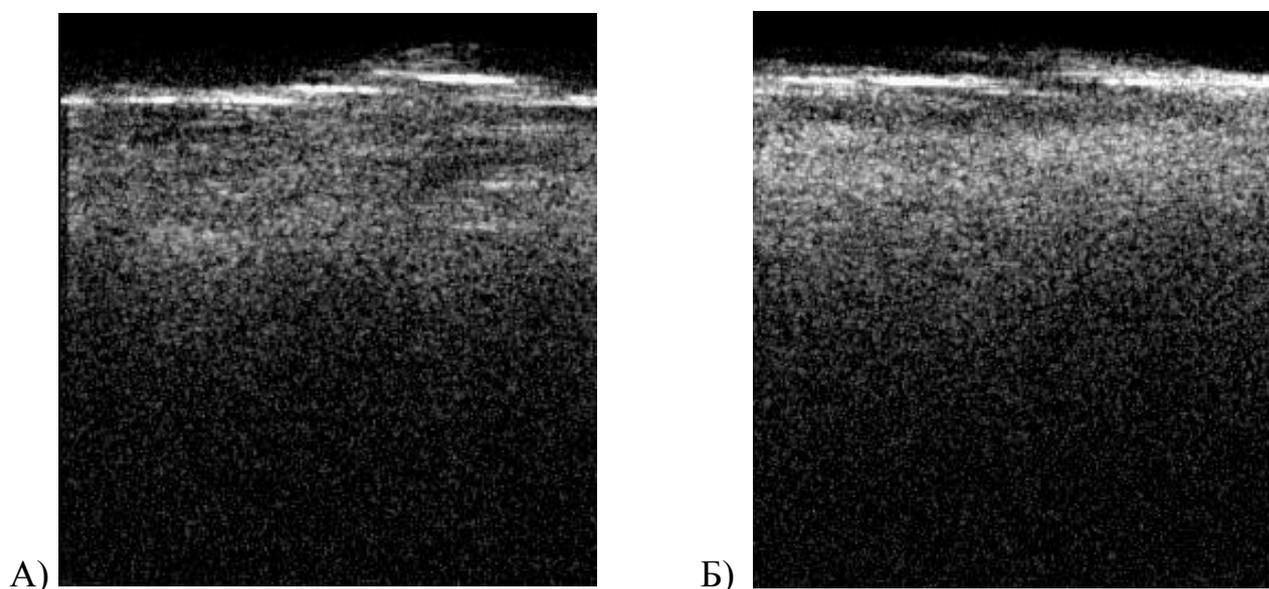


Рисунок 10. Кадры изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 2 и лазерного излучения. А – до просветления, Б – после.

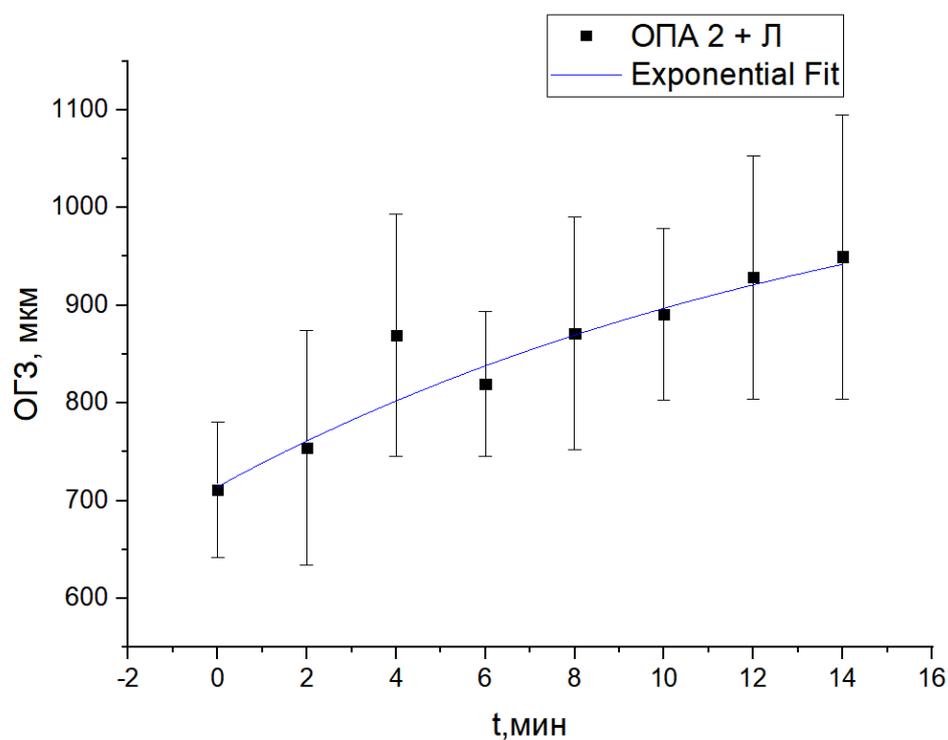


Рисунок 11. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия ОПА 2 и лазерного излучения.

На рисунке 12 представлены ОКТ В-сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия ОПА 3 и лазерного излучения (Б). На рисунке 13 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 3 и лазерного излучения.

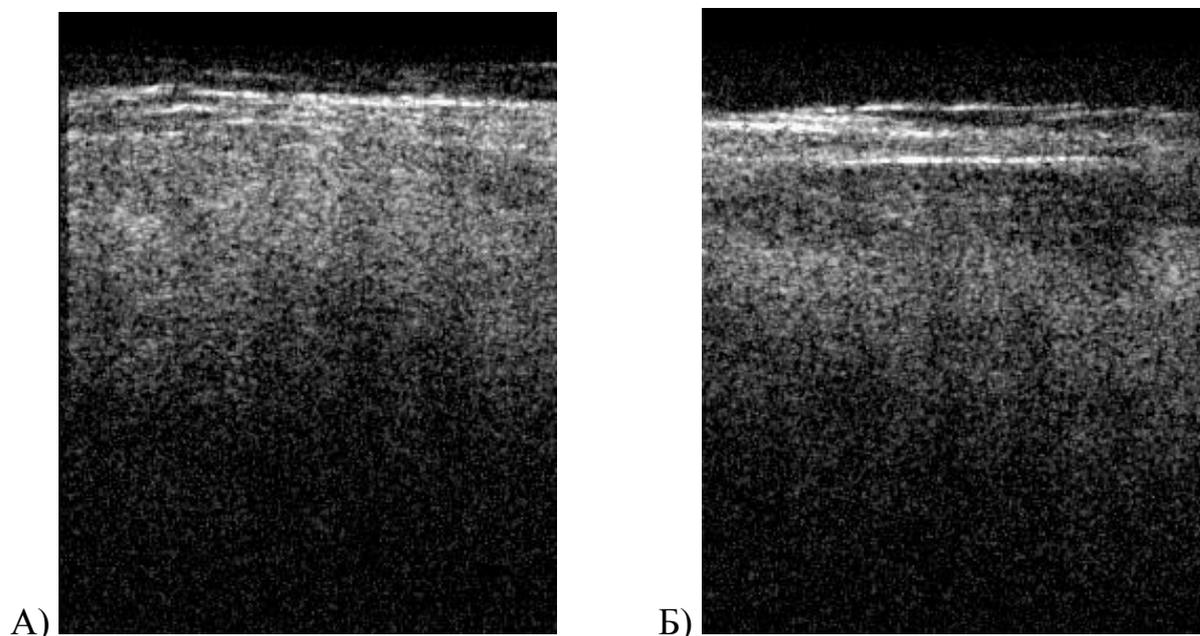


Рисунок 12. Кадры изменения оптической глубины зондирования при воздействии ОПА 3 и лазерного излучения. А – до просветления, Б – после.

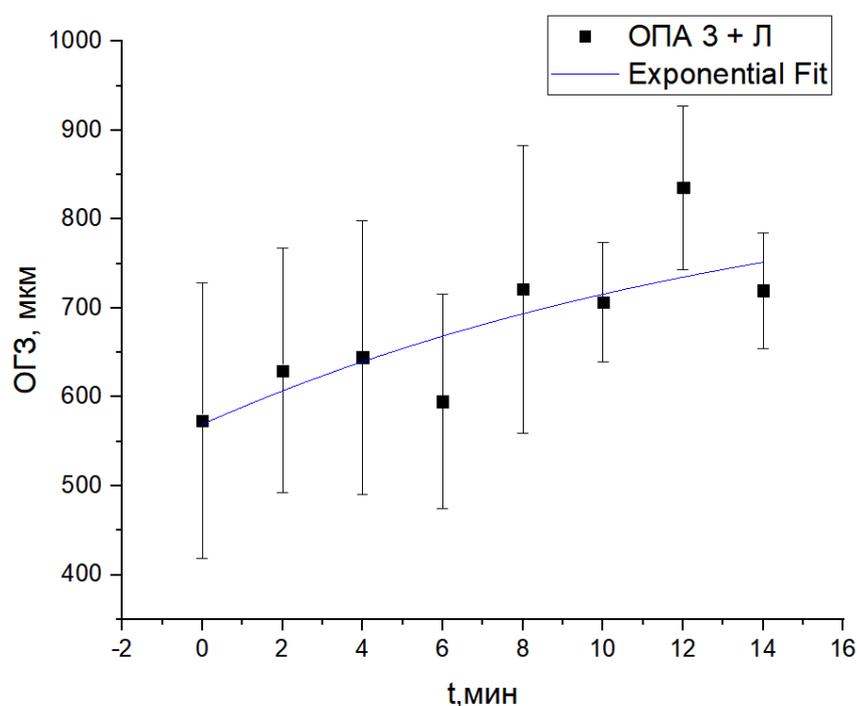


Рисунок 13. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия ОПА 3 и лазерного излучения.

На рисунке 14 представлены ОКТ В–сканы участка кожи до начала эксперимента (А) и спустя 14 минут воздействия лазерного излучения (Б). На рисунке 15 изображена кинетика изменения оптической глубины зондирования при воздействии лазерного излучения.

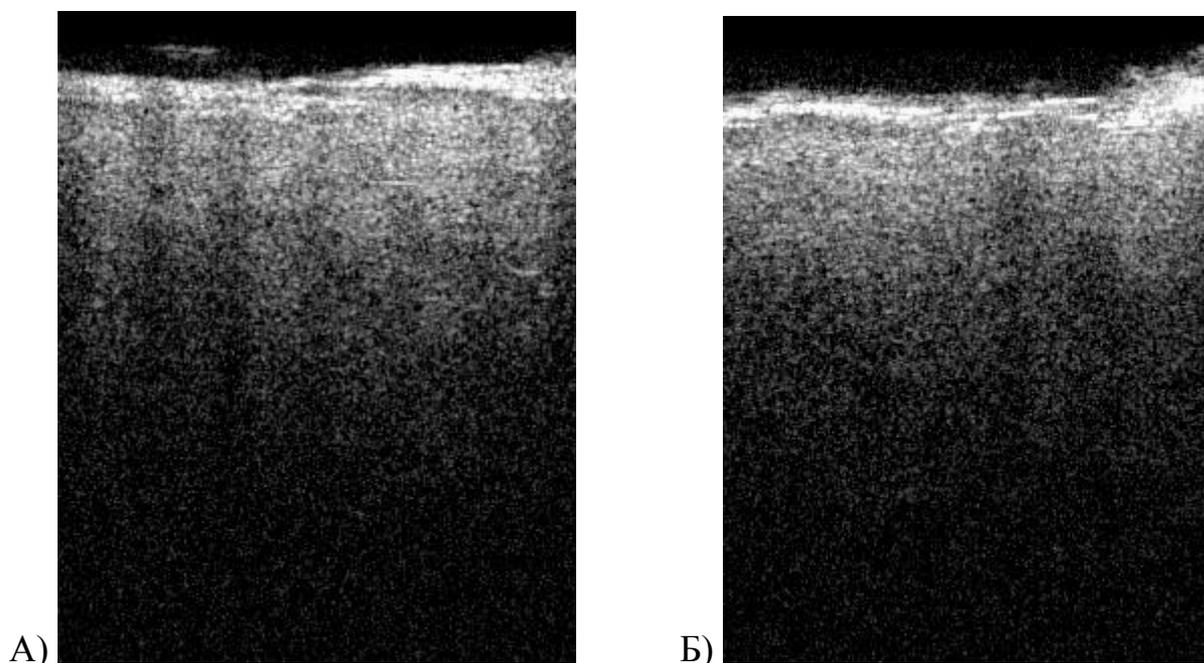


Рисунок 14. Кадры изменения оптической глубины зондирования при воздействии лазерного излучения. А – до просветления, Б – после.

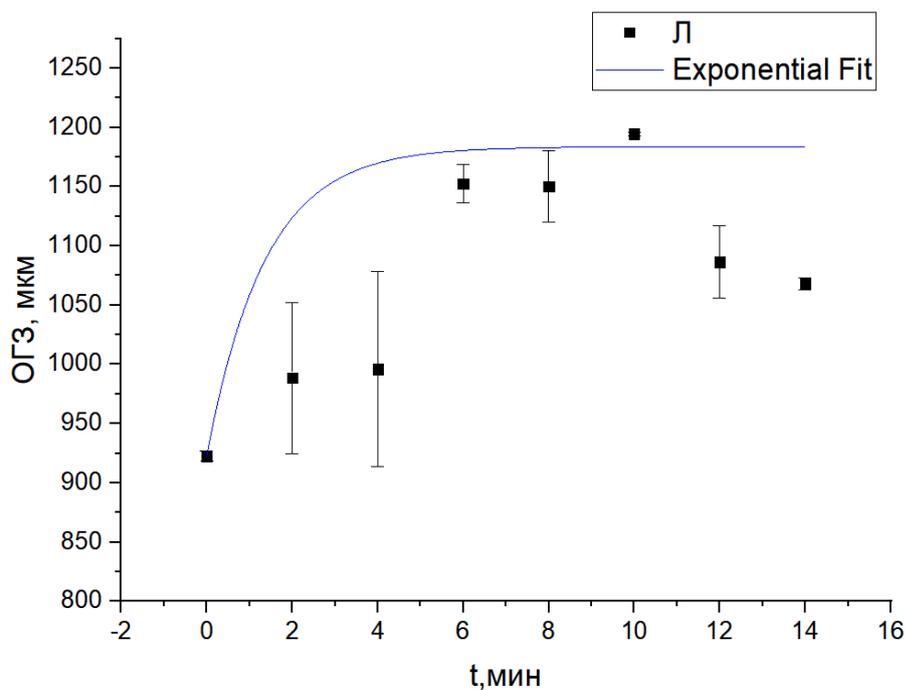


Рисунок 15. Зависимость оптической глубины зондирования от времени воздействия лазерного излучения.

Эффективность оптического просветления через 14 минут после начала эксперимента представлена на рисунке 16.

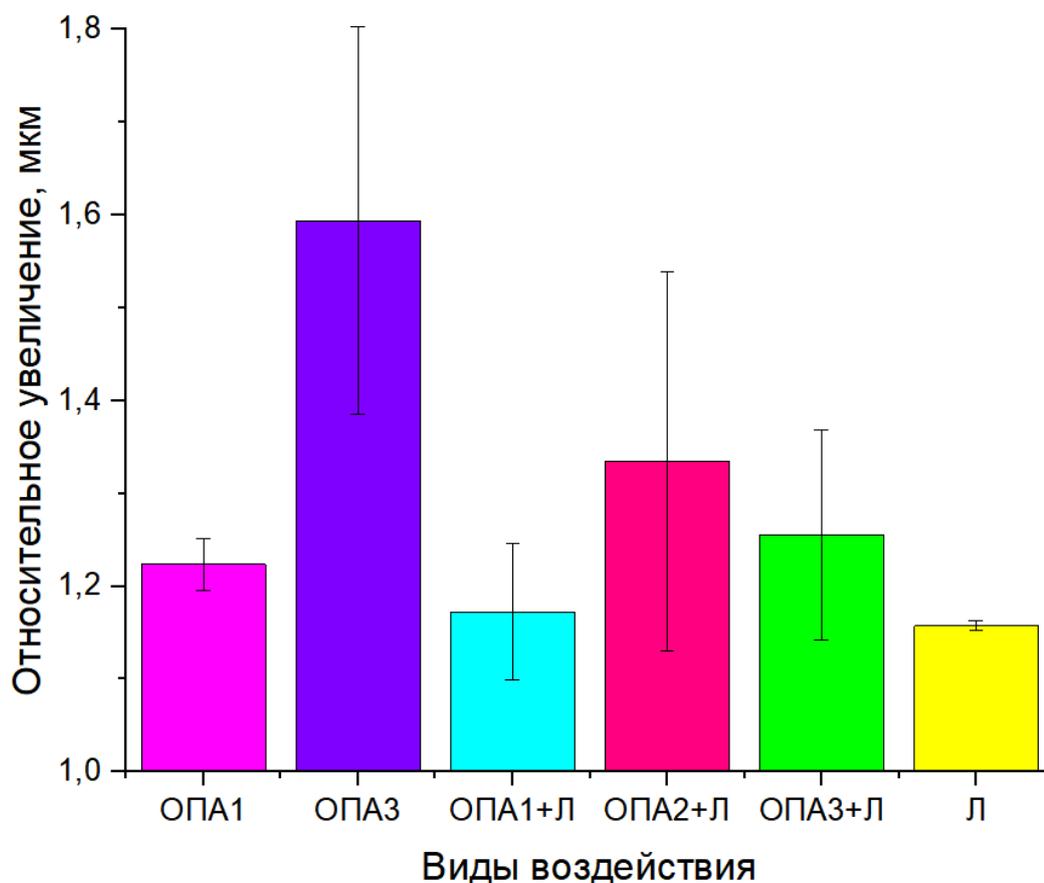


Рисунок 16. Гистограмма с относительным увеличением оптической глубины зондирования для всех случаев воздействия.

На рисунке 16 показано, что каждый вид воздействия на кожу крысы внёс свой вклад в увеличение оптической глубины зондирования, что связано с снижением рассеяния света в верхних слоях кожи.

Наибольшее влияние на оптическое просветление *in vivo* кожи крысы оказал ОПА 3, который состоял из 70% раствора глицерина и 10% раствора ДМСО. Относительное увеличение ОГЗ составило $1,59 \pm 0,21$ мкм. Это объясняется, во-первых, наибольшим показателем преломления данного раствора из всех, используемых в работе, и, во-вторых, существенным повышением проницаемости эпидермиса для раствора. На графике так же видно, что совместное воздействие ИК лазерного нагрева и ОПА 3 снизило

эффективность оптического просветления до $1,26 \pm 0,11$ мкм. Это связано с реакцией кожи на воздействие. При концентрации ДМСО 10% в растворе в процессе облучения наблюдался отёк ткани. В отсутствие ДМСО и при его концентрации 5% отёка не наблюдалось. Таким образом, эффективность оптического просветления при использовании ОПА2+Л была выше, чем при использовании ОПА3+Л. Но при этом на графике видно, что лазерное облучение без просветляющих агентов всё же внесло роль в оптическое просветление. Относительное увеличение ОГЗ при лазерном нагреве кожи до 41°C составило $1,16 \pm 0,01$ мкм.

В **заключении** подводятся итоги дипломной работы, излагаются его основные результаты. В настоящей дипломной работе были проведены исследования, направленные на регистрацию изменений оптической глубины зондирования ОКТ-визуализации при различных способах оптического просветления.

В ходе работы были проведены серии экспериментов по оптическому просветлению кожи крысы *in vivo* с использованием оптического когерентного томографа, ИК лазерного облучения и различных иммерсионных агентов, включающих глицерин и комбинацию ДМСО и глицерина.

Наибольшее увеличение оптической глубины зондирования кожи наблюдалось при использовании ОПА, состоящего из 70% раствора глицерина с добавлением 10% раствора ДМСО.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии просветляющего эффекта при лазерном ИК облучении без применения ОПА. Исследовано, что оптическое просветление с применением лазерного ИК облучения эффективнее при взаимодействии с оптическим просветляющим агентом при условии использования ДМСО в качестве усилителя трансэпидермальной диффузии. Однако увеличение концентрации ДМСО в растворе ОПА

приводит к нежелательным побочным реакциям, в частности, отёку кожи. В проведённом эксперименте наилучший результат оптического просветления с ИК облучением был с использованием ОПА 2, который состоял из 70% раствора глицерина с добавлением 5% раствора ДМСО.

Данные исследования могут быть полезны для развития методов фототермической терапии с использованием оптического просветления кожи.

Список использованных источников

1. Potts R. Skin barrier: principles of percutaneous absorption // Archives of Dermatology. — 1997. — V.133, № 7. — P. 924.
2. Yokota M., Tokudome Y. The effect of glycation on epidermal lipid content, its metabolism and change in barrier function // Skin Pharmacology and Physiology. — 2016. — V.29, № 5. — P. 231–242.
3. Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. The skin: an indispensable barrier // Experimental Dermatology. — 2008. — V.17, № 12. — P. 1063–1072.
4. Smeden J. van, Janssens M., Kaye E. C. J., Caspers P. J., Lavrijsen A. P., Vreeken R. J., Bouwstra J. A. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients // Experimental Dermatology. — 2014. — V.23, № 1. — P. 45–52
5. Генина Э.А., Башкатов А.Н., Козинцева М.Д., Тучин В.В. ОКТ-исследование оптического просветления мышечной ткани *in vitro* с помощью 40%-ного раствора глюкозы // Оптика и спектроскопия, Т. 120, № 1, С. 27-35, 2016. IF 0.723.
6. Тучин, В. В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике / Тучин В. В. - Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2012. — 812 с.
7. Handbook of Optical Biomedical Diagnostics / Ed. by Tuchin V.V. Bellingham: SPIE Press, PM107, 2002.

8. Biomedical Photonics Handbook / Ed. by Vo-Dinh T. Boca Raton: CRC Press, 2003; second edition, 2014.
9. Wang R.K., Tuchin V.V. // Handbook of Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental Monitoring, and Material Science. Second edition. Vol. 2 / Ed. by Tuchin V.V., New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2013.
10. Гладкова Н.Д., Шахова Н.М., Сергеева А.М. Руководство по оптической когерентной томографии. М.: Физматлит, 2007.
11. Волынский М.А., Гуров И.П. Анализ изображений в оптической когерентной томографии. Учебно-методическое пособие по лабораторным работам. – СПб: Университет ИТМО, 2014. – 32 с.
12. Э. А. Генина, А. Н. Башкатов, Ю. П. Синичкин, В. В. Тучин. Оптическое просветление кожи под действием глицерина: исследования *ex vivo* и *in vivo*// Оптика и спектроскопия, Т. 109, № 2, С. 256-263, 2010
13. Tuchin V.V. Optical Clearing of Tissues and Blood. PM154. Bellingham: SPIE Press, 2006.
14. Liu C., Zhi Z., Tuchin V.V., Luo Q., and Zhu D. Enhancement of skin optical clearing efficacy using photo-irradiation // Lasers Surg. Med. 2010. V. 42. P. 132–140.
15. Genina E.A., Bashkatov A.N., Korobko A.A., Zubkova E.A., Tuchin V.V., Yaroslavsky I.V., Altshuler G.B. Optical clearing of human skin: comparative study of permeability and dehydration of intact and photothermally perforated skin // *J. Biomed. Opt.*, 13 (2), 021102, 2008.
16. Сдобнов А.Ю. Исследование оптического просветления кожи методами многофотонной томографии и спектроскопии комбинационного рассеяния: дис. на соиск. учен. степ. канд. физико-математических наук (03.01.02) / Сдобнов Антон Юрьевич; СНИГУ им. Н.Г. Чернышевского. – Саратов, 2021. – 126 с.
17. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Тучин В.В., Исследование оптических и диффузионных явлений в биотканях при воздействии осмотически

- активных иммерсионных жидкостей, Общий биофизический практикум, 2005.
18. Кожа (строение, функция, общая патология, терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982, 336 с.
 19. Кукош В. М., Загайнов В. Е., Загайнова Е. В., Горохов Г. Г., Геликонов Г. В., Шкалова Л. В. Оптическая когерентная томография как объективный метод определения границы резекции при опухолях желчных протоков // *Соврем. технол. мед.*. 2010. №1-2.
 20. Уманец А.В. Анализ видов тестовых образцов материалов в оптической когерентной томографии // *Проблемы когерентной и нелинейной оптики. Сборник научных статей / Под ред. И.П. Гурова, С.А. Козлова.* – СПб: СПб ГИТМО (ТУ), 2008. – С. 130–136.
 21. Оптическая когерентная томография в диагностике меланоцитарных невусов / О. Е. Гаранина, Г. А. Петрова, Н. Ю. Орлинская [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 40-47. – DOI 10.17116/klinderma201817140-46. – EDN YURDML.
 22. Тучина Д.К. Исследование диффузии химических агентов в биологических тканях оптическими методами в норме и при модельном диабете: дис. на соиск. учен. степ. кандидата. физико-математических наук (03.01.02) / Тучина Дарья Кирилловна; СНИГУ им. Н.Г. Чернышевского. – Саратов, 2016. – 121 с.
 23. Andanson J.M., Chan K.L.A., Kazarian S.G. High-throughput spectroscopic imaging applied to permeation through the skin // *Applied Spectroscopy.* — 2009. —V.63, №5. — P. 512-517.
 24. Choi M.J., Maibach H.I. Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems // *International Journal of Cosmetic Science.* — 2005. —V.27, №4. — P. 211-221.
 25. Lahjomri F., Benamar N., Chatri E., Leblanc R.M. Study of the diffusion of some emulsions in the human skin by pulsed photoacoustic spectroscopy // *Physics in Medicine and Biology.* — 2003. — V.48, №16. — P.2729-2738.

26. Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery // Nature Reviews: Drug Discovery. — 2004. — V.3, №2. — P.115-124.
27. So P.T.C., Dong C.Y., Masters B.R. // Biomedical Photonics Handbook / Ed. by Vo-Dinh T., Boca Raton: CRC Press LLC, 2003.
28. К.В. Березин, К.Н. Дворецкий, М.Л. Чернавина, В.В. Нечаев, А.М. Лихтер, И.Т. Шагаутдинова, Е.М. Антонова, В.В. Тучин. Оптическое просветление кожи человека *in vivo* рядом моносахаридов // Оптика и спектроскопия, Т. 127, вып. 2, С. 329-336, 2019.
29. Savitzky, A., Golay, M.J.E. "Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures". Analytical Chemistry. 36 (8): 1627-1639. (1964).
30. Гланц С. Медико-биологическая статистика / М.: Практика, 1999 г., 459 с.