УДК 535.372+616-089.819

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79

КАНДУРОВА К. Ю.¹, ДРЁМИН В. В.¹, ЖЕРЕБЦОВ Е. А.^{1, 2},
АЛЪЯНОВ А. Л.^{1, 3}, МАМОШИН А. В.^{1, 3}, ПОТАПОВА Е. В.¹,
ДУНАЕВ А. В.¹, МУРАДЯН В. Ф.³, СИДОРОВ В. В.⁴,
КРУПАТКИН А. И.⁵

Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в мини-инвазивной хирургии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия

302026, Россия, г. Орёл, ул. Комсомольская, д. 95

² Optoelectronics and Biomedical Photonics Group, Aston Institute of Photonic Technologies, Aston University

Aston Triangle, Birmingham, B4 7ET, UK

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Орловская областная клиническая больница», г. Орёл, Россия

302028, Россия, г. Орёл, бульвар Победы, д. 10

⁴ ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия

123458, Россия, Москва, ул. Твардовского, д. 8

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр

травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова», Москва, Россия

127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

e-mail: kandkseniya@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.03.18; принята к печати 11.04.18

Резюме

Статья представляет собой обзор различных методов и подходов, используемых в настоящее время в рамках понятия «оптическая биопсия» при исследовании перфузии кровью и метаболизма тканей внутренних органов человека. Целью являлось изучение особенностей и областей применения данных методов и оценка возможностей дальнейшего приложения для задач интраоперационного получения данных в мини-инвазивной хирургии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Предварительные экспериментальные исследования были проведены методом флуоресцентной спектроскопии при патологиях общего желчного протока, желчного пузыря и печени. Полученные в работе данные показывают перспективы применения данного метода, а также послужат основой дальнейших исследований с целью получения дополнительных диагностических критериев.

Ключевые слова: оптическая биопсия, спектроскопия, визуализация, флуоресцентная спектроскопия, мини-инвазивная хирургия

Для цитирования: Кандурова К. Ю., Дрёмин В. В., Жеребцов Е. А., Альянов А. Л., Мамошин А. В., Потапова Е. В., Дунаев А. В., Мурадян В. Ф., Сидоров В. В., Крупаткин А. И. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):71–79. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79

UDC 535.372+616-089.819

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79

KANDUROVA K. Y.¹, DREMIN V. V.¹, ZHEREBTSOV E. A.^{1, 2},
ALYANOV A. L.^{1, 3}, MAMOSHIN A. V.^{1, 3}, POTAPOVA E. V.¹,
DUNAEV A. V.¹, MURADYAN V. F.³, SIDOROV V. V.⁴,
KRUPATKIN A. I.⁵

Optical biopsy methods and their prospects of application for intraoperative analysis of tissue metabolism and blood microcirculation in minimally invasive surgery

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University named after I. S. Turgenev», Orel, Russia

302026, Russia, Orel, Komsomolskaya street, 95

² Optoelectronics and Biomedical Photonics Group, Aston Institute of Photonic Technologies, Aston University
Aston Triangle, Birmingham, B4 7ET, UK

³ Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

302028, Russia, Orel, Pobedy boulevard, 10

³ SPE «LAZMA» Ltd., Moscow

125252, Russia, Moscow, Tvardovsky street, 8

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. N. Priorov National Medical research center of traumatology and orthopaedics» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

127299, Russia, Moscow, Priorova street, 10

e-mail: kandkseniya@gmail.com

Received 22.03.18; accepted 11.04.18

Summary

The work is devoted to review the various methods and approaches currently used within the framework of the concept of optical «biopsy» in the study of blood perfusion and metabolism of human organs tissues. The purpose of the review was to study the features and areas of application of these methods and to assess further application possibilities for intraoperative data acquisition in minimally invasive surgery of hepatopancreatoduodenal organs. Preliminary experimental studies were performed with fluorescence spectroscopy method in pathologies of the common bile duct, gallbladder and liver. The data obtained in the work show the prospects for this method application, and serve as the basis for further research in order to obtain additional diagnostic criteria.

Keywords: optical biopsy, spectroscopy, imaging, fluorescence spectroscopy, minimally invasive surgery

For citation: Kandurova K. Y., Dremir V. V., Zhrebtsov E. A., Alyanov A. L., Mamoshin A. V., Potapova E. V., Dunaev A. V., Muradyan V. F., Sidorov V. V., Krupatkin A. I. Optical biopsy methods and their prospects of application for intraoperative analysis of tissue metabolism and blood microcirculation in minimally invasive surgery. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(3):71–79. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-71-79

Введение

В настоящее время заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной зоны остаются актуальной проблемой хирургии органов брюшной полости, что обусловлено высокой заболеваемостью – 38 случаев на 1000 человек населения [3]. Также серьезным фактором являются наблюдаемые при этом типе заболеваний высокая частота осложнений и летальность [4, 28, 41, 44].

В последние годы во всем мире все больший интерес проявляется к мини-инвазивным технологиям диагностики и лечения хирургической патологии органов брюшной полости за счет снижения травматичности и объема хирургических вмешательств, а также количества послеоперационных осложнений. Одним из актуальных аспектов применения данных технологий является расширение возможностей получения диагностической информации интраоперационно.

«Золотым стандартом» исследования состояния тканей органов является гистологическое исследование образцов, полученных при биопсии или интраоперационно. Тем не менее идеология и развитие мини-инвазивных технологий определяют потребность в разработке новых диагностических методов, позволяющих получить информацию, сравнимую с данными классических методов оценки тканей, но в интраоперационных условиях *in vivo*. Разработка методологии проведения и внедрение таких диагностических методов в клиническую практику позволят улучшить качество лечения за счет повышения уровня достоверности диагностики состояния тканей и оптимизации лечебно-диагностического алгоритма.

В решении данной задачи все большее распространение получают оптические методы исследования тканей, часто объединяемые термином «оптическая биопсия» [1]. Преимущество данных

методов заключается в возможности проведения исследований и получения информации в режиме реального времени без необходимости получения биологического материала из организма, как при обычной биопсии.

Методы оптической биопсии можно разделить на методы оптической спектроскопии и методы визуализации. К методам оптической спектроскопии относятся флуоресцентная, спектроскопия диффузного отражения, рамановская спектроскопия и др. [5].

Среди оптических спектроскопических методов диагностики *in vivo* в настоящее время наибольшее развитие получили методы флуоресцентной спектроскопии (ФС), основанной на воздействии на исследуемую ткань оптическим излучением определенной длины волны видимой области спектра и регистрации спектров возбужденной им флуоресценции.

ФС является активно применяемым высокочувствительным методом изучения структуры и свойств клеток, а также происходящих в них биохимических реакций. Оптические свойства флуорофоров чувствительны к метаболическому статусу биоткани, что делает ФС ценным инструментом исследования состояния биологических тканей (здоровая, воспаленная, злокачественная и т. д.) [19]. Данный метод позволяет регистрировать и анализировать *in vivo* содержание в тканях и органах веществ, определяющих метаболизм и жизнеспособность клеток и тканей [6].

Одним из важных применений ФС является оценка состояния метаболической активности тканей путем исследования интенсивности флуоресценции коферментов NADH и FAD – важных составляющих цикла Кребса. Первые исследования по определению параметров дыхательной цепи и оценке митохондриальной функции оптическими методами *in vitro* проводились в 50-е гг. XX в. [15]. Первая работа по

определению NADH *in vivo* была опубликована в 1965 г. [16].

Восстановленная форма кофермента никотинадениндинуклеотида (NADH) имеет максимум флуоресценции на длине волны 490 нм при длине волны возбуждения 365 нм. Кофермент флавиноадениндинуклеотид (FAD) флуоресцирует в окисленном состоянии на длине волны 520–540 нм с пиком возбуждения 450 нм [10]. Накопление данных коферментов в митохондриях обеспечивает окислительное фосфорилирование, по которому оценивается интенсивность метаболических процессов.

Таким образом, метод ФС открывает широкие возможности для ранней диагностики деструктивно-воспалительных процессов и мониторинга интенсивности метаболизма в биологических тканях [33]. ФС зарекомендовала себя как эффективный метод диагностики во многих областях (например, в диагностике метаболических нарушений при сахарном диабете [21]), в том числе хирургии. Одними из первых в данной области являются исследования коллектива Н. Н. Булгаковой, применившего метод ФС в диагностике и лечении различных патологий в гастроэнтерологии, урологии, гинекологии [7, 9, 12, 38]. Особый интерес представляют результаты серии исследований в области диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний [11, 13].

В рамках понятия «оптическая биопсия» также широко распространенным методом является спектроскопия диффузного отражения (СДО). Это неинвазивный метод оптической диагностики, предназначенный для оценки поглощающих и рассеивающих свойств оптически неоднородных сред, в том числе биологических тканей. Метод основан на воздействии на ткань светом широкополосного источника и регистрации спектров диффузного отражения, формируемого на поверхности после многократного упругого рассеяния излучения внутри биологической ткани. Исследование оксигенации и кровенаполнения тканей методом СДО основано на различии в спектрах поглощения основных тканевых хромофоров – оксигемоглобина (HbO_2) и дезоксигемоглобина (Hb) [31]. Отраженное тканью излучение несет информацию о ее структуре, количестве и кровенаполнении кровеносных сосудов, пространственном распределении хромофоров и их концентрации [37].

СДО в ближней инфракрасной области – метод, основанный на способности веществ поглощать электромагнитное излучение в диапазоне длин волн от 780 до 2500 нм. Этот метод широко применяется в химической и фармацевтической промышленности для исследования свойств органических и неорганических веществ, их содержания в различных объектах. В медицине данный вид спектроскопии используется для оценки оксигенации крови и лежит в основе многочисленных исследований мозговой активности в норме и патологии, при совершении каких-либо действий или эмоциональных нагрузках [25, 39]. Кроме того, исследуется применение спектроскопии в ближней инфракрасной области при лапароскопических хирургических вмешательствах на органах брюшной полости [42, 48]. Для улучшения

визуализации кровеносных сосудов и, следовательно, увеличения точности визуальной оценки кровотока используется специальный краситель, чаще всего индоцианин зеленый (Indocyanine green), который связывается с белками плазмы крови.

Особый интерес для исследователей представляет совместное использование нескольких диагностических методов одновременно в рамках мультипараметрического подхода, позволяющего комплексно оценивать перфузию кровью и метаболизм тканей конкретных органов и тканей. Наиболее яркие работы в этой области проведены под руководством А. Mayevsky [34]. Предлагаемый данным коллективом подход предусматривает использование нескольких измерительных каналов с целью определения параметров дыхательной цепи (NADH/FAD) на фоне влияющих факторов. Используя методы абсорбционной спектроскопии, лазерной доплеровской флоуметрии и ФС в рамках одного эксперимента, данный коллектив получил убедительные данные по определению митохондриальной функции в тканях мозга [43].

Также представляют интерес результаты, полученные в работах коллектива Mary-Ann Myscek, который длительное время работает над совершенствованием флуоресцентной технологии, в том числе предлагая методы исследования панкреатита, сочетая ФС и СДО [30].

Активно проводятся исследования по приложению методов оптической биопсии в эндоскопии для выявления и дифференциации здоровых клеток в тканях внутренних органов от патологических, например, подвергшихся дисплазии при синдроме пищевода Баррета, или злокачественных при раке поджелудочной железы [26, 27, 46, 49].

Из активно развивающихся методов визуализации следует упомянуть различные виды лазерной микроскопии (конфокальная, двухфотонная), спектроскопию в ближней инфракрасной области, оптическую когерентную томографию.

Флуоресцентная и отражательная лазерная сканирующая микроскопия – одна из современных разновидностей микроскопии. Эти технологии более сложные, чем классическая световая микроскопия, но их изобретение позволило изучать отдельные флуоресцирующие молекулы и наблюдать в динамике происходящие в них процессы на уровне клеточных структур [2]. Применение конфокальной микроскопии позволяет получать изображения клеток тканей исследуемых органов на различной глубине, а затем на основе этих срезов реконструировать трехмерное изображение. Двухфотонная микроскопия по сравнению с конфокальной обеспечивает большую проникающую способность (более 1 мм).

Развитие данных методов и разработка технологий визуализации изображений флуоресценции FLIM и FRET позволили вывести оценку дыхательной цепи *in vitro* на новый уровень и добиться значительных результатов [10]. Благодаря сочетанию технологий лазерной сканирующей микроскопии и оптоволоконных технологий открылись возможности для изучения клеточных структур *in vivo* в офтальмологии, дерматологии, гинекологии, хирургии [14, 18].

Рис. 1. Фистулохолангиограммы областей исследования: общий желчный проток (а); желчный пузырь (б); абсцесс печени (в)

Fig. 1. Fistuloholangiograms of the areas of interest: common bile duct (a); gallbladder (б); liver abscess (в)

Наряду с рассмотренной выше технологией, для визуализации кровотока в тканях почти 40 лет назад был продемонстрирован метод контрастной лазерной спекл-визуализации для неинвазивной оценки состояния микрососудистого русла в тканях сетчатки глаза [24]. В настоящее время этот метод нашел применение в хирургии для построения количественных карт кровотока [25], но пока использовать данный метод интраоперационно представляется возможным только при проведении открытых хирургических вмешательств, где сосудистая сеть более легкодоступна с поверхности [23].

Оптическая когерентная томография – метод неинвазивного исследования тонких слоев тканей и слизистых оболочек с помощью оптического излучения ближнего инфракрасного диапазона. За последнее десятилетие оптическая когерентная томография получила широкое распространение в офтальмологии и стоматологии, однако появляются исследования по приложению данного метода в других областях (онкология, кардиология, цитология, трансплантология, оценка доставки лекарственных средств и др.) [17, 32, 35, 45, 47].

Таким образом, проведенный обзор показывает, что «оптическая биопсия» является активно развивающимся прорывным направлением, включающим в себя большое число различных методов, характеризующихся различным уровнем сложности. Очевидно, что самым эффективным и диагностически ценным является совместное применение нескольких методов в рамках мультипараметрического подхода, но в настоящее время их приложение в область миниинвазивных вмешательств сопряжено с рядом технологических и методологических трудностей.

Для проведения предварительных исследований возможности регистрации показателей тканевого метаболизма и микроциркуляции органов гепатопанкреатодуоденальной зоны была выбрана флуоресцентная спектроскопия как относительно простой и доступный, но вместе с тем высокочувствительный метод оптической диагностики. Целью работы явилось проведение предварительных исследований и оценка возможностей применения метода флуоресцентной спектроскопии для интраоперационной регистрации

спектров флуоресценции и получения информации о метаболической активности и состоянии клеток тканей и слизистых оболочек при патологиях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Материал и методы исследования

Экспериментальные измерения проводились с использованием специально разработанной волоконно-оптической системы с лапароскопическим оптическим зондом. Основные блоки установки спроектированы совместно с ООО НПП «ЛАЗМА» (Москва). Для возбуждения эндогенной флуоресценции биомаркеров использовались источники излучения с длинами волн 365 и 450 нм. Спектры флуоресценции регистрировались спектрометром в диапазоне 350–820 нм.

В предварительных исследованиях приняли участие 24 пациента хирургического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл, Россия) в возрасте 66 ± 8 лет. Исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева» (протокол заседания № 10 от 16 ноября 2017 г.). Участники подписывали информированное согласие с указанием их добровольной готовности к участию в исследовании.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от области исследования и поставленной клинической задачи: проксимальный отдел общего желчного протока (15 пациентов с механической желтухой, обусловленной раком поджелудочной железы или желчнокаменной болезнью), тело желчного пузыря (5 пациентов с острым деструктивным холециститом) и стенка абсцесса печени (4 пациента).

В каждой области на каждой длине волны спектр регистрировался трижды для усреднения и дальнейшей обработки.

Зонд устанавливался на выбранные области под рентген-контролем (рис. 1).

Анализируемыми параметрами были амплитуды интенсивностей флуоресценции, нормированные на амплитуды обратно рассеянного возбуждающего излучения, по формуле

$$I_{norm}(\lambda) = \frac{I(\lambda)}{I_{max source}},$$

где $I(\lambda)$ – интенсивность флуоресценции на длине волны λ ; $I_{max source}$ – интенсивность обратно рассеянного возбуждающего излучения.

Кроме описанных выше, была проведена серия измерений, целью которой являлось наблюдение изменений интенсивности и формы спектров флуоресценции при изменении давления, которое оказывается оптическим зондом на исследуемую ткань. Давление на исследуемую область является фактором, который способен в значительной степени изменить кровенаполнение ткани и внести погрешность в результат измерений [29, 51].

Результаты исследования и их обсуждение

Обработка полученных данных показала, что интенсивность флуоресценции является переменным параметром. На рис. 2–4 показаны усредненные спектры флуоресценции для проксимального отдела общего желчного протока, тела желчного пузыря и стенки абсцесса печени соответственно.

При анализе данных было отмечено, что в ряде случаев кровенаполнение тканей оказывает заметное влияние на получаемые спектры в виде характерных снижений интенсивности флуоресценции на длинах волн около 540 и 580 нм, связанных с поглощением лазерного излучения оксигемоглобином (HbO_2) крови. Для спектров флуоресценции при возбуждении излучением на длине волны 450 нм пик флуоресценции расположен вблизи этих двух волн, поэтому данное явление становится заметнее, чем при воздействии излучением на длине волны 365 нм. Таким образом, кровь является хорошим поглотителем оптического излучения в видимом и ультрафиолетовом диапазонах, что может привести к ослаблению сигнала и дальнейшей неверной интерпретации полученных результатов.

При увеличении давления на исследуемую область кровь изгоняется из кровеносных сосудов, следовательно, кровенаполнение ткани уменьшается, как и влияние крови на спектр флуоресценции [51]. Результаты экспериментов по изучению влияния давления приведены на рис. 5.

В целом достаточно сложно оценить вклад надавливания на получаемые результаты из-за субъ-

Рис. 2. Усредненные спектры флуоресценции общего желчного протока при возбуждении 365 (а) и 450 нм (б)
Fig. 2. Averaged fluorescence spectra of common bile duct under excitation wavelength 365 (a) and 450 nm (b)

Рис. 3. Усредненные спектры флуоресценции тела желчного пузыря при возбуждении 365 (а) и 450 нм (б)
Fig. 3. Averaged fluorescence spectra of gallbladder under excitation wavelength 365 (a) and 450 nm (b)

Рис. 4. Усредненные спектры флуоресценции стенки абсцесса печени при возбуждении 365 (а) и 450 нм (б)
 Fig. 4. Averaged fluorescence spectra of liver abscess under excitation wavelength 365 (a) and 450 nm (b)

Рис. 5. Зависимость спектров флуоресценции от надавливания измерительным зондом на биоткань при возбуждении 365 (а) и 450 нм (б)
 Fig. 5. The dependence of biological tissue fluorescence spectra on the pressure applied by the probe under excitation of 365 (a) and 450 nm (b)

ективности того, что врач-хирург считает касанием, а что – надавливанием.

По результатам предварительных исследований можно сделать выводы о необходимости использования методик коррекции влияния изменения кровенаполнения тканей на спектры флуоресценции [20, 50]. Способствовать этому может также решение научно-технической задачи бесконтактного измерения расстояния от конца диагностического зонда до диагностируемой биологической ткани с последующей автоматизацией выполнения измерений на фиксированном оптимальном расстоянии, а также задачи автоматизации удаления следов слизи и крови с поверхности диагностического зонда в процессе диагностической процедуры с минимальным воздействием на поверхность живой биологической ткани.

Заключение

Предварительные исследования позволили оценить не только саму возможность приложения метода ФС в мини-инвазивной хирургии, но и пути даль-

нейшего развития данного направления в рамках концепции «оптическая биопсия».

Результаты данной работы показывают, что применение флуоресцентной спектроскопии определено имеет потенциал для оценки состояния тканей при мини-инвазивных вмешательствах *in vivo*. Предварительные данные показывают чувствительность этого метода к свойствам области исследования и характеру патологических изменений. Однако предполагается, что на получаемые спектры влияет ряд факторов, таких как состояние и вид изменений в тканях, фазовое развитие патологических процессов, их реакция на проводимое лечение, кровенаполнение ткани, присутствие других жидкостей и т. д. Появляется необходимость в проведении исследований по изучению вклада каждого фактора в флуоресценцию тканей для корректной интерпретации диагностических данных.

Следующим шагом в проведении исследований методом флуоресцентной спектроскопии является разработка и применение иного подхода к анализу

и интерпретации получаемых данных, который будет опираться, в том числе, на фазовое течение патологических процессов исследуемых органов.

Кроме того, невозможно говорить о корректности получаемых результатов без проведения сравнения со спектрами флуоресценции тканей исследуемых органов при отсутствии патологии. Специфика проведения исследований не позволяет набрать контрольную группу и получить диагностические данные здоровых добровольцев *in vivo*. Выходом из этой ситуации может являться разработка математических моделей здоровых тканей каждого органа, а также проведение исследований на модельных животных (крысах, мышах), в том числе моделирование экспериментальных патологий. Это позволит повысить качество интерпретации результатов и достичь конечной цели – разработки новых диагностических критериев (паттернов) в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-02-00669 А.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Арутюнян А. В., Черданцев Д. В., Салмин В. В. и др. Интраоперационная лазер-индуцированная флуоресцентная спектроскопия при экспериментальном панкреатите // Сибир. мед. обозрение. – 2012 – № 5. – С. 20–24. [Arutyunyan AV, Cherdantsev DV, Salmin VV i dr. Intraoperative laser-induced fluorescence spectroscopy in experimental pancreatitis. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2012;5:20–24 (In Russ.)].
2. Волков И. А., Фриго Н. В., Знаменская Л. Ф. и др. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // Вестн. дерматол. и венерол. – 2014. – № 1. – С. 17–24. [Volkov IA, Frigo NV, Znamenskaya LF i dr. Application of Confocal Laser Scanning Microscopy in Biology and Medicine. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;(1):17–24 (In Russ.)]. Doi: 10.25208/0042-4609-2014-0-1-3-13.
3. Ганиева Д. К. Патология гепатопанкреатодуоденальной системы и факторы риска ее развития // Молодой ученый. – 2016. – № 22. – С. 97–99 [Ganieva DK. Pathology of hepatopancreatoduodenal system and risk factors for its development. *Molodoy uchenyy*. 2016;22: 97–99 (In Russ.)].
4. Ермолов А. С. и др. Диагностика и лечение острого панкреатита. – М.: Видар, 2013. [Ermolov AS i dr. *Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita*. М.: Vidar, 2013 (In Russ.)].
5. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. [Tuchin VV. *Lazery i volokonnaya optika v biomeditsinskih issledovaniyakh*. М.: FIZMATLIT, 2010 (In Russ.)].
6. Тучин В. В. Оптическая медицинская диагностика: в 2 т. Т. 1. – М.: Физматлит, 2007. [Tuchin VV. *Opticheskaya medicinskaya diagnostika: v 2 t. T. 1*. М.: Fizmatlit, 2007].
7. Дронова О. Б., Третьяков А. А., Мищенко А. Н. и др. Исследование возможностей лазер-индуцированной аутофлуоресценции в диагностике пищевода Барретта // Сибир. онколог. журн. – 2008. – Т. 28 – № 4. – С. 11–16. [Dronova OB, Tretyakov AA, Mishchenko AN i dr. Laser induced autofluorescence of normal and metaplastic epithelium of esophagogastric transition at gastroesophageal reflux disease. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2008;4(28):11–16 (In Russ.)].
8. Andrews PM, Wang HW, Guo H et al. Optical coherence tomography of the aging kidney. *Experimental and Clinical Transplantation* 2016;14(6):617–622. Doi:10.6002/ect.2015.0212.
9. Apolikhina LA, Denisova ED, Bulgakova NN, Kuzmin SG, Vorozhtsov GN. Fluorescence detection and photodynamic therapy of human papilloma virus associated diseases of female genital organs. *Proceedings of the 6th International Congress of the World Association of Laser Therapy*, 2006:59–61.
10. Bartolome F, Abramov AY. Measurement of mitochondrial NADH and FAD auto-fluorescence in live cells. *Methods Molecular Biology*, 2015:1264:263–270.
11. Bulgakova NN, Kazachkina NI, Sokolov VV et al. Local fluorescence spectroscopy and detection of malignancies using laser excitation at various wavelengths. *Laser Physics* 2006;16(5):889–895. Doi:10.1134/S1054660X06050227.
12. Bulgakova N, Sokolov V, Telegina L et al. Study of laser-induced autofluorescence emission spectra from normal and malignant bronchial epithelium. *Photonics and Lasers in Medicine* 2013;2(2):93–99. Doi:10.1134/S1054660X06050227.
13. Bulgakova N, Ulijanov R, Vereschagin K et al. In vivo local fluorescence spectroscopy in PDD of superficial bladder cancer. *Medical Laser Application* 2009;24(4):247–255. Doi:10.1134/S1054660X06050227.
14. Buchner AM, Wallace MB. Endomicroscopy and Molecular Tools to Evaluate Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2016;26(4):657–668. Doi: 10.1016/j.giec.2016.06.002.
15. Chance B, Williams GR. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. *The Journal of biological chemistry*. 1955;217(1):383–393.
16. Chance B, Williamson JR, Jamieson D et al. Properties and kinetics of reduced pyridine nucleotide fluorescence of the isolated and in vivo rat heart. *Biochem J* 1965; 341:357–377.
17. Costello FE. Optical coherence tomography technologies: Which machine do you want to own? *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2014;34(SUPPL. 3):3–9. Doi: 10.1097/WNO.0000000000000161.
18. De Los Santos C, Chang CW, Mycek MA et al. FRAP, FLIM, and FRET: Detection and analysis of cellular dynamics on a molecular scale using fluorescence microscopy. *Molecular Reproduction and Development* 2015;82(7–8):587–604. Doi: 10.1002/mrd.22501.
19. Dremine VV, Dunaev AV. How the melanin concentration in the skin affects the fluorescence-spectroscopy signal formation. *Journal of Optical Technology (A Translation of Opticheskii Zhurnal)* 2016;83(1):43–48. Doi: 10.1364/JOT.83.000043.
20. Dremine VV, Zhrebtsov EA, Rafailov IE et al. The development of attenuation compensation models of fluorescence spectroscopy signals. 2015. *Proceedings Vol. 9917, Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS)*; 99170Y. Doi: 10.1117/12.2229451.
21. Dremine VV, Zhrebtsov EA, Sidorov VV et al. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus. *Journal of Biomedical Optics* 2017;22(8). Doi: 10.1117/1.JBO.22.8.085003.
22. Dunaev AV, Dremine VV, Zhrebtsov EA et al. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow. *Medical Engi-*

neering and Physics. 2015;37(6):574–583. Doi: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011.

23. Eriksson S, Nilsson J, Lindell G et al. Laser speckle contrast imaging for intraoperative assessment of liver microcirculation: A clinical pilot study. *Medical Devices: Evidence and Research* 2014;7(1):257–261. Doi: 10.2147/MDER.S63393.

24. Fercher AF, Briers JD. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Optics Communications* 1981;37(5):326–330. Doi: 10.1016/0030-4018(81)90428-4.

25. Fujiwara T, Kono S, Katakura K et al. Evaluation of Brain Activity Using Near-infrared Spectroscopy in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scientific Reports* 2018;8(1). Doi: 10.1038/s41598-017-18897-4.

26. Georgakoudi I, Feld MS. The combined use of fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2004;14(3):519–537. Doi: 10.1016/j.giec.2004.03.008.

27. Georgakoudi I, Jacobson BC, Van Dam J et al. Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2001;120(7):1620–1629. Doi: 10.1053/gast.2001.24842.

28. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22(44):9694–9705. Doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.

29. Kandurova K, Dremine V, Alyanov A et al. Possibilities of application of fluorescence spectroscopy in minimally invasive surgery for analysis of abdominal cavity organs pathological processes. *Book of Abstracts – Summer School on Optics & Photonics*, 2017:46.

30. Lee SY, Lloyd WR, Chandra M et al. Characterizing human pancreatic cancer precursor using quantitative tissue optical spectroscopy. *Biomedical Optics Express* 2013;4(12):2828–2834. Doi: 10.1364/BOE.4.002828.

31. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. *Journal of Biomedical Optics* 2012;17(9). Doi: 10.1117/1.JBO.17.9.090901.

32. Lopez JJ, Arain SA, Madder R, Parekh N, Shroff AR, Westerhausen D. Techniques and best practices for Optical coherence tomography: A practical manual for interventional cardiologists. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;84(5):687–699. Doi:10.1002/ccd.25500.

33. Mayevsky A. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence. 2015: 1–276.

34. Mayevsky A, Chance B. Oxidation-reduction states of NADH in vivo: From animals to clinical use. *Mitochondrion* 2007;7(5):330–339. Doi: 10.1016/j.mito.2007.05.001.

35. Pantanowitz L, Preffer F, Wilbur DC. Advanced imaging technology applications in cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2018. Doi: 10.1002/dc.23898.

36. Parthasarathy AB, Weber EL, Richards LM, et al. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in humans during neurosurgery: A pilot clinical study. *Journal of Biomedical Optics* 2010;15(6). Doi: 10.1117/1.3526368.

37. Potapova EV, Dremine VV, Zherebtsov EA et al. Evaluation of microcirculatory disturbances in patients with rheumatic diseases by the method of diffuse reflectance spectroscopy. *Human Physiology* 2017;43(2):222–228. Doi: 10.1134/S036211971702013X.

38. Rusakov IG, Sokolov VV, Bulgakova NN et al. Fluorescent diagnostic methods and superficial cancer of the urinary bladder: current status. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)* 2008(3):67–68, 70–72.

39. Saito H, Ishikawa T, Tanabe J et al. Bedside assessment of regional cerebral perfusion using near-infrared spectroscopy

and indocyanine green in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Scientific Reports* 2018;8(1). Doi: 10.1038/s41598-018-19668-5.

40. Salmin VV, Lazarenko VI, Salmina AB et al. Diagnosis of corneal pathology by laser fluorescence spectroscopy. *Journal of Applied Spectroscopy* 2012;79(4):626–631. Doi: 10.1007/s10812-012-9649-4.

41. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century? *Current Gastroenterology Reports* 2005;7(2):132–140. Doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.

42. Sherwinter DA. Identification of Anomalous Biliary Anatomy Using Near-Infrared Cholangiography. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012;16(9):1814–1815. Doi:10.1007/s11605-012-1945-z.

43. Shi H, Sun N, Mayevsky A et al. Early identification of acute hypoxia based on brain NADH fluorescence and cerebral blood flow. *Journal of Innovative Optical Health Sciences* 2014;7(2). Doi: 10.1142/S1793545814500333.

44. Tsai FC, Huang YT, Chang LY et al. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14(10):1592–1600. Doi: 10.3201/eid1410.071254.

45. Tsai MT, Tsai TY, Shen SC et al. Evaluation of laser-assisted trans-nail drug delivery with optical coherence tomography. *Sensors (Switzerland)* 2016;16(12). Doi: 10.3390/s16122111.

46. Wang TD, Van Dam J. Optical biopsy: A new frontier in endoscopic detection and diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2(9):744–753. Doi: 10.1016/S1542-3565(04)00345-3.

47. Wessels R, De Bruin DM, Faber DJ et al. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT). *Lasers in Medical Science* 2014;29(3):1297–1305. Doi: 10.1007/s10103-013-1291-8.

48. Zarrinpar A, Dutson EP, Mobley C et al. Intraoperative Laparoscopic Near-Infrared Fluorescence Cholangiography to Facilitate Anatomical Identification: When to Give Indocyanine Green and How Much. *Surgical Innovation*. 2016;23(4):360–365. Doi: 10.1177/1553350616637671.

49. Zhang L, Pleskow DK, Turzhitsky V et al. Light scattering spectroscopy identifies the malignant potential of pancreatic cysts during endoscopy. *Nature Biomedical Engineering*. 2017;1(4). Doi: 10.1038/s41551-017-0040.

50. Zherebtsov E, Dremine V, Zharkikh E et al. Fibre-optic probe for fluorescence diagnostics with blood influence compensation. 2018. *Proceedings Volume 10493, Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XV*; 104931L. Doi: 10.1117/12.2290431.

51. Zherebtsov EA, Kandurova KY, Seryogina ES, et al. The influence of local pressure on evaluation parameters of skin blood perfusion and fluorescence. 2017. *Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE* 10336,1033608. Doi: 10.1117/12.2267957.

Информация об авторах

Кандурова Ксения Юрьевна – стажер-исследователь Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, e-mail: kandkseniya@gmail.com.

Дрёмин Виктор Владимирович – кандидат технических наук, научный сотрудник Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, e-mail: dremin_viktor@mail.ru.

Жеребцов Евгений Андреевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Университет Астана, e-mail: zherebtzow@gmail.com.

Альонов Александр Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, врач-хирург Орловской областной клинической больницы, e-mail: tantoras@mail.ru.

Мамошин Андриан Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, врач-хирург Орловской областной клинической больницы, e-mail: dr.mamoshin@mail.ru.

Потапова Елена Владимировна – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru.

Дунаев Андрей Валерьевич – кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева, e-mail: inohvat@yandex.ru.

Мурадян Вадим Феликсович – главный врач Орловской областной клинической больницы, e-mail: clinic@orel.ru.

Сидоров Виктор Васильевич – кандидат технических наук, генеральный директор ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Крупаткин Александр Ильич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва, e-mail: aikrup@mail.ru.

Authors information

Kandurova Ksenia Y. – trainee researcher, Orel State University named after I. S. Turgenev, e-mail: kandkseniya@gmail.com.

Dremin Viktor V. – PhD, researcher, Orel State University named after I. S. Turgenev, e-mail: dremin_viktor@mail.ru.

Zherebtsov Evgeny A. – PhD, research Fellow, Aston University, Orel State University named after I. S. Turgenev, e-mail: zherebzow@gmail.com.

Alyanov Alexander L. – M. D., associate professor, surgeon, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel Regional Clinical Hospital, e-mail: tantoras@mail.ru.

Mamoshin Andrian V. – M. D., associate professor, surgeon, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel Regional Clinical Hospital, e-mail: dr.mamoshin@mail.ru.

Potapova Elena V. – PhD, associate professor, senior researcher, Orel State University named after I. S. Turgenev, e-mail: potapova_ev_ogu@mail.ru.

Dunaev Andrey V. – PhD, associate professor, leading researcher, Orel State University named after I. S. Turgenev, e-mail: inohvat@yandex.ru.

Muradyan Vadim F. – chief doctor, Orel Regional Clinical Hospital, e-mail: clinic@orel.ru.

Sidorov Victor V. – PhD, CEO SPE «LAZMA» Ltd., Moscow, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Krupatkin Alexandr I. – M. D., professor, leading researcher, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, e-mail: aikrup@mail.ru.