

Методы экспериментального мониторинга васкуляризации тканей

Н. А. Гусейнов¹, С. Г. Ивашкевич¹, С. В. Бопхоев¹, Д. В. Стоматов², Е. М. Бойко³, М. А. Ноиразлиги¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

³ ФГБОУ ВО «СтГМУ»

РЕЗЮМЕ

Микроциркуляция играет решающую роль в обменных процессах между кровью и тканью как при физиологических, так и при патологических состояниях организма. Анализ изменений в микроциркуляции обеспечивает уникальную перспективу для изучения процессов на микро- и макроуровнях в клинической и экспериментальной медицине, в том числе при заболеваниях в челюстно-лицевой области. Несмотря на критическую роль микроциркуляции при многих заболеваниях в полости рта, методы непосредственной визуализации и количественной оценки микроциркуляции тканей в настоящее время ограничены. Научный интерес к микроциркуляторному мониторингу растет с появлением новых физических методов диагностики. На сегодняшний день существует много методов оценки микроциркуляции. Цель данного обзора литературы показать положительные и отрицательные стороны применения различных методов мониторинга микроциркуляции. Поиск научной литературы проводился в базах данных PubMed и Elibrary. В результате были подчеркнуты основные недостатки различных методов мониторинга, а также какие перспективы изучения и модификации возможны на сегодняшний день.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оптическая когерентная томография, спекл-визуализация, интравитальная микроскопия, спектральная ортогональная поляризация, лазерная доплеровская флоуметрия, спектральная ортогональная поляризация, диффузионно-волновая спектроскопия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methods for experimental monitoring of tissue vascularization

N. A. Guseynov¹, S. G. Ivashkevich¹, S. V. Bopkhoev¹, D. V. Stomatov², E. M. Boyko³, M. A. Noerazlighi¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Penza State University, Penza, Russian Federation

³ Stavropol state medical University, Stavropol, Russian Federation

SUMMARY

Microcirculation plays a decisive role in the metabolism processes between blood and tissue in both physiological and pathological conditions of the body. The analysis of changes in microcirculation provides a unique perspective for studying processes at the micro- and macrolevels in clinical and experimental medicine, including diseases in the maxillofacial region. Despite the critical role of microcirculation in many oral diseases, direct imaging and quantification of tissue microcirculation is currently limited. Scientific interest in microcirculatory monitoring is growing with the advent of new physical diagnostic methods. To date, there are many methods for assessing microcirculation. The purpose of this literature review is to show the positive and negative aspects of using various methods for monitoring microcirculation. The scientific literature was searched in the PubMed and Elibrary databases. As a result, the main shortcomings of various monitoring methods were emphasized, as well as what prospects for study and modification are possible today.

KEYWORDS: optical coherence tomography, speckle imaging, intravital microscopy, spectral orthogonal polarization, laser Doppler flowmetry, spectral orthogonal polarization, diffusion wave spectroscopy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Все обменные процессы в тканях организма происходят на микроциркуляторном уровне. Все чаще в клиническую практику внедрялись методы диагностики, которые позволяют непосредственно визуализировать микроциркуляцию (МЦ) как поверхностных, так и глубоких тканей [1]. Оценка структурных изменений МЦ при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы является основным диагностическим критерием постановки диагноза [2]. Существует корреляция между плотностью сосудистой стенки артериол и капилляров при гипертонии, диабете, а также при ожирении [2, 3, 4, 5].

На сегодняшний день существует множество методов экспериментальной и клинической визуализации МЦ. Однако данные методы не позволяют проводить диагностику МЦ в реальном времени, что является важным недостатком.

По причине этого были разработаны и активно применяются по сей день методы мониторинга МЦ, которые позволяют оценивать морфологию сосудистого русла в реальном времени [6, 7, 8, 9]. На сегодняшний день существуют прямые и косвенные методы мониторинга МЦ. Однако в данной статье авторы акцентировали внимание на прямых методах в силу их достоверности: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), спекл-визуализация (СВ),

интравитальная микроскопия, диффузионно-волновая спектроскопия, основанные на принципе динамического рассеяния света. Также существуют методы, которые работают по принципу оптической когерентной томографии (ОКТ).

Также существуют комбинированные методы мониторинга, которые позволяют наблюдать несколько параметров МЦ одновременно. Метод, сочетающий спектрометрию белого света и доплеровскую спектроскопию с использованием прибора «O2C» (LEA-Medizintechnik, Гиссен, Германия) позволяет проводить неинвазивную оценку посткапиллярной МЦ. Устройство излучает непрерывный белый свет в диапазоне от 500 до 800 нм, также белый лазерный свет 830 нм одновременно [10]. Белый свет используется для определения параметров гемоглобина и оксигенации тканей.

Существуют также другие методы, такие как позиционно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которые также могут использоваться для оценки перфузии тканей [11, 12]. Однако по причине их дороговизны и трудоемкости, данные методы не рассматриваются в данном обзоре литературы.

Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – неинвазивный метод диагностики микроциркуляции тканей. При ЛДФ зонд, содержащий оптическое волокно, излучает лазерный свет, который рассеивается в тканях, а в некоторых областях рассеивается обратно. Сбор данных от отраженного света проводится другим оптическим волокном. Как правило, неподвижная ткань рассеивает большую часть света, в то время как лишь небольшой процент отраженного света рассеивается движущимися эритроцитами. Обнаружение кровотока зависит от геометрии зонда. Обычно возможно измерение скорости потока на глубину до 8 мм [13]. Одним из убедительных аспектов ЛДФ является его способность диагностировать артериальную или венозную окклюзию. Существует корреляция выживаемости лоскутных трансплантатов со снижением лазерного доплеровского сигнала [14, 15, 16, 17].

ЛДФ основана на измерении доплеровского сдвига [18], вызванного перемещением эритроцитов к освещающему когерентному свету. Выходной сигнал лазерного доплеровского прибора часто дает поток, скорость и концентрацию движущихся клеток крови. Эти параметры извлекаются из спектра мощности флуктуаций фототока, создаваемых отраженным светом, освещающим фотодетектор. На практике существует два типа измерений перфузии: лазерный доплеровский мониторинг перфузии и лазерная доплеровская визуализация перфузии [19].

Существуют и некоторые ограничения техники. Основными ограничениями являются влияние оптических свойств тканей на сигнал перфузии, шум артефактов, отсутствие количественных единиц измерения перфузии, отсутствие сведений о глубине измерения и биологическом нулевом сигнале (перфузия измеряется в условиях отсутствия потока) [20].

Свойства биологических тканей влияют на чувствительность перфузионного сигнала ЛДФ, а также на глубину диагностики. Larsson M. и др. [21] изучали влияние оптических свойств биологических тканей на доплеровский сигнал. Для этого был использован вращающийся фантом [22] со стопкой статических рассеивающих слоев из смеси поливинилового спирта и полых полистирольных микросфер с хорошо выраженными оптическими свойствами. Результаты показали, что, изменение оптических свойств изменяет длину пути, пройденного фотонами, и влияет на перфузионный сигнал независимо от скорости движущихся рассеивателей [23, 24]. ЛДФ с разрешением по длине пути, предложенный Петуховой [25] и Varghese [26] дает сигнал перфузии с информацией длины оптического пути, пройденного фотонами, что может компенсировать влияние оптических свойств тканей. Однако это интерферометрические подходы, которые нельзя просто добавить к существующим лазерным доплеровским мониторам. Larsson и др. продемонстрировали [27] аналитический подход компенсации длины пути [24], рассчитывающий среднюю длину пути при различных расстояниях между источником и детектором. Они использовали измерения коэффициента диффузного отражения и моделирование методом Монте-Карло, чтобы предсказать длину пути для различного расстояния между волокнами. Сигнал перфузии, компенсированный по длине пути и не зависящий от оптических свойств, был показан с помощью имитационной модели однослойной системы. Однако для проверки результатов, полученных в естественных условиях, имитационная модель должна быть дополнительно расширена для гетерогенных оптических свойств с несколькими слоями.

Методы измерения перфузии с помощью лазерных доплеровских приборов значительно продвинулись с момента их появления [28]. Улучшения в лазерной технологии и волоконной оптике, а также в обработке сигналов превратили ЛДФ в надежную и удобную для пользователя технологию. Внедрение метода визуализации открыло возможности для клинических исследований, где необходима неинвазивная диагностика МЦ в тканях.

Все чаще стали применять ЛДФ в стоматологии для оценки микроциркуляции как твердых, так и мягких тканей челюстно-лицевой области. Например, при ортодонтическом лечении существенно важно проводить мониторинг микроциркуляции тканей пародонта, а конкретно десневых тканей для профилактики резорбции и убыли костной, а также десневых тканей. ЛДФ является чувствительным, непрерывным, неинвазивным, частотным методом, который можно использовать в режиме реального времени для диагностики МЦ в стоматологии.

Исследование показателей микроциркуляторного русла играет важную роль в изучении эффективности хирургических методов мягкотканной и костной пластики в челюстно-лицевой области. Целесообразно проводить мониторинг кровоснабжения как на интраоперационном, так и на ранних и поздних послеоперационных этапах.

Спекл-визуализация

За последние десятилетия были разработаны несколько методов визуализации тканевой перфузии [19, 29]. Большинство этих методов используют интерференционную картину, генерируемую диффузно рассеянным обратным светом [30, 31]. В настоящее время все больший интерес вызывают методы лазерного спекл-контрастирования [32].

Методы лазерного спекл-контрастирования основаны на пространственной и временной статистике спекл-структур. Движение частиц в освещаемой среде вызывает флюктуации спекл-картины на детекторе. Флюктуации интенсивности размывают изображение и уменьшают контраст до степени, которая связана со скоростью освещенных объектов, таких как движущиеся эритроциты. Спекл-контрастные методы имеют преимущества перед их основным аналогом, ЛДФ визуализацией. Спекл-контрастные методы требуют всего одного или нескольких кадров для определения перфузии тканей, что делает их быстрыми и удобными в применении. Также нужна только камера с низкой частотой кадров, что делает метод недорогим. Однако у них также есть один существенный недостаток по сравнению с ЛДФ; показатели ЛДФ могут быть связаны с эффектом Доплера, который описывается общепринятой и понятной теорией. Для спекл-визуализации это не так, поскольку, например, до сих пор неизвестно, какое распределение скорости (например, Фойгта, Лоренца или Гаусса) следует использовать для измерений.

Необходимость предполагать определенное распределение скоростей, чтобы связать спеклконтраст с тканевой перфузией, делает этот метод менее общеприменимым. Как только будет достигнут консенсус в отношении теоретической модели спекл-визуализации, которая однозначно связывает контраст с уровнем перфузии, она может стать одним из ведущих методов измерения тканевой перфузии [33, 34].

Также спекл методы визуализации могут проводить мониторинг перфузии тканей с помощью визуализации моделей рассеяния лазерного света от циркулирующих эритроцитов, и их стандартизируют с использованием диффузных микросфер при броуновском движении. С его помощью можно легко определить различия в характере перфузии лоскута при операциях в челюстно-лицевой области, а также при операциях в полости рта. Однако, на сегодняшний день научных данных, доказывающих эффективность применения данного метода в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии в малом количестве.

Интравитальная микроскопия

Используя прижизненную микроскопию (ПМИ), стал возможен анализ клеточных и молекулярных процессов в тканях. В недавнем исследовании было показано, что ответ Т-клеток на антиген в лимфатических узлах отличаются от наблюдаемых *in vitro*. Другие модели, особенно в костном мозге (КМ), показывают, как происходит регуляция деления лейкоцитов, воспалительного процесса на клеточном уровне. ПМИ позволяет в настоящее время проводить мониторинг целевых областей, которые

ранее можно было исследовать только исключительно *in vitro*. Стволовые клетки находятся в тесном контакте с эндостом в субэндостальной области полостей костного мозга [35, 36, 37]. Поскольку данные клетки дают начало все большему количеству клонально-коммитированных предшественников, считается, что более дифференцированные клетки мигрируют в центральную область полости КМ [38, 39]. Таким образом развивающиеся клетки активно перемещаются между специфическими нишами внутри КМ [40]. Зрелые дифференцированные клетки крови должны в конечном итоге проникнуть через стенку сосуда, чтобы достичь просвета КМ и наоборот, циркулирующие лейкоциты, такие как В-клетки памяти [41], плазматические клетки [42, 43] и подмножества Т-клеток памяти [44] постоянно покидают кровь и возвращаются в костный мозг. ПМИ позволяет изучить данные процессы.

Толщина кости, окружающей полости КМ в большинстве анатомических областей, делает эти ткани недоступными для визуализации *in vivo* [45]. При мониторинге КМ кроликов прибегали к использованию имплантированных хирургическим путем камер, которые приводили к значительной травме и воспалению [46, 47]. Совсем недавно был представлен альтернативный метод ИВМ, который сохраняет целостность тканей, не требуя хирургических манипуляций, за исключением небольшого разреза слизистой. Эпифлуоресценция высокого разрешения ИВМ дает возможность иммобилизации черепа в стереотаксическом держателе. Тонкий слой кости, покрывающий полости КМ в лобно-теменной части черепа взрослых мышей, имеет толщину всего несколько десятков мкм и достаточно прозрачны, чтобы можно было наблюдать МЦ, а также движение клеток во внутри- и внесосудистых структурах.

Несмотря на то, что микроскопия применялась для наблюдения за миграцией клеток у живых животных более полутора столетий, применение ИВМ для иммунологических исследований традиционно ограничивалось относительно небольшим числом специализированных лабораторий. Однако усовершенствование медицинских технологий за последние десятилетия, особенно внедрение многофотонной микроскопии (МФМ), значительно продвинули такой подход в исследовании микроциркуляторного русла и иммунных клеток. Помимо методов, способных деконструировать и манипулировать молекулярной структурой и функциями генов и белков в клетках, достижения в области лазерных технологий и пьезоэлектрики, а также растущая доступность коммерческих систем МФМ теперь дают иммунологам возможность изучать иммунный ответ на субклеточном уровне. Современные системы МФМ выдают огромные потоки цифровых данных, которые требуют мощного программного обеспечения и вычислительных ресурсов для извлечения информации о пространственных и временных отношениях мигрирующих клеток и позволяют получать дополнительные параметры, такие как цветовые спектры и интенсивности нескольких флуоресцентных объектов. Чтобы в полной мере использовать эти технологические достижения для решения иммунологических вопросов, требуется творческое сопряжение оборудования

для обработки изображений и вычислений со сложным программным обеспечением и биологическими инструментами на основе флуоресценции, некоторые из которых уже существуют, а многие другие еще предстоит создать.

ИВМ также пользуется спросом в стоматологической практике. Например, поднижнечелюстная слюнная железа является одной из трех основных слюнных желез и представляет интерес для многих различных областей биологических исследований, включая клеточную биологию, онкологию, стоматологию и иммунологию. Ранее ИВМ проводилась для изучения динамических клеточных процессов в подчелюстной слюнной железе крыс. Однако, как и при других прижизненных методах мониторинга микроциркуляции, остается много вопросов в плане организации и оснащения, а также стандартизации метода, для использования в стоматологических целях.

Диффузионно-волновая спектроскопия

Спектроскопия диффузной корреляции (СДК) использует временные колебания ближнего инфракрасного света для неинвазивного измерения кровотока. ДВМ новый неинвазивный метод, способный отслеживать изменения кровотока с высоким временным разрешением. Измеренное время прохождения импульса дает подробную информацию о профиле кровотока пульсовой волны.

Эластичные сосуды имеют низкую скорость пульсовой волны, артериальная жесткость не только изменяет скорость пульсовой волны, но и влияет на ее отражение. Поэтому желательно прямое измерение подробной временной формы импульса. В нескольких научных работах показаны принципиальные преимущества применения относительно нового метода оптических измерений СДК [48, 49, 50, 51], которая измеряет кровоток неинвазивно. Данный метод обеспечивает точные временные профили пульсовой волны кровотока при использовании системы быстрого измерения. Быстрое получение данных осуществляется аппаратным коррелятором с временным разрешением до 6,5 мс, как описано в работе Dietsche и др. 2007 [48]. Аналогичное временное разрешение было недавно достигнуто с помощью программного коррелятора [52]. Наблюдаемый временной профиль пульсовой волны кровотока можно использовать, например, для исследования отражения волн и для извлечения скорости пульсовой волны. Оптическая измерительная система имеет небольшие размеры и может быть размещена без приложения значительного давления. Кроме того, размещение, в частности ориентация измерительного устройства, не так важно, что приводит к достоверным сигналам.

Таким образом, СДК можно применить в экспериментальном исследовании у одного субъекта в качестве нового, неинвазивного и портативного инструмента для анализа волн пульсового кровотока. Его также можно использовать для измерения скорости пульсовой волны путем одновременного измерения в двух местах или с синхронизацией ЭКГ. Кроме того, он позволяет непрерывно измерять профиль кровотока во время вмешательств, что позволяет напрямую контролировать эффект от применяемых экспериментальных методов.

Приложения и технологии СДК значительно эволюционировали в отличие от методов динамического рассеяния света и спектроскопии диффузных волн в физике мягких конденсированных сред. СДК был принят несколькими лабораториями по всему миру и применяется для решения растущего числа и широкого круга биомедицинских клинических проблем.

В стоматологии СДК методы применялись для ранней диагностики кариеса. Кариес зубов является основной причиной потери зубов, которую можно предотвратить, если обнаружить ее на ранних стадиях прогрессирования. К сожалению, традиционные диагностические методы, используемые в настоящее время в стоматологии, недостаточно чувствительны для выявления раннего кариеса. Был проведен сравнительный анализ способности поляризационной спектроскопии комбинационного рассеяния и термофотонной визуализации для ранней диагностики кариеса. Удаленные человеческие зубы без видимых изменений или дефектов были искусственно деминерализованы в соответствии с известным в стоматологии протоколом имитации развития раннего кариеса. Затем образцы изучали с помощью поляризационной рамановской спектроскопии и термофотонной визуализации. Чувствительность этих двух диагностических методов сравнивались, и результаты подтверждались с помощью поперечной микрорентгенографии. Было обнаружено, что по сравнению с поляризованной рамановской спектроскопией термофотонная визуализация демонстрирует более высокую чувствительность к очень ранним стадиям деминерализации. Однако нужны дальнейшие исследования в других областях стоматологии.

Спектральная ортогональная поляризация

Технология спектральной ортогональной поляризации (СОП) была изобретена Cytometrics, Inc. (Филадельфия, Пенсильвания, США), параллельно разработке видео-микроскопа, способного создавать высококонтрастные изображения крови в микроциркуляторном русле с использованием отраженного света [53]. Была цель разработать инструмент для анализа изображений микроциркуляции с помощью спектрофотометрии для того, чтобы дать неинвазивную оценку показателям общего анализа крови [54]. При традиционных методах визуализации отраженным светом (ВОС), контрастность микроциркуляции и детализация изображения высокого качества ограничены рассеянием поверхности окружающих тканей [54]. Основным отличием визуализации СОП от ВОС состоит в явлении кроссполяризации, уменьшающем эти эффекты. Падающий свет линейно поляризован в одной плоскости и проецируется через светоделитель на предмет. Большая часть отраженного света сохраняет свою поляризацию и не может пройти через ортогональный поляризатор (анализатор) для формирования изображения. Свет, который проникает в ткани более глубоко и подвергается многократному рассеянию становятся деполаризованными. Есть свидетельства того, что более десяти рассеяний необходимо для эффективной деполаризации света [55, 56]. Следовательно, только деполаризованный рассеянный

свет, проходящий через ортогональный поляризатор (анализатор), эффективно подсвечивает поглощающий материал на переднем плане. Длина волны излучаемого света (548 нм) был выбран для достижения оптимального изображения МЦ, поскольку на этой длине волны оксигемоглобин и дезоксигемоглобин одинаково поглощают свет. Таким образом кровеносные сосуды МЦ можно визуализировать при помощи СОП. При помощи СОП технологий и дальнейших технических усовершенствований ранее проводились изучения МЦ [57].

В дальнейшем было разработано новое устройство на базе технологии СОП – визуализация темного поля в боковом потоке. В этом режиме световодная визуализация микроциркуляции окружена светодиодами с длиной волны (530 нм), поглощаемой гемоглобином эритроцитов, чтобы их можно было отчетливо наблюдать в виде перетекающих клеток [58].

Только недавно начали активно применять СОП для визуализации кровообращения клинически, а также *in vivo*. Данная процедура была неинвазивна, также без применения флуоресцентных красителей. Плотность сосудов можно использовать как меру перфузии тканей и в предварительном исследовании с использованием визуализации СОП. Также возможно исследование плотности подязычных капилляров в стоматологической практике. На сегодняшний день мало работ на тему применения СОП-визуализации на слизистой оболочке десен. По мнению автора данное направление весьма перспективное для будущих исследований, так как слизистая оболочка десен, а также мягких тканей обильно кровоснабжается и легко доступна для клинических исследований.

Оптическая когерентная томография

На сегодняшний день актуально применение нового метода мониторинга МЦ, основанном на визуализации в трех измерениях с использованием безреференсных изображений, обработки отдельных комплексных В-сканов с сильно перекрывающимися А-сканами. В боковом направлении на В-скане амплитуда и фаза спеклов, соответствующих участкам сосудов, проявляют более быструю изменчивость и, таким образом, отличаются от других В-сканов (тканей), отсканированными в той же плоскости. Этот метод объединяет элементы из нескольких существующих ангиографических подходов ОКТ и демонстрирует: повышенную точность по отношению к объемным тканям, с движущимися элементами (движения с частотой до десятков Гц); разрешение изображений микроциркуляции равное разрешению структурных изображений, и возможность количественной оценки сосудов с точки зрения скорости их декорреляции. В работе Sirotkina M.A. и др. [59] был показан вариант оптической когерентной ангиографии (ОКА), который обеспечивает чувствительное трехмерное обнаружение микрососудов, которые активно перфузируются кровью, таким образом обеспечивая микроструктурные и функциональные объемные изображения МЦ. Методика ОКА основан на высокочастотной фильтрации частично перекрывающихся данных ОКТ с конечным импульсом фильтра отклика в пространстве

сигналов, позволяющий визуализировать поперечные сечения ангиографии в реальном времени, чтобы обеспечить полезную обратную связь с оператором системы. Исследования как в доклинических, так и в клинических условиях продемонстрировали потенциальную полезность реакции перфузии крови, полученной с помощью ОКА, для мониторинга и лечения противоопухолевой терапии и оценки результатов [60, 61].

Как известно из литературы, мониторинг повреждения сосудов опухоли во время и/или вскоре после лечения (~ часы) может быть полезным для прогнозирования конечной реакции опухоли на фотодинамическую терапию [60, 62, 63]. Например, применение ОКА в исследовании Sirotkina M.A. дало простой и удобный критерий успеха ФДТ для модели опухоли уха [60]: отсутствие перфузируемых сосудов на ОКА изображениях в $t = 24$ часа после ФДТ. Однако это было основано на продольной визуализации небольшого числа животных ($n = 11$), а простой критерий дал 20% ложноположительных результатов. Облитерация перфузии опухоли, видно на ОКА через $t = 24$ часа после лечения, и аналогичная облитерация перитуморальная перфузия на расстоянии ~2 мм от края опухоли. В недавнем исследовании Katsuyoshi и др. [64], аналогичным образом при помощи ОКА продемонстрировали, что блокирование обоих путей кровообращения (опухолевый и околоопухолевые сосуды) имеет большой потенциал в качестве клинической стратегии для предотвращения рецидива рака. Реакцию сосудистой системы можно надежно и неинвазивно оценить в режиме реального времени с помощью разработанного метода мониторинга ОКА. В *in vivo* исследовании реакцию сосудов на ФДТ анализировали на модели опухоли уха мышей. Относительно малая толщина препарата мышинного уха с опухолью позволяет хорошо контролировать проведение ФДТ и тщательный мониторинг ОКТ/ОКА, визуализирующий микроструктуру и микроциркуляцию крови на всем протяжении ~1–1,5 мм глубиной. Кроме того, наличие изначально совместно зарегистрированных микроструктурных и микрососудистых изображений позволяет выполнять трехмерное геометрическое сопоставление микрососудов с различными анатомическими областями ткани, в частности внутри и снаружи границ опухолевых образований [65]. Такая сегментация микрососудов считалась важной, например в предыдущем исследовании Sirotkina M.A [60], в котором оценивали сосуды только внутри опухоли (сосуды в 3D-области оценивали по микроструктурному ОКТ-сегментированному объему опухоли).

Предложенный метод ОКТ/ОКА оценки микроциркуляции является эффективным, точным и достоверным методом мониторинга, который позволяет проводить анализ в настоящем времени [66, 67].

Исследования показали, что ОКТ может помогает обнаружить связанные с неоплазией эпителиальные и субэпителиальные изменения на протяжении всего канцерогенеза. В исследованиях было показано, что ОКТ участков неоплазии, показали различия нормальной архитектоники, от злокачественной. Хотя техники анализа областей инте-

реса при гистологическом окрашивании были достаточно стандартизированы, ОКТ не имеет установленных протоколов. Отсюда следует, что применение ОКТ исследование позволяет исследовать ткани, без их биопсии, что является неотъемлемым плюсом при злокачественных новообразованиях. В некоторых работах также была показана эффективность применения ОКТ метода для диагностики кариеса на разных этапах, переломах и трещин зубов различной степени тяжести.

Заключение

Сочетание различных методов мониторинга МЦ, а также других процессов дает уникальное представление о механизме и архитектуре физиологических процессов в тканях в настоящее время [Чернух А.М., 1984, Гладкова Н.Д., 2012]. В последнее время разработки в области мониторинга микроциркуляции разрабатываются одна за другой, а это новые датчики и улучшенные и программные обеспечения и т. д., что сделало рутинным широкое использование прижизненной диагностики на клиническом и экспериментальных уровнях. В частности, в неврологии прижизненная диагностика используется в многочисленных исследованиях изучения динамики роста нейронов. В данном обзоре литературы были перечислены основные на сегодняшний день методы, которые позволяют более детально провести оценку МЦ в эксперименте в том числе [2, 17, 27, 35, 46]. Тем не менее, прижизненные методы мониторинга МЦ, даже на сегодняшний день, сложный и затратный финансово метод. Данные методы требуют опыта, времени и, зачастую обладают сложной техникой проведения, что может оказаться сложной задачей для многих лабораторий. Широкое и рутинное использование прижизненных экспериментальных методов диагностики микроциркуляции основаны на разработке автоматизированных процессов [1, 15, 16, 37]. Автоматизация многоступенчатых, многокомпонентных и сложных методов в настоящее время не до конца достигнуто, но некоторые этапы безусловно, можно улучшить или упростить. Например, ограничения, связанные с разрешением ИВМ, можно исключить, за счет улучшения пространственного разрешения и качества изображения. Была разработана микроскопия с высоким разрешением, которая позволяет исключать дифракционный предел света и получать высокое разрешение равное 10–130 нм [70]. Прижизненный мониторинг ранее выполнялся на *C. elegans* [76, 77], рыбах данио и эмбрионах [77, 78], и мозге мыши [71–73]. Однако некоторые методы прижизненного мониторинга затруднительны в силу эффекта рассеивания тканями света. Это, в свою очередь, может быть компенсировано *in vivo* регулировкой корректирующего кольца объектива, определением волнового фронта, коррекцией aberrаций адаптивной оптики, например, как при ИВМ [74–76]. Однако прижизненная визуализация *in vivo* требует высокого временного промежутка, и некоторые методы мониторинга или адаптивных методик оптического мониторинга в настоящее время могут слишком медленно фиксировать микроциркуляторные процессы в тканях. Данные ограничения не позволяют

достоверно передать информацию в каждой секунде, которые происходят в тканях [65, 69]. Необходимость увеличения разрешения в сочетании с повышенным временным разрешением решается путем открытий недавними разработками в области световой микроскопии, которые позволяют получать долговременные изображения с высокой скоростью и разрешением [77–79].

Больших успехов в изучении микроциркуляции методом витальной микроскопии достигли советские ученые под руководством академика АМН СССР Чернуха А.М. Его фундаментальные работы раскрыли значение микроциркуляции в трофике тканей, продемонстрировали структурно-функциональные основы трансапиллярного обмена и нарушения сосудистой проницаемости, реологические свойства крови в норме, при воспалении, шоке, стрессе и др. [Чернух А.М., 1984].

Существует множество экспериментальных и клинических методов изучения микроциркуляции. Изучение микроциркуляции остается перспективным методом, который требует более большого количества рандомизированных клинических и экспериментальных исследований, для более точного и быстрого анализа микроциркуляторных процессах в тканях при применении различных новых и не новых методов лечения, как общей медицинской практике, так и в стоматологии.

Список литературы / References

1. New Methods to Study the Microcirculation / D. Rizzoni, C. Agabiti Rosei, C De Ciuceis, F. Semeraro, M. Rizzoni, F. Docchio. DOI:10.1093/ajh/hpx211 // *Am J Hypertens*. 2018. V. 31(3):265–273.
2. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. /DOI:10.1097/HJH.0000000000001259// *J Hypertens* 2017; 35:914–921.
3. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. The effects of hypertension on the structure of human resistance arteries. In: *Comprehensive Hypertension*, Lip GH and Hall JE Eds, Mosby Elsevier 2007, chapter 47, pp. 579–590, 2007.
4. Rizzoni D, Agabiti Rosei E. Small artery remodeling in diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 587–592.
5. Circulating endothelial progenitor cells, microvascular density and fibrosis in obesity before and after bariatric surgery / De Ciuceis C, Rossini C, Porteri E, La Boria E, Corbellini C, Mitterpergher F, Di Betta E, Petroni B, Sarkar A, Agabiti-Rosei C, Casella C, Nascimbeni R, Rezzani R, Rodella LF, Bonomini F, Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. DOI:10.3109/08037051.2012.749584//*Blood Press* 2013; 22:165–172.
6. Laser speckle imaging of blood flow in microcirculation. *Phys Med Biol*. // Cheng H, Luo Q, Liu Q, Lu Q, Gong H, Zeng S. DOI:10.1088/00319155/49/7/020 //2004/49(7): 1347–1357.
7. Chandler NI. Laser Doppler Flowmetry// *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*. 1998(83):29–32.
8. Hesseauer M, Vaghela R, Körner C, et al. Watching the Vessels Grow: Establishment of Intravital Microscopy in the Arteriovenous Loop Rat Model. *Tissue Eng Part C Methods*. /DOI:10.1089/fen.tec.2021.0024// 2021;27(6):357–365.
9. Belau M, Scheffer W, Maret G. Pulse wave analysis with diffusing-wave spectroscopy/DOI:10.1364/BOE.8.003493// *Biomed Opt Express*. 2017;8(7):3493–3500.
10. Krug A. Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes: Methode des so genannten O₂C (oxygentosee) [Microcirculation and tissue oxygenation: method of the so-called O₂C (oxygentosee)]. / DOI: 10.1055/s-0037-1622158 // *Phlebologie*. 2006;35:300–312. German.
11. Measurement of renal tumour and normal tissue perfusion using positron emission tomography in a phase II clinical trial of razoxane. / Anderson H, Yap JT, Wells P, et al. /DOI: 10.1038/sj.bjc.6601105// *British journal of cancer* 2003;89: 262–267.
12. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. /Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. /DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.063//*Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:1708–1714.
13. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. / Holze F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD//*Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2006;34(1):25–33.
14. Prognostication of myocutaneous flap viability using laser Doppler velocimetry and fluorescein microfluorimetry. / Cummings CW, Trachy RE, Richardson MA, Patterson HC. /DOI:10.1177/019459988409200510 *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1984;92(5):559–563.
15. Detecting changes of arterial and venous blood flow in flaps. Svensson H, Svedman P, Holmberg J, Wieslander JB. / DOI: 10.1097/00000637-198507000-00004// *Annals of plastic surgery* 1985;15(1):35–40.

16. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment./ Galindo P, Gasca C, Argaiz ER, Koratala A./ DOI:10.5492/wjccm.v10.i6.310// World Journal of Critical Care Medicine 2021;10(6):310-322.
17. Allen LA, Terashvili M, Gifford A, Lombard JH. Evaluation of Cerebral Blood Flow Autoregulation in the Rat Using Laser Doppler Flowmetry./ DOI:10.3791/60540/ JoVE (Journal of Visualized Experiments) 155 (2020): e60540.
18. Koratala A, Reisinger N. Venous Excess Doppler Ultrasound for the Nephrologist: Pearls and Pitfalls./ DOI:10.1016/j.xkme.2022.100482 Kidney Medicine (2022): 100482.
19. Cutaneous perfusion of the human lactating breast: a pilot study with laser Doppler perfusion monitoring/ van der Hoek M, den Haan L, Kaspers A, Steenbergen W, Bosschaart N./DOI:10.1088/1361-6579/ab1ad7// Physiological measurement 40.5 (2019): 05NT01.
20. Oberg, P. Ake. «Laser-Doppler flowmetry.» Critical reviews in biomedical engineering 18.2 (1990): 125-163.
21. Larsson M, Steenbergen W, Strömberg T (2001) Influence of optical properties and fibre separation on laser Doppler flowmetry./DOI: 10.1117/1.1463049// Journal of Biomedical Optics 7.2 (2002): 236-243.
22. Steenbergen W, de Mul FFM. New optical tissue phantom and its use for studying laser Doppler blood flowmetry./DOI: 10.1117/12.297935// Optical and Imaging Techniques for Biomonitoring III. Vol. 3196. SPIE, 1998.
23. Bonner RF, Nossal R (1981) Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue./DOI: 10.1364/AO.20.002097// Applied optics 20, no. 12 (1981): 2097-2107.
24. Photon pathlength determination based on spatially resolved diffuse reflectance./ Nilsson H, Larsson M, Nilsson GE, Strömberg T./DOI: 10.1117/1.1482378// Journal of Biomedical Optics 7.3 (2002): 478-485.
25. Petoukhova AL, Steenbergen W, de Mul FFM (2001) Path-length distribution and path-length-resolved Doppler measurements of multiply scattered photons by use of low-coherence interferometry./DOI: 10.1364/OL.26.001492// Optics letters 26.19 (2001): 1492-1494.
26. Path-length-resolved measurements of multiple scattered photons in static and dynamic turbid media using phase-modulated low-coherence interferometry./ Varghese B, Rajan V, van Leeuwen TG, Steenbergen W (2007) // Journal of biomedical optics 12.2 (2007): 024020.
27. Larsson M, Nilsson H, Strömberg T. In vivo determination of local skin optical properties and photon path length by use of spatially resolved diffuse reflectance with applications in laser Doppler flowmetry. Appl Opt 42:124-134
28. Piotrowski J, Anisimowicz L, Hellmann, M. Laser Doppler flowmetry to assess myocardial microcirculation/ DOI:10.5603/C.J.a2020.0025 Cardiology Journal 27.2 (2020): 197-199.
29. Ugenti V, Romano AC, Tiberica E. Microvascular endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass in surgery for correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease/ DOI:10.1016/j.mvr.2018.06.004/ Microvascular Research 120 (2018): 55-58.
30. Aizu Y, Asakura T. Bio-speckle phenomena and their application to the evaluation of blood flow. Optics & Laser Technology/DOI: 10.1016/0030-3992(91)90085-3/ 23.4 (1991): 205-219.
31. Du E, Shen S, Chong SP, Chen N. Multifunctional laser speckle imaging./ DOI:10.1364/BOE.388856//Biomedical Optics Express 11.4 (2020): 2007-2016.
32. Functional imaging of human retina using integrated multispectral and laser speckle contrast imaging/ Feng X, Yu Y, Zou D, et al./DOI:10.1002/jbio.202100285//Journal of biophotonics 15.2 (2022): e202100285.
33. Reproducibility of high-resolution laser speckle contrast imaging to assess cutaneous microcirculation for wound healing monitoring in mice/ Couturier A, Bouvet R, Cracowski JL, Roustif M./DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104319// Microvascular Research 141 (2022): 104319.
34. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function/ Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ./ DOI:10.1016/j.mvr.2011.07.007 Microvascular Research 82.3 (2011): 326-332.
35. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche// Calvi, L.M., Adams, G.B., Weibrecht, K.W., Weber, J.M., Olson, D.P., Knight, M.C., Martin, R.P., Schipani, E., Divieti, P., Bringham, F.R., et al. //DOI: 10.1038/nature02040// Nature 425.6960 (2003): 841-846.
36. Nilsson, S.K., Johnston, H.M., and Coverdale, J.A. Spatial localization of transplanted hemopoietic stem cells: inferences for the localization of stem cell niches./DOI: 10.1182/blood.V97.8.2293// The Journal of the American Society of Hematology 97.8 (2001): 2293-2299.
37. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size/ Zhang, J., Niu, C., Ye, L., Huang, H., He, X., Tong, W.G., Ross, J., Haug, J., Johnson, T., Feng, J.Q., et al. (2003). DOI: 10.1038/nature02041// Nature 425. 836-841.
38. Hermans, M.H., Hartsuiker, H., and Opstelten, D. An in situ study of B-lymphopoiesis in rat bone marrow. Topographical arrangement of terminal deoxynucleotidyl transferase-positive cells and pre-B cells. The Journal of Immunology 142.1 (1989): 67-73.
39. B.I. Lord, N.G. Testa, J.H. Hendry. The relative spatial distributions of CFUs and CFUCs in the normal mouse femur//DOI: 10.1182/blood.V46.1.65.65// Blood 46.1 (1975): 65-72.
40. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. Immunity/ K. Tokoyoda, T. Egawa, T. Sugiyama, B.I. Choi, T. Nagasawa./ 10.1016/j.immuni.2004.05.001// Immunity 20.6 (2004): 707-718.
41. Humoral immunity due to long-lived plasma cells Immunity/ M.K. Slifka, R. Antia, J.K. Whitmire, R. Ahmed // Immunity 8.3 (1998): 363-372.
42. M. Hallek, P.L. Bergsagel, K.C. Anderson. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process./DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80541-5// Blood, 91 (1998), pp. 3-21
43. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells/ D.E. Wright, A.J. Wagers, A.P. Gulati, F.L. Johnson, I.L. Weissman// DOI: 10.1126/science.106408 // Science, 294 (2001), pp. 1933-1936
44. F. Di Rosa, A. Santoni. Memory T-cell competition for bone marrow seeding // DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01593.x//Immunology, 108 (2003), pp. 296-304
45. SEM corrosion-casts study of the microcirculation of the flat bones in the rat./ L. Pannarale, S. Morini, E. D'Ubaldo, E. Gaudio, G. Marinuzzi./DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199704)247:4<462::AID-AR4>3.0.CO;2-T//The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists 247.4 (1997): 462-471.
46. P.-I. Branemark. Vital Microscopy of Bone Marrow in Rabbit// PMID: 13658913// Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation 11 (1959): 1-82.
47. Microscopy of living bone marrow in situ./ McCuskey, R.S., McClugage, S.G., Jr., and Younker, W.J./DOI: 10.1182/blood.V38.1.87.87// Blood 38, 87-95
48. "Fiber-based multispeckle detection for time-resolved diffusing-wave spectroscopy: characterization and application to blood flow detection in deep tissue,"/ G. Dietsche, M. Ninck, C. Orloff, J. Li, F. Jaillon, and T. Gisler./DOI: 10.1364/AO.46.008506//Applied Optics 46, 8506-8514 (2007).
49. T. Durduran and A. G. Yodh, "Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, micro-vascular cerebral blood flow measurement,"/DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.017// Neuroimage 85Pt 1, 51-63 (2014).
50. "Direct measurement of tissue blood flow and metabolism with diffuse optics," R. C. Mesquita, T. Durduran, G. Yu, E. M. Buckley, M. N. Kim, C. Zhou, R. Choe, U. Sunar, and A. G. Yodh, //DOI: 10.1098/rsta.2011.0232// Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 369.1955 (2011): 4390-4406.D.
51. "Establishing the diffuse correlation spectroscopy signal relationship with blood flow,"/ J. A. Boas, S. Sakadzic, J. Selb, P. Farzam, M. A. Franceschini, and S. A. Carp, //DOI: 10.1117/1.NPh.3.3.031412// Neurophotonics 3, 031412 (2016).
52. "Fast blood flow monitoring in deep tissues with real-time software correlators,"/ D. T. Wang, A. B. Parthasarathy, W. B. Baker, K. Gannon, V. Kavuri, T. Ko, S. Schenkel, Z. Li, Z. R. Li, M. T. Mullen, J. A. Detre, and A. G. Yodh, /DOI: 10.1364/BOE.8.003493// Biomedical Optics Express 7, 776-797 (2016).
53. Winkelman JW: Apparatus and method for in vivo analysis of red and white blood cell indices (4998553). USA, patent. 3-12-1991.
54. Nadeau RG, Groner W: Orthogonal polarization spectral imaging: State of the Art. In: Orthogonal Polarization Spectral Imaging./Progress in Applied Microcirculation 24 (2000): 9-20.
55. Mackintosh FC, Zhu JX, Pine DJ, Weitz DA: Polarization memory of multiply scattered light//DOI: 10.1103/PhysRevB.40.9342// Physical Review B, 40(13), 9342.
56. Schmitt JM, Gandjbakhche AH, Bonner RF: Use of polarized light to discriminate short-pass photons in a multiply scattering medium./DOI: 10.1364/AO.31.006535// Applied optics 31.30 (1992): 6535-6546.
57. OPS imaging of human circulation: a short technical report./ Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. /DOI: 10.1159/000065549 Journal of vascular research 39.4 (2002): 368-372.
58. Ince C. Sidestream. dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation/DOI: 10.1186/cc3135// Critical Care 9 (Suppl 1): P72, 2005.
59. Accurate early prediction of tumour response to PDT using optical coherence angiography./ Sirotkina MA, Moiseev AA, Matveev LA, et al./ DOI:10.1038/s41598-019-43084-y Scientific reports 9.1 (2019): 1-9.
60. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography./ Sirotkina, M.A., Matveev, L.A., Shirmanova, M.V., Zaitsev, V.Y., Buyanova, N.L., Elagin, V.V., Gelikonov, G.V., Kuznetsov, S.S., Kiseleva, E.B., Moiseev, A.A. and Gamayunov, S.V./DOI:10.1038/srep41506 // Scientific Reports 7, 41506.
61. In-vivo longitudinal imaging of microvascular changes in irradiated oral mucosa of radiotherapy cancer patients using optical coherence tomography./ Maslennikova, A.V., Sirotkina, M.A., Moiseev, A.A., Finagina, E.S., Ksenofontov, S.Y., Gelikonov, G.V., Matveev, L.A., Kiseleva, E.B., Zaitsev, V.Y., Zagaynova, E.V. and Feldchtein, F.I./DOI: 10.1038/s41598-017-16823-2 //Scientific Reports 7, 16505, (2017).
62. Prediction of Tumor Recurrence and Therapy Monitoring Using Ultrasound-Guided Photoacoustic Imaging. Teranostics/ Mallidi, S., Watanabe, K., Timmerman, D., Schoenfeld, D. & Hasan, T. /DOI: 10.7150/thno.10155// Teranostics 5.3 (2015): 289.

63. Interstitial Doppler optical coherence tomography as a local tumor necrosis predictor in photodynamic therapy of prostatic carcinoma: an in vivo study. / Standish, Beau A., Kenneth KC Lee, Xiao Jin, Adrian Mariampillai, Nigel R. Munce, Michael FG Wood, Brian C. Wilson, I. Alex Vitkin, and Victor XD Yang / DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1128 // Cancer Research 68(23), 9987–9995 (2008).
64. Prevention of cancer recurrence in tumor margins by stopping microcirculation in the tumor and tumor-host interface. / Katsuyoshi, H., Hiroto, A., Hiroi, N., Akira, S. & Yasuyuki, T. / DOI: 10.1111/cas.12477 // Cancer Science 105(9), 1196–1204 (2014).
65. Pixel classification method in optical coherence tomography for tumor segmentation and its complementary usage with OCT microangiography. / Moiseev, Alexander, Ludmila Snopova, Sergey Kuznetsov, Natalia Buyanova, Vadim Elagin, Marina Sirotkina, Elena Kiseleva et al. / DOI: 10.1002/jbio.201700072 // Journal of Biophotonics 11(4), e201700072 (2018).
66. Optical coherence tomography angiography. / Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengis G. / DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003 // Progress in retinal and eye research 64 (2018): 1–55.
67. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications / Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. / DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.07.0020 // Progress in retinal and eye research, 60, 66–100.
68. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
Chernukh A.M., Alexandrov P.N., Alekseev O.V. Microcirculation. – 2nd ed. – M.: Medicine, 1984. – 432 p.
69. Прижизненный контроль регенерации слизистой оболочки полости рта после фракционного лазерного фототермолиза методом кросспolarизационной оптической когерентной томографии / Гладкова Н.Д., Карабут М.М., Киселева Е.Б., Островская Ю.В., Мураев А.А., Балалаева И.В., and Фельдштейн Ф.И. / Современные технологии в медицине, no. 2, 2012, pp. 13–19.
Lifetime control of regeneration of the oral mucosa after fractional laser photothermolysis by crosspolarization optical coherence tomography / Gladkova N.D., Karabut M.M., Kiseleva E.B., Ostrovskaya Yu.V., Muraviev A.A., Balalaeva I.V., and Feldstein F.I. / Modern technologies in medicine, no. 2, 2012, pp. 13–19.
70. Super-resolution microscopy: from single molecules to supramolecular assemblies. / Sydor, Andrew M., Kirk J. Czymmek, Elias M. Puchner, and Vito Mennella / DOI: 10.1016/j.tcb.2015.10.004 // Trends in cell biology 25.12 (2015): 730–748.
71. Nanoscopy in a living mouse brain. / Berning, S., Willig, K. I., Steffens, H., Dibaj, P., & Hell, S. W. / DOI: 10.1126/science.121536 // Science 335.6068 (2012): 551–551.
72. Nanoscopy of filamentous actin in cortical dendrites of a living mouse. / Willig, Katrin I., Heinz Steffens, Carola Gregor, Alexander Herholt, Moritz J. Rossner, and Stefan W. Hell. / DOI: 10.1016/j.bpj.2013.11.1119 // Biophysical journal 106.1 (2014): L01–L03.
73. Dysregulated expression of neuregulin-1 by cortical pyramidal neurons disrupts synaptic plasticity. / Agarwal A., Zhang M., Trembak-Duff L., Unterbarnscheidt T., Radyushkin, K., Dibaj, P., de Souza, D.M., Boretius, S., Brzózka, M.M., Steffens, H. and Berning, S. / DOI: 10.1016/j.celrep.2014.07.026 // Cell reports 8.4 (2014): 1130–1145.
74. Adaptive optics enables 3D STED microscopy in aberrating specimens. / Gould, Travis J., Daniel Burke, Joerg Bewersdorf, and Martin J. Booth. / DOI: 10.1364/OE.20.020998 // Optics express 20, no. 19 (2012): 20998–21009.
75. The 2015 super-resolution microscopy roadmap. / Hell, S.W., Sahl, S.J., Bates, M., Zhuang, X., Heintzmann, R., Booth, M.J., Bewersdorf, J., Shtengel, G., Hess, H., Tinnefeld, P. and Honigsmann, A. / DOI: 10.1088/0022-3727/48/44/443001 // Journal of Physics D: Applied Physics 48.44 (2015): 443001.
76. Direct wavefront sensing for high-resolution in vivo imaging in scattering tissue. / Wang, K., Sun, W., Richie, C.T., Harvey, B.K., Betzig, E. and Ji, N. / DOI: 10.1038/ncomms8276 // Nature communications 6.1 (2015): 1–6.
77. Whole-animal functional and developmental imaging with isotropic spatial resolution / Chhetri, R.K., Amat, F., Wan, Y., Höckendorf, B., Lemon, W.C. and Keller, P.J. / DOI: 10.1038/nmeth.3632 // Nature methods 12.12 (2015): 1171–1178.
78. Inverted light-sheet microscope for imaging mouse pre-implantation development. / Strnad, Petr, Stefan Gunther, Judith Reichmann, Uros Krzic, Balint Balazs, Gustavo De Medeiros, Nils Norlin, Takashi Hiragi, Lars Hufnagel, and Jan Ellenberg. / DOI: 10.1038/nmeth.3690 // Nature methods, 13(2), 139–142.
79. Guide to light-sheet microscopy for adventurous biologists. / Reynaud, Emmanuel G., Jan Peychl, Jan Huisken, and Pavel Tomancak / DOI: 10.1038/nmeth.3222 // Nature methods 12.1 (2015): 30–34.

Статья поступила / Received 24.11.2022
Получена после рецензирования / Revised 25.11.2022
Принята в печать / Accepted 27.11.2022

Информация об авторах

Гусейнов Ниджат Айдын оглы¹, аспирант кафедры ЧЛХ и ХС.
E-mail: nid.gus@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-2023. SPIN 9417-7948
Ивашкевич Сергей Георгиевич¹, к.м.н., доцент кафедры ЧЛХ и ХС.
E-mail: impl2000@gmail.com. ORCID 0000-0001-6995-8629. SPIN 1070-5070
Бопкоев Садам Висингиреевич¹, аспирант кафедры ЧЛХ ХС.
E-mail: bopkoevs@gmail.com. ORCID 0000-0003-0431-0033. SPIN-код 9308-5544
Стоматов Дмитрий Владимирович², к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии.
E-mail: grekstom@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3271-971X
Бойко Евгений Михайлович³, к.м.н., преподаватель.
E-mail: evgedentzub@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1827-8487
Ноиразлиги Мохаммад Али¹, студент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.
E-mail: alinoee.study@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3636-9091

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
³ ФГБОУ ВО «СГМУ»

Контактная информация:

Гусейнов Ниджат Айдын оглы. E-mail: nid.gus@mail.ru

Author information

Guseynov Nidjat Aydin oglu¹, postgraduate, the department of oral and maxillofacial surgery.
E-mail: nid.gus@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-2023. SPIN 9417-7948
Ivashkevich Sergey Georgievich¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry.
E-mail: impl2000@gmail.com. ORCID 0000-0001-6995-8629. SPIN 1070-5070
Bopkoev Saddam Visingireevich¹, postgraduate, the department of oral and maxillofacial surgery.
E-mail: bopkoevs@gmail.com. ORCID 0000-0003-0431-0033. SPIN 9308-5544
Stomatov Dmitry Vladimirovich², candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery.
E-mail: grekstom@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3271-971X
Boyko Evgeny Mikhailovich³, teacher.
E-mail: evgedentzub@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1827-8487
Noerazligi Mohammad Ali¹, 5th year dental student, the department of oral and maxillofacial surgery.
E-mail: alinoee.study@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3636-9091

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
² Penza State University, Penza, Russian Federation
³ Stavropol state medical University, Stavropol, Russian Federation

Contact information

Guseynov Nidjat Aydin oglu. E-mail: nid.gus@mail.ru

Для цитирования: Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бопкоев С.В., Стоматов Д.В., Бойко Е.М., Ноиразлиги М.А. Методы экспериментального мониторинга васкуляризации тканей. Медицинский алфавит. 2022;(34):65-72. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-34-65-72

For citation: Guseynov N.A., Ivashkevich S.G., Bopkoev S.V., Stomatov D.V., Boyko E.M., Noerazligi M.A. Methods for experimental monitoring of tissue vascularization. Medical alphabet. 2022;(34):65-72. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-34-65-72

