

Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии: клинические результаты

О.С. Стрельцова¹, Н.Д. Гладкова², Е.Б. Киселева², М.М. Карабут², Е.А. Тарарова¹,
К.Э. Юнусова³, В.Н. Крупин¹, Е.В. Загайнова²

¹Кафедра урологии, ²НИИ прикладной и фундаментальной медицины, ³кафедра патологической анатомии
ГОУ ВПО НижГМА Росздрава, Нижний Новгород

Контакты: Ольга Сергеевна Стрельцова strelzova_uro@mail.ru

В работе изучались возможности метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) в выявлении рака мочевого пузыря (РМП) на ранней стадии.

Исследования выполнены 376 пациентам, получено 5290 изображений при использовании оптического когерентного томографа ОКТ 1300-У. Получение и сравнение изображений рассеяния света инфракрасного диапазона в исходной и ортогональной поляризациях – основа КП ОКТ, их анализ позволяет судить о состоянии системы эпителий – соединительная ткань и получать информацию об изменениях деполаризующих компонентов ткани, в частности коллагена. Выработаны критерии, определяющие характер КП ОКТ-изменений в прямой и ортогональной поляризации в норме, при воспалительных изменениях и при РМП на ранней стадии – дисплазии уротелия и раке *in situ* в плоских подозрительных зонах.

Ключевые слова: кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ), рак мочевого пузыря, КП ОКТ-изменения

Noninvasive diagnosis of urinary bladder cancer by cross-polarization optical coherence tomography: clinical results

O.S. Streltsova¹, N.D. Gladkova³, E.B. Kiseleva³, M.M. Karabut³, E.A. Tararova¹, K.E. Yunusova², V.N. Krupin¹, E.V. Zagaynova³

¹Department of Urology, ²Department of Morbid Anatomy,

³Research Institute of Applied and Fundamental Medicine, Nizhni Novgorod State Medical Academy

The investigation examined the feasibility of cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT) to detect early urinary bladder cancer (UBC).

Studies were performed in 376 patients; 5290 images were obtained using an OCT 133-U optical coherence tomograph. To acquire and compare infrared-light scattering images in baseline and orthogonal polarizations is the basis of CP OCT; their analysis makes it possible to judge from the state of the epithelium/connective tissue system and to obtain information on changes in tissue depolarizing components, collagen in particular. The authors elaborated criteria as determinants of the nature of CP OCT changes in direct and orthogonal polarizations in health, inflammatory changes, and UBC at its early stage – urothelial dysplasia and carcinoma *in situ* in flat suspected areas.

Key words: cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT), urinary bladder cancer, CP OCT changes

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 2,5% от всех злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 330 тыс. новых случаев этого заболевания [1]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации на опухоли мочевого пузыря (МП) приходится 70% всех опухолей мочевого тракта, в то же время РМП выходит на 2-е место среди причин смерти от всех злокачественных урогенитальных опухолей [2]. Качество диагностики предопухолевых состояний остается низким, а ранние формы рака выявляют только в 40% случаев [3]. К ранним формам относят дисплазию и рак *in situ*. Рак *in situ* характеризуется высоким риском разви-

тия инвазивных форм и прогрессирования. Частота развития инвазивного рака у пациентов, имеющих в анамнезе рак *in situ*, варьирует от 42 до 83% [4]. По данным L. Cheng и соавт. [5], за периоды 10- и 15-летнего наблюдения выживаемость больных раком *in situ* составила 55 и 40%, частота прогрессирования опухоли (появление инвазивных форм и отдаленных метастазов) – 79 и 74% соответственно. Теми же авторами в другом исследовании было установлено, что у пациентов с впервые выявленной дисплазией уротелия (без диагностированного РМП) в 7 из 36 случаев в течение 8 лет имел место рост раковой опухоли [6]. Трудность диагностики связана с тем, что ранняя неоплазия протекает в эпителиальном слое, часто

без образования видимых папиллярных разрастаний и/или образует плоский подозрительный участок (flat lesion, red patch zone).

Выбор места для выполнения биопсии с целью проведения диагностики ранней неоплазии затруднен ввиду отсутствия отчетливых эндоскопических признаков. М.Ж. Swinn и соавт. [7] исследовали 193 подозрительные на неоплазию зоны и обнаружили малигнизацию только в 12% случаев (23 из 193 биопсий). Такие же результаты (12%) получены группой исследователей при выполнении 1033 рандомных биопсий из визуально нормальной слизистой оболочки МП при мультифокальном опухолевом поражении [8]. Таким образом, методика осуществления рандомных биопсий для поиска ранних форм рака не является оптимальной. Своевременное и раннее выявление РМП во многом зависит от возможностей диагностической техники интерпретировать плоские подозрительные зоны. Традиционная эндоскопическая оптическая когерентная томография (ОКТ) в последние годы получила заслуженное признание клиницистов в качестве неинвазивного высокоразрешающего метода диагностики неоплазии в урологии [9–14]. Основным признаком неоплазии, который регистрируется на стандартном ОКТ-изображении, – это нарушение контраста системы уротелий – соединительная ткань. Однако в некоторых случаях традиционные ОКТ-изображения доброкачественных зон распознаются исследователем как ложноположительные злокачественные изображения, что снижает специфичность метода.

Известно, что при развитии раковой опухоли происходят изменения в структуре белков внеклеточного матрикса слизистой оболочки МП – замещение белков зрелой соединительной ткани (различные типы коллагена и неколлагеновые гликопротеины – ламинин и фибронектин) на олигомерный гликопротеин тенаascin – молекулу, лишенную многоуровневой сверхупорядоченной организации [15], что, несомненно, влияет на оптические (в большей мере поляризационные) свойства ткани. Состояние слизистой оболочки МП, имеющей в своей структуре подэпителиальную соединительную ткань, представленную в основном коллагеном, который изменяется при развитии неоплазии, с высокой эффективностью может быть оценено благодаря применению новой модификации ОКТ – кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ).

КП ОКТ демонстрирует 2 сопряженных изображения: 1-е содержит информацию об обратнорассеивающих свойствах биоткани (изображение в основной, прямой поляризации), а 2-е (ортогональное) изображение, кроме обратнорассеивающих характеристик, дает представление о деполяризующих свойствах коллагена и других анизотропных структур

изотропной слизистой оболочки в целом. Получение и сравнение двух изображений является основой КП ОКТ, которая позволяет судить не только о системе эпителий – соединительная ткань, но и получать детальную информацию о микроструктурных и биохимических изменениях деполяризующих компонентов ткани, в частности коллагена и кератина [16–18].

Цель исследования – оценка возможности выявления раннего РМП с помощью КП ОКТ.

Материалы и методы

Объектом изучения были 376 пациентов с различными заболеваниями МП, получавших лечение в урологической клинике: 150 страдали циститом различной этиологии, 177 имели РМП, 49 – лучевое поражение МП. Больные подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам были выполнены клинический и диагностический этапы обследования, в том числе цистоскопия с КП ОКТ. Всего проведено 487 КП ОКТ-исследований, при этом мониторинг течения заболевания осуществлен у 65 больных (177 исследований). В среднем при каждом исследовании мы обладали информацией из 10–13 интересующих нас зон. Всего получено 5290 изображений. Каждую область интереса сканировали несколько раз до получения повторяемого КП ОКТ-изображения, затем из нее выполняли биопсию для установления морфологического диагноза.

КП ОКТ-томограф ОКТ 1300-У разработан в ИПФ РАН (Нижний Новгород) и оснащен торцевым эндоскопическим зондом, наружный диаметр которого составляет 2,7 мм. В КП ОКТ-устройстве используется зондирующее излучение с длиной волны 1300 нм и мощностью 3 мВт. Прибор имеет 2 канала и одновременно демонстрирует 2 сопряженных изображения: в прямой (нижнее) и ортогональной (верхнее) поляризации со строгим взаимным соответствием пространственного расположения элементов изображений. Каждое ОКТ-изображение, которое регистрируется в течение 2 с, имеет следующие характеристики: 200х200 пикселей; размер 2х2 мм; разрешение по глубине 15 мкм в свободном пространстве; продольное разрешение 25 мкм [19].

Гистологическое исследование областей КП ОКТ-сканирования было прицельным. При гистологическом исследовании образец биоткани окрашивали гематоксилином и эозином и пикросириусом красным (ПСК), результат которого оценивали в поляризационной микроскопии [20]. Световая микроскопия в поляризационном свете при использовании окраски ПСК является одним из наиболее признанных методов оценки состояния коллагена и его двулучепреломляющих свойств, способствующим надежному выделению коллагена из окружения. Применение окраски ПСК в поляризационном свете по-

звляет получать информацию о размерах структур, их количестве, составе, расположении, устанавливать способности их к двулучепреломлению и, как следствие, определять функциональное состояние коллагена. Большинство авторов, работавших с окраской ПСК в поляризованном свете, единодушно сходятся во мнении, что окраска выявляет коллаген, дающий повышенное линейное двулучепреломление. При окраске ПСК организованный коллаген проявляется как яркие области. Его желтовато-оранжевый и красный цвета характерны для толстых волокон (I тип коллагена, диаметр волокон 1,6–2,4 мкм), а темно-зеленый – для тонких волокон (III тип коллагена, диаметр волокон 0,8 мкм) [21–26]. Препараты анализировали с помощью бинокулярных микроскопов Leica IRB, Leica DMLS и поляризационного – Leica DMIRB.

Результаты и обсуждение

КП ОКТ-изображения различных областей МП в норме представлены на рис. 1. На КП ОКТ-изображениях слизистой оболочки МП в норме в прямой поляризации в области задней и боковой стенки отчетливо дифференцируются 3 оптических

слоя (см. рис. 1а, б): верхний – с умеренным уровнем сигнала, соответствующий уротелию; средний – с высоким уровнем сигнала, соответствующий соединительнотканному слою (собственной пластине и подслизистому слоям) и нижний – с умеренно интенсивным сигналом, соответствующий наблюдаемой части мышечного слоя. В ортогональной поляризации в этих зонах МП в норме фиксируется отчетливый сигнал от коллагеновых волокон, находящихся в собственной пластине и подслизистых слоях. На рис. 1в продемонстрировано КП ОКТ-изображение зоны треугольника Льюто: в прямой поляризации тонкий уротелий не визуализируется; все изображение занимает соединительнотканый слой, имеющий значительную толщину. Это подтверждается получением отчетливого сигнала от коллагеновых волокон в ортогональной поляризации практически на той же глубине, что и в прямой поляризации.

КП ОКТ-изображения доброкачественных процессов

При анализе КП ОКТ-изображений различных доброкачественных состояний установлено, что они имеют общие КП ОКТ-признаки: в прямой поляризации – это слоистая организация ОКТ-изображений

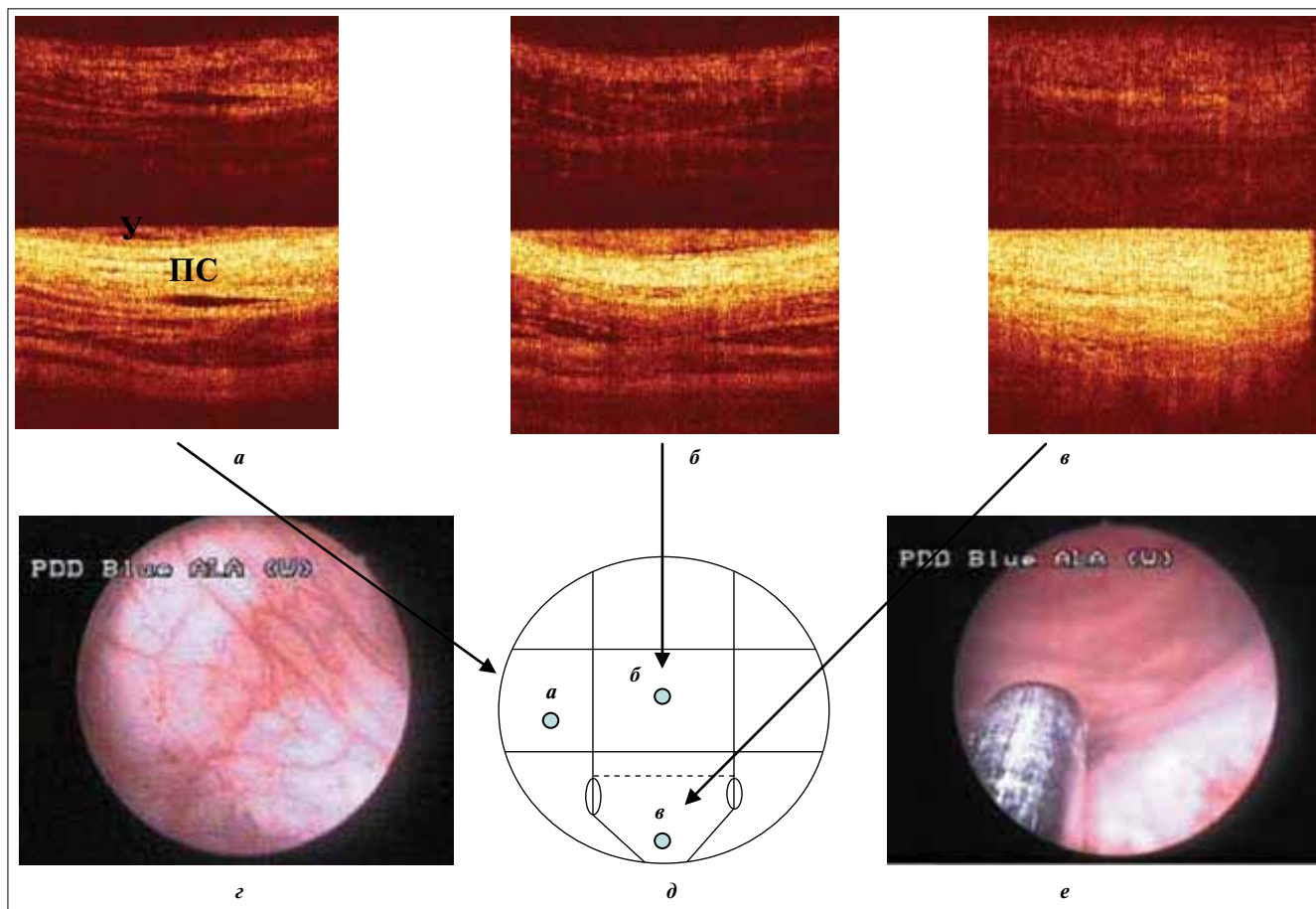


Рис. 1. МП в норме. КП ОКТ-изображения различных областей: а – боковая стенка (У – уротелий, ПС – подслизистый слой), б – задняя стенка, в – треугольник Льюто; эндоскопические изображения: г – нормальный МП, е – зонд в полости МП; д – схема проведения КП ОКТ-исследования

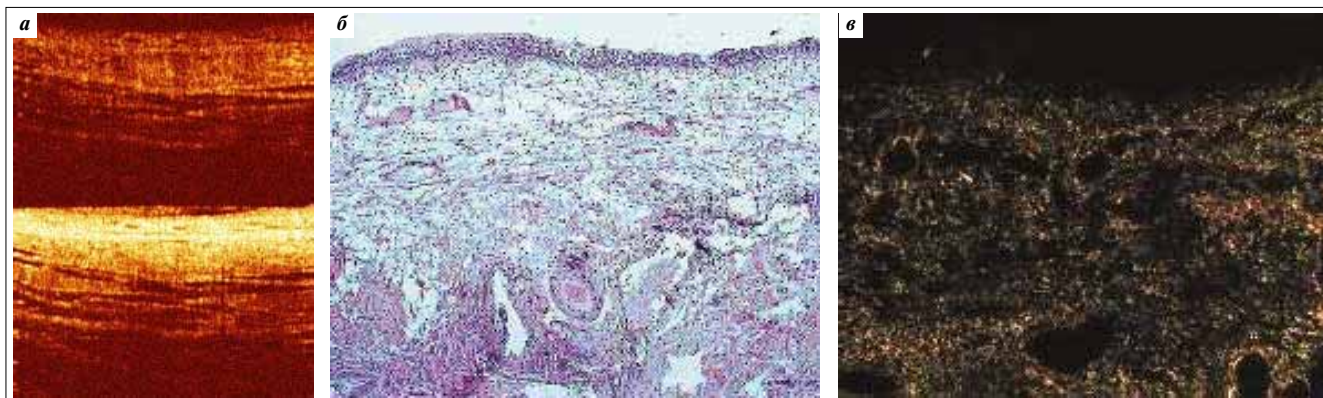


Рис. 2. Хронический цистит с преобладанием экссудативных процессов: а – ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б – гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 2,5х1,7мм, об. х10, ок. х10; в – гистологический препарат, окраска ПСК в поляризованном свете, размер кадра 1,7х1 мм

с преимущественно продольной (горизонтальной) упорядоченностью подэпителиального слоя и контрастными слоями, где интенсивность сигнала верхнего слоя меньше, чем второго; в ортогональной поляризации – равномерный сигнал без очагов ослабления. Сигнал может иметь структуру контрастных тканевых слоев и продольную (горизонтальную) упорядоченность. Эти признаки могут быть продемонстрированы на примере 3 состояний: хронического цистита с признаками обострения, развитием серозного (экссудативного) воспаления (рис. 2), железистого цистита с гнездами Брунна (рис. 3) и хронического цистита с выраженным фиброзом (рис. 4). Следует отметить, что области оранжево-желтого свечения коллагена на гистологическом препарате, окрашенном ПСК (см. рис. 2в), соответствуют зонам сигнала на КП ОКТ-изображении в ортогональной поляризации (см. рис. 2а).

Наличие желез Брунна не приводит к изменению двуслойного ОКТ-изображения и рассматривается в прямой и ортогональной поляризации как области с низким сигналом. Железы Брунна, расположенные в толще стенки МП, хорошо фиксируются как

в прямой, так и в ортогональной поляризации КП ОКТ-изображения в виде областей с низким уровнем сигнала на фоне соединительнотканной стромы (см. рис. 3).

Интенсивность сигнала в ортогональной поляризации отражает состояние волокон коллагена I типа. Фиброз волокон проявляется высоким уровнем сигнала в ортогональной поляризации КП ОКТ-изображения и ярким свечением коллагена на гистологическом препарате, окрашенном ПСК, в поляризованном свете (см. рис. 4).

КП ОКТ-изображения злокачественных процессов

Анализ КП ОКТ-изображений злокачественных «плоских подозрительных зон» – дисплазии III степени (рис. 5), рака in situ и инвазивной карциномы (рис. 6, 7) – показал, что они также имеют общие признаки: в прямой поляризации – отсутствие (или слабое проявление) слоистой организации КП ОКТ-изображений без горизонтальной упорядоченности подэпителиального слоя, в ортогональной – чаще всего отсутствие сигнала (в случае определения сигнала он имеет слабую интенсивность и характеризуется очаговым исчезновением).

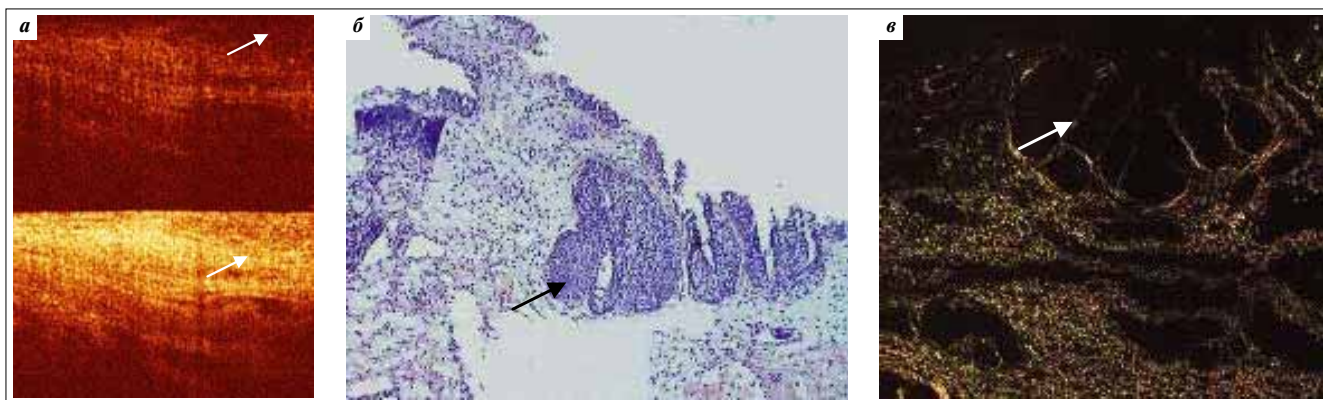


Рис. 3. Хронический цистит с гнездами Брунна (стрелки): а – ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б – гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 1,7х1мм, об. х20, ок. х10; в – гистологический препарат, окраска ПСК в поляризованном свете, размер кадра 1,7х1 мм

Эффективность применения КП ОКТ в диагностике ранней неоплазии МП связана со способностью метода демонстрировать не только состояние доброкачественного и малигнизированного эпителия, но и реакцию соединительнотканной стромы на процессы, происходящие в эпителии. Состояние коллагена демонстрирует ортогональная поляриза-

ция КП ОКТ-изображения. Известно, что в ответ на развитие неоплазии волокна коллагена в подлежащей строме под действием целого ряда причин подвергаются дезорганизации и потере ими способности деполяризовать свет. Результат подобных изменений фиксируется КП ОКТ как отсутствие сигнала в ортогональной поляризации.

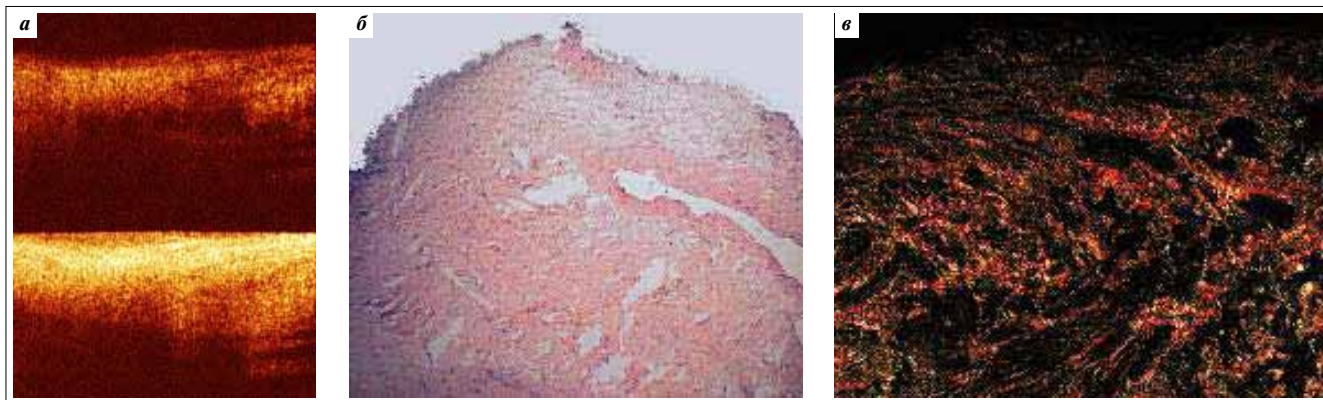


Рис. 4. Хронический цистит с выраженным фиброзом (зона послеоперационного рубца): а – ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б – гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 2,5×1,7 мм, об. ×10; в – гистологический препарат, окраска ПСК в поляризационном свете, размер кадра 1,7×1 мм

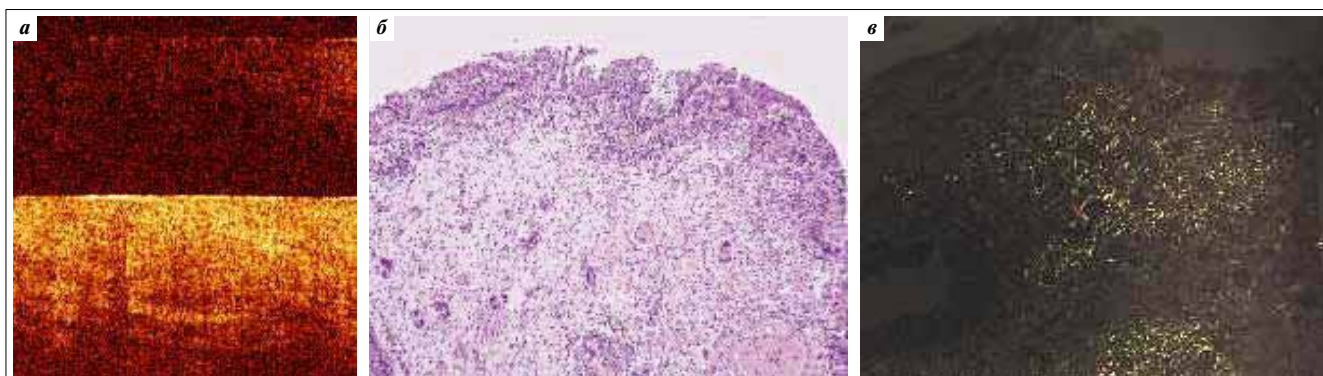


Рис. 5. Дисплазия уротелия III степени в опухолевом поле на участке без видимых признаков патологии на расстоянии 2 см от инвазивного РМП: а – ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б – гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 2,5×1,7 мм, об. ×10; в – гистологический препарат, окраска ПСК в поляризационном свете, размер кадра 1,7×1 мм

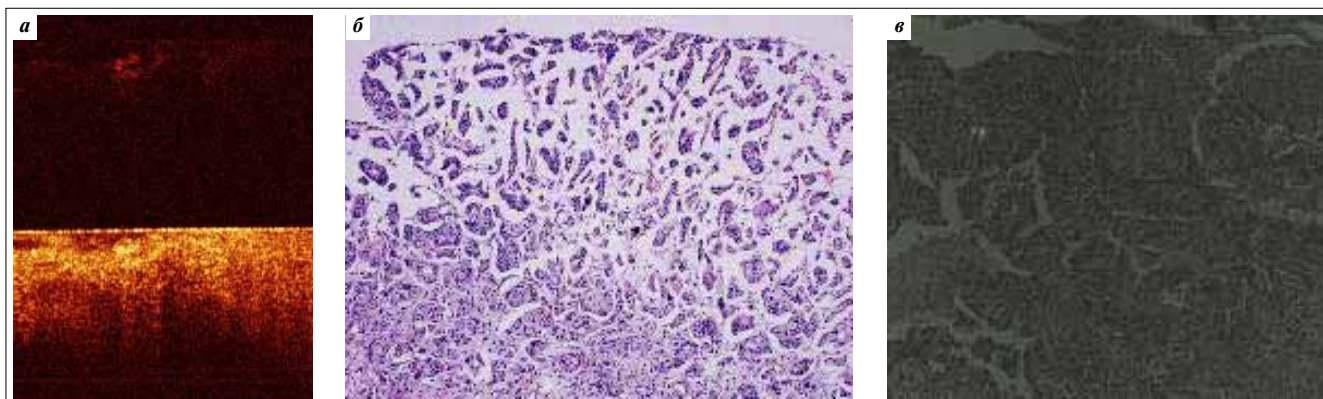


Рис. 6. Визуально плоская стелющаяся уротелиальная карцинома размерами 1×1 см средней степени злокачественности с инвазивным ростом в подслизистый слой: а – ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б – гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 2,5×1,7 мм, об. ×10; в – гистологический препарат, окраска ПСК в поляризационном свете, размер кадра 1,7×1 мм

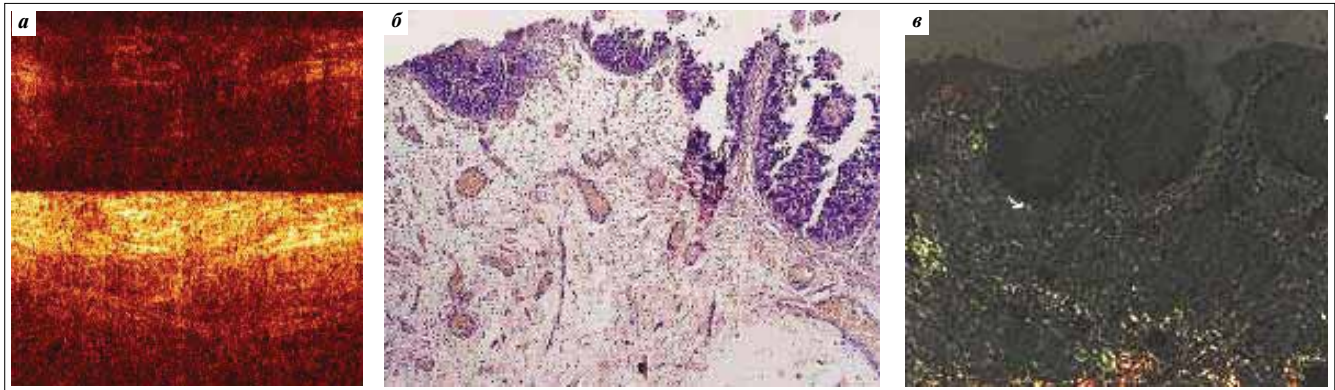


Рис. 7. Плоская подозрительная зона, мелковорсинчатый рост на площади 1х1 см — уротелиальная карцинома без инвазивного роста, высокой степени дифференцировки: а — ОКТ-изображение в прямой (внизу) и ортогональной (вверху) поляризации; б — гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, размер кадра 2,5х1,7мм, об. х10, ок. х10; в — гистологический препарат, окраска ПСК в поляризационном свете, размер кадра 1,7х1 мм

В приведенных критериях доброкачественных и злокачественных КП ОКТ-изображений МП присутствуют ключевые признаки, которые базируются на оценке ортогонального изображения. Характеристика сигнала в ортогональной поляризации: при злокачественных процессах — сигнал отсутствует, а если присутствует, то характеризуется слабой интенсивностью и очаговым исчезновением, при доброкачественных — наличие равномерного сигнала без очагов ослабления, который может иметь структуру контрастных тканевых слоев и продольную (горизонтальную) упорядоченность.

Возможности КП ОКТ в дифференциальной диагностике некоторых доброкачественных и злокачественных процессов

Использование традиционной ОКТ при диагностике состояний МП сопровождается рядом проблем, которые включают дифференциальную диагностику рубца/рака, рака/язвы, плоскоклеточной метаплазии/метаплазии с кератинизацией (лейкоплакия). Применение КП ОКТ может оказать существенную помощь при решении этих вопросов. На рис. 8 продемонстрировано несколько состояний со схожими эндоскопическими признаками, которые важно дифференцировать в клинической практике, но которые, однако, неразличимы на традиционном ОКТ-изображении. Так, на рис. 8 показано, что изображение язвы как проявление цистита (см. рис. 8б — доброкачественное состояние) имеет сигнал в ортогональной поляризации, в то время как язва на поверхности раковой опухоли лишена сигнала в ортогональной поляризации (см. рис. 8а). Рецидив рака на рубце (см. рис. 8в) и рубец после трансуретральной резекции без рецидива рака (см. рис. 8г) демонстрирует в прямой поляризации изображение, лишённое слоистой структуры. В то же время изображения в ортогональной поляризации имеют принципиальные отличия — в случае наличия рецидива рака сигнал в ортогональной поляризации

отсутствует, а если он есть, то слабой интенсивности и с очаговыми исчезновениями (см. рис. 8в, г).

ОКТ-изображение хронического воспаления с признаками выраженной клеточной инфильтрации в прямой поляризации (см. рис. 8е) в отдельных случаях с трудом дифференцируется от ОКТ-изображения рака *in situ* (см. рис. 8д), поскольку клеточная инфильтрация стирает границу между уротелием и собственной пластинкой слизистой оболочки. При наличии хронического воспаления в ортогональной поляризации сигнал обычно сохраняется, в то время как ранний рак характеризуется получением бесструктурного изображения со слабым сигналом.

КП ОКТ в диагностике лейкоплакии

Плоскоклеточная метаплазия в МП заслуживает особого внимания врача-уролога в силу того, что участки ороговения являются благоприятной платформой для размножения бактерий. Бактерии, оседающие на ороговевающем эпителии, становятся недоступными для антибактериальной терапии. В то же время наличие вялотекущего воспалительного процесса увеличивает риск развития неоплазии. Подобные изменения принято считать фоновыми для развития опухолевого процесса, если они расположены вне треугольника Льюто [27]. Клиника нуждается в неинвазивном способе диагностики ороговения многослойного плоского эпителия.

Плоскоклеточная метаплазия МП проявляется на КП ОКТ-изображении двуслойным изображением с умеренным контрастом слоев, верхний из которых соответствует метапластическому эпителию. В ортогональной поляризации присутствует сигнал от соединительнотканной стромы (рис. 9а). Нами установлено, что при высоком содержании вне- и внутриклеточного кератина (высокоорганизованный и упорядоченный, так же как и коллаген, белок) обнаруживается отчетливый сигнал в ортогональной поляризации. В связи с этим наличие яркого сигнала на поверхности эпителия свидетельствует о его кератинизации (рис. 9б).

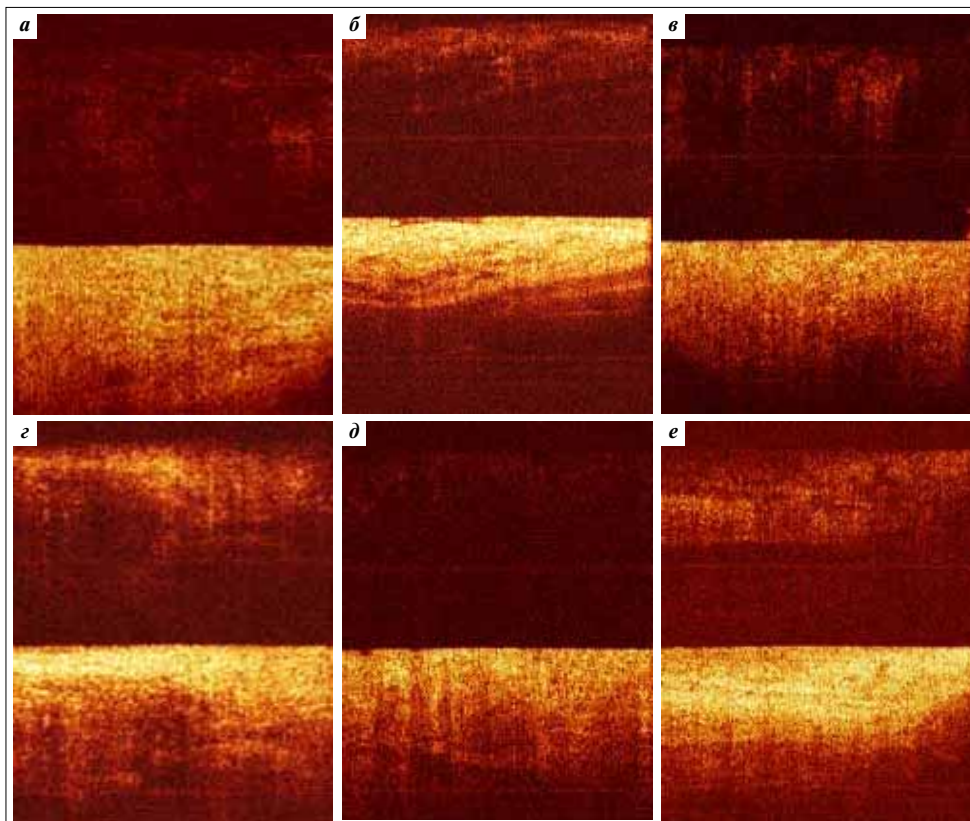


Рис. 8. КП ОКТ-изображения состояний со схожими эндоскопическими признаками: а – плоский инвазивный рак с изъязвлением поверхности, б – язва при хроническом цистите; в – рецидив рака на рубце; г – рубец после трансуретральной резекции; д – плоский рак без инвазии в подслизистый слой; е – хроническое воспаление с признаками выраженной клеточной инфильтрации

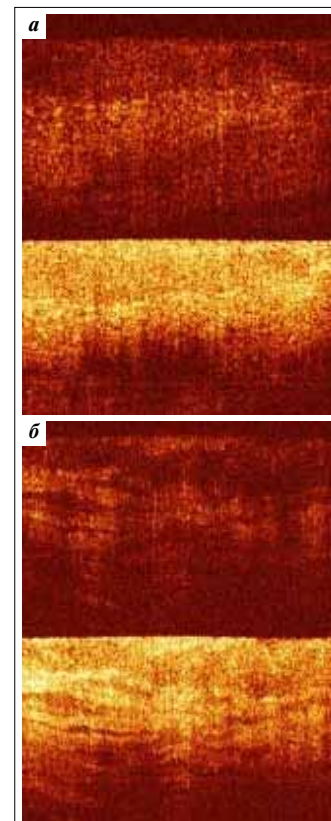


Рис. 9. ККП ОКТ-изображения плоскоклеточной метаплазии (а) и лейкоплакии (б) – плоскоклеточная метаплазия, ороговение и акантоз

Выводы

- Выработанные нами критерии позволяют точно определить характер КП ОКТ-изменений в прямой и ортогональной поляризации при дисплазии уротелия и раке *in situ* в плоских подозрительных зонах МП.
- Благодаря возможности проведения оцен-

ки состояния коллагена КП ОКТ может стать верифицирующим методом диагностики в МП неэкзофитных подозрительных зон, которые не подлежат идентификации при помощи традиционной ОКТ и цистоскопии. Это позволит в значительной степени снизить число не прицельно выполненных биопсий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. Онкоурология 2005;1:3–6.
2. Аполихин О.А., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Урология 2008;3:5–7.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрович Г.В. и др. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 году. Рос онкол журн 2002;1:35–9.
4. Hudson M.A., Herr H.W. Carcinoma *in situ* of the bladder. J Urol 1995;153 (3):564–72.
5. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al. Survival of patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. Cancer 1999;85(11):2469–74.
6. Cheng L., Cheville J.C., Newman R.M. et al. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999;23(4):443–7.
7. Swinn M.J., Walker M.M., Harbin L.J. et al. Biopsy of the red patch at cystoscopy: is it worthwhile? Eur Urol 2004;45(4):471–4.
8. May F., Treiber U., Hartung R. et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Eur Urol 2003;44(1):47–50.
9. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Медицинская книга, Физматлит, 2007.
10. Zagaynova E., Gladkova N., Shakhova N. et al. Endoscopic OCT with forward looking probes: clinical studies in urology and gastroenterology. J Biophoton 2008;1(2):114–28.
11. Lingley-Papadopoulos C.A., Loew M.H., Manyak M.J., Zara J.M. Computer recognition of cancer in the urinary bladder using optical coherence tomography and texture analysis. J Biomed Opt 2008;13(2):024003.
12. Hermes B., Spoler F., Naami A., Bormemann J. et al. Visualization of the basement membrane zone of the bladder by optical

- coherence tomography: feasibility of noninvasive evaluation of tumor invasion. *J Urol* 2008;(1):32.
13. Sachs M.D., Danilchchenko D., Heinau M. et al. Effectivity of optical coherence tomography for the diagnosis of urothelial bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):137.
14. Zagaynova E.V., Gladkova N.D., Streltsova O.S. et al. Optical coherence tomography in urology. In: *Optical coherence tomography*. W. Drexler, J. Fujimoto eds. Berlin Heidelberg: Springer, 2008; p. 1241–68.
15. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Петров А.Н., Франк Г.А. Значимость экспрессии онкопротеина Her-2/neu и компонента межклеточного матрикса тенесина для метастатической активности рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2007;1:37–9.
16. Schmitt J.M., Xiang S.H. Cross-polarized backscatter in optical coherence tomography of biological tissue. *Opt Lett* 1998;23(13):1060–2.
17. Kuranov R.V., Sapozhnikova V.V., Shakhova N.M. et al. Combined application of optical methods to increase the information content of optical coherent tomography in diagnostics of neoplastic processes. *Quant Electron* 2002; 32(11):993–8.
18. Гладкова Н.Д., Геликонов В.М., Киселева Е.Б. и др. Возможности поляризационной оптической когерентной томографии в оценке структуры биотканей. I. Поляризационные свойства биологических тканей и их исследование с помощью поляризационной оптической когерентной томографии. *Нижегор мед журн* 2008;4:60–7.
19. Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. *Laser Phys Lett* 2006;3(9):445–51.
20. Junqueira L., Bignolas G., Brentani R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection. *J Histochem* 1979;(11):447–55.
21. Taskiran D., Taskiran E., Yercan H. et al. Quantification of total collagen in rabbit tendon by the sirius red method. *TJMS* 1999;(29):7–9.
22. Xu Z.R., Du H.K., Wang S.X. et al. Effects of taurine on type I and III collagen expression in rats lung exposed to silica. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2006;24(9):544–6.
23. Borges L.F., Gutierrez P.S., Marana H.R.C., Taboga S.R. Picrosirius-polarization staining method as an efficient histopathological tool for collagenolysis detection in vesical prolapse lesions. *Micron* 2007;(38):580–3.
24. Junqueira L.C., Figueiredo M., Torloni H., Montes G.S. A study on human osteosarcoma collagen by the histochemical picrosiriuspolarization method. *J Pathol* 1986;(148):189–96.
25. Wolman M., Kasten F.H. Polarized light microscopy in the study of the molecular structure of collagen and reticulin. *J Histochem* 1986;(85):41–9.
26. Giattina S.D., Courtney B.K., Herz P.R. et al. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006;107(3):400–9.
27. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1995.