

Методы дифференциации тканей головного мозга крыс и модели глиомы 101.8 *ex vivo* при помощи оптической когерентной томографии

© П.В. Александрова^{1,2}, К.И. Зайцев¹, П.В. Никитин³, А.И. Алексеева⁴, А.А. Небежев⁵, В.И. Польшина⁵, П.А. Каралкин⁵, И.Н. Долганова^{2,¶}

¹ Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

² Институт физики твердого тела им. Ю.А. Осипьяна Российской академии наук, 142432 Черноголовка, Россия

³ Хьюстонский университет, Хьюстон, Техас, США

⁴ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына ФГБНУ „Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского“, 117418 Москва, Россия

⁵ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991 Москва, Россия
e-mail: alexandrovapolina98@gmail.com

¶ e-mail: in.dolganova@gmail.com

Поступила в редакцию 09.02.2024 г.

В окончательной редакции 20.02.2024 г.

Принята к публикации 05.03.2024 г.

Рассмотрены два метода анализа изображений, полученных с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ): анализ коэффициента ослабления и спекл-структур изображений применительно к дифференциации интактных тканей и опухолей головного мозга крыс. Использована модель глиомы 101.8. Для извлечения информации из спекл-структур был применен метод вейвлетного анализа ОКТ-изображений и посчитана мощность локальных флуктуаций яркости в спеклах. При помощи линейного дискриминантного анализа оценивалась эффективность разработанного подхода, состоящего из двух методов, на основе значений чувствительности, специфичности и точности при дифференциации модели глиомы и интактных тканей. Результаты исследования показали преимущества разработанного метода анализа ОКТ-изображений для нейрохирургии.

Ключевые слова: оптический когерентный томограф, глиома, вейвлетный анализ, линейный дискриминант Фишера, спекл-структуры, коэффициент ослабления.

DOI: 10.61011/OS.2024.04.58216.41-24

Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это безмаркерный метод (использует только эндогенные, т.е. внутренние, присущие самому образцу, маркеры диагностики), позволяющий получить контраст между сигналами от объектов с различными рассеивающими свойствами [1–5]. Метод ОКТ продемонстрировал возможность клинического применения для изучения и выявления патологии различных органов, включая сетчатку, коронарные сосуды, кожу, молочную железу и головной мозг [6–9]. Начиная с выявленной способности визуализации метастазов меланомы [10], метод ОКТ продемонстрировал большой потенциал в диагностике и хирургии глиальных опухолей головного мозга [11–24]. Глиальные опухоли, формирующиеся из клеток белого вещества головного мозга, характеризуются инфильтративным ростом, что затрудняет их диагностику. Ряд исследований *in vivo* и *ex vivo* подтвердили способность

ОКТ детектировать границы опухолевого роста при помощи качественной и количественной оценки сигнала [15,25–27].

Большинство существующих методов обработки сигналов ОКТ основаны на анализе интенсивности и извлечения коэффициента рассеяния и ослабления. Согласно полученным экспериментальным данным, значение коэффициента ослабления для глиальных опухолей меньше, чем для интактных тканей, включающих в себя кору головного мозга и белое вещество [20,22,23]. Белое вещество характеризуется наличием нервных волокон, покрытых миелиновой оболочкой, что обуславливает высокое значение коэффициента ослабления по сравнению с корой головного мозга. На ОКТ-изображениях кора головного мозга схожа с опухолевой тканью [24,28]. Таким образом, учитывая также и безмаркерный характер ОКТ, существует необходимость в дальнейшей разработке алгоритмов обработки изображений ОКТ с целью повысить чувствительность и специфичность.

Одним из возможных методов улучшения нейродиагностики при применении ОКТ является анализ спекл-структур, которые проявляются на ОКТ-изображениях из-за интерференции большого числа элементарных волн со случайными фазами, возникающими при распространении когерентного света через рассеивающую среду. Так как большинство биологических тканей гетерогенны, при освещении объекта когерентным светом всегда будут возникать спекл-структуры, которые могут как искажать измерения, так и нести полезную информацию о структурных свойствах образца [29–31]. Спекл-структуры являются источником шума в изображениях, полученных при освещении когерентном светом, и снижают качество изображения и контраст, размывая границу между различными типами тканей. Однако современные исследования в области ОКТ-визуализации [29] показали, что спекл-структуры могут содержать информацию о структурных свойствах исследуемой ткани. В работе [32] было выполнено статистическое исследование и показано, что по распределению спекл-структур в ОКТ-изображениях возможно получить границу слоев кожи. В работе [33] применили тот же метод в исследованиях на роговицах глаза. Таким образом, предполагая, что спекл-структуры связаны со свойствами исследуемой ткани, их анализ можно использовать для дифференциации тканей головного мозга при помощи ОКТ.

С целью дифференциации тканей головного мозга были получены и рассмотрены ОКТ-изображения интактных тканей и модели глиомы крыс 101.8. В данной работе была рассчитана мощность локальных флуктуаций яркости в спекле и ее стандартное отклонение, полученные путем проведения вейвлетного анализа ОКТ-изображений. Также были получены значения коэффициента ослабления и его дисперсии для той же выборки образцов. Проводилась дополнительная оценка чувствительности, специфичности и точности, значения которых сравнивались для двух рассмотренных методов. Результаты этого исследования показали преимущества и недостатки разработанного подхода анализа спекл-структур для нейродиагностики.

Исследуемые образцы

Глиобластома — быстрорастущая низкодифференцированная опухоль головного мозга, которая плохо поддается лечению. По гистобиологическим свойствам глиома модели 101.8 близка к злокачественным глиомам головного мозга человека. Впервые перевивная злокачественная глиома (штамм 101.8) крысы была получена в НИИ морфологии человека [23]. Данная модель опухоли характеризуется инфильтративным вращением в окружающую мозг ткань, что затрудняет четкое определение ее границ с интактными тканями.

В данной работе были рассмотрены образцы тканей головного мозга крыс *ex vivo*. Подробнее информация

Таблица 1. Образцы тканей головного мозга крыс

Тип ткани	Количество образцов	Количество В-сканов
Кора головного мозга	12	31
Белое вещество	12	28
Модель глиомы 101.8	9	20

представлена в табл. 1. Работа с лабораторными животными проводилась на экспериментальной базе „НИИМЧ им. А.П. Авцына“ ФГБНУ „РНЦХ им. Б.В. Петровского“ (Москва, Россия) в соответствии со следующими международными этическими стандартами и принципами: 1) Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 2006); 2) Международные этические принципы для биомедицинских исследований с участием животных (Совет международных организаций медицинских наук и Международный совет лабораторных животных, 2012); 3) Принцип 3R (возможна замена лабораторных животных в эксперименте альтернативными моделями, сокращение количества исследуемых животных, совершенствование экспериментальной методологии, включая облегчение боли и защиту животных). Исследования проводились в соответствии с внутренними правилами „НИИМЧ им. А.П. Авцына“ ФГБНУ „РНЦХ им. Б.В. Петровского“. До работы с животными допускается только квалифицированный персонал, что позволяет соблюдать нормы и этические принципы. Все животные содержатся в надлежащих условиях, а процедуры проводятся с учетом их состояния для обеспечения достоверности научных результатов.

Работа выполнена на 12 половозрелых самцах крыс Вистар с моделью глиомы 101.8 (табл. 1). Образцы тканей головного мозга крыс были иссечены на две части, и фронтальная часть была измерена на ОКТ не позднее, чем через 10 min после резекции. Для измерений была использована система ОСТ1300У, разработанная в Институте прикладной физики РАН в Нижнем Новгороде. Оптическим источником излучения является суперлюминесцентный диод с рабочей длиной волны $1.3 \mu\text{m}$ и оптической мощностью на выходе 0.6 mW . Во время измерений образцы накрывались желатиновой пленкой для предотвращения гидратации и дегидратации. После измерений все ткани фиксировались в формалине и транспортировались на гистологическое исследование для подтверждения предварительного диагноза. Примеры ОКТ-изображений тканей головного мозга крыс и соответствующее гистологическое изображение представлены на рис. 1.

ОКТ-изображения на выходе из системы имеют размеры $400 \times 256 \text{ pixels}$, что соответствует поперечному диапазону сканирования 1.96 mm (разрешение $20 \mu\text{m}$)

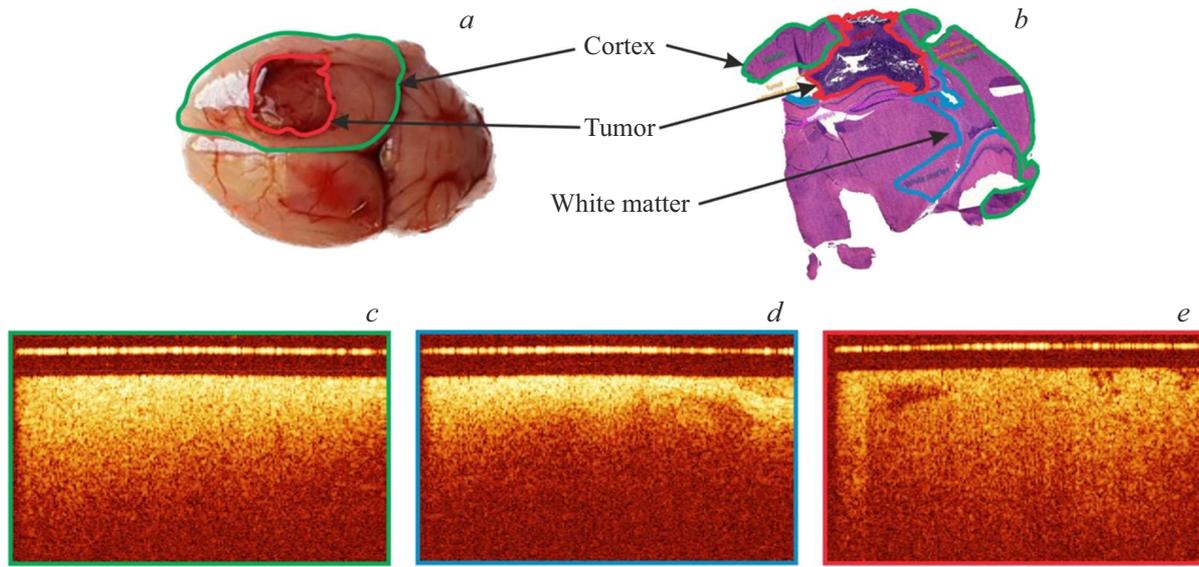


Рис. 1. Изображения мозга крыс ex vivo: (a) пример извлеченного мозга крысы; (b) гистологическое изображение представленного образца; (c, d, e) ОКТ-изображения коры головного мозга, белого вещества и модели глиомы 101.8 крысы соответственно.

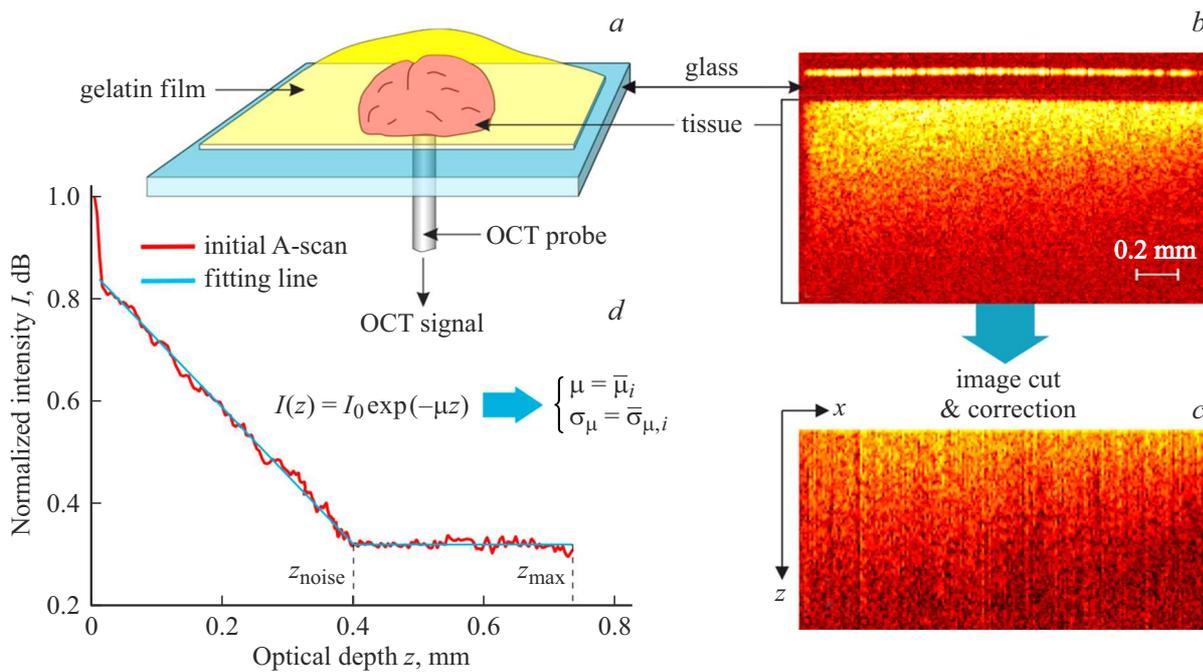


Рис. 2. ОКТ-изображения мозга крыс ex vivo: (a) механизм проведения эксперимента по измерению тканей при помощи ОКТ; (b) пример первоначального изображения до обработки коры головного мозга; (c) финальное изображение после применения передаточной функции и выделения области, соответствующей области исследуемой ткани; (d) извлечение коэффициента ослабления μ из нормированного А-скана $I(z)$.

и диапазону сканирования по глубине ~ 1 mm (разрешение $24\mu\text{m}$ в воздухе). Прежде чем приступить к анализу ОКТ-изображений, была выполнена предобработка, схема которой показана на рис. 2. На первом этапе предобработки мы выделяли область, которая соответствует сигналу от слоя ткани. Далее избавлялись от искажений, вносимых системой ОКТ, убирая по 15 бо-

ковых пикселей и фильтруя изображение с помощью передаточной функции [34].

Анализ коэффициента ослабления

Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами. Внутри клеток имеют-

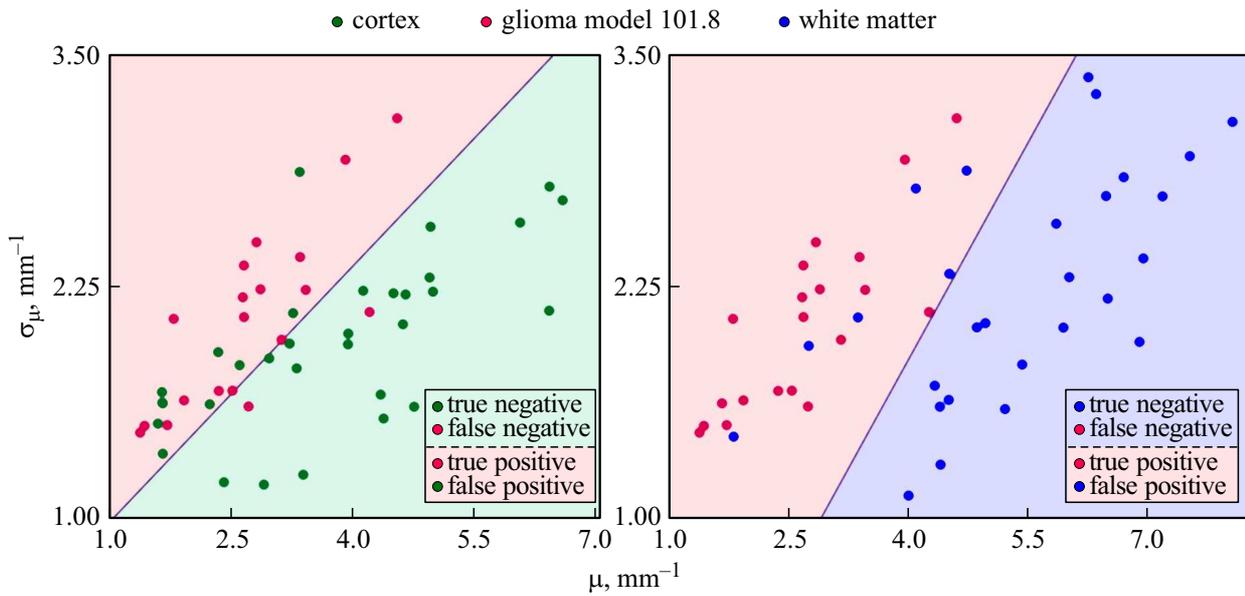


Рис. 3. Двумерное распределение коэффициента ослабления μ и стандартного отклонения σ_μ для рассмотренного набора образцов тканей головного мозга крыс *ex vivo* и разделение классов при помощи ЛДА.

ся разнообразные структуры, на которых происходит рассеяние света. Распространение света в биологических тканях зависит от рассеивающих и поглощающих свойств ее компонентов. При освещении биологической ткани лазерным пучком его ослабление в приближении однократного рассеяния можно описывать законом Бугера–Ламберта–Бера:

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu z), \tag{1}$$

где I_0 — интенсивность падающего света;

$$\mu = \mu_a + \mu_s \tag{2}$$

— коэффициент экстинкции (ослабления); μ_a, μ_s — коэффициенты поглощения и рассеяния соответственно. Поскольку в большинстве биологических тканях преобладает рассеяние излучения от оптических неоднородностей, то допускается следующее приближение: $\mu \simeq \mu_s$.

Из каждого ОКТ-изображения были извлечены коэффициенты ослабления μ_i для всех соответствующих А-сканов, где i — номер рассматриваемого А-скана. Чтобы получить значения μ_i через наклон одиночного А-скана, из сигнала ОКТ была исключена часть, соответствующая уровню шума, при помощи минимизации среднеквадратичной ошибки при аппроксимации А-скана полиномом

$$z_{\text{noise}} = \operatorname{argmin}_z \left[\frac{\sum_0^{z_{\text{noise}}} [I(z) - I_{\text{fit}}(z, \mu_i)]^2}{N_{\text{decay}}} + \frac{\sum_{z=z_{\text{noise}}}^{z_{\text{max}}} [I(z) - I_{\text{noise}}]^2}{N_{\text{noise}}} \right], \tag{3}$$

где $I_{\text{fit}}(z, \mu_i)$ — наклонная линия; $I_{\text{noise}} = I_{\text{fit}}(z_{\text{noise}}, \mu_i)$ — горизонтальная линия, соответствующая уровню шума;

z_{max} — максимальная глубина образца; N_{decay} и N_{noise} — количество слагаемых в двух соответствующих областях А-скана. Анализ коэффициента ослабления μ отражает структурные свойства ткани, такие как плотность, размер клеток и ядер, наличие и образование миелиновых волокон.

Разброс значений коэффициента ослабления в ОКТ-изображениях дает информацию об оптических свойствах ткани, описывая ее гетерогенность, возникшую из-за васкуляризации или наличия некроза, кист в тканях глиомы. В работе в качестве второго параметра использовалось стандартное отклонение коэффициента ослабления в пределах небольшой области в латеральном направлении:

$$\sigma_{\mu,i} = \left[\frac{\sum_{i=1}^{N_A} (\mu_i - \bar{\mu}_i)^2 / N_A}{N_A} \right]^{0.5}, \tag{4}$$

где $\bar{\mu}_i$ — локальное среднее значение μ_i в рассматриваемой области, размер которой соответствует $N_A = 150 \mu\text{m}$ (типичный размер мелкого сосуда в ткани мозга). Далее в работе рассматривались усредненные значения $\mu = \bar{\mu}_i$ и $\sigma_\mu = \bar{\sigma}_{\mu,i}$ по каждому ОКТ-изображению (по всем его А-сканам) соответственно. Эти параметры лежали в основе анализа оптических свойств для дифференциации глиомы от интактной ткани.

Распределения описанных параметров в двумерных пространствах показаны на рис. 3. Принадлежность каждого образца к интактным тканям или к модели глиомы подтверждалась гистологическим исследованием. Точки в двумерном пространстве окрашены в соответствии с определенным типом ткани. Пространство делится на

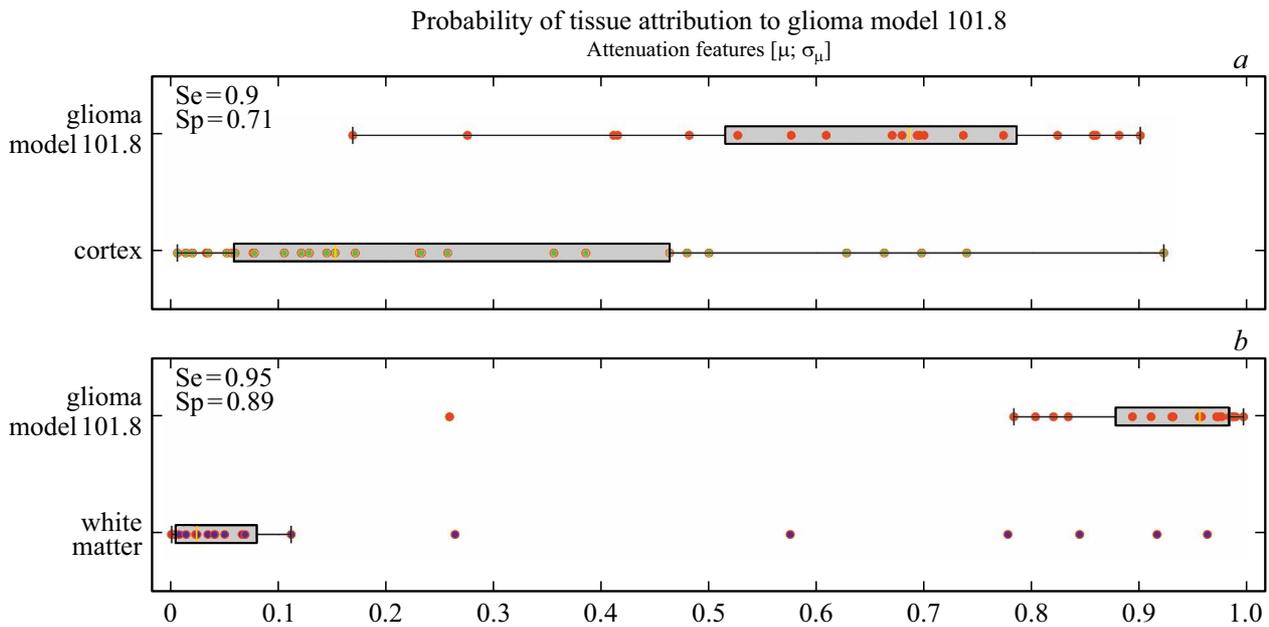


Рис. 4. Различие между моделью глиомы 101.8 и интактными тканями головного мозга: (а) корой головного мозга и (б) белым веществом, полученное при помощи ЛДА оптических параметров. Точки окрашены в соответствии с гистологическим анализом рассматриваемых типов тканей. Диаграммы размаха построены по значениям квартилей (нижний — 25-процентиль (Q_1), верхний — 75-процентиль (Q_3)), минимальным и максимальным значениями в выборке $Q_1 \pm 1.5(Q_3 - Q_1)$ — границы „усов“ диаграммы, и по медиане (50-процентиль).

две области при помощи метода линейного дискриминантного анализа (ЛДА), который будет подробнее описан далее в работе. Согласно результатам для первого метода анализа ОКТ-изображений (рис. 4), полученным после ЛДА и отображающим вероятность отнесения рассматриваемой ткани к модели глиомы 101.8, видно, что дифференциация между корой головного мозга осуществляется сложнее по сравнению с белым веществом и моделью глиомы соответственно в силу того, что белому веществу присуще наличие нервных волокон и соответственно увеличение его коэффициента ослабления.

Вейвлет-анализ спекл-структур

Метод вейвлетного анализа зачастую используется в качестве метода фильтрации шумов ОКТ-изображений [35]. Эффективность данного метода обусловлена тем, что базисные функции вейвлет-преобразования имеют схожие свойства с волновыми пакетами: нулевое среднее значение, ограниченность, а также локализация одновременно во временной и частотной областях. Данный метод также позволяет выявлять неоднородности на изображениях. Lingley–Papadopoulos *et al.* [36] впервые продемонстрировали применение вейвлетного анализа в комплексе с текстурным анализом ОКТ-изображений для выявления раковой ткани. Essock *et al.* [37] исследовали

возможность использования вейвлетного анализа изображений ОКТ с целью определения глаукомы. Метод вейвлетного анализа, лежащий в основе обработки изображений, позволяет отделять информативную часть сигнала от шума, в том числе спекл-шума, что улучшает отношение сигнал/шум. Таким образом, вейвлетный анализ является эффективным инструментом для извлечения характеристик спекл-структур на ОКТ-изображениях.

В данной работе в качестве обработки ОКТ-изображений применялось дискретное вейвлетное преобразование, позволяющее анализировать различные частотные компоненты. Двумерное дискретное вейвлетное преобразование основано на одномерном вейвлет-преобразовании, которое не зависит от числа столбцов и строк изображений. При помощи вейвлет-преобразования сигнал раскладывается на низкочастотные (аппроксимирующие) и высокочастотные (детализирующие) компоненты. Разложение сигнала происходит по уровням, каждый из которых дает два набора коэффициентов, а именно детализирующие и аппроксимирующие коэффициенты. Детализирующие коэффициенты связаны с высокочастотной информацией, тогда как аппроксимирующие — с низкочастотной. Так как нашей целью является оценка возможности дифференциации тканей головного мозга и глиомы при помощи анализа спекл-структур, далее будут рассмотрены только коэффициенты детализации.

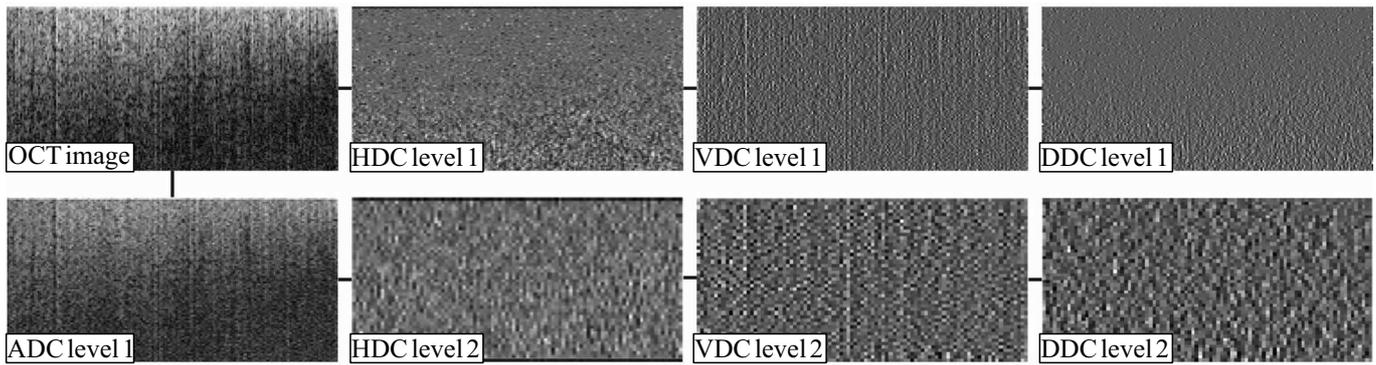


Рис. 5. Пример разложения ОКТ-изображения на детализирующие (горизонтальные HDC, вертикальные VDC и диагональные DDC) и аппроксимирующие (ADC) коэффициенты на двух уровнях разложения соответственно.

Для вейвлет-преобразования мы применили вейвлет-фильтр *bio3.5* — биортогональный фильтр. Эффективность фильтра *bio3.5* была ранее продемонстрирована в работе [38]. Однако важно отметить, что выбор вейвлет-фильтра зависит от используемой системы ОКТ. В ранее опубликованных работах было показано, что только первый и второй уровни разложения ОКТ-изображения содержат информацию о спекл-структурах [39]. Пример разложения ОКТ-изображения на детализирующие коэффициенты (VDC, HDC, DDC — вертикальный, горизонтальный и диагональный коэффициенты соответственно) при помощи вейвлет-фильтра *bio3.5* для модели глиомы 101.8 представлен на рис. 5.

Основным параметром в вейвлет-анализе ОКТ-изображений, связанным со спекл-структурами, была выбрана мощность локальных флуктуаций яркости в спекле:

$$P_a = \frac{1}{K} \left[\left| \sum_{n_x, n_y} I_a^{\text{HDC}}(n_x, n_y) \right|^2 + \left| \sum_{n_x, n_y} I_a^{\text{VDC}}(n_x, n_y) \right|^2 + \left| \sum_{n_x, n_y} I_a^{\text{DDC}}(n_x, n_y) \right|^2 \right], \quad (5)$$

где $K = N_x N_y$ — количество пикселей в изображении, n_x, n_y — текущее положение рассматриваемого пикселя, I_a^{HDC} , I_a^{VDC} и I_a^{DDC} — интенсивность горизонтального, вертикального и диагонального детализирующих коэффициентов соответственно, a — уровень разложения изображения.

В качестве дополнительного параметра рассматривалось стандартное отклонение мощности локальных флуктуаций яркости в спекле:

$$\sigma_{Pa} = \left[\sum_{n_x=1}^{N_x^*} (P_a^x(n_x) - P_a)^2 / N_x^* \right]^{0.5}. \quad (6)$$

Таблица 2. Оценка значений чувствительности Se, специфичности Sp и точности Pr для дифференциации модели глиомы 101.8 и интактных тканей головного мозга крыс при помощи оптических параметров $[\mu, \sigma_\mu]$ и параметра мощности локальных флуктуаций яркости в спеклах на двух уровнях разложения соответственно $[P_{1,2}, \sigma_{P_{1,2}}]$

Типы тканей	$[\mu, \sigma_\mu]$			$[P_1, \sigma_{P_1}]$			$[P_2, \sigma_{P_2}]$		
	Se	Sp	Pr	Se	Sp	Pr	Se	Sp	Pr
Кора головного мозга vs глиома 101.8	0.90	0.71	0.67	0.75	0.77	0.68	0.80	0.77	0.69
Белое вещество vs глиома 101.8	0.95	0.89	0.86	0.90	0.75	0.72	0.80	0.71	0.67

Здесь $P_a^x(n_x)$ — среднее значение мощности в направлении Y для каждого пикселя n_x :

$$P_a^x(n_x) = \frac{1}{N_y} \left[\left| \sum_{n_y} I_a^{\text{HDC}}(n_x, n_y) \right|^2 + \left| \sum_{n_y} I_a^{\text{VDC}}(n_x, n_y) \right|^2 + \left| \sum_{n_y} I_a^{\text{DDC}}(n_x, n_y) \right|^2 \right]. \quad (7)$$

Два параметра P_a и σ_{Pa} были получены усреднением соответствующих значений для каждого полученного распределения. Распределение полученных значений для двумерного анализа представлено на рис. 6. Можно отметить, что наблюдается разделение интактных тканей и модели глиомы 101.8 как на первом уровне разложения, так и на втором. Вероятность отнесения всех рассматриваемых типов тканей к глиоме представлена на рис. 7. Исходя из полученных значений, можно сделать вывод о том, что при анализе мощности локальных флуктуаций яркости в спеклах для дифференциации модели глиомы 101.8 от белого вещества предпочтительнее опираться

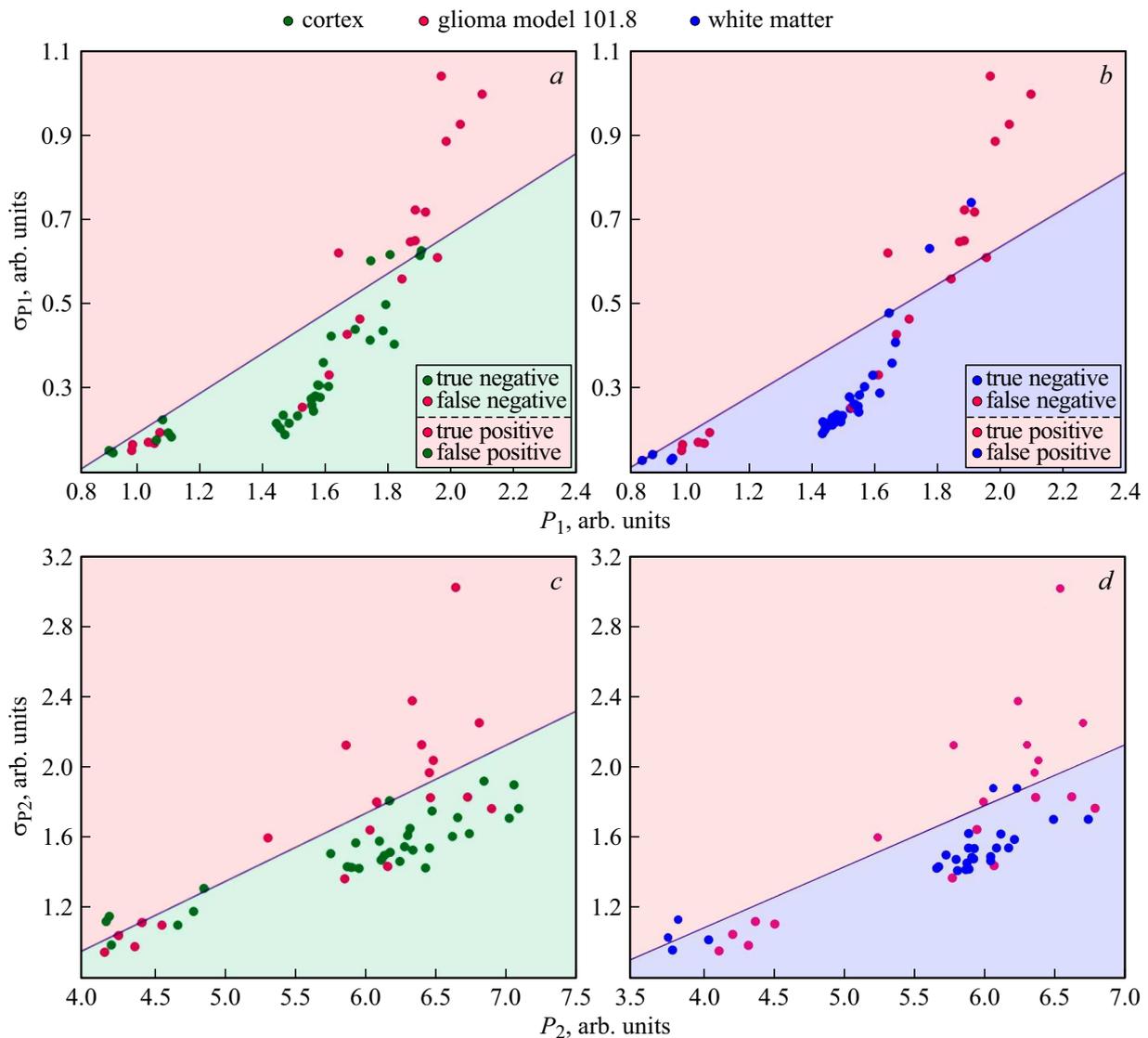


Рис. 6. Двумерное распределение мощности локальных флуктуаций яркости в спекле на двух уровнях разложения $P_{1,2}$ и стандартного отклонения $\sigma_{P_{1,2}}$ для рассмотренного набора образцов тканей головного мозга крыс *ex vivo* и разделения классов при помощи ЛДА: (a, b) — результаты для первого уровня разложения; (c, d) — для второго.

ся на первый уровень разложения ОКТ-изображения, а при анализе коры головного мозга и глиомы — на второй уровень разложения.

Для дифференциации тканей головного мозга был использован метод линейного дискриминантного анализа (ЛДА) Фишера. Цель метода ЛДА состоит в определении максимального расстояния между распределениями двух разных классов объектов и событий. Получившаяся комбинация используется как линейный классификатор:

- реализуется поиск линии, на которую проецируются точки на основе критерия Фишера;

- реализуется поиск дискриминационной функции, перпендикулярной Фишера, на основе логистической регрессии.

Таким образом, получается прямая, разделяющая два класса объектов с максимально возможными значениями

чувствительности (Sensitivity (Se)) и специфичности (Specificity (Sp)), исходя из фактического диагноза каждого рассматриваемого образца ткани. Дополнительно проанализированы параметры чувствительности, специфичности и точности (Precision (Pr)):

$$Se = \frac{TP}{TP+FN}, \tag{8}$$

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP}, \tag{9}$$

$$Pr = \frac{TP}{TP+FP}, \tag{10}$$

где True Positive (TP) — истинно положительный параметр, True Negative (TN) — истинно отрицательный параметр, False Positive (FP) — ложно положительный

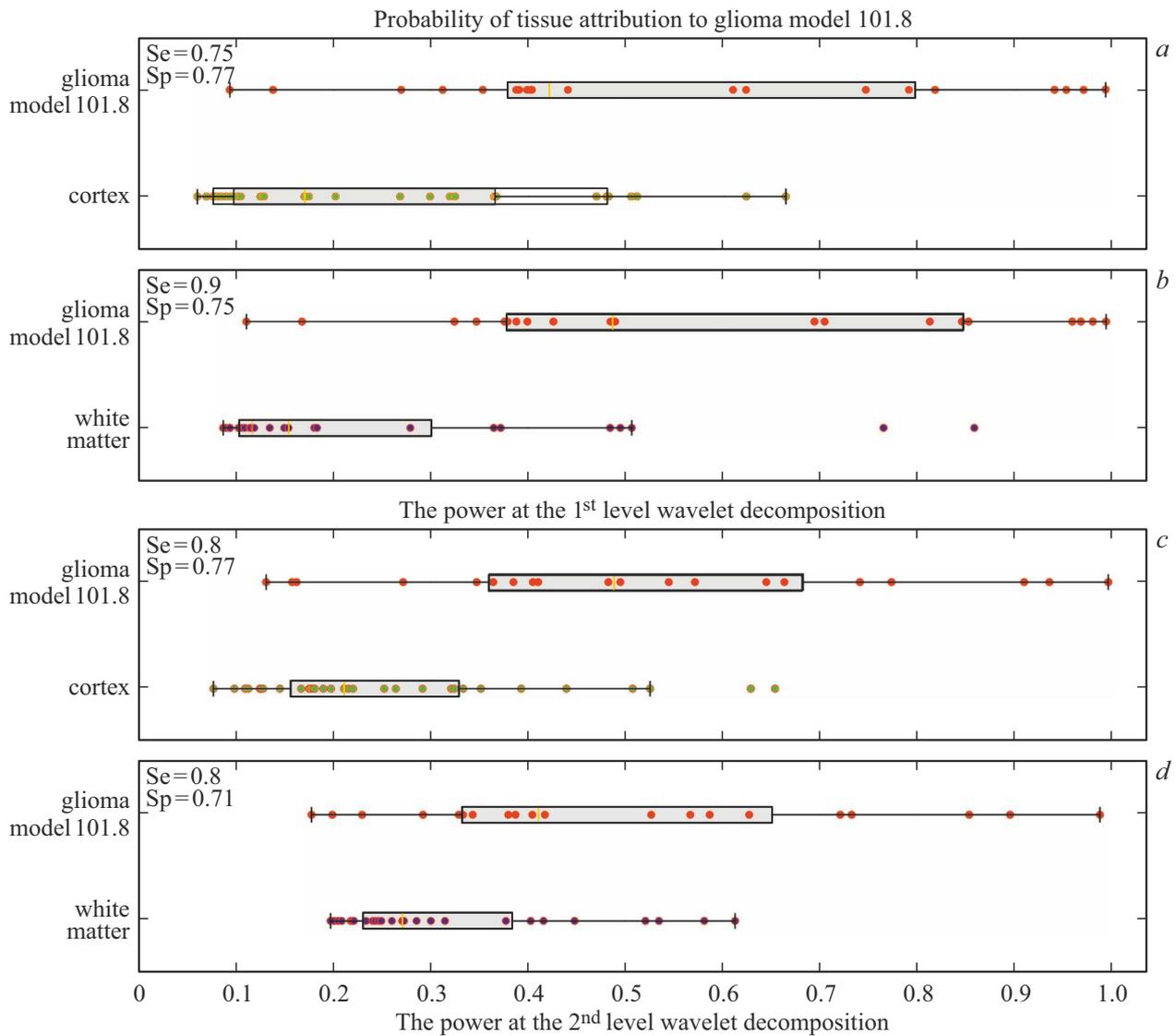


Рис. 7. Различие между моделью глиомы 101.8 и интактными тканями головного мозга: (a, c) корой головного мозга и (b, d) белым веществом, полученные при помощи ЛДА мощности локальных флуктуаций яркости в спеклах на первом уровне разложения (a, b) и на втором (c, d). Точки окрашены в соответствии с гистологическим анализом рассматриваемых типов тканей. Диаграммы размаха построены по значениям квартилей (нижний — 25-перцентиль (Q_1), верхний — 75-перцентиль (Q_3)), минимальным и максимальным значениями в выборке $Q_1 \pm 1.5(Q_3 - Q_1)$ — границы „усов“ диаграммы, и по медиане (50-перцентиль).

параметр, False Negative (FN) — ложно отрицательный параметр.

Анализ полученных результатов

В работе рассмотрены два метода обработки ОКТ-изображений и их последующая обработка при помощи ЛДА Фишера. В качестве дополнительных числовых параметров оценки дифференциации тканей были посчитаны значения чувствительности, специфичности и точности. Полученные значения для двух методов обработки представлены в табл. 2.

Согласно полученным значениям, представленным в табл. 2, можно сделать вывод о том, что ЛДА Фишера

подтверждает преимущество рассмотрения коэффициента ослабления μ в качестве параметра дифференциации тканей головного мозга в случае с белым веществом и моделью глиомы 101.8. Однако метод вейвлетного анализа спеклов ОКТ-изображений позволяет повысить значения специфичности и точности при дифференциации коры головного мозга и модели глиомы 101.8.

Заключение

Мы продемонстрировали применение двух разработанных методов анализа ОКТ-изображений. Первый основан на извлечении коэффициента ослабления и его дисперсии, второй — на анализе мощности и дисперсии

локальных флуктуаций яркости в спекле. Для исследования были взяты образцы тканей головного мозга крыс *ex vivo*, включающие в себя кору головного мозга, белое вещество и модель глиомы 101.8. Для оценки эффективности разработанных методов применялся метод ЛДА с дальнейшим подсчетом значений чувствительности, специфичности и точности. Результаты исследования продемонстрировали преимущества применения метода анализа оптических параметров ОКТ-изображения тканей головного мозга по сравнению с методом вейвлетного анализа. Тем не менее мощность локальных флуктуаций яркости в спекле также может быть использована в качестве дополнительного параметра при дифференциации коры головного мозга и модели глиомы крыс, повышая специфичность диагностики.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 19-79-10212.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликтов интересов.

Список литературы

- [1] A. Fercher, K. Mengedocht, W. Werner. *Opt. Lett.*, **13**, 186–188 (1988). DOI: 10.1364/OL.13.000186
- [2] C.K. Hitzenberger. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **32**(3), 616–624 (1991). PMID: 2001935
- [3] D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, D. Huang. *Science*, **254** (5035), 1178–1181 (1991). DOI: 10.1126/science.1957169
- [4] W. Drexler, J. Fujimoto. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*, 2nd ed. (Springer Reference, 2015).
- [5] B.E. Bouma, J.F. de Boer, D. Huang, I.K. Jang, T. Yonetsu, C.L. Leggett, R. Leitgeb, D.D. Sampson, M. Suter, B. Vakoc, M. Villiger, M. Wojtkowski. *Nat Rev. Methods Primers*, **2** (79), (2022). DOI: 10.1038/s43586-022-00162-2
- [6] M.I. Su, C.Y. Chen, H.I. Yeh, K.T. Wang. *Acta Cardiol. Sin.*, **32** (4), 381–386 (2016). DOI: 10.6515/acs20151026a
- [7] E. Osiac, T.A. Bălșeanu, B. Cătălin, L. Mogoantă, C. Gheonea, S.N. Dinescu, C.V. Albu, B.V. Cotoi, O.S. Tica, V. Sfredel. *Rom. J. Morphol Embryol.*, **55** (2Suppl), 507–512 (2014). PMID: 25178320
- [8] R.K. Murthy, S. Haji, K. Sambhav, S. Grover, K.V. Chalam. *Biomed. J.*, **39** (2), 107–120 (2016). DOI: 10.1016/j.bj.2016.04.003
- [9] Y. Zhang, Y. Chen, Y. Yu, X. Xue, V.V. Tuchin, D. Zhu. *J. Biomed. Opt.*, **18** (7), 077003 (2013). DOI: 10.1117/1.JBO.18.7.077003
- [10] K.S. Yashin, L.Ya. Kravets N.D. Gladkova, G.V. Gelikonov, I.A. Medyanik, M.M. Karabut, E.B. Kiseleva, P.A. Shilyagin. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*, **3**, 87–94 (2017). DOI: 10.17116/engneiro201781387-94
- [11] S.A. Boppart, B.E. Bouma, C. Pitris, G.J. Tearney, J.F. Southern, M.E. Brezinski, J.G. Fujimoto. *Radiology*, **208** (1), 81–86 (1998). DOI: 10.1148/radiology.208.1.9646796
- [12] M.S. Jafri, S. Farhang, R.S. Tang, N. Desai, P.S. Fishman, R.G. Rohwer, C.-M. Tang, J.M. Schmitt. *J. Biomed. Opt.*, **10** (5), 051603 (2005). DOI: 10.1117/1.2116967
- [13] S.W. Jeon, M.A. Shure, K.B. Baker, D. Huang, A.M. Rollins, A. Chahlavi, A.R. Rezai. *J. Neurosci. Methods.*, **154** (1–2), 96–101 (2006). DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.12.008
- [14] H.J. Böhringer, D. Boller, J. Leppert, U. Knopp, E. Lankenau, E. Reusche, G. Hüttmann, A. Giese. *Lasers Surg. Med.*, **38** (6), 588–597 (2006). DOI: 10.1002/lsm.20353
- [15] H.J. Böhringer, E. Lankenau, F. Stellmacher, E. Reusche, G. Hüttmann, A. Giese. *Acta Neurochir. (Wien)*, **151** (5), 507–517 (2009). DOI: 10.1007/s00701-009-0248-y
- [16] W.O. Contreras Lopez, J.S. Ângelos, R.C.R. Martinez, C.K. Takimura, M.J. Teixeira, P.A. Lemos Neto, E.T. Fonoff. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **48**(12), 1156–1159 (2015). DOI: 10.1590/1414-431X20154679
- [17] C. Kut, K.L. Chaichana, J. Xi, S.M. Raza, X. Ye, E.R. McVeigh, F.J. Rodriguez, A. Quinones-Hinojosa, X. Li. *Sci. Transl. Med.*, **7** (292), 292ra100 (2015). DOI: 10.1126/scitranslmed.3010611
- [18] K.S. Yashin, E.B. Kiseleva, E.V. Gubarkova, A.A. Moiseev, S.S. Kuznetsov, P.A. Shilyagin, G.V. Gelikonov, I.A. Medyanik, L.Y. Kravets, A.A. Potapov, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova. *Front. Oncol.*, **9**, 201 (2019). DOI: 10.3389/fonc.2019.00201
- [19] K.S. Yashin, E.B. Kiseleva, A.A. Moiseev, S.S. Kuznetsov, L.B. Timofeeva, N.P. Pavlova, G.V. Gelikonov, I.A. Medyanik, L.Y. Kravets, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova. *Sci. Rep.*, **9** (1), 2024 (2019). DOI: 10.1038/s41598-019-38493-y
- [20] I.N. Dolganova, P.V. Aleksandrova, P.V. Nikitin, A.I. Alekseeva, N.V. Chernomyrdin, G.R. Musina, S.T. Beshplav, I.V. Reshetov, A.A. Potapov, V.N. Kurlov, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Biomed. Opt. Express*, **11** (11), 6780–6798 (2019). DOI: 10.1364/BOE.409692
- [21] S.J. Madsen. *Optical methods and instrumentation in brain imaging and therapy*, 1st ed. (Springer, 2013), 3. DOI: 10.1007/978-1-4614-4978-2
- [22] S.C.J. Steiniger, J. Kreuter, A.S. Khalansky, I.N. Skidan, A.I. Bobruskin, Z.S. Smirnova, S.E. Severin, R. Uhl, M. Kock, K.D. Geiger, S.E. Gelperina. *Int. J. Cancer*, **109** (5), 759–67 (2004). DOI: 10.1002/ijc.20048
- [23] V.V. Fedoseeva, E.A. Postovalova, A.S. Khalansky, V.A. Razzhivina, S.E. Gelperina, O.V. Makarova. *Sovremennye Technologii v Medicine*, **10** (4), 105–112 (2018). DOI: 10.17691/stm2018.10.4.12
- [24] N.D. Gladkova, K.A. Achkasova, K.S. Yashin, E.B. Kiseleva, A.A. Moiseev, E.L. Bederina, S.S. Kuznetsov, I.A. Medyanik, L.Ya. Kravets, G.V. Gelikonov, P.A. Shilyagin. *Optical Coherence Tomography in Brain Gliomas Detection and Peritumoral White Matter State Evaluation*, 1st ed. (Springer, Singapore, 2022), p. 1–22. DOI: 10.1007/978-981-19-1352-5_1
- [25] H.J. Böhringer, D. Boller, J. Leppert, U. Knopp, E. Lankenau, E. Reusche, G. Hüttmann, A. Giese. *Lasers Surg. Med.*, **38** (6), 588–597 (2006). DOI: 10.1002/lsm.20353
- [26] C. Kut, K.L. Chaichana, J. Xi, S.M. Raza, X. Ye, E.R. McVeigh, F.J. Rodriguez, A. Quinones-Hinojosa, X. Li. *Science Translational Medicine*, **7** (292), 292ra100 (2015). DOI: 10.1126/scitranslmed.3010611

- [27] K. Bizheva, A. Unterhuber, B. Hermann, B. Povazay, H. Sattmann, A.F. Fercher, W. Drexler, M. Preusser, H. Budka, A. Stingl, T. Le. *J. Biomed. Opt.*, **10** (1), 11006 (2005). DOI: 10.1117/1.1851513
- [28] N. Mazumber, G. Gangadharan, Y.V. Kistenev. *Advances in Brain Imaging Techniques*, 1st ed. (Springer, Singapore, 2022). DOI: 10.1007/978-981-19-1352-5
- [29] J.M. Schmitt, S.H. Xiang, K.M. Yung. *J. Biomed. Opt.*, **4** (1), 95–105 (1999). DOI: 10.1117/1.429925
- [30] M. Almasian, T.G. van Leeuwen, D.J. Faber. *Sci. Rep.*, **7** (1), 14873 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-14115-3
- [31] M. Cua, B. Blochet, C. Yang. *Biomed. Opt. Express*, **13** (4), 2068–2081 (2022). DOI: 10.1364/BOE.448969
- [32] A. Mcheik, C. Tauber, H. Batatia, J. George, J.-M. Lagarde. In: Conference: VISAPP 2008, ed. by A. Ranchordas, H. Araújo. *Proceedings of the Third International Conference on Computer Vision Theory and Applications* (Funchal, Madeira, Portugal, 2008), vol. 1, pp. 347–350.
- [33] D.A. Jesus, D.R. Iskander. *Biomed. Opt. Express*, **8** (1), 162–176 (2017). DOI: 10.1364/BOE.8.000162
- [34] H. Wang, C. Magnain, S. Sakadžić, B. Fischl, D.A. Boas. *Biomed. Opt. Express*, **8** (12), 5617–5636 (2017). DOI: 10.1364/BOE.8.005617
- [35] J.-L. Strack, A. Bijaoui. *Signal Process*, **35** (3), 195–211 (1994). DOI: 10.1016/0165-1684(94)902011-9
- [36] C.A. Lingley-Papadopoulos, M.H. Loew, J.M. Zara. *J. Biomed. Opt.*, **14** (4), 044010 (2009). DOI: 10.1117/1.3171943
- [37] E.A. Essock, Y. Zheng, P. Gunvant. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **46** (8), 2838–2847 (2005). DOI: 10.1167/iops.04-1156
- [38] I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, P.V. Aleksandrova, S.T. Beshplav, A.A. Potapov, I.V. Reshetov, V.N. Kurlov, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *J. Biomed. Opt.*, **23** (9), 1–9 (2018). DOI: 10.1117/1.JBO.23.9.091406
- [39] C. Buranachai, P. Thavarungkul, P. Kanatharanaa, I.V. Meglinski. *Laser Phys. Lett.*, **6** (12), 892–895 (2009). DOI: 10.1002/lapl.200910089