

МЕТОДЫ ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МАЛИГНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА (систематический обзор)

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова, Т.А. Глыбина, В.В. Рябов, А.С. Ромащенко
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

OPTICAL DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR EARLY DETECTION OF MALIGNANCIES IN THE ORAL MUCOUS MEMBRANE (a systematic review)

E.A. Gorbatova*, M.V. Kozlova, T.A. Glybina, V.V. Riabov, A.C. Romashenko
Central State Medical Academ of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: Gorbatova_k@mail.ru

Аннотация

Раннее обнаружение процесса малигнизации элементов поражения слизистой оболочки рта (СОР) увеличивает процент выживаемости и уменьшает инвалидизацию пациентов после проведенного лечения. В клинической практике в большинстве случаев визуальный осмотр рта является основным методом выявления озлокачествления, успешность которого в значительной степени зависит от клинического опыта врача. Однако установить появление морфологических трансформаций на предопухолевых стадиях без применения дополнительных специализированных диагностических методик невозможно даже для опытных практиков. В настоящее время для диагностики элементов поражения СОР широкое распространение получили различные системы визуализации – аутофлюоресцентная стоматоскопия, хемилюминесценция, флюоресцентная спектроскопия, оптическая когерентная томография. По результатам анализа источников литературы было установлено, что все перечисленные диагностические тесты носят субъективный описательный характер, не предлагают ни одного критерия, который позволил бы клиницисту достоверно верифицировать малигнизацию предопухолевого состояния или раннюю стадию онкологического заболевания.

Ключевые слова: онкологическая настороженность, ранняя диагностика малигнизации поражений слизистой оболочки рта, оптическая стоматоскопия, оптическая когерентная томография, флуорофоры, порфирин.

Abstract

Early detection of malignization of lesion elements in the oral mucous increases the survival rate and reduces the disability of patients after treatment. In clinical practice, in most cases, visual examination of the mouth cavity is the main way to detect malignancy; though much depends on physician's clinical experience. However, to reveal morphological changes at precancerous stages without special diagnostic tools is not possible even for an experienced practitioner. Currently, various imaging systems, such as autofluorescent stomatoscopy, chemiluminescence, fluorescent spectroscopy and optical coherence tomography, are widely used for diagnostics of lesion elements in the oral mucous. After analyzing literature data, the authors can state that all these diagnostic tools are subjectively descriptive in nature; no criteria are proposed to a clinician to reliably verify malignancy at the precancerous or early cancerous stage.

Key words: oncological alertness, early diagnostics of malignization in oral mucous lesions, optical stomatoscopy, optical coherence tomography, fluorophores, porphyrin.

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Глыбина Т.А., Рябов В.В., Ромащенко А.С. Методы оптической диагностики раннего выявления малигнизации образований слизистой оболочки рта (систематический обзор). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 119-123.

В настоящее время в медицине стремительно развивается направление профилактики и доклинического выявления манифестаций заболеваний различных систем организма человека. Актуальными являются формирование тотальной насторо-

женности к онкологическим заболеваниям, разработка современных методов диагностики для массового скрининга врачами первичного звена и создание диагностических тестов для «второго мнения» узкими специалистами.

Злокачественные новообразования (ЗНО) рта являются распространенным видом рака во всем мире и занимают 10–12-е место по данным различных исследований [1, 2]. Раннее обнаружение процесса малигнизации элементов поражения слизистой оболочки рта (СОР) увеличивает процент выживаемости и уменьшает инвалидизацию пациентов после проведенного лечения [3].

В клинической практике в большинстве случаев визуальный осмотр является основным методом выявления перерождения патологических элементов СОР, успешность которого в значительной степени зависит от клинического опыта врача [4, 5]. Однако установить появление морфологических трансформаций на предопухолевых стадиях без применения дополнительных специальных методов невозможно [6–10].

В настоящее время для определения малигнизации широкое распространение получили различные системы визуализации элементов поражения СОР.

Цель систематического обзора — оценить эффективность оптических средств диагностики для обнаружения неопластических трансформаций предопухолевых состояний СОР.

Задачи:

1. Проанализировать по данным источников литературы чувствительность и специфичность методов визуализационной диагностики для выявления доклинической стадии малигнизации элементов поражений.

2. Сделать заключение об эффективности световых диагностических тестов.

Методы отбора статей

Включаемые исследования: проспективные слепые клинические, перекрестные (с 2006 по 2019 г.), посвященные выявлению дисплазии у пациентов с факультативными предопухолевыми состояниями (веррукозная лейкоплакия, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы плоского лишая) методами оптической диагностики — это аутофлюоресцентная стоматоскопия, хемилюминесценция, флюоресцентная спектроскопия, оптическая когерентная томография. Возраст участников составил от 18 до 80 лет. Количество человек в различных группах варьировало от 40 до 175.

Принцип действия метода аутофлюоресцентной стоматоскопии основан на предположении, что в неопластических тканях происходят изменения в морфологической структуре, в результате меняется способность поглощать и отражать свет. Элементы поражения СОР оценивают, воздействуя аппаратами с длиной световой волны 400–450 нм

(«VELscope» (EU), «АФС» (ООО «Полироник», Россия) на подозрительные участки [7–10].

По данным ряда авторов, эффективность стоматоскопии в выявлении озлокачествления факультативных предопухолевых состояний СОР (лейкоплакия, эрозивно-язвенная форма плоского лишая) и начальной стадии плоскоклеточного рака по критерию чувствительность диагностической методики варьирует от 22 до 100 %, специфичность — от 16 до 100 % [11–19]. Вариабельность полученных показателей указывает на отсутствие стандартизированной оценки результата. С. Paderni и соавт. отметили низкие значения чувствительности до 60 % относительно способности устройства «VELscope» дифференцировать начальные явления дисплазии [15]. К. McNamara и Н. Hanken доказали, что стоматоскопия не заменяет гистологическое исследование, а эффективна для скрининга состояния СОР перед выполнением биопсии и в мониторинге наличия патологии СОР [17, 18].

Большинство исследователей проводят интерпретацию элементов поражения по качественному изменению цвета флюоресценции, но данный параметр субъективен и зависит от многих, в том числе организационных, факторов [11–19]. Отсутствие количественных критериев осложняет понимание врачом-стоматологом результатов стоматоскопии. Кроме того, с помощью данного метода можно визуализировать только зону распространенности патологического очага и невозможно определить глубину поражения [12, 13].

Таким образом, аутофлюоресцентная стоматоскопия способствует обнаружению патологических очагов на СОР, но не позволяет выявить начавшийся процесс дисплазии [11–19].

Известна диагностическая система «ViziLite», «ViziLite Plus» на основе хемилюминесценции с возможностью окрасить элемент поражения. Источник света получают в ходе химической реакции в результате смешивания двух жидкостей, хранящихся в диагностическом картридже, который вставляют в одноразовый фонарик-рефрактор. Измененный участок СОР последовательно обрабатывают в течение 10–15 с входящими в набор тремя тампонами с красящими растворами и повторно освещают [20–23].

Зарубежные авторы утверждают, что диагностическая информативность данного теста для обнаружения плоскоклеточного рака рта и малигнизации предопухолевых состояний изменяется от 77.1 до 100 %, специфичность составляет от 0 до 27.8% [20–23].

К. Awan и соавт., М. Rajmohan и соавт. пришли к выводу, что хемилюминесценция увеличивает яркость и четкость границ гиперкератотических

поражений; таким образом, помогала оценить действительную площадь патологического очага и выделить границы, которые при визуальном осмотре не всегда просматривались [21, 23].

В России впервые в стоматологии применили оптическую когерентную томографию аппаратом ОКТ1300-Е (ООО «БИОМЕДТЕХ», Нижний Новгород, Россия) с визуализацией патологического очага и сосудистого русла [24]. Диагностическая система основана на действии световой волны, которая распространяется и отражается от внутренних слоев, имеющих различные свойства, что обеспечивает изображения в реальном времени на глубине 1.5–2 мм. Полученные результаты можно сравнивать с гистопатологическими исследованиями, в связи с этим ОКТ называют «оптической биопсией» [25–28]. ОКТ-изображения имеют желто-коричневую окраску, зависящую от интенсивности сигнала: больший — желтый цвет и его оттенки, меньший — коричневый [29].

И.М. Рабинович и соавт. установили, что у пациентов с гиперкератозами СОР структурность, контрастность и выраженность слоев слизистой оболочки снижались, поверхностные слои давали наиболее интенсивный сигнал. Однако, сравнивая диагностическую эффективность ОКТ и патоморфологического исследования, пришли к выводу, что «золотым стандартом» верификации остаются данные гистологии [30–32].

W. Jerjes и соавт. данным методом обследовали 43 пациента с лейкоплакией [19] и эритроплакией [24]. Авторы заметили, что архитектурные изменения на глубину до 1.5 мм можно соотносить с соответствующими патоморфологическими изображениями [33, 34].

B. Davoudi и соавт. применяли ОКТ-технологии в сочетании с ЛДФ для визуализации состояния СОР, оценки микроциркуляции у здоровых добровольцев и пациентов с язвенными элементами поражения [35, 36]. Полученные трехмерные изображения СОР и характеристики кровотока в зоне сканирования были идентичны и не имели достоверных различий между показателями воспаления и дисплазии. По мнению исследователей, ОКТ-диагностику можно использовать для мониторинга заболеваний СОР [33–38].

Z. Hamdoon и соавт. (2012, 2017) с помощью ОКТ проанализировали «подозрительные» участки СОР у 78 пациентов и сопоставили с показаниями биопсии [39–41]. Изображения сравнимы по структуре слоев с результатами гистологических срезов, но без клеточной визуализации, что вызвало затруднения в верификации дисплазии.

C. Lee и соавт. изучали структуру нормальной СОР у 54 добровольцев и 83 больных с различной

выраженностью кератоза. Далее рассматривали данные ОКТ с помощью компьютерного анализа и смогли дифференцировать все элементы поражения с чувствительностью 82 % и специфичностью 90 % [42, 43].

Анализируя работы зарубежных и отечественных авторов, следует отметить, что ОКТ является перспективным диагностическим инструментом для выявления малигнизации элементов поражения СОР, но имеются и отрицательные стороны данной методики [24–42]. Незначительная глубина проникновения до 1.5 мм затрудняет диагностику состояния базальной клеточной мембраны [25–27]. На достоверность изображения ОКТ влияют чрезмерные кератотические отложения, воспалительный процесс СОР, в результате которого происходит увеличение объема кровотока в исследуемом участке, поэтому невозможно рассматривать активную микроциркуляцию как однозначный симптом морфологической трансформации ткани [33–37].

По мнению К.С. Литвиновой и соавт., одним из перспективных методов неинвазивной диагностики состояния СОР является лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС), основанная на «зондировании» слизистой оболочки, кожи световым излучением [44]. В тканях содержатся различные природные флуорофоры (биомаркеры), которые по-разному поглощают свет, в результате флуоресценция имеет сложный спектральный состав [45]. Количественная оценка оптических параметров позволяет получать объективную информацию о содержании в тканях и органах веществ, определяющих метаболизм и жизнеспособность клеток. В результате И.А. Гусева и соавт. установили повышенную флуоресценцию эндогенного порфирина, накапливающегося при состояниях ишемии, гипоксии и воспаления [46]. Совмещение методов оптической диагностики — лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) — позволило дополнительно проанализировать функциональное состояние микроциркуляторного русла [47]. В настоящее время два перечисленных метода находятся на стадии клинических испытаний и определения нормативных критериев для интерпретации полученных данных [48].

Таким образом, из обзоров статей следует, что все перечисленные диагностические тесты носят субъективный описательный характер. На сегодняшний день нет критериев, которые позволяют достоверно установить начало малигнизации патологических очагов СОР. Актуальным остается поиск методов качественного и количественного анализа морфологических изменений в структуре тка-

ней СОР, которые способны верифицировать процесс озлокачествления предопухолевого состояния и начало онкологического заболевания.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. с. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2018, Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; 2019. p. 236. In Russian].
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение. Клиницист. 2013; 1: 48-54. [Zaderenko I.A., Alieva S.B., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Relapse of cancer of the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx: clinic, diagnosis, treatment. Clinician. 2013; 1: 48-54. In Russian].
- Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Прогностические факторы, определяющие клиническое течение орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 1(22): 22-28. [Avanesov A.M., Gvozdkova E.N. Prognostic factors that determine the clinical course of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Bulletin of the RUDN University. Series: Medicine. 2018; 1(22): 22-28. In Russian].
- Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley L.A., Ogden G, Shepherd S, Glenny A.M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 11: CD004150. doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub 4.
- Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гулян У.Г., Серхель Е.В. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики. [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 151-152. [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics. [Internet]. Modern problems of science and education. 2018; 4:151-151. In Russian]. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27754>.
- Шкаредная О.В., Горячева Т.П., Чунихин А.А., Базикян Э.А., Газва С.И. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта. Современные технологии в медицине. 2017; 3 (9): 119-125. [Shkarednaya O.V., Goryacheva T.P., Chunikhin A.A., Bazikyan E.A., Gazhva S.I. Optimization of equal diagnosis of pathological conditions of the oral mucosa. Modern technologies in medicine. 2017; 3(9): 119-125. In Russian].
- Максимовская Л.Н., Эрк А.А., Булгакова Н.Н., Зубов Б.В. Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии для онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки полости рта. Стоматология для всех. 2016; 4(77): 34-37. [Maksimovskaya L.N., Erk A.A., Bulgakova N.N., Zubov B.V. The use of autofluorescence stomatoscopy for oncoscreening of diseases of the oral mucosa. Dentistry for everyone. 2016; 4(77): 34-37. In Russian].
- Scully C, Bagan J, Hopper C, Epstein J. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. Am J Dent. 2008; 21(4):199-209.
- Uddipan K, Pragma T, Jiji G. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral precancerous lesion. J Dent Sci Oral Rehabil. 2013; 5(11): 5142-5144.
- Nagi R, Reddy-Kantharaj Y, Rakesh N, Janardhan-Reddy S., Sahu S. The effectiveness of light-based detection systems for the early detection of oral cancer and potentially malignant oral diseases: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21(4): 447-455.
- Koch F, Kaemmerer P, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions — a prospective, blinded clinical trial. Clin Oral Investigations. 2011; 6(15): 975-982.
- Marzouki H.Z., Vu T.T.V., Ywakim R, Chauvin P, Hanley J, Kost K.M. Use of Fluorescent Light in Detecting Malignant and Premalignant Lesions in the Oral Cavity: A Prospective, Single-Blind Study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 3(41): 164-168.
- Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam N.S. et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010; 141(2): 151-157.
- Paderni C, Compilato D, Carinci F, Nardi G, Rodolico V, Lo Muzio L. et al. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011; 24(2): 121-129.
- Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich N.C, Eckardt A.M. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. Eur J Cancer Prev. 2012; 21(5): 460-466.
- McNamara K.K., Martin B.D., Evans E.W., Kalmar J.R. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 5(114): 636-643.
- Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Assaf A.T., Blessmann M. et al. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) — a single blinded clinical evaluation. Head Face Med. 2013; 9:23.
- Babiuch K, Chomyszyn-Gajewska M, Vyshinskaya-Pavelets G.. The use of VELscope® for detection of oral potentially malignant disorders and cancers — a pilot study. Med Biol Sci. 2012; 4(26): 11-16. doi: 10.12775/v10251-012-0069-8.
- Kämmerer P, Rahimi-Nedjat R, Ziebart T, Bemsch A, Walter C, Al-Nawas B. et al. A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions-clinical evaluation and review of the literature. Clin Oral Investig. 2015; 2(19): 459-466. doi: 10.1007/s00784-014-1252-z.
- Awan K, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. J Oral Pathol Med. 2011; 40(7):541-544. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01048.x.
- Ujaoney S, Motwani M, Degwekar S, Wadhwan V, Zade P, Chaudhary M. et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: A cross-sectional study. BMC Clin Pathol. 2012; 12(6). doi: 10.1186/1472-6890-12-6.
- Rajmohan M, Rao U, Joshua E, Rajasekaran S, Kannan R. Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology. J Oral Maxillofac Pathol. 2012; 16(3): 325-329. doi: 10.4103/0973-029X.102476.
- Гладкова Н.Д., Цимбалистов А.В., Фомина Ю.В., Мураев А.А., Киселева Е.Б. и др. Оптическая когерентная томография в исследовании слизистой оболочки полости рта (Сообщение II). Институт стоматологии 2011; 1 (50): 75-76. [Gladkova N.D., Tsimbalistov A.V., Fomina U.V., Muraev A.A., Kiseleva E.B., et al. Optical coherence tomography in the study of the oral mucosa (Communication II). Institute of Dentistry. 2011; 1(50): 75-76. In Russian].
- Jung W, Zhang J, Chung J, Wilder-Smith P, Brenner M, Nelson J.S. et al. Advances in oral cancer detection using optical coherence tomography. IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2005; 11: 811-817. doi: 10.1109/JSTQE.2005.857678

26. Wilder-Smith P., Jung W.G., Brenner M., Osann K., Beydoun H., Messadi D. et al. In vivo optical coherence tomography for the diagnosis of oral malignancy. *Lasers Surg Med.* 2004; 35: 269–75.
27. Снопина Л.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Гладкова Н.Д. Морфологическое обоснование визуализации патологических процессов в слизистых оболочках человека методом оптической когерентной томографии. *Морфологические ведомости.* 2008; 1(3–4): 209–211. [Snopova L.B., Radenska Lopovok S.G., Gladkova N.D. Morphological substantiation of visualization of pathological processes in human mucous membranes by optical coherence tomography. *Morphological statements.* 2008; 1(3–4): 209–211. In Russian].
28. Снопина Л.Б. Морфологическая оценка слизистых оболочек человека методом оптической когерентной томографии: дис. ...док.биол.наук. М., 2010. 296 с. [Snopova L.B. Morphological evaluation of human mucous membranes by optical coherence tomography: dis. dok.biol of sciences. M., 2010 — 296 p. In Russian].
29. Cobb M., Hwang J., Upton M., Chen Y., Oelschlager B., Wood D., Kimmey M., Li X. Imaging of subsquamous Barrett's epithelium with ultrahigh-resolution optical coherence tomography: a histologic correlation study. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(2): 223–30. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.005.
30. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Островский А.Д., Тогоидзе А.А. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии. *Стоматология.* 2012; 4: 20–21. [Rabinovich O.F., Babichenko I.I., Rabinovich I.M., Ostrovski A.D., Togonidze A.A. Improving diagnostics of leukoplakia. *Stomatologiya.* 2012; 4: 20–21. In Russian].
31. Hsieh Y., Ho Y., Lee S., Chunag C., Tsai J., Lin K. et al. Dental optical coherence tomography. *Sensors.* 2013; 13: 8928–49. doi: 10.3390/s130708928.
32. Prabhat M., Sudhakar S., Patil K., Mahima V., Srikrishna K. Optical coherence tomography in dentistry: An emerging perspective. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2012; 24: 324–9.
33. Jerjes W., Upile T., Conn B., Betz C.S., Abbas S., Jay A. et al. Oral leukoplakia and erythroplakia subjected to optical coherence tomography: preliminary results. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46: e7.
34. Jung W., Kim J., Jeon M., Eric J., Chaney E., Charles N., Stewart C., et al. Handheld Optical Coherence Tomography Scanner for Primary Care Diagnostics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58: 741–744. doi: 10.1109/TBME.2010.2096816.
35. Davoudi B., Lindenmaier A., Standish B., Allo G., Bizheva K., Vitkin A. Noninvasive in vivo structural and vascular imaging of human oral tissues with spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2012; 3(5): 826–839. doi: 10.1364/BOE.3.000826.
36. Davoudi B., Gasumova D., Bizheva K., Dinniwell R., Levin W., Vitkin I. Quantitative assessment of oral microstructural and microvascular changes in late oral radiation toxicity, using noninvasive in-vivo optical coherence tomography. *Photonic Lasers Med.* 2016; 5(1), 21–32. doi: 10.1515/plm-2015-002.
37. Wessels R., De Bruin D.M., Faber D., Van Leeuwen T., Van Beurden M., Ruers T. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT). *Lasers Med Sci.* 2014; 29: 1297–1305.
38. Kim J., Brown W., Maher J., Levinson H., Wax A. Functional optical coherence tomography: principles and progress. *Phys Med Biol.* 2015; 60: 211–237. doi: 10.1088/0031-9155/60/10/R211.
39. Hamdoon Z., Jerjes W., Al-Delayme R., McKenzie G., Jay A. et al. Structural validation of oral mucosal tissue using optical coherence tomography. *Head Neck Oncol.* 2012; 4: 29. doi: 10.1186/1758-3284-4-29.
40. Tsai M.T., Lee C.K., Lee H.C., Chen H.M., Chiang C.P., Wang Y.M. et al. Differentiating oral lesions in different carcinogenesis stages with optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2009; 14: 044028.
41. Hamdoon Z., Jerjes W., Upile T., McKenzie G., Jay A., Hopper C. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: an immediate ex vivo study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10(1): 17–27. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.07.005.
42. Lee C.K., Chi T.T., Wu C.T., Tsai M.T., Chiang C.P., Yang C.C. Diagnosis of oral precancer with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2012; 3: 1632–1646. doi: 10.1364/BOE.3.001632.
43. Prashanth P., Chih-Wei Lu, Piyush K, Tuan-Shu Ho, Sheng-Lung H., Pawan K. Optical Coherence Tomography: Emerging In Vivo Optical Biopsy Technique for Oral Cancers. *Oral Cancer Detection.* 2018; 217–237.
44. Литвинова К.С., Рогаткин Д.А., Быченков О.А., Шумский В.И. Хроническая гипоксия как фактор усиления Аутофлуоресценции эндогенных порфиринов в мягких биологических тканях. *SPIE Proc.* 2010; 7547, 7547–0D. [Litvinova K.S., Rogatkin D.A., Bychenkov O.A., Shumskiy V.I. Chronic Hypoxia as a Factor of Enhanced Autofluorescence of Endogenous Porphyrins in Soft Biological Tissues. *SPIE Proc.* 2010; 7547, 7547–0D. In Russian].
45. Лычковская Е.В., Вайс Е.Ф., Салмина А.Б., Салмин В.В. Оптическая биопсия с использованием экзогенных флюорофоров. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 2(92): 5–15. [Lychkovskaya E.V., Vise E.F., Salmina A.B., Salmin V.V. The optical biopsy with the use of exogenous fluorophores. 2015; 2(92): 5–15. In Russian].
46. Гусева И.А., Куликова П.А., Быченков О.А., Рогаткин Д.А., Куликов Д.А., Чурсинова Ю.В. и др. Исследование воздействия ионизирующего излучения на ткани методом лазерной флуоресцентной спектроскопии. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44(2): 165–171. [Guseva I.A., Kulikova P.A., Bychenkov O.A., Rogatkin D.A., Kulikov D.A., Chursinova Y.V., Bobrov M.A. An in vivo study of the effects of ionizing radiation on tissues by laser fluorescence spectroscopy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(2): 165–171. In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-165-171.
47. Shupletsov V., Dremine V., Zhrebtsov E., Mezentshev M., Kozlov I., Potapova E. et al. Fluorescence spectroscopy approach for blood influence compensation, *Proc. SPIE 11065, Saratov Fall Meeting 2018: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 110650R.* 2019; doi: 10.1117/12.2522794.
48. Дремин В.В. Аналитический обзор подходов к математическому моделированию флуоресценции биологических тканей. *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии* 2016; 6(320): 92–102. [Dremine V.V. An analytical review of approaches to mathematical modeling of biological tissue fluorescence. *Fundamental and applied problems of engineering and technology.* 2016; 6(320): 92–102. In Russian].