

На правах рукописи



Зайцев Кирилл Игоревич

**ИМПУЛЬСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И МИКРОСКОПИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ В ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ**

Специальность 1.3.6 – Оптика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), г. Москва.

Научный консультант:

Тучин Валерий Викторович, доктор физико-математических наук, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (СГУ им. Н.Г. Чернышевского), г. Саратов, Россия.

Официальные оппоненты:

Соколовский Григорий Семенович, доктор физико-математических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук» (ФТИ им. А.Ф. Иоффе), г. Санкт-Петербург;

Китаева Галия Хасановна, доктор физико-математических наук, доцент, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ им. М.В. Ломоносова), г. Москва;

Попов Вячеслав Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук (СФ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН), г. Саратов.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (МФТИ, Физтех), Московская обл., г. Долгопрудный.

Защита состоится 26 октября 2023 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.06 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук при СГУ им. Н.Г. Чернышевского по адресу 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, XI корпус СГУ, ауд. 515.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич СГУ им. Н.Г. Чернышевского и на сайте URL: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-06/doktorskaya-dissertaciya-zayceva-kirilla-igorevicha>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.392.06,
доктор физико-математических наук,
доцент



Генина Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Терагерцовый диапазон расположен между гигагерцовой и инфракрасной (ИК) областями электромагнитного спектра и охватывает частоты $\approx 0,1\text{--}3,0$ ТГц или длины волн $\approx 3\text{ мм--}100\text{ мкм}$, соответственно. В последние десятилетия он активно осваивается: развивается элементная база, создаются спектроскопические и изображающие системы, изучаются эффекты взаимодействия терагерцовых волн с объектами различной природы, ищутся приложения терагерцовой техники¹. Например, во второй половине XX в. в ИОФ РАН на основе ламп обратной волны разработаны уникальные методы терагерцовой спектроскопии². Исследования Д. Аустоном эффекта фотопереключения в полупроводнике при возбуждении ультракороткими лазерными импульсами привели к созданию терагерцовых фотопроводящих антенн³, методов импульсной спектроскопии и визуализации на их основе⁴. Терагерцовая техника находит приложения астрофизике⁵, спектроскопии газов⁶ и конденсированных сред⁷, технологиях неразрушающей дефектоскопии⁸, контроле качества фармацевтической продукции⁹ и других приложениях. Портативные терагерцовые импульсные системы открыли возможности исследования биологических тканей и жидкостей¹⁰ и позволили показать перспективность терагерцовых методов в диагностике новообразований¹¹, диабета¹², травматических повреждений¹³ и жизнеспособности¹⁴ тканей и других патологий.

Существуют проблемы, сдерживающие развитие биомедицинских приложений терагерцовой техники^{15,16,17}. Терагерцовая биофотоника по-прежнему остается новым

¹ Guerboukha H. и др. Toward real-time terahertz imaging. 2018. Vol. 10, № 4. P. 843–938.

² Komandin G.A. и др. BWO generators for terahertz dielectric measurements // IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. 2013. Vol. 3, № 4. P. 440–444.

³ Auston D.H. Picosecond optoelectronic switching and gating in silicon // Appl. Phys. Lett. 1975. Vol. 26, № 3. P. 101–103.

⁴ Lee Y.S. Principles of terahertz science and technology // Springer Science+Business Media, LLC, USA. 2009. 1–340 p.

⁵ Farrah D. и др. Review: far-infrared instrumentation and technological development for the next decade // J. Astron. Telesc. Instrum. Syst. 2019. Vol. 5, № 02. P. 1.

⁶ Jacobsen R.H. и др. Chemical recognition of gases and gas mixtures with terahertz waves // Opt. Lett. 1996. Vol. 21, № 24. P. 2011–2013.

⁷ Gorshunov B.P. и др. Incipient ferroelectricity of water molecules confined to nano-channels of beryl // Nat. Commun. 2016. Vol. 7, № 1. P. 12842.

⁸ Stoik C.D. и др. Nondestructive evaluation of aircraft composites using transmissive terahertz time domain spectroscopy // Opt. Express. 2008. Vol. 16, № 21. P. 17039–17051.

⁹ Zeitler J.A. и др. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review // J. Pharm. Pharmacol. 2010. Vol. 59, № 2. P. 209–223.

¹⁰ Lindley-Hatcher H. и др. Real time THz imaging—opportunities and challenges for skin cancer detection // Appl. Phys. Lett. 2021. Vol. 118, № 23. P. 230501.

¹¹ Zaytsev K.I. и др. The progress and perspectives of terahertz technology for diagnosis of neoplasms: A review // J. Opt. 2020. Vol. 22, № 1. P. 013001.

¹² Hernandez-Cardoso G.G. и др. Terahertz imaging for early screening of diabetic foot syndrome: A proof of concept // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 42124.

¹³ Zhao H. и др. High-sensitivity terahertz imaging of traumatic brain injury in a rat model // J. Biomed. Opt. 2018. Vol. 23, № 03. P. 036015.

¹⁴ Bajwa N. и др. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment // Biomed. Opt. Express. 2017. Vol. 8, № 1. P. 460–474.

¹⁵ Cherkasova O.P. и др. Cellular effects of terahertz waves // J. Biomed. Opt. 2021. Vol. 26, № 9. P. 090902.

¹⁶ Smolyanskaya O.A. и др. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids // Prog. Quantum Electron. 2018. Vol. 62. P. 1–77.

¹⁷ Chernomyrdin N.V. и др. Terahertz solid immersion microscopy: Recent achievements and challenges // Appl. Phys. Lett. 2022. Vol. 120, № 11. P. 110501.

научным направлением, в котором накоплен весьма ограниченный объем знаний о взаимодействии излучения с тканями. Для объективной оценки перспективности биомедицинских приложений терагерцовой техники требуется дальнейшее развитие методов терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии, а также их применение для изучения объектов различной природы, включая ткани.

С одной стороны, для терагерцовой импульсной спектроскопии актуальна разработка новых физико-математических моделей взаимодействия импульсного излучения с плоско-слоистыми средами и методов оценки оптических характеристик объектов спектроскопических исследований. Эти модели и методы должны учитывать специфику сигналов импульсной спектроскопии. В отличие от других методов оптической спектроскопии, в данном случае необходимо описывать преобразование комплексной амплитуды импульса при его распространении в измерительном тракте спектрометра и взаимодействии с объектом, интерференцию баллистического импульса с конечным числом волн-спутников, возникающих вследствие резонансов в слоях и укладываемых в диапазон регистрируемых временных задержек. С другой стороны, важной проблемой современных терагерцовых оптических систем остается дифракционно ограниченное пространственное разрешение, делающее невозможным изучение оптически неоднородных сред (включая гетерогенные ткани), субволновых объектов, а также ограничивающее точность детектирования границ патологии. Преодоление предела Аббе позволит расширить возможности исследования эффектов взаимодействия терагерцовых волн с оптически неоднородными средами и обеспечить подходящее для задач медицинской диагностики разрешение.

Исследования, направленные на решение отмеченных проблем, ведутся рядом научных коллективов, среди которых отметим отечественные научные группы из МФТИ, МГУ им. М.В. Ломоносова, МГТУ им. Н.Э. Баумана, МИФИ, МПГУ (все – Москва), ИФТТ РАН (Черноголовка), ТГУ и ТПУ (Томск), Университета ИТМО (Санкт-Петербург) и др., а также зарубежные – из University of Cambridge, Aston University, University of Leeds (все – Великобритания), Rice University, Brown University (все – США), University of Shanghai for Science and Technology, Tianjin University, Sichuan University (все – Китай), University of Western Australia (Австралия), Tohoku University (Япония), Polytechnique Montréal (Канада), University of Jerusalem (Израиль) и др. Несмотря на приложенные усилия, терагерцовая техника по-прежнему далека от клинической практики. Именно поэтому настоящая диссертация направлена на развитие методов терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения для исследования оптически неоднородных объектов, включая биологические ткани, а также применение этих методов для получения новых знаний о взаимодействии терагерцового излучения с такими объектами.

Целью диссертации является разработка физико-математических моделей взаимодействия терагерцового электромагнитного излучения с пространственно неоднородными объектами спектроскопических и микроскопических исследований, включая биологические ткани, а также методов оценки эффективных терагерцовых оптических свойств и мезомасштабной гетерогенности таких объектов.

Для достижения сформулированной цели решаются следующие теоретически и экспериментальные **задачи**:

- 1) Разработка физико-математической модели взаимодействия терагерцового импульсного излучения с плоско-слоистыми средами в импульсной спектроскопии

- для различных геометрий измерений.
- 2) Разработка и экспериментальная апробация метода оценки эффективных терагерцовых оптических свойств объектов различной природы, включая биологические ткани, с помощью импульсной спектроскопии.
 - 3) Разработка метода терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, основанного на эффекте твердотельной иммерсии и адаптированного для визуализации оптически неоднородных объектов, включая биологические ткани. Теоретические и экспериментальные исследования пространственного разрешения нового метода микроскопии.
 - 4) Разработка физико-математической модели взаимодействия непрерывного терагерцового излучения с оптически неоднородными объектами исследования, включая биологические ткани, в микроскопии субволнового разрешения.
 - 5) Разработка и экспериментальная апробация метода оценки пространственного распределения (с субволновым разрешением) эффективных терагерцовых оптических свойств оптически неоднородных объектов, включая биологические ткани.
 - 6) Изучение терагерцовых оптических свойств водных растворов распространенных агентов для иммерсионного оптического просветления тканей, включая глицерин, полиэтиленгликоль различной молекулярной массы, пропиленгликоль, диметилсульфоксид, сахароза, фруктоза, глюкоза, декстран различной молекулярной массы.
 - 7) Измерение и анализ эффективных терагерцовых оптических (диэлектрических свойств) свойств *in vivo* здоровой кожи человека, обыкновенных и диспластических невусов, децеллюлированных клеточных матриц на основе бычьего перикарда, *ex vivo* свежесеченных интактных тканей и глиом головного мозга человека различной степени злокачественности, а также модели глиомы 101.8 в мозгу крысы.
 - 8) Регистрация и анализ терагерцовых микроскопических изображений оптически неоднородных биологических тканей различной природы, включая клеточные сфероиды, *ex vivo* ткани молочной железы и языка человека, децеллюляризованный бычий перикард, интактные ткани и модель глиомы 101.8 в мозгу крысы.

Научная новизна:

- Предложена новая физико-математическая модель взаимодействия терагерцового импульсного излучения с плоско-слоистыми средами в импульсной спектроскопии. Она использует приближение плоской волны, предполагает трассировку комплексной амплитуды волны в измерительном тракте, учитывает деление амплитуды волны и фазовые набег на границах раздела, фазовые набег и поглощение в объеме вещества, а также конечное число резонансов в слое образца. На ее основе разработан метод оценки терагерцовых оптических свойств объектов спектроскопических исследований, включая биологические ткани.
- Разработан новый метод терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующий эффект твердотельной иммерсии и иммерсионную полусферу из высокорезистивного кремния, адаптированный для визуализации биологических тканей и преодолевающий дифракционный предел Аббе. Теоретически и экспериментально показано, что пространственное разрешение нового метода зависит от оптических свойств объекта, однако остается субволновым ($0,15\lambda$ –

0,40 λ ; λ – длина волны) в широком диапазоне его показателей преломления (1,0–5,0) и коэффициентов поглощения (0–400 см⁻¹, по мощности).

- Предложена новая физико-математическая модель взаимодействия непрерывного терагерцового излучения с объектом исследования в микроскопии субволнового разрешения, использующей эффект твердотельной иммерсии. Она учитывает широкую апертуру и поляризацию пучка, возбуждение эванесцентных волн на границе раздела между иммерсионной линзой и образцом, а также стоячие волны в иммерсионной линзе. На ее основе разработан метод оценки пространственного распределения (с субволновым разрешением) терагерцовых оптических свойств оптически неоднородных объектов микроскопических исследований, включая биологические ткани.
- Впервые экспериментально изучены терагерцовые оптические свойства водных растворов агентов, применяемых в иммерсионном оптическом просветлении тканей, в диапазоне 0,3–2,5 ТГц. Рассмотрены глицерин, полиэтиленгликоль молекулярной массы 200, 300, 400 и 600, пропиленгликоль и диметилсульфоксид (для них рассмотрены объемные доли в растворах от 0 до 100%), сахароза, фруктоза и глюкоза (для них массовые доли в растворах – 0–50%), декстран молекулярной массы 40 и 70 (для них объемные доли в растворах – 0–50%).
- Впервые экспериментально изучены эффективные терагерцовые оптические (диэлектрические) свойства *in vivo* обыкновенных и диспластических невусов кожи человека в диапазоне 0,3–1,0 ТГц, здоровой кожи человека (в различных областях организма) в диапазоне 0,3–1,4 ТГц, *ex vivo* децеллюляризованного бычьего перикарда в диапазоне 0,4–2,0 ТГц, свежесеченных интактных тканей головного мозга человека и глиом различной степени злокачественности в диапазоне 0,2–1,5 ТГц, а также свежесеченной модели глиомы 101.8 в мозгу крысы в диапазоне 0,2–1,0 ТГц. Для интактных тканей и глиом человека построены модели эффективной терагерцовой комплексной диэлектрической проницаемости.
- Впервые экспериментально зарегистрированы терагерцовые микроскопические изображения различных биологических тканей *ex vivo*: клеточных сфероидов, свежесеченных тканей молочной железы и языка человека *ex vivo*, децеллюляризованного бычьего перикарда, а также свежесеченной или парафинизированной модели глиомы 101.8 *ex vivo*.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанные физико-математические модели, методы и экспериментальные установки для терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения открывают новые возможности исследований объектов различной природы, включая биологические ткани. Они могут применяться как в фундаментальных исследованиях эффектов взаимодействия терагерцового излучения с такими объектами с целью изучения терагерцового диэлектрического отклика оптически однородных сред и эффектов рассеяния терагерцовых волн в оптически неоднородных средах, так и в прикладных исследованиях, направленных на решение актуальных проблем в различных сферах жизнедеятельности человека. Наряду с биомедицинскими применениями, разработанные методы способны найти свои применения в физике твердого тела, науках о материалах, химии и фармацевтике.

С помощью новых методов в диссертации получены важные научные результаты, расширяющие представления о взаимодействии терагерцового излучения с

биологическими объектами. Впервые изучены терагерцовые оптические (диэлектрические) свойства распространенных агентов для иммерсионного оптического просветления тканей, здоровой кожи человека, обыкновенных и диспластических невусов, децеллюляризованного бычьего перикарда, интактных тканей и глиом головного мозга человека различной степени злокачественности, а также модели глиомы 101.8. Разработаны физико-математические модели эффективной терагерцовой комплексной диэлектрической проницаемости интактных тканей и опухолей мозга. Терагерцовая микроскопия выявила мезомасштабные гетерогенности биологических тканей и связанную с ними необходимость изучения эффектов рассеяния и построения теории переноса терагерцового излучения.

Практическая значимость результатов показана при апробации новых методов терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения, включавшей исследования здоровых тканей и новообразований и выявившая статистически значимые различия их терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик. Проведенные исследования показали перспективность и сформировали фундаментальные основы применения терагерцовой спектроскопии и микроскопии в медицинской диагностике социально значимых заболеваний, диспластических невусов кожи и глиом головного мозга.

Методы исследований. При выполнении диссертации применялись методы физической и прикладной оптики, терагерцовой оптики и биофотоники, фурье оптики, вычислительной электродинамики, решения прямых и обратных задач оптики, цифровой обработки оптических сигналов.

Достоверность результатов обеспечивается тщательной проработкой методик проведения вычислительных и натуральных экспериментов, воспроизводимостью наблюдаемых численных и экспериментальных данных, адекватным сравнением теоретических предсказаний с данными численного моделирования, эксперимента и литературными данными.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту.

- 1) Разработанный метод решения обратной задачи терагерцовой импульсной спектроскопии позволяет оценивать оптические характеристики объекта исследования по наблюдаемым сигналам спектрометра для различных геометрий эксперимента с учетом специфики регистрируемых сигналов (напряженности электрического поля терагерцовой волны, заданной в конечном временном интервале), деления амплитуды и фазовых набегов волны на границах раздела, фазовых набегов и поглощения в объеме вещества, а также конечного числа резонансов в слоистых средах.
- 2) Разработанный метод терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующий эффект твердотельной иммерсии и иммерсионную полусферу из высокорезистивного кремния, позволяет визуализировать оптически неоднородные объекты с разрешением, зависящим от их оптических свойств, но остающимся субволновым ($0,15\lambda - 0,40\lambda$, где λ – длина волны) в широком диапазоне показателей преломления (1,0–5,0) и коэффициентов поглощения ($0-400\text{ см}^{-1}$, по мощности).
- 3) Разработанный метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующей эффект твердотельной иммерсии, позволяет оценивать пространственное распределение терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик объекта исследования с учетом широкой апертуры пучка, возбуждения эванесцентных волн на границе между иммерсионной линзой и объектом и стоячих волн в иммерсионной линзе.
- 4) Для различных биологических тканей, включая ткани молочной железы и языка человека, интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8, наблюдаются

мезомасштабные и субволновые флуктуации (гетерогенность) терагерцовых оптических свойств.

- 5) Полученные физико-математические модели комплексной диэлектрической проницаемости релаксационного и осцилляторного типа позволяют описывать взаимодействие излучения со свежесеченными интактными тканями мозга человека и глиомами различной степени злокачественности *ex vivo* в диапазоне 0,2–1,5 ТГц.
- 6) Получены оптические характеристики в диапазоне 0,3–2,5 ТГц водных растворов агентов, применяемых в иммерсионном оптическом просветлении тканей, включая глицерин, полиэтиленгликоль молекулярной массы 200, 300, 400 и 600, пропиленгликоль и диметилсульфоксид (для них рассмотрены объемные доли в растворах от 0 до 100%), сахарозу, фруктозу и глюкозу (для них массовые доли в растворах – 0–50%), декстран молекулярной массы 40 и 70 (для них объемные доли в растворах – 0–50%).
- 7) Выявлены флуктуации эффективных оптических характеристик здоровой кожи в различных областях тела человека *in vivo* в диапазоне 0,3–1,4 ТГц.
- 8) Обнаружены статистические различия эффективных диэлектрических характеристик обыкновенных и диспластических невусов кожи человека *in vivo* в диапазоне 0,3–1,0 ТГц.
- 9) Зарегистрированы эффективные диэлектрические характеристики в диапазоне 0,4–2,0 ТГц и микроскопические изображения на частоте 0,6 ТГц децеллюляризованного бычьего перикарда.
- 10) Обнаружены статистические различия между эффективными оптическими характеристиками свежесеченных интактных тканей головного мозга человека и глиом различной степени злокачественности *ex vivo* в диапазоне 0,2–1,5 ТГц, а также интактных тканей мозга крысы и модели глиомы 101.8 *ex vivo*.

Апробация результатов. Результаты диссертации получены в рамках работ по грантам Российского научного фонда № 22-79-10099, 17-79-20346, 18-12-00328, 14-29-00277, 14-15-00758 и Российского фонда фундаментальных исследований № 18-29-02060-мк, 17-08-00803-а, 18-38-00504-мол_а, 14-02-00781-а, 14-08-31102-мол_а.

Результаты работ используются в научно-исследовательской деятельности МГТУ им. Н.Э. Баумана, ИФТТ РАН, Сеченовского университета и Института внеземной физики Макса Планка. Результаты диссертации нашли свое отражение в авторских курсах лекций «Терагерцовая оптотехника», «Математическое моделирование в оптике» и «Широкополосная диэлектрическая спектроскопия», преподаваемых соискателем студентам кафедры лазерных и оптико-электронных систем МГТУ им. Н.Э. Баумана. Соискатель является научным руководителем или консультантом студентов специалитета, бакалавриата и магистратуры МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Зайцев К.И. являлся научным руководителем по диссертации Н.В. Черномырдина на соискание ученой степени к.ф.-м.н. (защита в 2021 г.), а также научным консультантом по диссертациям к.ф.-м.н. Г.М. Катыбы (2020 г.) и А.А. Гавдуша (2021 г.).

Результаты диссертационной работы были представлены на отечественных и международных научных конференциях, симпозиумах и семинарах, среди которых особо отметим: *Saratov Fall Meeting 2017–2022* (Саратов, Россия); *Advanced Laser Technologies 2015* (Фаро, Португалия), 2018 (Таррагона, Испания), 2019 (Прага, Чехия), 2021 и 2022 (Москва, Россия); *International Conference on Laser Optics 2016, 2018 и 2020* (Санкт-Петербург, Россия); *International Conference Terahertz and Microwave Radiation: Generation, Detection and Applications 2012* (Москва, Россия), 2018 (Нижний Новгород, Россия), 2020 (Томск, Россия); *Russia-Japan-USA Symposium on the Fundamental & Applied Problems of Terahertz Devices and Technologies 2012* (Айзу, Серндай, Япония), 2013 (Москва, Россия), 2014 (Баффало, США), 2015 (Черноголовка, Россия), 2016 (Сендаи, Япония), 2018 (Варшава, Польша) и 2019 (Нижний Новгород, Россия); *International Conference on*

Photonics and Imaging in Biology and Medicine 2021 и 2022 (Haikou, China); European Conference on Photonic Optoelectronic & Electronic Materials 2019 (Лондон, Великобритания); Лекторий РФ в рамках Международного научного форума «Ломоносов» 2021 (Москва, Россия).

Личный вклад автора. Большая часть теоретических, вычислительных и экспериментальных результатов получена соискателем лично, либо научной группой, аспирантами и студентами, работающими под научным руководством соискателя. Часть результатов диссертации получены совместно с научными группами из сторонних организаций при выполнении совместных грантов РФ и РФФИ. Соискатель является автором постановок задач и принимал непосредственное участие в получении теоретических, вычислительных и экспериментальных результатов, обработке и анализе численных и экспериментальных данных, подготовке публикаций по результатам исследований, а также представлении результатов на научных конференциях, симпозиумах и семинарах. Теоретические и экспериментальные исследования по диссертации проводились на базе Лаборатории широкополосной диэлектрической спектроскопии Отдела субмиллиметровой спектроскопии ИОФ РАН в сотрудничестве с Лабораторией профилированных кристаллов ИФТТ РАН, научно-образовательным центром «Фотоника и ИК техника» МГТУ им. Н.Э. Баумана. Исследования образцов биологических тканей проводились на клинических и биофизических базах Сеченовского университета, МНИОИ им. П.А. Герцена, НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко и НИИ Морфологии человека.

Публикации. По результатам диссертации опубликованы 59 научных работ в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК и входящих в международные реферативные базы данных Web of Science и Scopus, 3 главы в монографиях и 6 свидетельств о результатах интеллектуальной деятельности. Косвенно определяющий вклад соискателя в работы по диссертации подтверждается тем, что в 11 научных статьях и главах монографий он выступает первым автором, а в 23 – последним. По данным базы Scopus на 11.05.2023 г. совокупная цитируемость работ соискателя по теме диссертации составляет более 1600, а его h-индекс достиг 29.

Структура диссертации. Диссертационная работа включает введение, пять глав, заключение, список сокращений и список использованных источников (892 наименования). Общий объем диссертационной работы составляет 302 страниц, включая 242 страниц основного текста, список сокращений на 2 страницах, список использованных источников на 59 страницах, 96 рисунков и 11 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертации проведен критический обзор современного состояния исследований в области терагерцовой оптики и биофотоники, взаимодействия терагерцовых волн с тканями и терагерцовой диагностики. Выявлены проблемы, сдерживающие развитие терагерцовой биофотоники и ее трансляцию в клиническую практику. Сформулированы цель и задачи диссертации.

Вторая глава посвящена разработке физико-математической модели взаимодействия импульсного излучения с объектом исследования в терагерцовой импульсной спектроскопии, а также метода решения обратной задачи импульсной спектроскопии, связанной с оценкой оптических (диэлектрических) характеристик объекта исследования для различных геометрий эксперимента. В диссертационной работе использовались три терагерцовых импульсных спектрометра:

- лабораторная система на базе отечественных фотопроводящих антенн с вакуумным измерительным отсеком для изучения твердых тел и жидкостей (Рис. 1);

- коммерческая система zOmega microZ на базе фотопроводящей антенны-источника и электрооптического детектора для изучения тканей *ex vivo* и *in vivo*;
- лабораторная система на базе антенн Ватор для изучения тканей *ex vivo*.

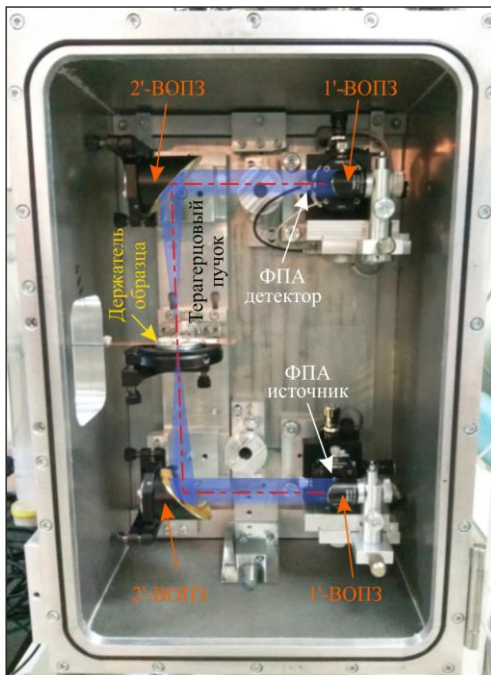


Рис. 1. Фотография вакуумного измерительного отсека лабораторного терагерцового импульсного спектрометра на базе отечественных фотопроводящих антенн для изучения твердых тел и жидкостей, где ФПА – фотопроводящая антенна; ВОПЗ – внеосевое параболическое зеркало, а синим цветом показан оптический путь терагерцового пучка.

Данный вид спектроскопии использует субпикосекундные терагерцовые импульсы для зондирования объекта исследования, при этом регистрируется временная зависимость напряженности электрического поля $E(t)$, прошедшего через объект или отраженного от него. Сигнал $E(t)$ задан на конечном интервале времени и обычно имеет вид одного локального импульса или последовательности импульсов, вызванных резонансами Фабри-Перо в образце и элементах оптического тракта. Спектр Фурье такого сигнала $\tilde{E}(\nu)$ дает информацию о спектральной комплексной амплитуде волны в широком диапазоне частот ν , то есть одновременно о ее амплитуде и фазе, что делает возможным решение обратных задач импульсной спектроскопии без применения соотношений Крамерса-Кронига.

Импульсная спектроскопия различных объектов подразумевает решение обратной задачи – оценку их терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик по наблюдаемым сигналам. Эти характеристики могут быть записаны в виде комплексной диэлектрической проницаемости

$$\tilde{\epsilon} = \epsilon' - i\epsilon'', \quad (1)$$

где ϵ' и ϵ'' – действительная и мнимая составляющие, или комплексного показателя преломления

$$\tilde{n} = n' - in'' \equiv n - i\frac{c_0}{2\pi\nu}\alpha \equiv \sqrt{\tilde{\epsilon}}, \quad (2)$$

где $n' \equiv n$ и n'' – действительная и мнимая части, $c_0 \approx 3 \times 10^8$ м/с – скорость света в свободном пространстве, α – коэффициент поглощения (по амплитуде). В основе любого метода решения обратной задачи лежит физико-математическая модель взаимодействия излучения с объектом. Для импульсной спектроскопии сохраняется потребность в создании новых методов, учитывающих специфику регистрируемых сигналов и особенности взаимодействия импульсного излучения с объектом.

В диссертации предложена физико-математическая модель взаимодействия терагерцового излучения с объектом исследования в импульсной спектроскопии. Рассмотрим общий подход к построению такой модели, описывающей распространение импульса в оптическом тракте и его взаимодействие с образцом, устанавливающий взаимосвязь между амплитудой волны на входе в тракт (E_{inc} и \tilde{E}_{inc} – во временной и

частотной областях, соответственно) и после взаимодействия с элементами тракта и образцом (E_{sca} и \tilde{E}_{sca}) для различных значений комплексного показателя преломления образца \tilde{n} . Обычно объект зондируется низкоапертурным пучком (максимальный апертурный угол – $\theta_{max} \leq 25^\circ$) при нормальном падении (или малых углах, $< 25^\circ$). Поэтому для описания пропускания и отражения излучения на границах раздела справедливы приближение плоской волны и формулы Френеля для нормального падения.

Моделирование прохождения импульса через оптический тракт сводится к описанию эволюции комплексной амплитуды плоской волны $\tilde{E}_0 = E_0 \exp(-i\varphi)$ при ее взаимодействии с границами раздела и распространении в объеме вещества, где E_0 – амплитуда электрического поля, k – волновое число, $\omega = 2\pi\nu$ – круговая частота, φ – фаза. Преобразование комплексной амплитуды при прохождении границы между средами с комплексными показателями преломления \tilde{n}_1 и \tilde{n}_2 описывается формулами Френеля для амплитуды и нормального падения:

$$\begin{aligned} \tilde{E}_{T,s/p} &= \tilde{T}_{12,s/p} \tilde{E}_{0,s/p}, & \tilde{T}_{12,s} &= \tilde{T}_{12,p} = \frac{2\tilde{n}_1}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2}, \\ \tilde{E}_{R,s/p} &= \tilde{R}_{12,s/p} \tilde{E}_{0,s/p}, & \tilde{R}_{12,p} &= -\tilde{R}_{12,s} = \frac{\tilde{n}_2 - \tilde{n}_1}{\tilde{n}_1 + \tilde{n}_2}, \end{aligned} \quad (3)$$

где $\tilde{E}_{T,s/p}$, $\tilde{E}_{R,s/p}$ и $\tilde{E}_{0,s/p}$ – комплексные амплитуды прошедшей, отраженной и падающей волн, соответственно, $\tilde{T}_{12,s/p}$ и $\tilde{R}_{12,s/p}$ – комплексные коэффициенты пропускания и отражения для s и p поляризаций. При нормальном падении достаточно рассмотреть одну из поляризаций; для ортогональной решение будет идентичным. Фазовый набег и затухание волны в объеме среды с комплексным показателем преломления \tilde{n}_1 описываются модифицированным законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$\tilde{E}_z = \tilde{E}_0 \tilde{P}_1, \quad \tilde{P}_1 = \exp\left(-i \frac{2\pi\nu}{c} \tilde{n}_1 z\right), \quad (4)$$

где \tilde{E}_z и \tilde{E}_0 – комплексная амплитуда в точках z и 0 , соответственно, а \tilde{P}_1 – оператор фазового набега и затухания при распространении волны от 0 до z .

Опираясь на выражения (3) и (4), сформулирован подход к физико-математическому моделированию взаимодействия импульсного излучения с объектом исследования в терагерцовой импульсной спектроскопии, включающий следующие шаги.

- 1) Задание начальной комплексной амплитуды волны \tilde{E}_{inc} , падающей на объект, расположенный в свободном пространстве (при измерении твердых тел), в кювете (при измерении тонких слоев жидкостей или аморфных сред) или позади опорного окна (при измерении объемных образцов биологических тканей).
- 2) Трассировка волны через объект исследования (в свободном пространстве, кювете или держателе), корректировка комплексной амплитуды с учетом деления волнового фронта и фазовых набегов на границах раздела (выражения (3)), поглощения и фазовых набегов в объеме сред (выражение (4)).
- 3) Когерентное суммирование комплексной амплитуды баллистического импульса и волн-спутников после взаимодействия с образцом с учетом геометрии измерений, конечного временного диапазона регистрации сигналов и выбранного окна аподизации. Учет конечного размера временного окна и конечного числа волн-спутников принципиален для терагерцовой импульсной спектроскопии по сравнению с другими методами оптической спектроскопии, характеризующимися бесконечной длиной когерентности источника.
- 4) Нормировка суммарной комплексной амплитуды волны после взаимодействия с объектом исследований (модель сигнала образца) на комплексную амплитуду опорной волны после прохождения через пустой измерительный тракт (модель опорного сигнала) для получения теоретической передаточной функции \tilde{H}_{th} .

Задав модель теоретической передаточной функции образца \tilde{H}_{th} , его комплексный показатель преломления \tilde{n} (или комплексная диэлектрическая проницаемость $\tilde{\epsilon} \approx \tilde{n}^2$)

вычисляется путем минимизации векторного функционала ошибки Φ – невязки между экспериментальными данными и моделью:

$$\tilde{n} = \operatorname{argmin}_{\tilde{n}}[\Phi], \quad \Phi = \left(\begin{array}{c} |\tilde{H}_{\text{th}}| - |\tilde{H}_{\text{exp}}| \\ \varphi[\tilde{H}_{\text{th}}] - \varphi[\tilde{H}_{\text{exp}}] \end{array} \right), \quad (5)$$

где \tilde{H}_{exp} – экспериментальная передаточная функция, вычисляемая на основе сигналов спектрометра (например, путем нормировки сигнала образца на опорный, $\tilde{H}_{\text{exp}} = \tilde{E}_s / \tilde{E}_r$) для минимизации влияния аппаратной функции прибора (спектральной чувствительности) на результаты оценки оптических характеристик. Рассмотрим примеры построения теоретической передаточной функции \tilde{H}_{th} для различных геометрий эксперимента.

На Рис. 2 (а) показана трассировка волны через образец в форме плоско-параллельной пластины с комплексным показателем преломления \tilde{n}_1 и толщиной l_1 , окруженный свободным пространством ($\tilde{n}_0 = 1,0$). После взаимодействия с образцом одиночного импульса на детектор падает гребенка импульсов, включая баллистический (первый) и несколько спутников, обусловленных резонансами в образце. Просуммировав комплексные амплитуды баллистического импульса и конечного числа импульсов-спутников (всего N импульсов, попадающих в диапазон регистрируемых временных задержек или окно аподизации) и пронормировав результирующую амплитуду на опорный сигнал $\tilde{E}_r = \tilde{E}_{\text{inc}} \tilde{P}_0(l_0)$, прошедший через пустой измерительный отсек, получим

$$\tilde{H}_{\text{th}} = \frac{\tilde{E}_s}{\tilde{E}_r} = \tilde{T}_{01} \tilde{P}_1 \tilde{T}_{10} \tilde{P}_0(-l_1) \frac{1 - (\tilde{P}_1^2 \tilde{R}_{10}^2)^N}{1 - \tilde{P}_1^2 \tilde{R}_{10}^2}. \quad (6)$$

Эта теоретическая передаточная функция \tilde{H}_{th} используется для оценки оптических характеристик твердых объектов по проходящему излучению с помощью выражения (5). Соответствующая экспериментальная передаточная функции \tilde{H}_{exp} вычисляется как отношение измеренных сигнала образца к опорному $\tilde{H}_{\text{exp}} = \tilde{E}_{s,\text{exp}} / \tilde{E}_{r,\text{exp}}$ (после аподизации). Важные аспекты минимизации функционала Φ , такие как поиск начальных приближений оптических характеристик и числа импульсов N , задание и программное уточнение толщины образца, обсуждаются в диссертации.

Схема измерения жидких образцов, помещенных между диэлектрическими окнами кюветы, показана на Рис. 2 (б). Сигнал образца E_s регистрируется, когда в слегка сфокусированном пучке установлена кювета с образцом, а опорный E_r – когда установлена кювета без образца с сомкнутыми (прижатыми друг к другу) окнами. Окна изготовлены из кремния с известным показателем преломления ($\tilde{n}_{s1} \approx 3,415 - i0,0$) и имеют большую по сравнению с образцом толщину ($l_1 \gg l_2$). Импульсы-спутники, возникающие в результате резонансов в окнах, имеют большую временную задержку относительно баллистического (по сравнению с импульсами-спутники образца), что позволяет удалить их из сигналов во временной области путем аподизации. Записав комплексную амплитуду сигнала образца \tilde{E}_s в виде суммы N членов геометрической прогрессии и задав модель опорного сигнала $\tilde{E}_r = \tilde{E}_{\text{inc}} \tilde{T}_{01} \tilde{P}_1^2 \tilde{T}_{10} \tilde{P}_0(l_0 - 2l_1)$, получим

$$\tilde{H}_{\text{th}} = \frac{\tilde{E}_s}{\tilde{E}_r} = \tilde{T}_{12} \tilde{P}_2 \tilde{T}_{21} \tilde{P}_0(-l_2) \frac{1 - (\tilde{P}_2^2 \tilde{R}_{21}^2)^N}{1 - \tilde{P}_2^2 \tilde{R}_{21}^2}. \quad (7)$$

Заметим ее схожесть с выражением (6), причем поиск начальных приближений оптических свойств, числа N , задание и программное уточнение толщины образца также выполняются схожим образом. Экспериментальная передаточная функция \tilde{H}_{exp} вычисляется как отношение измеренных сигнала образца к опорному $\tilde{H}_{\text{exp}} = \tilde{E}_{s,\text{exp}} / \tilde{E}_{r,\text{exp}}$ (после аподизации), где $\tilde{E}_{s,\text{exp}}$ наблюдается за кюветой с образцом, а $\tilde{E}_{r,\text{exp}}$ – за пустой кюветой с сомкнутыми окнами.

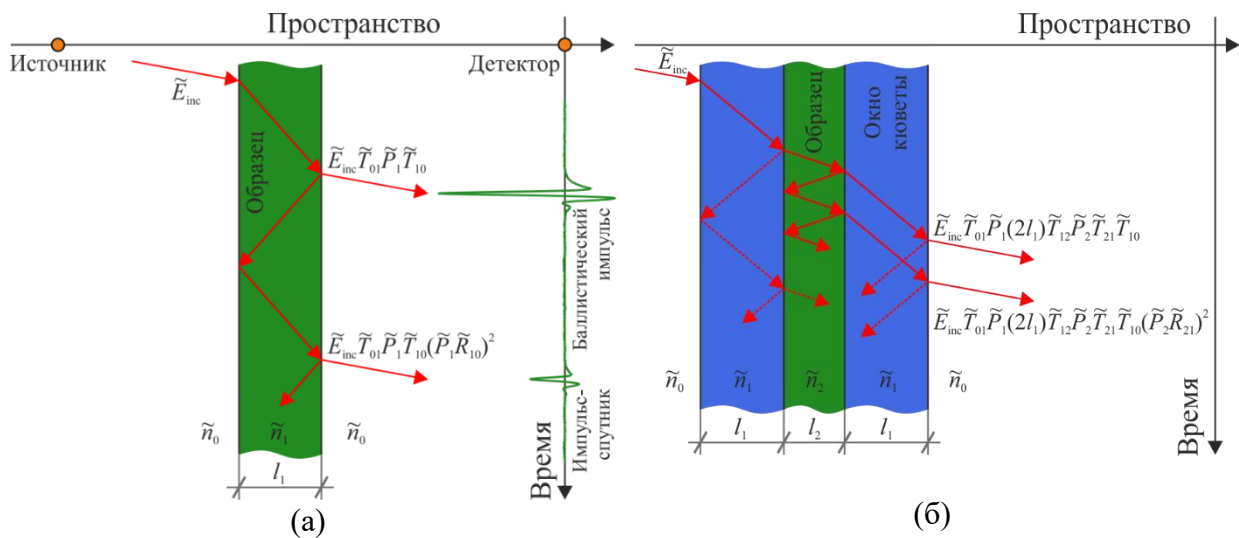


Рис. 2. Трассировка комплексной амплитуды импульса для различных геометрий эксперимента: (а) – прохождение через образец в форме плоско-параллельной пластины с комплексным показателем преломления \tilde{n}_1 и толщиной l_1 , окруженной свободным пространством ($\tilde{n}_0 = 1,0$); (б) – прохождение через образец в форме слоя жидкости с комплексным показателем преломления \tilde{n}_2 и толщиной l_2 , помещенного между толстыми ($l_1 \gg l_2$) окнами кюветы (\tilde{n}_1); (в) – отражение от толстого ($l_2 \gg \lambda$) образца с комплексным показателем преломления \tilde{n}_2 , расположенного позади опорного окна (\tilde{n}_1) толщиной l_1 .

При изучении сильно поглощающих сред, таких как биологические ткани, используется геометрия «на отражение», а образец помещается позади опорного окна (Рис. 2 (в)). Сигнал образца E_s (окно с тканью позади) и опорный сигнал E_r (пустое окно или окно с зеркалом позади) содержат набор импульсов:

- первый импульс соответствует отражению от передней поверхности окна (по ходу пучка) и является идентичным для сигнала образца E_s и опорного E_r ;
- второй – отражению от задней поверхности окна (границ раздела «окно – образец» для E_s , «окно – свободное пространство» или «окно – зеркало» для E_r);
- импульсы-спутники вызваны резонансами внутри опорного окна.

Первый импульс с комплексной амплитудой $\tilde{E}_{inc} \tilde{R}_{01}$ не несет информации об объекте, но может быть полезен для определения совместности и общего начала отсчета времени в сигналах E_s и E_r . Это полезно при исследовании биологических тканей *in vivo*, когда объект способен оказать давление на опорное окно, сместить его вдоль оптической оси или отклонить. Второй импульс с комплексной амплитудой $\tilde{E}_{inc} \tilde{T}_{01} \tilde{P}_1^2 \tilde{R}_{12} \tilde{T}_{10}$ несет информацию об объекте, заложенную в коэффициенте отражения \tilde{R}_{12} . На основе анализа этого импульса осуществляется оценка оптических характеристик. Импульсы-спутники также содержат информацию об образце, однако их сложнее интерпретировать из-за большого оптического пути волны в опорном окне и связанных с этим эффектов дефокусировки. Поэтому импульсами-спутниками в данной геометрии удобнее пренебречь, удалив их аподизацией.

Для оценки комплексного показателя преломления образца \tilde{n}_2 выполняется аподизация сигналов E_s и E_r , оставляющая только второй импульс. Отношение спектров этих сигналов задает экспериментальную передаточную функцию \tilde{H}_{exp} , а эквивалентная ей теоретическая \tilde{H}_{th} имеет вид

$$\tilde{H}_{\text{th}} = \frac{\tilde{E}_s}{\tilde{E}_r} = \frac{\tilde{R}_{12}}{\tilde{R}_{10}}, \quad (8)$$

где \tilde{R}_{10} и \tilde{R}_{12} – коэффициенты отражения для границ «окно – образец» и «окно – свободное пространство», соответственно. Минимизация невязки между \tilde{H}_{th} и \tilde{H}_{exp} (выражение (5)) позволяет получить однозначную оценку \tilde{n}_2 , без начальных приближений. Альтернативный подход к построению теоретической передаточной функции для рассматриваемой геометрии эксперимента предполагает регистрацию одного сигнала образца E_s и сразу двух опорных – E_r и E_m , соответствующих отражению излучения от окна со свободным пространством и золотым зеркалом позади. Аподизация применяется ко всем сигналам, оставляя в них первый и второй импульсы и удаляя импульсы-спутники. Теоретическая передаточная функция задается выражением

$$\tilde{H}_{\text{th}} = \frac{\tilde{E}_s - \tilde{E}_r}{\tilde{E}_m - \tilde{E}_r}. \quad (9)$$

Аналогично ей задается и экспериментальная передаточная функция, после чего вычисляются оптические характеристики образца. Этот подход более трудоемкий, так как предполагает измерение и обработку сразу трех сигналов, однако при вычитании из них исключается первый импульс, что позволяет расширить окно аподизации, повысить спектральное разрешение, а также проверить совместность сигналов E_s , E_r и E_m . Тем не менее результаты характеризации тканей с применением моделей (8) и (9) не несут принципиальных отличий. В обоих случаях необходимо априорно знать комплексный показатель преломления \tilde{n}_1 и толщину l_1 опорного окна. В диссертации это опорное окно изготовлено из кристаллического кварца и предварительно охарактеризовано.

Перейдем к экспериментальной апробации методов оценки оптических характеристик объектов различной природы в терагерцовой импульсной спектроскопии. Метод характеризации твердых объектов в геометрии «на пропускание» (Рис. 2 (а); выражения (5) и (6)) верифицирован путем исследования тестовых образцов керамик и кристалла GaAs, терагерцовый отклик которых был также изучен априорно с помощью спектроскопии на базе ламп обратной волны. Показано, что результаты оценки оптических свойств двумя независимыми методами в полной мере согласуются.

Апробация метода восстановления оптических свойств жидкостей в диэлектрической кювете в геометрии «на пропускание» (Рис. 2 (б); выражений (5) и (6)) включала исследование водных растворов распространенных агентов для иммерсионного оптического просветления тканей: глицерина, полиэтиленгликоля (ПЭГ) разной молекулярной массы, пропиленгликоля (ПГ), диметилсульфоксида (для них объемная доля в растворе варьировалась от 0 до 100%), сахарозы, глюкозы, фруктозы (для них массовая доля составляла от 0 до 50%), декстрана разной молекулярной массы (объемная доля – от 0 до 50%). Оценены оптические характеристики агентов и их водных растворов в диапазоне 0,1–2,5 ТГц. На Рис. 3 (а)–(г) показаны результаты для глицерина и ПГ в сравнении с деионизированной водой, а другие агенты рассмотрены в диссертации. Результаты спектроскопии воды в полной мере согласуются с литературой¹⁸. Наименьшее поглощение наблюдается у глицерина, ПГ, ПЭГ 200, 300 и 400. Учитывая взаимосвязь глубины проникновения и поглощения ($\delta = \alpha^{-1}$), применение отмеченных агентов способно в разы повысить глубину терагерцового зондирования тканей.

¹⁸ Pickwell E. и др. Simulation of terahertz pulse propagation in biological systems // Appl. Phys. Lett. 2004. Vol. 84, № 12. P. 2190–2192.

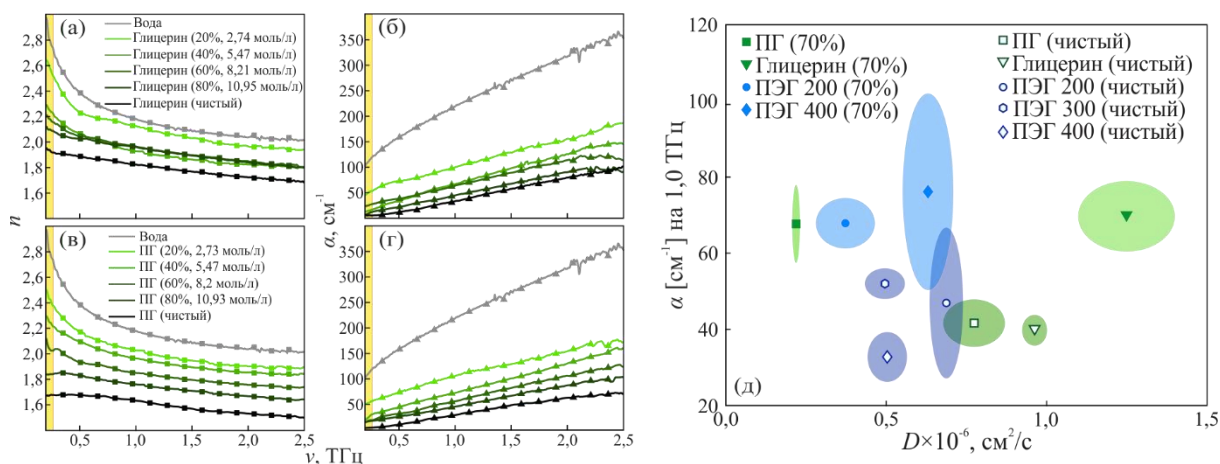


Рис. 3. Терагерцовая импульсная спектроскопия распространенных агентов для иммерсионного оптического просветления тканей: (а)–(г) – показатель преломления n и коэффициент поглощения α (по амплитуде) деионизованной воды, глицерина и ПЭГ, а также их водных растворов; (д) – сравнение агентов и их водных растворов (70%, по объему) с помощью двухмерной номограммы, отражающей коэффициент поглощения α (по амплитуде) на 1,0 ТГц и коэффициент диффузии D в ткани мозга крысы *ex vivo*.

Эффективность агента для иммерсионного оптического просветления тканей определяется не только инкрементом глубины зондирования, но и скоростью процесса просветления, характеризуемой коэффициентом бимодальной диффузии D , описывающим одновременно перенос молекул агента в ткань и молекул воды из ткани. Объективно сравнить агенты и выбрать из них наиболее подходящие для иммерсионного оптического просветления тканей в терагерцовом диапазоне можно в двухмерном пространстве «терагерцовое поглощение α – коэффициент диффузии D ». Поэтому наряду с терагерцовыми оптическими характеристиками агентов с помощью спектроскопии коллимированного пропускания в видимом диапазоне изучена кинетика бимодальной диффузии в ткани мозга крысы *ex vivo* чистых агентов (глицерин, ПЭГ, ПЭГ 200, 300 и 400) и их водных растворов. На Рис. 3 (д) с помощью номограммы сравниваются терагерцовый коэффициент поглощения α (на 1,0 ТГц) и коэффициент диффузии D (применительно к тканям мозга *ex vivo*) для рассматриваемых агентов. Глицерин обладает одновременно малым поглощением и максимальной скоростью диффузии; он подходит для быстрого просветления тканей с умеренным инкрементом глубины проникновения. ПЭГ различной молекулярной массы (особенно ПЭГ 400) обладает средней скоростью диффузии и наименьшим коэффициентом поглощения; он способен обеспечить наибольший инкремент глубины зондирования, но требует длительного приложения к тканям. Выбор агента для иммерсионного оптического просветления тканей в терагерцовом диапазоне предполагает компромисс между инкрементом глубины и скоростью процедуры.

Еще одним важным параметром агента является его токсичность. Наименьшей токсичностью характеризуются агенты с высоким биохимическим сходством с тканями и являющиеся метаболическими агентами в организме. Такими свойствами обладает глицерин – важный структурный элемент ряда липидов и метаболический продукт липолиза жировых клеток. Методы иммерсионного оптического просветления тканей в терагерцовом диапазоне находятся на ранней стадии развития. Еще предстоит провести их апробацию при работе с различными тканями (*ex vivo* и *in vivo*) и оценить достижимый инкремент глубины проникновения терагерцового излучения в ткани.

Перейдем к апробации метода оценки оптических характеристик биологических тканей *in vivo* в геометрии «на отражение» (Рис. 2 (в); выражения (5) и (8)) на примере кожи человека *in vivo*. На Рис. 4 результаты оценки показателя преломления n и амплитудного коэффициента поглощения α кожи на руке человека *in vivo* сравниваются с литературными

данными. Полученные оптические характеристики (маркеры) согласуются с литературой (непрерывные кривые), подтверждая эффективность разработанного метода. С помощью нового метода впервые выявлены естественные флуктуации эффективных оптических характеристик кожи человека *in vivo* в различных областях организма (Рис. 5). Они могут быть связаны с рядом факторов, включая различную гидратацию кожи, шероховатость ее поверхности, а также вариабельность толщины рогового слоя. Толщина последнего обычно пренебрежимо мала по сравнению с длиной волны терагерцового излучения, однако в ряде случаев она может быть достаточной, чтобы исказить наблюдаемые сигналы. Для учета отмеченной вариабельности терагерцового отклика в диагностических приложениях, патологические ткани должны сравниваться с интактными в непосредственной близости.

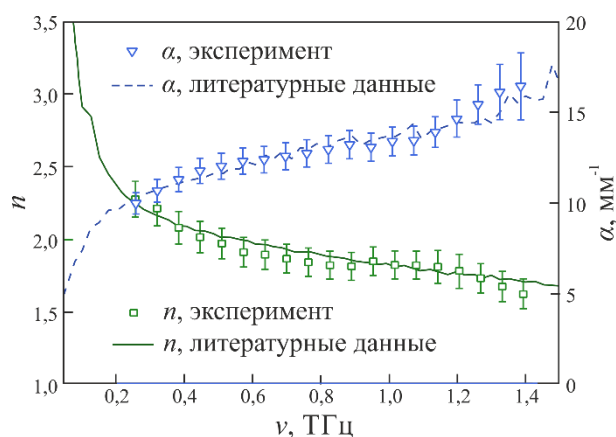


Рис. 4. Результаты оценки терагерцового показателя преломления n и коэффициента поглощения α (по амплитуде) для здоровой кожи (эпидермиса) руки человека *in vivo* в сравнении с литературой¹⁹.

Разработанные методы применены для терагерцовой спектроскопии пигментированных новообразований кожи – обыкновенных и диспластических невусов, причем диспластический невус считается предшественником (0-ой стадией развития) меланомы (меланома *in situ*). Изучены *in vivo* эффективные диэлектрические характеристики нескольких обыкновенных и диспластических невусов, а также окружающей здоровой кожи. Верификация данных осуществлялась путем оценки степени дисплазии невуса врачом-дерматологом и методами гистологии (для хирургически удаленных новообразований). На Рис. 6 приведены *in vivo* эффективная комплексная диэлектрическая проницаемость здоровой кожи, обыкновенных и диспластических невусов четырех пациентов в диапазоне 0,3–1,0 ТГц, где на панели (а) наблюдаются статистические различия между действительной диэлектрической проницаемостью ϵ' тканей.

Так как терагерцовый диэлектрический отклик тканей *in vivo* носит релаксационный характер можно предположить, что наблюдаемый контраст между интактными и патологическими тканями обусловлен различиями в релаксационных процессах Дебая, связанными с тканевой водой. В то же время для сильно пигментированных тканей (включая обыкновенные и диспластические, а также меланому) наряду с тканевой водой, высокое содержание пигмента оказывает заметное влияние на терагерцовый отклик. В этой связи требуется дальнейшее изучение природы наблюдаемого контраста. Для дифференциации обыкновенных и диспластических невусов по терагерцовым данным предложено сравнивать наклон диаграмм Коула-Коула (Рос. 6 (в)). Для объективной оценки возможности терагерцовой диагностики пигментированных новообразований кожи представляется важным дальнейшее накопление и анализ верифицированной базы эффективных терагерцовых оптических характеристик тканей в нормальном состоянии и при наличии патологии.

¹⁹ Pickwell E. и др. *In vivo* study of human skin using pulsed terahertz radiation // Phys. Med. Biol. 2004. Vol. 49, № 9. P. 1595–1607.

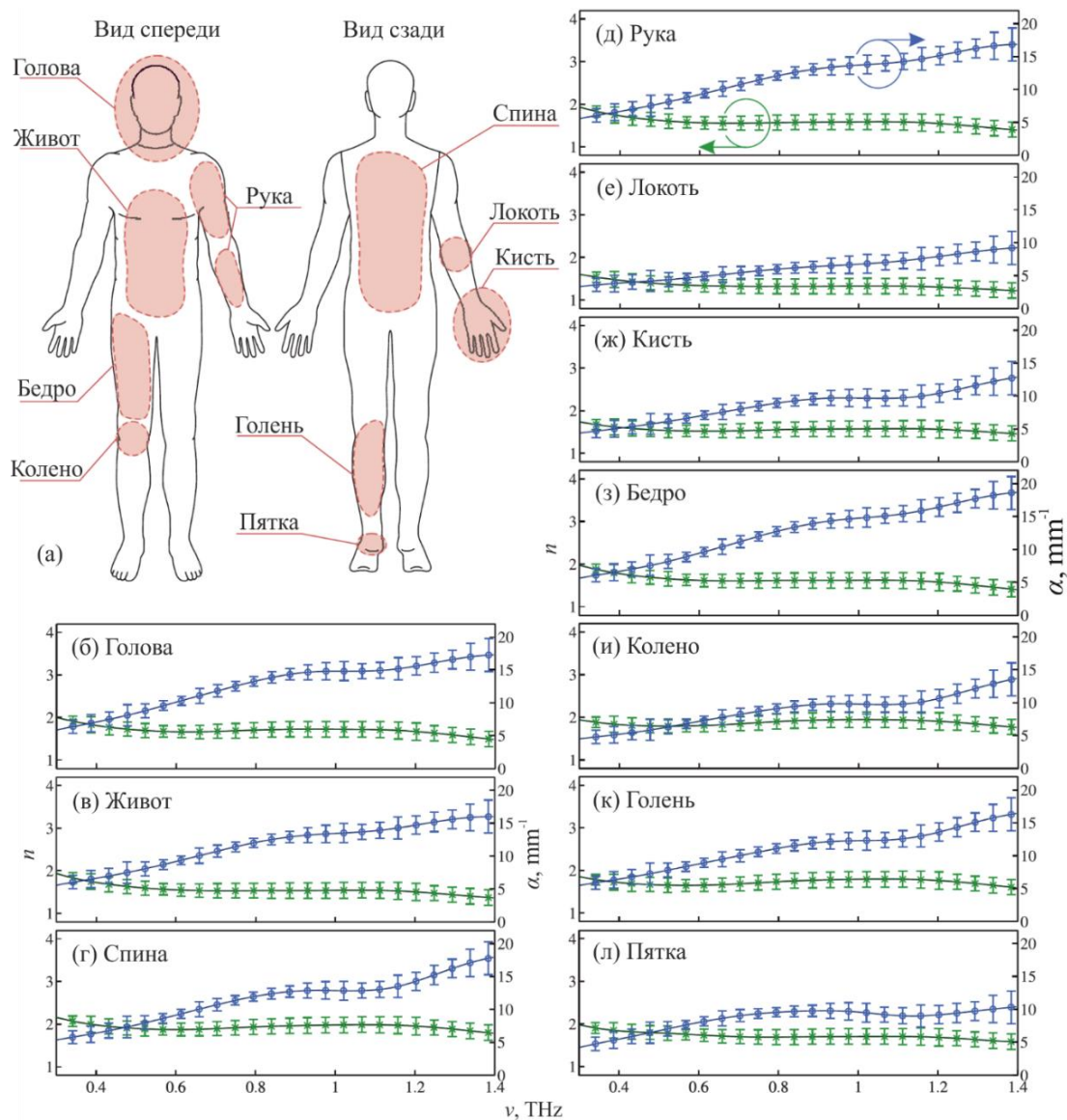


Рис. 5. Терагерцовый показатель преломления n и коэффициент поглощения α (по амплитуде) кожи человека *in vivo* в различных областях организма: (а) – изученные области; (б)–(л) – оптические характеристики кожи головы, живота, спины, руки, локтя, кисти, бедра, колена, голени и пятки, соответственно.

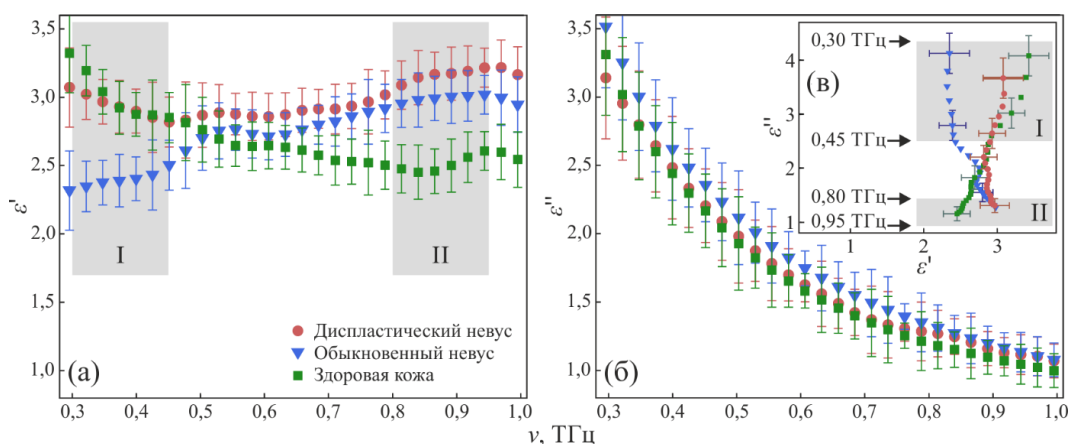


Рис. 6. Терагерцовая комплексная диэлектрическая проницаемость *in vivo* обычных и диспластических невусов в сравнении со здоровой кожей человека: (а) и (б) – действительная ϵ' и мнимая ϵ'' части диэлектрической проницаемости, соответственно; (в) – диаграмма Коула-Коула $\epsilon''(\epsilon')$.

Предел разрешения терагерцовой импульсной спектроскопии ограничивает минимальные размеры объекта исследования, не позволяя изучать мезомасштабные и субволновые новообразования. Дальнейшее развитие терагерцовой биофотоники предполагает создание высокоразрешающих оптических систем для исследования объектов малых размеров и детектирования их границы с субволновым разрешением.

Именно поэтому в **третьей главе** диссертации разработан метод терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, основанный на эффекте твердотельной иммерсии, обеспечивающий разрешение за пределом Аббе (для фокусировки в свободном пространстве) и адаптированный для визуализации мягких биологических тканей. Эффект твердотельной иммерсии предполагает уменьшение размеров каустики пучка при его фокусировке в свободном пространстве, на небольшом расстоянии ($< \lambda$) позади иммерсионной линзы с высоким показателем преломления. В формировании каустики участвуют обычные (распространяющиеся) волны и эванесцентные волны, возбуждаемые при полном внутреннем отражении. Повышение разрешения объясняется уменьшением длины волны излучения вблизи границы раздела «иммерсионная линза – объект». Обычная волна распространяется внутри иммерсионной линзы с высоким показателем преломления n_{Si} и, таким образом, имеет длину волны $\lambda_{ord} = \lambda/n_{Si}$ (т.е. λ_{ord} в n_{Si} раз меньше λ). Эванесцентная волна распространяется вдоль границы «иммерсионная линза – объект» и имеет длину волны $\lambda_{evan} = \lambda/(n_{Si}\sin\theta)$ (т.е. λ_{evan} в $n_{Si}\sin\theta$ меньше λ , либо в $\approx n_{Si}$ при больших θ). Это и приводит к уменьшению фокального пятна в $\approx n_{Si}$ раз.

На Рис. 7 показана разработанная терагерцовая оптическая система, использующая эффект твердотельной иммерсии, работающая в геометрии «на отражение» и состоящая из трех элементов:

- неподвижный широкоапертурный асферический синглет из полиэтилена высокой плотности с фокусным расстоянием 15 мм и диаметром 25 мм;
- неподвижная гипополусферическая линза из высокорезистивного кремния с диаметром 10 мм и толщиной $l_1 = 4,65$ мм;
- подвижное опорное окно из высокорезистивного кремния диаметром 50 мм и толщиной $l_2 = 0,25$ мм, находящееся в контакте с гипополусферой.

В оптической системе синглет фокусирует пучок. Гипополусфера расположена позади синглета (по ходу пучка) так, что ее сферическая поверхность почти концентрична сходящемуся волновому фронту (волна падает на границу «свободное пространство – иммерсионная линза» почти нормально), а ее плоская поверхность параллельна фокальной плоскости. Передняя поверхность окна контактирует с плоской поверхностью гипополусферы, а его задняя поверхность – совпадает с фокальной плоскостью. Высокореистивный кремний используется в качестве материала гипополусферы и окна из-за его высокого показателя преломления ($n_{Si} \approx 3,415$), низкого коэффициента поглощения ($\alpha_{Si} \approx 0,03 \text{ см}^{-1}$) и пренебрежимой дисперсии.

Зазор между гипополусферой и окном значительно меньше длины волны ($\ll \lambda$), поэтому эти два независимых механических элемента формируют единый оптический – иммерсионную полусферу. Ее составная конструкция позволяет строить изображение аморфных сред и биологических тканей за счет растрового сканирования объекта каустикой пучка при перемещении окна. На Рис. 7 (б) показано, что вклад в формирование каустики терагерцового поля вносят как низкоапертурная составляющая пучка (I), испытывающая обычное отражение на границе «иммерсионная линза – объект», так и высокоапертурная составляющая (II), претерпевающая полное внутреннее отражение с возбуждением эванесцентных волн. Вклад обычной отраженной и эванесцентной волн в каустику регулируется условиями полного внутреннего отражения на границе «иммерсионная линза – объект» и, следовательно, оптическими характеристиками объекта.

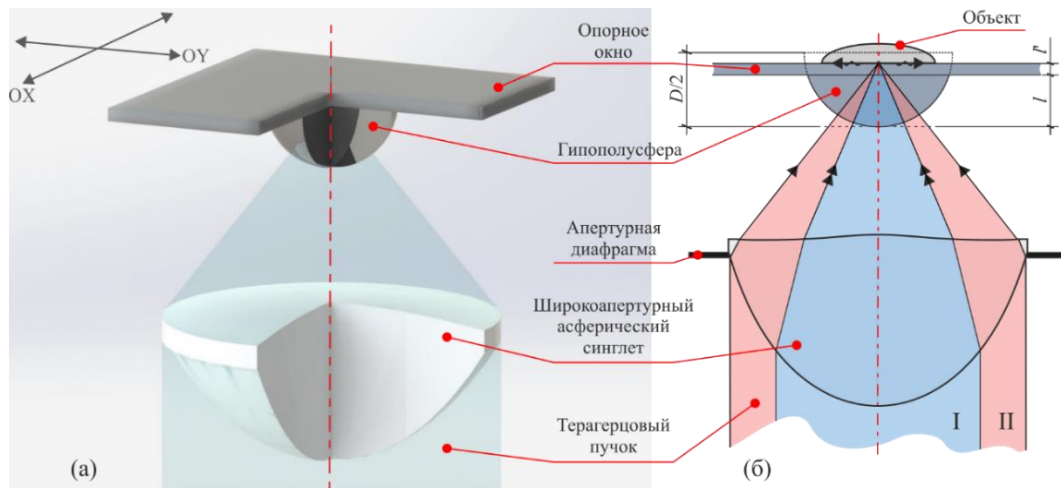


Рис. 7. (а) Трехмерная и (б) двухмерная схемы терагерцовой оптической системы, использующая эффект твердотельной иммерсии, где I и II – составляющие пучка, претерпевающие обычное и полное внутреннее отражение, соответственно.

Из-за широкой апертуры и ближнепольного режима работы анализ геометрии функции рассеяния такой оптической системы – нетривиальная задача, которую нельзя решить аналитическими методами геометрической оптики и скалярной теории дифракции. Для ее синтеза и оптимизации использовался метод конечных разностей во временной области численного решения уравнений Максвелла (finite-difference time-domain method – FDTD). Изучалась фокусировка монохроматической ($\lambda = 500$ мкм) плоской волны с линейной поляризацией, а для снижения трудоемкости вычислений использовалось приближение цилиндрических компонент. На Рис. 8 показаны рассчитанное распределение интенсивности поля в осевом сечении системы $I(\mathbf{r}) \propto |\mathbf{E}(\mathbf{r})|^2$ (\mathbf{r} – радиус вектор) и ее функция рассеяния $I(y)$, полуширина которой всего $0,16\lambda$. Глубину резкости системы – $0,10$ – $0,12\lambda$. Предсказанный численно инкремент разрешения с $0,55\lambda$ (для одиночного синглета) до $0,16\lambda$ (для системы в сборе) составляет $\approx 3,44$ раза, что предсказуемо близко к показателю преломления кремния, $n_{Si} \approx 3,415$. Оценки допусков на юстировку элементов оптической системы показали, что даже значительные ($\sim \lambda = 0,5$ мм) продольные и поперечные разъюстировки не приводят к существенному ухудшению ее характеристик.

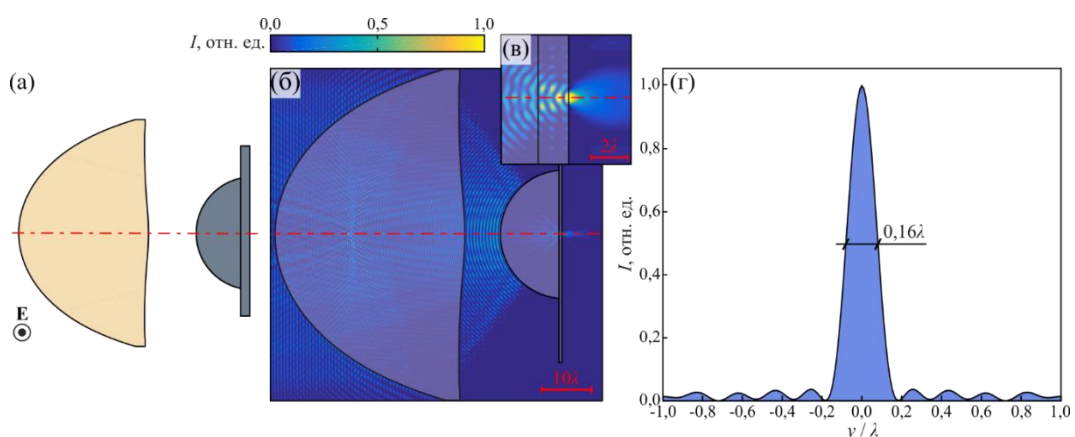


Рис. 8. Моделирование FDTD терагерцовой оптической системы, использующей эффект твердотельной иммерсии: (а) – схема; (б) – интенсивность поля в осевом сечении $I(\mathbf{r}) \propto |\mathbf{E}(\mathbf{r})|^2$; (в) – функция рассеяния $I(y)$.

Разрешение оптической системы должно зависеть от оптических характеристик объекта: его показатель преломления n_{obj} влияет на критический угол полного внутреннего отражения на границе «иммерсионная линза – объект» ($\theta_{TIR} = \arcsin(n_{obj}/n_{Si})$) и вклад

обычной и эванесцентной волн в каустику пучка; его коэффициент поглощения α_{obj} – на распространение и интерференцию этих волн. Этот эффект изучен в широких диапазонах изменения $n_{obj} \in (1,0, 5,0)$ и $\alpha_{obj} \in (0, 400) \text{ см}^{-1}$ (по мощности) с помощью метода FDTD (Рис. 9). Установлено, что с ростом n_{obj} и α_{obj} размер фокального пятна увеличивается. В области низкого поглощения ($\alpha_{obj} < 100 \text{ см}^{-1}$) наблюдается осциллирующий характер зависимости разрешения от n_{obj} , что обусловлено различными условиями возбуждения стоячих волн в иммерсионной линзе. В зависимости от оптических характеристик объекта выделены несколько режимов работы оптической системы (Рис. 9 (б)), однако она преодолевает предел Аббе при всех рассмотренных значениях оптических характеристик.

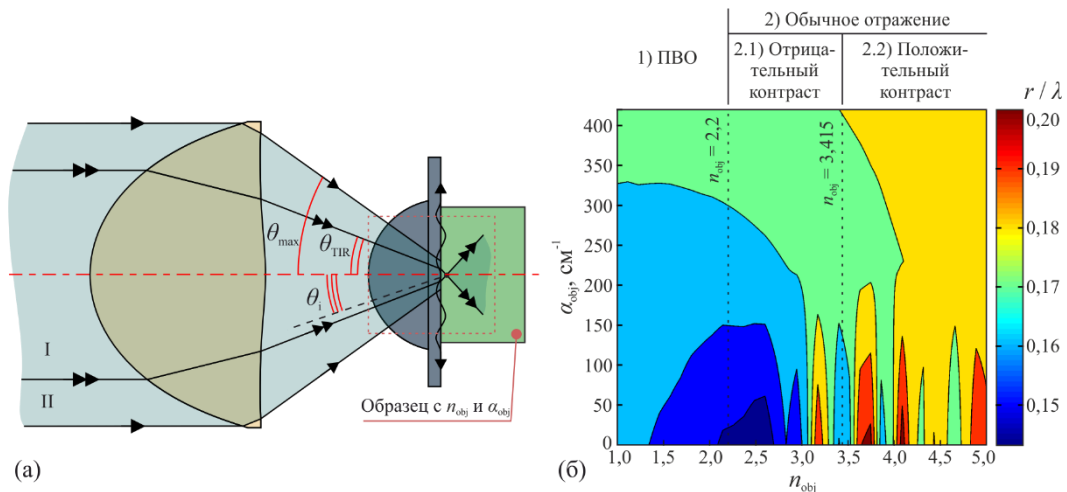


Рис. 9. (а) Схема и (б) результаты моделирование FDTD зависимости нормированного разрешения r/λ терагерцовой оптической системы, основанной на эффекте твердотельной иммерсии, от оптических характеристик объекта: показателя преломления n_{obj} и коэффициента поглощения α_{obj} (по мощности).

Разработанная оптическая система стала ключевым элементом лабораторного терагерцового микроскопа (Рис. 10), в котором источником непрерывного излучения выступила лампа обратной волны «ОВ-80» (НПО «Исток»; частота – 0,6ТГц, длина волны – $\lambda \approx 500 \text{ мкм}$, ширина линии – $\Delta\nu/\nu \sim 10^{-6}$, мощность – $\sim 10^{-1} \text{ Вт}$), а детектором потока мощности излучения – ячейка Голя ОАР (ИОФ РАН; постоянная времени – $\sim 10^{-1} \text{ с}$, чувствительность – $\sim 10^5 \text{ В/Вт}$). Выбранная рабочая длина волны соответствует проведенному численному моделированию, что позволяет адекватно сравнить результаты теоретических предсказаний и эксперимента. В микроскопе изображение регистрируется путем растрового сканирования объекта каустикой пучка за счет перемещения опорного окна с объектом в латеральных направлениях (плоскость ХОУ). В соответствии с выборочной теоремой Виттекера-Найквиста-Котельникова-Шеннона для исключения нелинейных искажений изображений шаг сканирования составляет $< 0,075\lambda$.

Разрешение микроскопа определено путем визуализации тестового объекта в виде металлической полуплоскости с резким изменением коэффициента отражения, для чего на поверхность опорного окна нанесена металлическая рамка. На Рис. 11 (а)–(в) разрешение оценено по двум ортогональным направлениям фокальной плоскости: оно составило $0,14\lambda$ и $0,15\lambda$ в направлениях, перпендикулярном и параллельном вектору напряженности электрического поля \mathbf{E} , соответственно. Экспериментальные наблюдения в полной мере согласуются с теоретическими предсказаниями (Рис. 8). Терагерцовый микроскоп преодолевает предел Аббе ($\approx 0,5\lambda$) и обеспечивают разрешение до $\approx 0,15\lambda$, а наблюдаемый инкремент разрешения (после введения иммерсионной полусферы в оптическую систему) также близок к показателю преломления кремния.

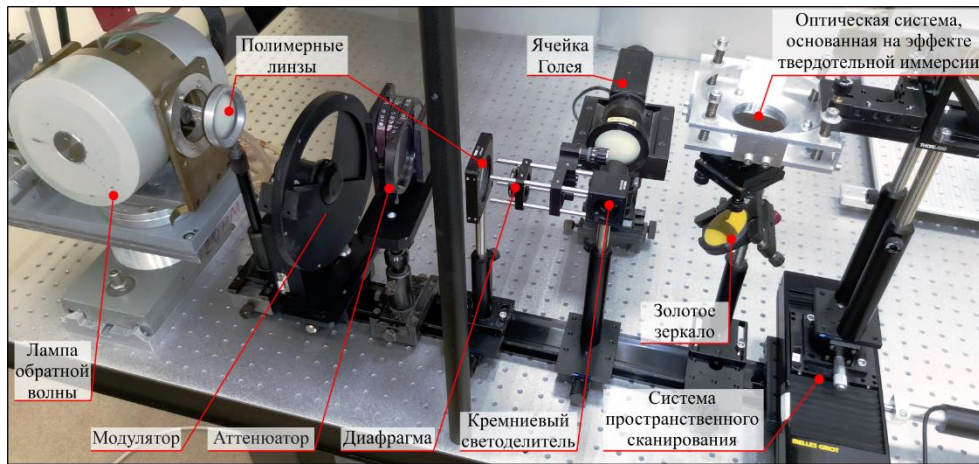


Рис. 10. Лабораторный терагерцовый микроскоп, основанного на эффекте твердотельной иммерсии, работающего в геометрии «на отражение» и использующий разработанную оптическую систему.

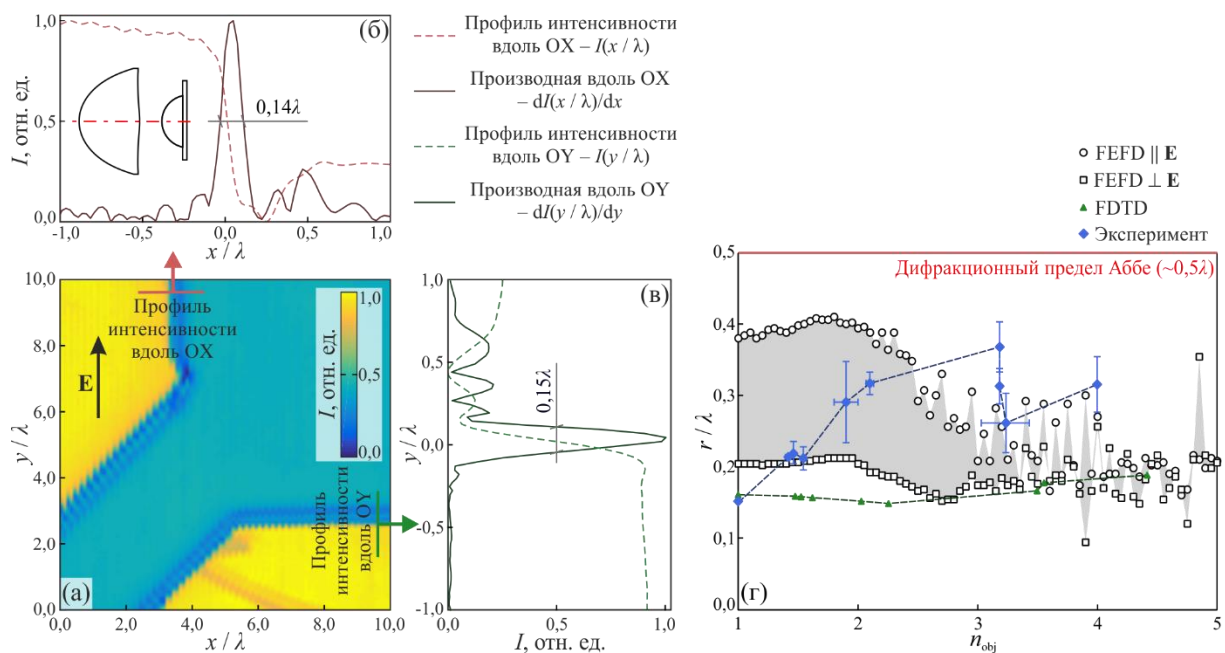


Рис. 11. Экспериментальная оценка разрешения микроскопа на частоте 0,6 ТГц ($\lambda \approx 500$ мкм): (а) – изображение тестового объекта $I(\mathbf{r})$; (б) и (в) – профили интенсивности $I(x)$, $I(y)$ и их первые производные $dI(x)/dx$, $dI(y)/dy$, характеризующие геометрию функции рассеяния, где \mathbf{E} – вектор напряженности электрического поля, а полуширина функций рассеяния определяет пространственное разрешение, $\approx 0,15\lambda$; (г) – экспериментальные оценки разрешения в зависимости от показателя преломления объекта n_{obj} в сравнении с численными предсказаниями по методам FDTD и FEFD.

Для экспериментальной оценки влияния оптических характеристик объекта на разрешение микроскопа изготовлены тестовые объекты в виде металлических полуплоскостей, в которых с металлом вместо свободного пространства граничат диэлектрические среды с известными n_{obj} и α_{obj} на 0,6 ТГц ($\lambda \approx 500$ мкм). На Рис. 11 (г) синим цветом показаны экспериментальные оценки разрешения в зависимости от n_{obj} , где маркеры – средние значения, вертикальные отрезки – доверительные интервалы измерений, а горизонтальные – неопределенности показателя преломления вследствие оптической анизотропии объекта. Параметр разрешения r снижается при визуализации объектов с отличным от свободного пространства показателем преломления ($n_{obj} > 1$) и конечным

поглощением ($\alpha_{obj} \neq 0$). На Рис. 11 (г) результаты экспериментальных исследований согласуются с численными предсказаниями по методу FDTD (Рис. 9) и методу конечных разностей в частотной области (finite element frequency-domain method – FEFD). Моделирование FEFD выявило асимметрию функции рассеяния, однако этот эффект не наблюдался в эксперименте (Рис. 11 (а)–(в)). Подобное несоответствие может быть вызвано рядом факторов, включая погрешности моделирования и особенности оценки разрешения системы по металлической полуплоскости в ближнепольном режиме работы. Тем не менее теоретически и экспериментально показано, что разрешение микроскопа хоть и зависит от оптических характеристик объекта, но остается субволновым ($r/\lambda \in (0,15, 0,4)$) в широких диапазонах измерения показателя преломления, $n_{obj} \in (1,0, 5,0)$, и коэффициента поглощения, $\alpha_{obj} \in (0, 400) \text{ см}^{-1}$ (по мощности).

Лабораторный микроскоп применен для визуализации биологических тканей различной природы: листовых пластин растений, клеточных сфероидов и свежесеченных ткани организма человека *ex vivo*. Например, на Рис. 12 (а)–(в) показана строма молочной железы, состоящая из фиброзной соединительной ткани с включением отдельных жировых клеток (I) и их агломератов (2–25 клеток), которые имеют субволновые размеры (80–100 мкм) и различимы на терагерцовом изображении. На (г)–(е) рассмотрен расширенный протоковый канал молочной железы с субволновыми структурными элементами (II); на (ж)–(и) – поперечно-полосатая мышечная ткань языка, состоящая из субволновых продольных и поперечных мышечных волокон (III).

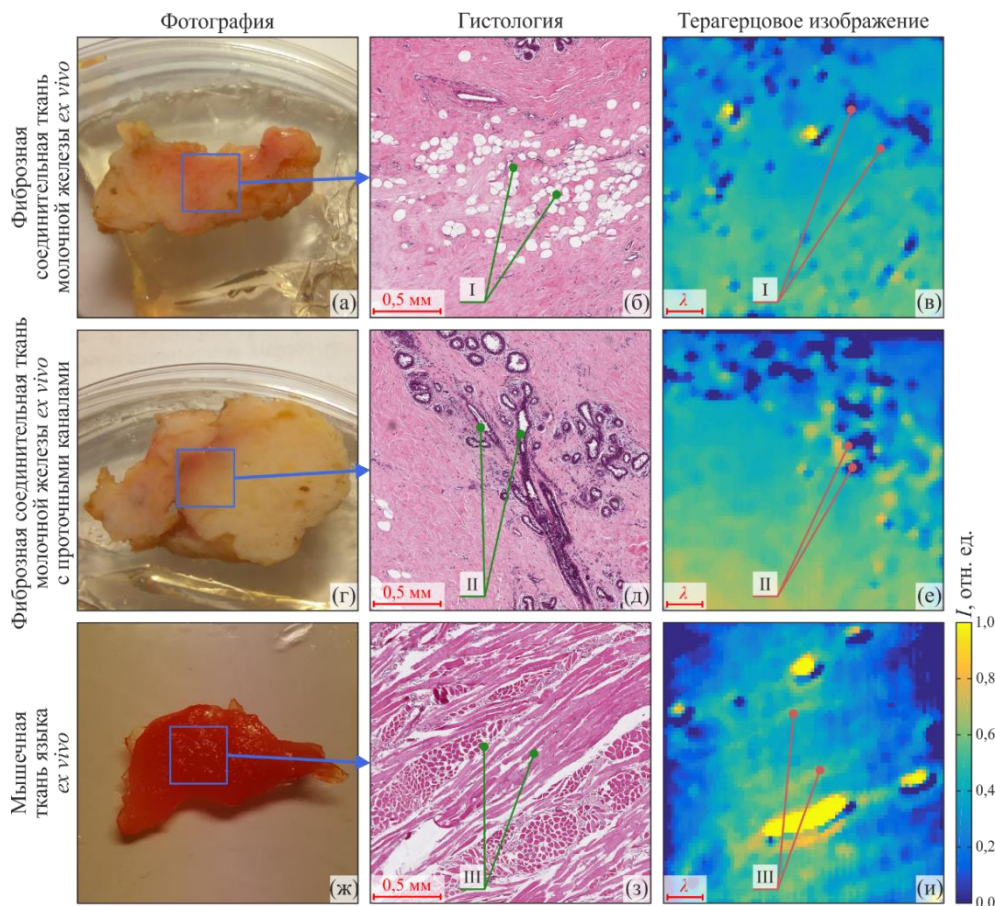


Рис. 12. Микроскопия на частоте 0,6 ТГц ($\lambda = 500 \text{ мкм}$) свежесеченных тканей организма человека *ex vivo*: (а)–(в) – фотография, данные гистологии и терагерцовое изображение стромы молочной железы с включениями жировых клеток (I); (г)–(е) – схожие данные для протокового канала молочной железы (II); (ж)–(и) – схожие данные для поперечно-полосатой мышечной ткани языка, состоящей из отдельных мышечных волокон (III).

Наблюдаемый на терагерцовых изображениях Рис. 12 контраст между структурными элементами тканей преимущественно определяется содержанием в них тканевой воды. Новый метод терагерцовой микроскопии позволяет различать элементы тканей размерами $d \geq 50-150$ мкм, способные стать источниками рассеяния Ми ($d/\lambda \geq 0,1$). Это делает его перспективным в решении фундаментальных проблем биофотоники, связанных с построением теории переноса терагерцового излучения в гетерогенных тканях.

Новый метод терагерцовой микроскопии позволяет получить качественную информацию об объекте – пространственное распределение интенсивности рассеянного объектом излучения. Для анализа терагерцовых микроскопических изображений и их количественного сопоставления с данными импульсной спектроскопии представляется актуальным решение обратной задачи, связанной с оценкой пространственного распределения локальных оптических характеристик объекта. Этой проблеме посвящена **четвертая глава** диссертации. В ней разработана физико-математическая модель отражения излучения от объекта позади иммерсионной линзы, на основе которой предложен метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии.

Рассмотрим объект, расположенный позади иммерсионной линзы (Рис. 7) и характеризуемый искомым распределением комплексного показателя преломления $\tilde{n}(\mathbf{r})$ в фокальной плоскости (\mathbf{r} – радиус-вектор в фокальной плоскости). Примем допущения о толщине $l(\mathbf{r})$, гетерогенности и шероховатости объекта.

- В каждой точке \mathbf{r} , толщина объекта l намного больше глубины резкости δ оптической системы ($l \geq \delta \approx 0,1\lambda$), что позволяет пренебречь отражением излучения от задней (по ходу пучка) поверхности объекта, а также связанными с ним резонансами и стоячими волнами внутри него.
- Оптические свойства объекта меняются медленно в масштабах функции рассеяния ($r/\lambda \in (0,15, 0,4)$) и глубины резкости ($\delta \approx 0,1\lambda$) оптической системы, что позволяет считать объект однородным в пределах фокального пятна.
- Шероховатость поверхности объекта, контактирующей с иммерсионной линзой, пренебрежимо мала по сравнению с длиной волны ($\ll \lambda$), пространственным разрешением ($\ll r \in (0,15\lambda, 0,4\lambda)$) и глубиной резкости ($\ll \delta \approx 0,1\lambda$) оптической системы, что позволяет считать границу «иммерсионная линза– объект» плоской.

Другими словами: объект рассматривается как однородный в пределах каустики пучка, что позволяет описывать локальный отклик образца эффективными оптическими или диэлектрическими характеристиками (выражения (1) и (2)).

С учетом описанных допущений, пространственное распределение показателя преломления $\tilde{n}(\mathbf{r})$ может быть восстановлено независимо для каждой точки \mathbf{r} за счет минимизации невязки между экспериментальными данными и теоретической моделью, описываемой скалярным функционалом ошибки Φ :

$$\tilde{n} = \operatorname{argmin}_{\tilde{n}}[\Phi], \quad \Phi = H_{\text{exp}} - H_{\text{th}}(\tilde{n}), \quad (10)$$

где H_{exp} и H_{th} – теоретическая и экспериментальная передаточные функции. Функция H_{exp} задается на основе экспериментальных данных

$$H_{\text{exp}} = \frac{I_{\text{exp}}^{\text{obj}}}{I_{\text{exp}}^{\text{ref}}}, \quad (11)$$

где $I_{\text{exp}}^{\text{obj}}$ и $I_{\text{exp}}^{\text{ref}}$ – интенсивности отраженного поля для оптической системы с объектом позади и без него. В диссертации в качестве опорной среды при регистрации $I_{\text{exp}}^{\text{obj}}$ использовалось свободное пространство позади иммерсионной линзы ($n_{\text{ref}} = 1,0$, $\alpha_{\text{ref}} = 0$), однако для этого подходят и другие объекты с априорно известными оптическими характеристиками. Теоретическая передаточная функция H_{th} задается схожим образом

$$H_{th}(\tilde{n}) = \frac{I_{th}^{obj}(\tilde{n})}{I_{th}^{ref}(\tilde{n})} \quad (12)$$

на основе модели интенсивности поля $I_{th}(\tilde{n})$, отраженного от оптической системы с объектом позади или без него. В общем случае модель $I_{th}(\tilde{n})$ может быть либо задана аналитически, либо рассчитана численно. В выражениях (12) и (13) сигнал образца нормируется на опорный для исключения влияния аппаратной функции микроскопа.

Разработка физико-математической модели отражения излучения от объекта позади оптической системы $I_{th}(\tilde{n})$ – ключевой этап на пути решения обратной задачи. Эта модель должна описывать физические особенности взаимодействия излучения с оптической системой и объектом, включая широкую апертуру и поляризацию пучка, интерференционные эффекты и стоячие волны внутри иммерсионной линзы, эффект полного внутреннего отражения и возбуждение эванесцентных волн, а также оптические характеристики и толщину объекта. Модель должна работать в широких пределах изменения показателя преломления n и коэффициента поглощения α . В диссертации область анализа модели отражения $I_{th}(\tilde{n})$ ограничена диапазонами показателя преломления $n \in (1,0, 5,0)$ и коэффициента поглощения $\alpha \in (0, 10^3) \text{ см}^{-1}$ (по мощности). Благодаря простой геометрии разработанной оптической системы – концентричности сходящегося волнового фронта (после синглета) и сферической поверхности иммерсионной линзы, а также полусферической формы иммерсионной линзы – разработана аналитическая модель отражения $I_{th}(\tilde{n})$, а методы моделирования FEFD использовались для ее верификации. Синглет учтен в модели $I_{th}(\tilde{n})$ через максимальный апертурный угол θ_{max} .

Разработанная модель $I_{th}(\tilde{n})$ учитывает вклад волн с поляризациями s и p типа, существующих в пределах широкой апертуры пучка

$$I_{th}(\tilde{n}) = \frac{|E^s(\tilde{n})|^2 + |E^p(\tilde{n})|^2}{2}. \quad (13)$$

В числителе два слагаемых суммируются некогерентно, так как соответствуют двум ортогональным состояниям поляризации. Каждое слагаемое учитывает обычную отраженную волну и волну полного внутреннего отражения с соответствующей поляризацией. Обычная отраженная волна наблюдается для s и p поляризаций при низкой апертуре пучка ($\theta < \theta_{TIR} = \arcsin(n/n_{Si})$), а эффект полного внутреннего отражения и возбуждение эванесцентных волн – при более высоких углах падения ($\theta \geq \theta_{TIR}$). Для s и p поляризаций интегральная амплитуда отраженного поля задается через интеграл углового распределения амплитудного коэффициента отражения системы с объектом позади $R^{s/p}(\tilde{n}, \theta)$ по апертурному углу

$$E^{s/p}(\tilde{n}) = E_0 \frac{\int_0^{\theta_{max}} R^{s/p}(\tilde{n}, \theta) \sin(\theta) d\theta}{\int_0^{\theta_{max}} \sin(\theta) d\theta}, \quad (14)$$

где E_0 – амплитуда подающей на иммерсионную линзу волны. Множитель $\sin(\theta)$ регулирует вклад различных элементарных составляющих пучка (с их элементарной конической апертурой) в результирующее отраженное поле и растет с телесным углом $\Omega = \iint_S \sin(\theta) d\varphi d\theta$, где θ – угол от оптической оси, а φ – поворот вокруг оси.

Для большой длины когерентности лампы обратной волны, используемой в микроскопе (Рис. 10), коэффициент отражения $R^{s/p}(\tilde{n}, \theta)$ задается выражением

$$R^{s/p}(\tilde{n}, \theta) = r_{0/Si}^{s/p} + \frac{t_{0/Si} t_{Si/0} p_{Si}^2 r_{Si/obj}^{s/p}(\tilde{n}, \theta)}{1 - p_{Si}^2 r_{Si/0}^{s/p} r_{Si/obj}^{s/p}(\tilde{n}, \theta)}, \quad (15)$$

где $r_{0/Si}^{s/p}$, $r_{Si/0}^{s/p}$ и $t_{0/Si}$, $t_{Si/0}$ – зависящие от поляризации амплитудные коэффициенты отражения и пропускания Френеля (для нормального падения на границы «свободное пространство – иммерсионная линза» и «иммерсионная линза – свободное пространство»); падение сферического волнового фронта на сферическую поверхность линзы; выражение

(3)). Параметр p_{Si} описывает фазовый набег волны внутри кремниевой иммерсионной линзы толщиной $l_1 + l_2$ и задается модифицированным законом Бугера-Ламберта-Бера (выражение (4)). Параметр $r_{Si/obj}^{s/p}$ описывает амплитудный коэффициент отражения Френеля на границе «иммерсионная линза – образец» для поляризаций s и p, а также различных углов падения θ . Его удобно задать через комплексные волновые вектора:

$$r_{Si/obj}^s(\tilde{n}, \theta) = \frac{k_{z,Si}(\theta) - k_{z,obj}(\tilde{n}, \theta)}{k_{z,Si}(\theta) + k_{z,obj}(\tilde{n}, \theta)}, \quad r_{Si/obj}^p(\tilde{n}, \theta) = \frac{\tilde{n}^2 k_{z,Si}(\theta) - n_{Si}^2 k_{z,obj}(\tilde{n}, \theta)}{\tilde{n}^2 k_{z,Si}(\theta) + n_{Si}^2 k_{z,obj}(\tilde{n}, \theta)}, \quad (16)$$

$$k_{z,Si}(\theta) = \frac{2\pi\nu}{c_0} n_{Si} \cos(\theta), \quad k_{z,obj}(\tilde{n}, \theta) = \frac{2\pi\nu}{c_0} \sqrt{\tilde{n}^2 - n_{Si}^2 \sin^2(\theta)}.$$

Выражения (10)–(16) устанавливают связь между измеряемой интенсивностью поля и локальным показателем преломления объекта в каждой точке изображения \mathbf{r} . Они могут использоваться для решения обратной задачи микроскопии. Проведена верификация разработанной модели, в ходе которой полученная аналитически теоретическая передаточная функция $H_{th}(\tilde{n})$ сравнивалась с предсказанной численно по методу FEFD. Показана высокая эффективность разработанной модели, а также ее монотонность в широком диапазоне вариации оптических свойств объекта, что обеспечивает единственность решения обратной задачи. Получена оценка толщины слабо поглощающего ($\alpha \approx 0$) образца $l \geq \lambda$, при которой решение обратной задачи с применением разработанной модели остается устойчивым. Уменьшение толщины ($l < \lambda$) приводит к модуляциям теоретической передаточной функции H_{th} с растущими амплитудой и периодом $\Delta n \propto \lambda/2l$, а также сужению области пространства (n, α) , в которой функция H_{th} остается монотонной. При этом конечное поглощение α подавляет стоячие волны в образце и связанные с ними модуляции при выполнении условия $2l\alpha \geq 1$.

В аналитическом методе и моделировании FEFD учитывались как интенсивность, так и фаза волны, отраженной объектом позади оптической системы с определенным комплексным показателем преломления. Учитывая, что лабораторный микроскоп способен детектировать только интенсивность рассеянного объектом поля, рассмотрена возможность оценки комплексной диэлектрической проницаемости только по измеряемой интенсивности. Несмотря на то, что одновременная оценка двух оптических констант n, α на основе единственного значения интенсивности I_{exp} представляется затруднительной, предложены два частных подхода к решению этой задачи. Во-первых, рассмотрен случай слабо поглощающих сред ($\alpha \approx 0$), в которых конечные потери не оказывают влияния на оценку показателя преломления. Во-вторых, решена задача оценки комплексного показателя преломления \tilde{n} водосодержащих сред (включая биологические ткани), для которых параметры n и α являются связанными и определяются объемным содержанием воды C . Рассмотрим независимо применение нового метода для работы со слабо поглощающими средами и сильно поглощающими водосодержащими средами.

Рассмотрим результаты микроскопии нескольких толстых ($l \gg \lambda$) плоскопараллельных окон, изготовленных из диэлектрических материалов с известным показателем преломления n и малым поглощением ($\alpha \leq 10 \text{ см}^{-1}$): полиметилпентен (TPX), полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиметилметакрилат (PMMA) и кристаллический кварц (SiO_2). В ходе измерений полированные образцы устанавливались поверх опорного окна микроскопа, без зазоров. Результаты визуализации этих образцов показаны на Рис. 13 (а)–(з) в форме терагерцовых изображений $I(\mathbf{r})$ и распределений показателя преломления $n(\mathbf{r})$. Полученные распределения $n(\mathbf{r})$ использовались для оценки среднего показателя преломления и его дисперсии по апертуре образца. На Рис. 13 (и) заметим, что полученные оценки показателя преломления n согласуются с литературными данными с точностью до доверительных интервалов. Таким образом, разработанный метод может использоваться для изучения слабо поглощающих сред без каких-либо допущений.

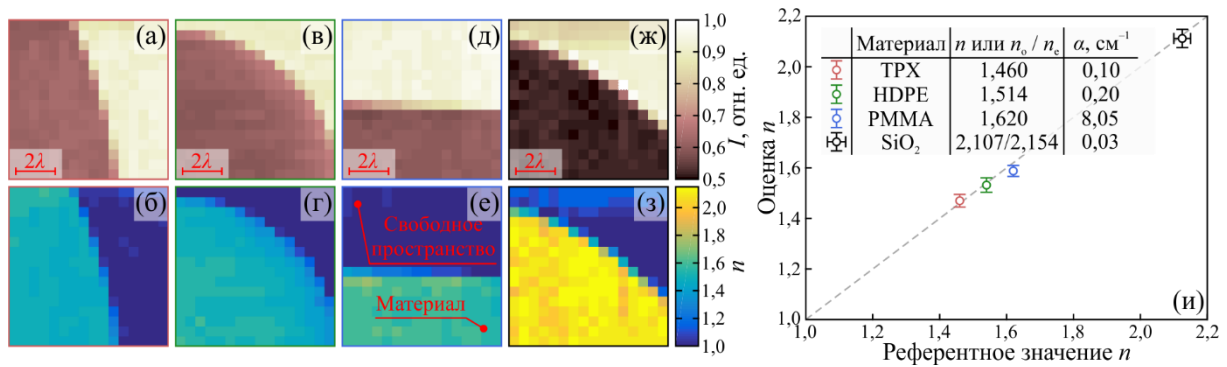


Рис. 13. Оценка показателя преломления $n(\mathbf{r})$ слабо поглощающих ($\alpha < 10 \text{ см}^{-1}$) сред с помощью микроскопа на частоте 0,6 ТГц ($\lambda = 500 \text{ мкм}$): (а), (б) – терагерцовое изображение $I(\mathbf{r})$ и распределение показателя преломления $n(\mathbf{r})$ для TRX; (в)–(з) – схожие данные для HDPE, PMMA и кристаллического кварца (SiO₂); (и) – восстановленный показатель преломления n в сравнении с априорными данными, где вертикальные доверительные интервалы – стандартное отклонение; горизонтальный учитывает оптическую анизотропию SiO₂.

Перейдем к широкому классу сильно поглощающих сред, терагерцовый диэлектрический отклик которых определяется содержанием воды. Для них показатель преломления n и коэффициент поглощения α являются связанными величинами, задаваемыми объемным содержанием воды C . Высокий дипольный момент молекулы H₂O и ее существенное содержание (единицы или десятки процентов) являются доминирующими факторами при формировании терагерцового диэлектрического отклика таких сред. Их изучение особо важно для терагерцовой биофотоники и диагностики, где тканевая вода играет роль эндогенного (естественного) маркера патологических процессов. В диссертации такие среды предложено рассматривать как двухкомпонентную систему, состоящую из воды с ее комплексным показателем преломления $\tilde{n}_{\text{H}_2\text{O}}$ и остальных менее полярных компонент (для тканей: клеточный матрикс, компоненты клеток, белки, липиды, дезоксирибонуклеиновая кислота, аминокислоты и др. биологические молекулы) с их эффективным комплексным показателем преломления \tilde{n}_{dry} , соответствующим дегидратированному образцу (высушенному или лиофилизированному). Эффективный комплексный показатель преломления такой среды \tilde{n} при различных содержаниях воды C может быть описан с помощью модели Бругеммана

$$\frac{\tilde{n}_{\text{H}_2\text{O}}^2 - \tilde{n}^2(C)}{\tilde{n}_{\text{H}_2\text{O}}^2 + 2\tilde{n}^2(C)} C + \frac{\tilde{n}_{\text{dry}}^2 - \tilde{n}^2(C)}{\tilde{n}_{\text{dry}}^2 + 2\tilde{n}^2(C)} (1 - C) = 0. \quad (17)$$

Она пренебрегает эффектами гидратацией биологических молекул, однако позволяет с высокой точностью предсказать одновременно показатель преломления n и коэффициент поглощения α при заданном объемном содержании воды C .

На Рис. 14 (а) показан фрагмент теоретической передаточной функции $H_{\text{th}}(\tilde{n})$ в диапазонах $n \in (1,6, 2,4)$ и $\alpha \in (0, 200) \text{ см}^{-1}$. Используя комплексный показатель преломления воды $\tilde{n}_{\text{H}_2\text{O}} = 2,32 - i0,69$ ($\alpha_{\text{H}_2\text{O}} = 174 \text{ см}^{-1}$), измеренный с помощью терагерцового импульсного спектрометра, и дегидратированных тканей мозга $\tilde{n}_{\text{dry}} = 1,8 - i0,05$ ($\alpha_{\text{dry}} = 12 \text{ см}^{-1}$)^{20,21}, на панели (а) показана эволюция комплексного показателя преломления \tilde{n} тканей мозга на частоте 0,6 ТГц с ростом содержания тканевой воды в диапазоне $C \in (0, 1)$. Ткань мозга рассмотрена в качестве примера, так как ниже новый метод микроскопии применяется для визуализации опухолей головного мозга. Другие типы

²⁰ Lee K. и др. Measuring water contents in animal organ tissues using terahertz spectroscopic imaging // Biomed. Opt. Express. 2018. Vol. 9, № 4. P. 1582–1589.

²¹ Yamaguchi S. и др. Origin and quantification of differences between normal and tumor tissues observed by terahertz spectroscopy // Phys. Med. Biol. 2016. Vol. 61, № 18. P. 6808–6820.

тканей имеют во многом схожий отклик, определяемый содержанием воды. В качестве примера на панели (а) также нанесены литературные данные об оптических характеристиках на частоте 0,6 ТГц различных тканей организма человека в нормальном состоянии и при наличии патологии. При адаптации модели (17) к другим типам тканей необходимо знать их характеристики в дегидратированном состоянии \tilde{n}_{dry} .

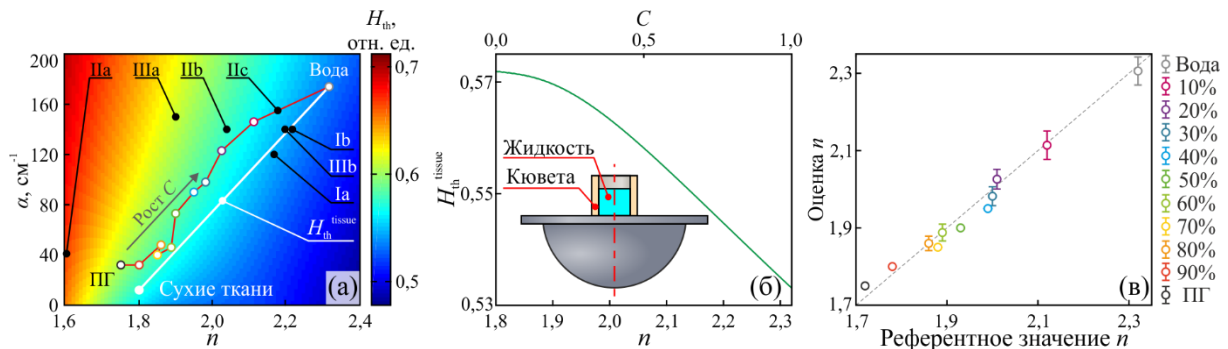


Рис. 14. Оценка показателя преломления n сильно поглощающих ($\alpha > 10 \text{ см}^{-1}$) сред с помощью микроскопа на частоте 0,6 ТГц ($\lambda \approx 500 \text{ мкм}$): (а) – теоретическая передаточная функция $H_{th}(\tilde{n})$ и ее сечение $H_{th}^{tissue}(\tilde{n})$ (белая кривая; выражение (17)), описывающее эволюцию эффективного комплексного показателя преломления тканей \tilde{n} (на примере головного мозга *ex vivo*) с ростом объемного содержания воды в диапазоне $C \in (0, 1)$; (б) – сечение теоретической передаточной функции H_{th}^{tissue} для модельной оценки характеристик тканей n , α и C ; (в) – верификация метода решения обратной задачи путем сравнения оценок показателя преломления n для ПГ и его водных растворов с данными импульсной спектроскопии. На панели (а) нанесены оптические характеристики ПГ и его водных растворов, а также литературные данные для здорового эпидермиса (Ia) и базальноклеточного рака (Ib) кожи; жировой ткани (IIa), фиброзной соединительной ткани (IIb) и опухоли (IIc) молочной железы; интактной ткани (IIIa) и глиомы (IIIb) головного мозга. На вставке панели (б) показана схема микроскопии жидких образцов в кювете.

С помощью модели (17) установлена взаимосвязь между оптическими характеристиками тканей мозга n , α и содержанием в них тканевой воды C (Рис. 14 (а), белая кривая) и рассчитано соответствующее сечение теоретической передаточной функции $H_{th}^{tissue}(\tilde{n})$ (Рис. 14 (б)). Очевидно, что сечение H_{th}^{tissue} имеет монотонный характер в рассмотренном диапазоне изменения оптических характеристик тканей и может использоваться для получения единственного решения обратной задачи – однозначной оценки распределений оптических характеристик объекта $n(\mathbf{r})$, $\alpha(\mathbf{r})$ и объемного содержания воды $C(\mathbf{r})$ по микроскопическому изображению $I_{exp}(\mathbf{r})$.

Для апробации предложенного подхода использовались тестовые объекты на основе ПГ и его водных растворов с объемной концентрацией от 10% до 90%. Терагерцовые оптические характеристики ПГ и его водных растворов были измерены выше. ПГ имеет низкие значения n , α , которые растут почти линейно с уменьшением концентрации агента в растворе $(1 - C)$. Это позволяет использовать водные растворы ПГ в качестве фантома тканей в рамках модели (17). Анализ флуктуации интенсивности терагерцовых микроскопических изображений ПГ и его растворов позволил оценить средний показатель преломления и дисперсию оценки, которые сравниваются с данными импульсной спектроскопии на Рис. 14 (в). Оценки оптических характеристик тестовых жидкостей методами терагерцовой микроскопии и импульсной спектроскопии согласуются с точностью до доверительных интервалов измерений, свидетельствуя об эффективности нового метода при работе с сильно поглощающими водосодержащими объектами.

В сочетании с импульсной спектроскопией новый метод микроскопии применен для исследования децеллюляризованных тканей на основе бычьего перикарда (коллагеновых матриц), дегидратированных в вакууме и подверженных воздействию влажной атмосферы. Адсорбция паров воды предсказуемо увеличивает эффективный терагерцовый диэлектрический отклик таких тканей. Результаты оценки их диэлектрической проницаемости с помощью двух методов согласуются: оба дают схожие оценки средней диэлектрической проницаемости. Импульсная спектроскопия выявила существенную вариабельность характеристик тканей по апертуре образца, а микроскопия позволила связать эту вариабельность с гетерогенностью тканей.

В пятой главе разработанные методы и лабораторные системы терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения применены для исследования *ex vivo* интактных тканей и глиомы головного мозга.

Для оценки возможности применения терагерцовых методов в интраоперационной диагностике опухолей мозга с помощью лабораторного импульсного спектрометра изучены *ex vivo* эффективные оптические характеристики глиом головного мозга человека, а именно: 26 образцов глиом *ex vivo*, классифицированных по степеням злокачественности на WHO Grade I–IV (WHO – the World Health Organization), где Grade I, II – доброкачественные опухоли, а Grade III, IV – злокачественные. Наряду с опухолью в образцах присутствовали перифокальные участки с интактными и отечными тканями. После резекции ткани помещались на подложку и накрывались желатиновыми пленками для предотвращения их гидратации / дегидратации в ходе терагерцовых измерений и сохранения их терагерцового отклика неизменными (по сравнению со свежееисеченными тканями). Для подтверждения диагноза использовалась гистология. Измерения тканей проводились с помощью терагерцовой импульсной системы в геометрии «на отражение». Для этого использовалась приставка на базе пары внеосевых параболических зеркал с золотым покрытием и опорного окна из кристаллического кварца, на котором помещался объект. Допуская дифракционное качество фокального пятна, можно оценить его размер как $r \approx 1,14\lambda$. На основе сигналов спектрометра для *ex vivo* тканей мозга восстановлены эффективные оптические характеристики в диапазоне 0,2–1,5 ТГц.

На Рис. 15 показаны результаты оценки показателя преломления n и коэффициента поглощения α (по амплитуде) для глиом WHO Grade I–IV, интактных и отечных тканей. Оценены флуктуации оптических характеристик по поверхности образца. Приведены средние значения n , α и дисперсия оценки (для каждого типа тканей) в виде спектрально неоднородных доверительных интервалов ($\approx 95\%$). Наблюдаются статистически значимые различия между интактными тканями и глиомами всех степеней злокачественности, а также между интактными и отечными тканями. Эффективный показатель преломления n глиом WHO Grade I–IV и отечных тканей выше интактных. Наблюдаемые различия в несколько процентов согласуются с ранними результатами исследований моделей глиом. Различия между оптическими характеристиками интактных тканей и опухоли наблюдаются даже для доброкачественных глиом (Grade I, II), менее эффективно диагностируемых существующими методами. При использовании терагерцовой спектроскопии и визуализации для интраоперационного детектирования границ опухоли отечные ткани в перифокальной области можно спутать с опухолью, что приведет к ложноположительным результатам диагностики (ошибкам второго рода). Также наблюдается значительная вариабельность оптических свойств тканей мозга, которую можно объяснить их гетерогенным характером.

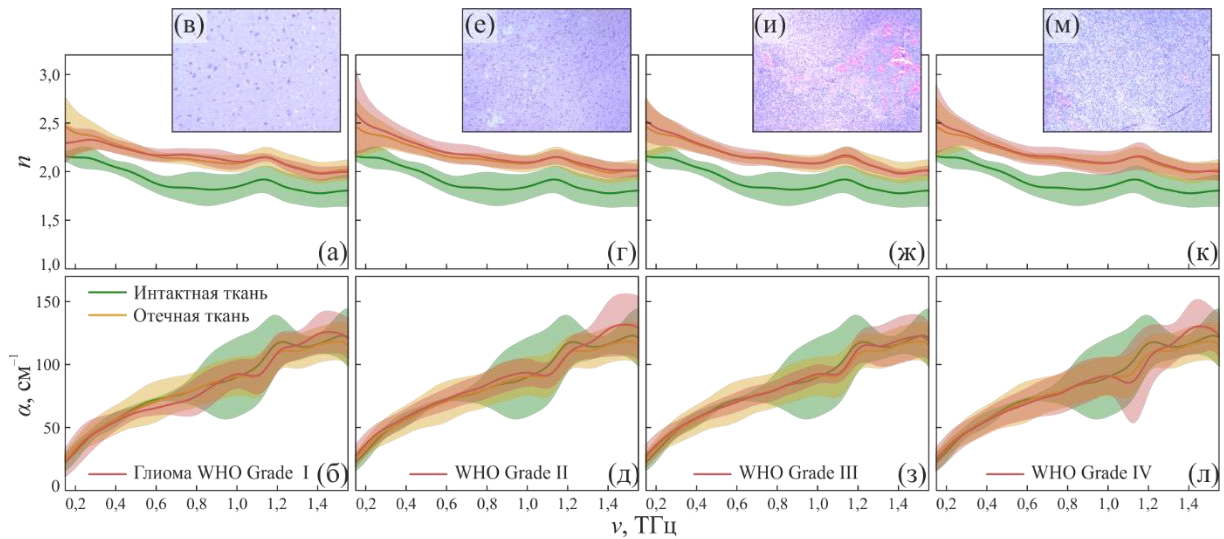


Рис. 15. Терагерцовая импульсная спектроскопия глиом человека *ex vivo*: (а)–(в) – показатель преломления n , коэффициент поглощения α (по амплитуде) и данные гистологии, соответственно, для глиомы WHO Grade I; (г)–(е), (ж)–(и) и (к)–(м) – схожие данные для глиом WHO Grade II, III и IV, соответственно. Характеристики опухолей сравниваются с данными для интактных и отечных тканей.

Разработаны физико-математические модели эффективной терагерцовой комплексной диэлектрической проницаемости тканей мозга. Они важны для анализа элементарных электро-дипольных возбуждений, лежащих в основе диэлектрического отклика тканей, и последующего моделирования взаимодействия излучения с тканями при разработке инструментов и методов диагностики. Эта проблема решена с помощью двух моделей.

- Первая – модель из двух релаксаторов Дебая (double Debye model – DD) –

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon_1}{1 + i\omega\tau_1} + \frac{\Delta\varepsilon_2}{1 + i\omega\tau_2}, \quad (18)$$

широко используется в терагерцовой биофотонике, где ε_{∞} – высокочастотная диэлектрическая проницаемость (на значительно более высоких частотах по сравнению со спектральным положением полос поглощения Дебая), τ_1 , τ_2 и $\Delta\varepsilon_1$, $\Delta\varepsilon_2$ – времена и амплитуды «медленной» и «быстрой» релаксаций. Эта модель описывает две широкие полосы поглощения на кривой ε'' , относящиеся к «медленной» (τ_1) и «быстрой» (τ_2) релаксациям воды с максимумами на частотах $\nu = (2\pi\tau_1)^{-1}$ и $(2\pi\tau_2)^{-1}$. Функция ε' спадает с ростом частоты и имеет значения $\varepsilon'(\nu \rightarrow 0) = \varepsilon_{\infty} + \Delta\varepsilon_1 + \Delta\varepsilon_2$ и $\varepsilon'(\nu \rightarrow \infty) = \varepsilon_{\infty}$ в низко- и высокочастотных пределах. Модель DD обеспечивает удобную параметризацию экспериментальных кривых с помощью 5 коэффициентов – ε_{∞} , $\Delta\varepsilon_1$, $\Delta\varepsilon_2$, τ_1 и τ_2 .

- Вторая – модель из двух передемпфированных осцилляторов Лоренца (double overdamped-oscillator model – DO) –

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon_1}{1 - \frac{\omega^2}{\omega_{01}^2} + i\frac{\omega\gamma_1}{\omega_{01}^2}} + \frac{\Delta\varepsilon_2}{1 - \frac{\omega^2}{\omega_{02}^2} + i\frac{\omega\gamma_2}{\omega_{02}^2}}. \quad (19)$$

впервые применена для описания терагерцового отклика тканей, где $\Delta\varepsilon_1$, $\Delta\varepsilon_2$ – амплитуды двух осцилляторов Лоренца, ω_{01} , ω_{02} – квазирезонансные частоты, γ_1 , γ_2 – параметры затухания. Два осциллятора с амплитудами $\Delta\varepsilon_1$ и $\Delta\varepsilon_2$ практически идентичны «медленной» и «быстрой» релаксациям Дебая в выражении (18). Диэлектрические параметры ε_{∞} и $\Delta\varepsilon_i$ в моделях DD и DO эквивалентны. Другие параметры i -го передемпфированного осциллятора можно однозначно рассчитать на основе параметров соответствующего релаксатора Дебая, решив систему уравнений:

$$\gamma_i = \omega_{0i}^2 \tau_i, \quad \gamma_i = C \omega_{0i}, \quad C \gg 1. \quad (20)$$

При выполнении неравенства $C \gg 1$ конкретное значение C не принципиально; в диссертации оно составило $C = 10^2$. В передемпфированном осцилляторе параметры $\omega_{0,i}$, γ_i теряют свой независимый физический смысл, а их комбинация $\omega_{0,i}/\gamma_i \approx \tau_i^{-1}$ определяет положение широкой полосы поглощения.

Релаксатор Дебая и передемпфированный осциллятор эквивалентны в области низких частот (вплоть до $\omega \sim (2\pi\tau_i)^{-1} < \omega_{0,i} \ll \gamma_i$), однако в области высоких ($\omega > (2\pi\tau_i)^{-1}$) модель Дебая предсказывает более высокие потери ϵ' . В отличие от передемпфированного осциллятора, ядро Дебая не удовлетворяет правилу сумм для сил осцилляторов. В свою очередь, интегрирование проводимости, заданной i -ым передемпфированным осциллятором, дает конечное число $\Delta\epsilon_i \omega_{0,i}^2 = \Delta\epsilon_i \gamma_i^2 / C^2$, где $\omega_{0,i}^2 = N_i q_i^2 / m_i \epsilon_0$, N_i — количество зарядов / диполей, участвующих в i -ом релаксационном процессе, а q_i и m_i — эффективные заряд и масса. Для корректного описания спектров ϵ' и ϵ'' в области высоких частот ($\omega > (2\pi\tau_i)^{-1}$) и оценки числа зарядов/диполей в среде N предпочтительнее использовать физически более строгую модель DO.

Модели DD и DO применены для анализа результатов *ex vivo* терагерцовой импульсной спектроскопии тканей мозга (Рис. 15). Для этого оптические характеристики тканей n и α пересчитаны в диэлектрические ϵ' и ϵ'' с помощью выражений (1) и (2). Затем параметры модели DD рассчитаны путем аппроксимации экспериментальных данных выражением (18). Для всех тканей постоянные времена «медленной» τ_1 и «быстрой» τ_2 релаксаций заданы идентичными параметрам воды из работы²². Параметры модели DO (19) рассчитаны на основе модели DD с помощью системы уравнений (20). Результирующие параметры диэлектрических моделей представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры моделей терагерцовой комплексной диэлектрической проницаемости DD и DO для интактных тканей, отечных тканей и глиом человека *ex vivo* (выражения (18)–(20)) в сравнении с литературными данными для воды.

	ϵ_∞	τ_1 , пс	$\Delta\epsilon_1$	τ_2 , пс	$\Delta\epsilon_2$
Вода	4,10		72,20		2,50
Интактная ткань	$2,29 \pm 0,29$		$49,82 \pm 2,17$		$1,80 \pm 0,33$
Отечная ткань	$3,48 \pm 0,29$		$61,37 \pm 9,39$		$1,58 \pm 0,40$
WHO Grade I	$3,29 \pm 0,38$	10,60	$50,54 \pm 11,55$	0,18	$1,93 \pm 0,50$
WHO Grade II	$3,40 \pm 0,24$		$61,37 \pm 12,27$		$1,93 \pm 0,38$
WHO Grade III	$3,32 \pm 0,11$		$56,32 \pm 7,22$		$2,03 \pm 0,33$
WHO Grade IV	$3,30 \pm 0,22$		$58,48 \pm 9,38$		$2,00 \pm 0,28$

На основе диэлектрических спектров с применением правила сумм оценено объемное содержание воды S в тканях мозга. Для интактных тканей оно составляет $71,1 \pm 6,8\%$, для отечных тканей и глиом всех степеней злокачественности – на ≈ 5 –10% выше. Для глиом WHO Grade II–IV характерно наиболее высокие показатели, а для глиобластомы (глиома WHO Grade IV) содержание воды достигает $80,6 \pm 8,6\%$. Приведены большие доверительные интервалы оценок, связанные с отмеченной выше вариабельностью терагерцовых оптических характеристик тканей. Приведенные оценки содержания тканевой воды согласуются с известными литературными данными для тканей мозга человека и модельных животных, полученными экспериментально с помощью различных методик: терагерцовой импульсной спектроскопии, магнитно резонансной томографии и пикнометрии (взвешивание в градиентном столбе жидкости). Они свидетельствуют, что именно различное содержание тканевой воды является основным источником эндогенного

²² Pickwell E. И др. Simulation of terahertz pulse propagation in biological systems // Appl. Phys. Lett. 2004. Vol. 84, № 12. P. 2190–2192.

контраста между интактными тканями и опухолью в терагерцовом диапазоне.

Результаты терагерцовой спектроскопии глиом человека основаны на общепринятом приближении об однородности тканей в масштабах длины волны. В то же время появляется все больше свидетельств гетерогенности и рассеивающих свойств тканей в терагерцовом диапазоне. Изучение подобной гетерогенности, ее влияния на регистрируемые эффективные оптические характеристики тканей и точность детектирования границ опухоли остается актуальной проблемой. Использование для ее решения образцов тканей головного мозга человека затруднительно. Поэтому в диссертации для этого использовалась модель глиомы 101.8 в мозгу крысы *ex vivo*²³ в сочетании с разработанными методами импульсной спектроскопии и микроскопии. Эта гомографтная модель глиомы близка к глиобластоме человека (глиоме WHO Grade IV) и применяется в различных областях экспериментальной нейроонкологии. Она имитирует диффузные границы и гетерогенность опухоли, характерные для глиом человека, и поэтому является подходящей для апробации новых методов.

В диссертации модель глиомы 101.8 изучена *ex vivo* с помощью терагерцовой импульсной спектроскопии, микроскопии и гистологии. Для этого применялись импульсная система zOmega MicroZ и разработанные методы решения обратной задачи. Для фокусировки пучка использовалась плоско-выпуклая линза из HDPE, обеспечивающая пространственное разрешение $r \approx 1,7\lambda$, спектральный диапазон измерений 0,2–1,1 ТГц и спектральное разрешение ≈ 50 ГГц. На Рис. 16 (а), (б) показаны эффективный показатель преломления n и коэффициент поглощения α (по амплитуде) для свежееисеченного интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8 *ex vivo*, а на (в) – данные гистологии. За счет измерения тканей сфокусированным пучком в различных латеральных положениях оценены средние значения их оптических характеристик n , α (маркеры) и дисперсия $\pm 2\sigma$ ($\approx 95\%$). Из-за дифракционно ограниченного разрешения оптической системы интактная ткань не дифференцировалась на белое и серое вещество (или другие нейроваскулярные структуры). Результаты спектроскопии модели глиомы 101.8 подтвердили статистические различия между эффективными оптическими характеристиками интактных тканей и опухолей, причем опухоль имеет более высокие n и α . В то же время наблюдаемый контраст менее выражен по сравнению с ранними исследованиями ксенотрансплантированных моделей глиом и глиом человека (Рис. 15). Заметна дисперсия зарегистрированных эффективных оптических характеристик, что также согласуется с ранними исследованиями моделей глиом и глиом человека.

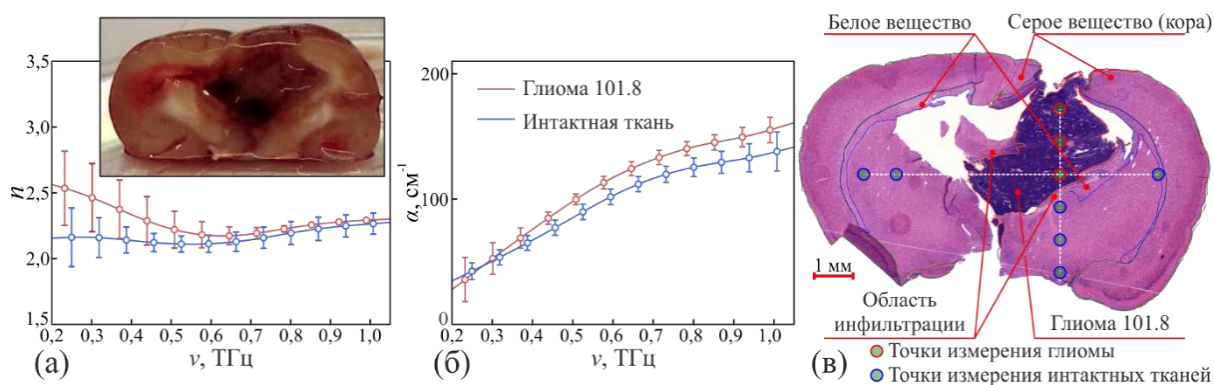


Рис. 16. Терагерцовая импульсная спектроскопия модели глиомы 101.8 в мозгу крысы *ex vivo*: (а) – показатель преломления n ; (б) – коэффициент поглощения α (по амплитуде); (в) – гистология. Вставка на (а) – фотография образца.

²³ Федосеева В.В. и др. Лекарственный патоморфоз глиобластомы 101.8 у крыс линии Wistar при лечении наноразмерной формой доксорубицина на основе полилактидных наночастиц // Современные технологии в медицине. 2018. Том. 10, № 4. Р. 105–112.

Также модель глиомы 101.8 изучена с помощью лабораторного терагерцового микроскопа и разработанных методов оценки оптических характеристик тканей. На Рис. 17 сравниваются результаты микроскопии свежеиссеченного интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8 *ex vivo* в форме фотографии, терагерцового изображения $I(\mathbf{r})$, распределений показателя преломления $n(\mathbf{r})$, коэффициента поглощения $\alpha(\mathbf{r})$ (по мощности) и содержания тканевой воды $C(\mathbf{r})$, а также гистологии. Результаты микроскопии согласуются с описанными выше данными импульсной спектроскопии (Рис. 15 и 16): в среднем по апертуре образца для опухоли характерен более высокий показатель преломления n и коэффициент поглощения α . Оценки локального содержания воды $C(\mathbf{r})$ в интактных тканях и опухоли также согласуются с данными импульсной спектроскопии и других методов.

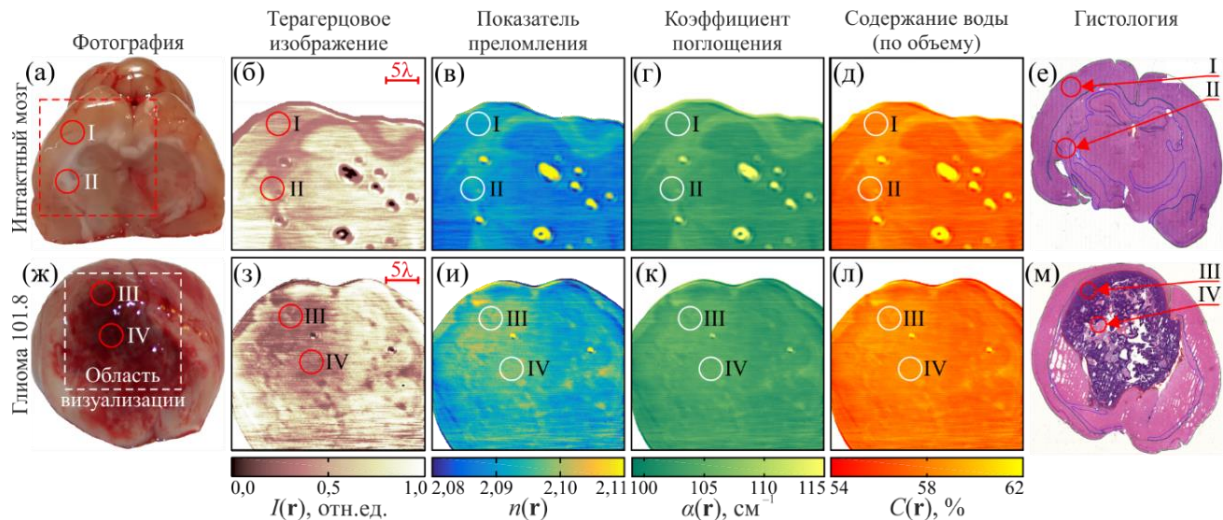


Рис. 17. Микроскопия на частоте 0,6 ТГц ($\lambda \approx 500$ мкм) свежеиссеченных интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8 *ex vivo*: (а)–(е) – фотография, терагерцовое изображение $I(\mathbf{r})$, показатель преломления $n(\mathbf{r})$, коэффициент поглощения $\alpha(\mathbf{r})$ (по мощности), содержание воды $C(\mathbf{r})$ и гистология, соответственно, для интактного мозга, где I, II – серое и белое вещество; (ж)–(м) – данные для глиомы 101.8, где III, IV – скопление опухолевых клеток и некротические ткани.

Благодаря субволновому разрешению терагерцовая микроскопия позволила впервые выявить неоднородность тканей головного мозга в масштабе длины волны и связанные с ней флуктуации оптических характеристик. На Рис. 17 (б)–(д) наблюдаются различия между белым веществом и серым веществом. Белое вещество обладает более высокими оптическими характеристиками n , α , что может быть связано с повышенным содержанием воды C (в виде раствора электролита внутри аксонов) и миелина (окружающего аксоны и богатого липидами вещества). На панелях (з)–(л) заметим, что опухоль обладает более высокими значениями n , α по сравнению с интактными тканями, что также связано с повышенным содержанием воды C . Заметная мезомасштабная неоднородность опухоли обусловлена скоплениями опухолевых клеток, наличием сосудов, областей некроза и кровоизлияний (гематом). Наряду с визуализацией свежеиссеченных (гидратированных) тканей изучены интактные ткани мозга крысы и модель глиом 101.8 в парафиновых блоках (дегидратированные ткани). После дегидратации пропадает контраст между интактными тканями и опухолью, а также между нейроваскулярными структурами. Это подтверждает, что именно тканевая вода – основной источник контраста.

Наблюдаемая на терагерцовых микроскопических изображениях гетерогенность интактных тканей и опухоли лежат в основе флуктуаций эффективных терагерцовых оптических характеристик на Рис. 15 и 16. Наличие таких неоднородностей ставит важные

задачи изучения эффектов рассеяния излучения в тканях, исследования вклада процессов поглощения и рассеяния в экстинкцию излучения, а также адаптации теории переноса излучения для терагерцовой биофотоники. Гетерогенность тканей и эффекты рассеяния могут либо усложнить детектирование границ опухоли, либо стать источником дополнительной полезной информации для дифференциации тканей. Например, такие структурные неоднородности глиомы, как участки некрозов и кровоизлияний, присущи именно глиобластоме (глиоме WHO Grade IV), которую имитирует модель глиомы 101.8. Поскольку эти гетерогенности тканей видны на терагерцовых микроскопических изображениях, они могут стать дополнительными признаками для диагностики.

Таким образом, разработанные в диссертации методы терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии позволили впервые показать перспективность терагерцовых технологий в интраоперационной диагностике глиом головного мозга человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертации решена важная научная проблема развития методов импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения для исследования биологических тканей в терагерцовом диапазоне. С помощью разработанных методов получены новые знания о взаимодействии терагерцового излучения с различными биологическими объектами. Основные результаты диссертации.

1. Разработана физико-математическая модель взаимодействия терагерцового излучения с объектом исследования в импульсной спектроскопии для различных геометрий эксперимента (пропускание и отражение) с учетом конечного размера временного окна, в котором регистрируется сигнал спектрометра. На ее основе разработан метод восстановления терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик объектов различной природы для разных геометрий эксперимента.
2. Экспериментально изучены терагерцовые оптические характеристики распространенных агентов для иммерсионного оптического просветления тканей и их водных растворов. Сравнительный анализ агентов с помощью двумерных номограмм «терагерцовый коэффициент поглощения – коэффициент бимодальной диффузии» позволил выбрать из них оптимальные для терагерцовой биофотоники.
3. Экспериментально изучены эффективные терагерцовые оптические или диэлектрические характеристики *in vivo* здоровой кожи человека, обыкновенных и диспластических невусов. Показана существенная вариабельность терагерцового отклика кожи. Показана возможность дифференциации обыкновенных и диспластических невусов кожи на основе терагерцовых спектров.
4. Разработан терагерцовый микроскоп субволнового разрешения, основанный на эффекте твердотельной иммерсии, использующий иммерсионную полусферу из высокорезистивного кремния и обеспечивающий пространственное разрешение до $0,15\lambda$. Теоретически и экспериментально показано, что разрешение микроскопа зависит от оптических характеристик объекта, оставаясь субволновым ($r/\lambda \in (0,15, 0,4)$) в широких пределах изменения его показателя преломления ($n_{\text{obj}} \in (1,0, 5,0)$) и коэффициента поглощения ($\alpha_{\text{obj}} \in (0, 400) \text{ см}^{-1}$, по мощности).
5. С помощью разработанного терагерцового микроскопа изучены биологические ткани различной природы: листовые пластины растений, клеточные сфероиды и свежееисеченные ткани организма человека. Показана возможность терагерцовой визуализации субволновых неоднородностей тканей.
6. Разработана физико-математическая модель отражения терагерцового излучения от объекта исследования позади оптической системы, использующей эффект твердотельной иммерсии. На ее основе разработан метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, связанной с оценкой

локальных оптических характеристик объекта. Рассмотрены случаи оценки показателя преломления n для слабо поглощающих ($\alpha < 10 \text{ см}^{-1}$, по мощности) сред, а также одновременно показателя преломления n , коэффициента поглощения α и объемного содержания воды C для сильно поглощающих ($\alpha > 10 \text{ см}^{-1}$) водосодержащих сред.

7. Терагерцовая импульсная спектроскопия и микроскопия применены для анализа эффективного диэлектрического отклика и изображений дегидратированных и гидратированных децеллюлярированных клеточных матриц на основе бычьего перикарда, интактных, обработанных химически или плазмой. Для матриц разного типа впервые измерены терагерцовая комплексная диэлектрическая проницаемость и данные о ее флуктуации по апертуре образца с субволновым разрешением. Оценено характерное время адсорбции паров воды матрицами $-\tau = 8-10$ мин.
8. Экспериментально изучены эффективные терагерцовые оптические характеристики глиом человека различной степени злокачественности (WHO Grade I-IV), интактных и отечных тканей *ex vivo*. Показаны статистические различия терагерцового отклика интактных тканей и глиом, а также схожесть отклика отечных тканей и опухолей.
9. Построены физико-математические модели эффективной терагерцовой комплексной диэлектрической проницаемости глиом человека WHO Grade I-IV, интактных и отечных тканей *ex vivo*. На основе анализа эффективных оптических характеристик выявлено повышенное содержание воды в отечных тканях и опухолях по сравнению с интактными.
10. Зарегистрированы эффективные оптические характеристики и микроскопические изображения интактных тканей и модели глиомы 101.8 *ex vivo*. Они подтвердили наличие контраста между интактными тканями и опухолью. Микроскопия свежееисеченных тканей выявила их мезомасштабную гетерогенность. Микроскопия парафинизированных тканей показала, что различия терагерцового отклика интактных тканей и глиом пропадает после дегидратации, подтверждая, что тканевая вода является основным эндогенным маркером опухоли.

Отметим перспективность разработанных физико-математических моделей и методов исследования терагерцовых оптических свойств объектов различной природы, включая биологические ткани, для разных областей науки и техники. Они могут применяться как в фундаментальных исследованиях эффектов взаимодействия терагерцового излучения с разнообразными физическими и биологическими средами, так и в прикладных исследованиях для поиска применений терагерцовых технологий в различных сферах жизнедеятельности человека: неразрушающем контроле материалов, контроле качества химической, фармацевтической и пищевой продукции. Наиболее актуальным приложением новых методов является медицинская диагностика социально значимых заболеваний, включая злокачественные новообразования. Это наглядно продемонстрировано в диссертации при исследовании новообразований кожи и головного мозга.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи в ведущих рецензируемых журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования WoS и Scopus:

- 1) **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V., Katyba G.M., Gavdush A.A., Cherkasova O.P., Komandin G.A., Shchedrina M.A., Khodan A.N., Ponomarev D.S., Reshetov I.V., Karasik V.E., Skorobogatiy M., Kurlov V.N., Tuchin V.V. The progress and perspectives of terahertz technology for diagnosis of neoplasms: A review // *Journal of*

- Optics*. 2020. Vol. 22, № 1. P. 013001.
- 2) Smolyanskaya O.A., Chernomyrdin N.V., Konovko A.A., **Zaytsev K.I.**, Ozheredov I.A., Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Guillet J.-P., Kozlov S.A., Kistenev Yu.V., Coutaz J.-L., Mounaix P., Vaks V.L., Son J.-H., Cheon H., Wallace V.P., Feldman Yu., Popov I., Yaroslavsky A.N., Shkurinov A.P., Tuchin V.V. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids // *Progress in Quantum Electronics*. 2018. Vol. 62. P. 1–77.
 - 3) Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F., Ratushnyak A.S., Kucheryavenko A.S., Dolganova I.N., Xu G., Skorobogatiy M., Reshetov I.V., Timashev P.S., Spektor I.E., **Zaytsev K.I.**, Tuchin V.V. Cellular effects of terahertz waves // *Journal of Biomedical Optics*. 2021. Vol. 26, № 9. P. 090902.
 - 4) Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Ratushnyak A.S., Nemova E.F., Kozlov E.N., Shidlovskii Yu.V., **Zaytsev K.I.**, Tuchin V.V. Effects of terahertz radiation on living cells: a review // *Optics and Spectroscopy*. 2020. Vol. 128, № 6. P. 855–866;
русскаяязычная версия:
Черкасова О.П., Сердюков Д.С., Ратушняк А.С., Немова Е.Ф., Козлов Е.Н., Шидловский Ю.В., **Зайцев К.И.**, Тучин В.В. Механизмы влияния терагерцового излучения на клетки (обзор) // *Оптика и спектроскопия*. 2020. Том 128, Вып. 6. Стр. 852–864.
 - 5) Chernomyrdin N.V. Musina G.R., Nikitin P.V., Dolganova I.N., Kucheryavenko A.S., Alekseeva A.I., Wang Y., Xu D., Shi Q., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Terahertz technology in intraoperative neurodiagnostics: A review // *Opto-Electronics Advances*. 2023. Vol. 6. P. 220071.
 - 6) Musina G.R., Nikitin P.V., Chernomyrdin N.V., Dolganova I.N., Gavidush A.A., Komandin G.A., Ponomarev D.S., Potapov A.A., Reshetov I.V., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Prospects of terahertz technology in diagnosis of human brain tumors – A review // *Journal of Biomedical Photonics and Engineering*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 3375.
 - 7) Smolyanskaya O.A., Lazareva E.N., Nalegaev S.S., Petrov N.V., **Zaytsev K.I.**, Timoshina P.A., Tuchina D.K., Toropova Ya.G., Korniyushin O.V., Babenko A.Yu., Guillet J.-P., Tuchin V.V. Multimodal optical diagnostics of glycated biological tissues // *Biochemistry (Moscow)*. 2019. Vol. 84. P. 124–143;
русскаяязычная версия:
Смолянская О.А., Лазарева Е.Н., Налегает С.С., Петров Н.В., **Зайцев К.И.**, Тимошина П.А., Тучина Д.К., Торопова Я.Г., Корнюшин О.В., Бабенко А.Ю., Гийе Ж.-П., Тучин В.В. Мультимодальная оптическая диагностика гликированных биологических тканей // *Успехи биологической химии*. 2019. Том. 59. Стр. 253–294.
 - 8) Katyba G.M., **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Shikunova I.A., Chernomyrdin N.V., Yurchenko S.O., Komandin G.A., Reshetov I.V., Nesvizhevsky V.V., Kurlov V.N. Sapphire shaped crystals for waveguiding, sensing and exposure applications // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2018. Vol. 64, № 4. P. 133–151.
 - 9) Katyba G.M., **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V., Ulitko V.E., Rossolenko S.N., Shikunova I.A., Kurlov V.N. Sapphire waveguides and fibers for terahertz applications // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2021. Vol. 67, № 3. P. 100523.
 - 10) **Zaytsev K.I.**, Kurlov V.N., Skorobogatiy M., Reshetov I.V., Tuchin V.V. Special section guest editorial: Advances in terahertz biomedical science and applications // *Journal of Biomedical Optics*. 2021. Vol. 26, № 4. P. 043001.
 - 11) Chernomyrdin N.V., Skorobogatiy M., Ponomarev D.S., Bukin V.V., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Terahertz solid immersion microscopy: Recent achievements and challenges // *Applied Physics Letters (APL Prospective)*. 2022. Vol. 120, № 11. P. 110501.
 - 12) Martins I.S., Silva H.F., Lazareva E.N., Chernomyrdin N.V., **Zaytsev K.I.**, Oliveira L.M., Tuchin V.V. Measurement of tissue optical properties in a wide spectral range: a review //

- Biomedical Optics Express*. 2023. Vol. 14, № 1, P.249–298.
- 13) **Zaytsev K.I.**, Gavdush A.A., Karasik V.E., Alekhovich V.I., Nosov P.A., Lazarev V.A., Reshetov I.V., Yurchenko S.O. Accuracy of sample material parameters reconstruction using terahertz pulsed spectroscopy // *Journal of Applied Physics*. 2014. Vol. 115, № 19. P. 193105.
 - 14) **Zaytsev K.I.**, Gavdush A.A., Lebedev S.P., Karasik V.E., Yurchenko S.O. A method of studying spectral optical characteristics of a homogeneous medium by means of terahertz time-domain spectroscopy // *Optics and Spectroscopy*. 2015. Vol. 118, № 4. P. 552–562;
русскоязычная версия:
Зайцев К.И., Гавдуш А.А., Лебедев С.П., Карасик В.Е., Юрченко С.О. Метод исследования спектральных оптических характеристик однородной среды с помощью терагерцовой импульсной спектроскопии // *Оптика и спектроскопия*. 2015. Том. 118, Вып. 4. Стр. 582–593.
 - 15) Yurchenko S.O., **Zaytsev K.I.** Spectroscopy of Nafion in terahertz frequency range // *Journal of Applied Physics*. 2014. Vol. 116, № 11. P. 113508.
 - 16) Yakovlev E.V., **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Yurchenko S.O. Non-destructive evaluation of polymer composite materials at the manufacturing stage using terahertz pulsed spectroscopy // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2015. Vol. 5, № 5. P. 810–816.
 - 17) Ulitko V.E., Zotov A.K., Gavdush A.A., Katyba G.M., Komandin G.A., Spektor I.E., Shmytko I.M., Emelchenko G.A., Dolganova I.N., Skorobogatiy M., Kurlov V.N., Masalov V.M., **Zaytsev K.I.** Nanoporous SiO₂ based on annealed artificial opals as a favorable material platform of terahertz optics // *Optical Materials Express*. 2020. Vol. 10, № 9. P. 2100–2113.
 - 18) Ulitko V.E., Katyba G.M., Zhelnov V.A., Shmytko I.M., Emelchenko G.A., Spector I.E., Masalov V.M., Kurlov V.N., **Zaytsev K.I.**, Skorobogatiy M. Opal-based terahertz optical elements fabricated by self-assembly of porous SiO₂ nanoparticles // *Optics Express*. 2021. Vol. 29, № 9. P. 13764–13777.
 - 19) Giuliano B.M., Gavdush A.A., Müller B., **Zaytsev K.I.**, Grassi T., Ivlev A.V., Palumbo M.E., Baratta G.A., Scirè C., Komandin G.A., Yurchenko S.O., Caselli P. Broadband spectroscopy of astrophysical ice analogues. I. Direct measurement of the complex refractive index of CO ice using terahertz time-domain spectroscopy // *Astronomy and Astrophysics*. 2019. Vol. 629. P. A112.
 - 20) Gavdush A.A., Kruczkiewicz F., Giuliano B.M., Müller B., Komandin G.A., Grassi T., Theulé P., **Zaytsev K.I.**, Ivlev A.V., Caselli P. Broadband spectroscopy of astrophysical ice analogues II. Optical constants of CO and CO₂ ices in the terahertz and infrared ranges // *Astronomy and Astrophysics*. 2022. Vol. 667. P. A49.
 - 21) Komandin G.A., **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Nozdrin V.S., Chuchupal S.V., Anzin V.B., Spektor I.E. Quantification of solid-phase chemical reactions using the temperature-dependent terahertz pulsed spectroscopy, sum rule, and Arrhenius theory: Thermal decomposition of α -lactose monohydrate // *Optics Express*. 2022. Vol. 30, № 6. P. 9208–9221.
 - 22) Komandin G.A., Porodinkov O.E., Nozdrin V.S., Musina G.R., Chernomyrdin N.V., **Zaytsev K.I.**, Spektor I.E. Temperature Evolution of the Dielectric Response of α -Lactose Monohydrate in the THz Frequency Range // *Optics and Spectroscopy*. 2020. Vol. 128, № 6. P. 752–758;
русскоязычная версия:
Командин Г.А., Породинков О.Е., Ноздрин В.С., Мусина Г.Р., Черномырдин Н.В., **Зайцев К.И.**, Спектор И.Е. Температурная эволюция диэлектрического отклика α -лактозы моногидрата в терагерцовом диапазоне частот // *Оптика и спектроскопия*. 2020. Том 128, вып. 6. Стр. 746–752.
 - 23) **Zaytsev K.I.**, Karasik V.E., Fokina I.N., Alekhovich V.I. Invariant embedding technique

- for medium permittivity profile reconstruction using terahertz time-domain spectroscopy // *Optical Engineering*. 2013. Vol. 52, № 6. P. 068203.
- 24) Musina G.R., Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V., Gavidush A.A., Ulitko V.E., Cherkasova O.P., Tuchina D.K., Nikitin P.V., Alekseeva A.I., Bal N.V., Komandin G.A., Kurlov V.N., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics // *Journal of Biophotonics*. 2020. Vol. 13, № 12. P. e202000297.
- 25) Musina G.R., Gavidush A.A., Chernomyrdin N.V., Dolganova I.N., Ulitko V.E., Cherkasova O.P., Kurlov V.N., Komandin G.A., Zhivotovskii I.V., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Optical properties of hyperosmotic agents for immersion clearing of tissues in terahertz spectroscopy // *Optics and Spectroscopy*. 2020. Vol. 128, № 7. P. 1026–1035;
русскаяязычная версия:
Мусина Г.Р., Гавдуш А.А., Черномырдин Н.В., Долганова И.Н., Улитко В.Э., Черкасова О.П., Курлов В.Н., Командин Г.А., Животовский И.В., Тучин В.В., **Зайцев К.И.** Оптические свойства гиперосмотических агентов для иммерсионного просветления тканей в терагерцовом диапазоне // *Оптика и спектроскопия*. 2020. Том 128, вып. 7. Стр. 1020–1029.
- 26) Musina G.R., Chernomyrdin N.V., Gafarova E.R., Gavidush A.A., Shpichka A.J., Komandin G.A., Anzin V.B., Grebenik E.A., Kravchik M.V., Istranova E.V., Dolganova I.N., **Zaytsev K.I.**, Timashev P.S. Moisture adsorption by decellularized bovine pericardium collagen matrices studied by terahertz pulsed spectroscopy and solid immersion microscopy // *Biomedical Optics Express*. 2021. Vol. 12, № 9. P. 5368–5386.
- 27) **Zaytsev K.I.**, Gavidush A.A., Chernomyrdin N.V., Yurchenko S.O. Highly accurate in vivo terahertz spectroscopy of healthy skin: variation of refractive index and absorption coefficient along the human body // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2015. Vol. 5, № 5. P. 817–827.
- 28) **Zaytsev K.I.**, Kudrin K.G., Karasik V.E., Reshetov I.V., Yurchenko S.O. In vivo terahertz spectroscopy of pigmentary skin nevi: Pilot study of non-invasive early diagnosis of dysplasia // *Applied Physics Letters*. 2015. Vol. 106, № 5. P. 053702.
- 29) **Zaytsev K.I.**, Chernomyrdin N.V., Kudrin K.G., Reshetov I.V., Yurchenko S.O. Terahertz spectroscopy of pigmentary skin nevi in vivo // *Optics and Spectroscopy*. 2015. Vol. 119, № 3. P. 404–410;
русскаяязычная версия:
Зайцев К.И., Черномырдин Н.В., Кудрин К.Г., Решетов И.В., Юрченко С.О. Терагерцовая спектроскопия пигментных невусов кожи in vivo // *Оптика и спектроскопия*. 2015. Том 119, Вып. 3. Стр. 430–437.
- 30) Reshetov I.V., **Zaytsev K.**, Kudrin K., Karasik V., Yurchenko S., Shcherbina V. Terahertz spectroscopy: Pilot study of non-invasive early diagnosis of dysplasia and melanoma // *European Journal of Cancer*. 2015. Vol. 51. P. S167.
- 31) Chernomyrdin N.V., Frolov M.E., Lebedev S.P., Reshetov I.V., Spektor I.E., Tolstoguzov V.L., Karasik V.E., Khorokhorov A.M., Koshelev K.I., Schadko A.O., Yurchenko S.O., **Zaytsev K.I.** Wide-aperture aspherical lens for high-resolution terahertz imaging // *Review of Scientific Instruments*. 2017. Vol. 88, № 1. P. 014703.
- 32) Chernomyrdin N.V., Shchadko A.O., Lebedev S.P., Spektor I.E., Tolstoguzov V.L., Kucheryavenko A.S., Malakhov K.M., Komandin G.A., Gorelik V.S., **Zaytsev K.I.** Wide-aperture aspheric optics for formation of subwavelength caustics of a terahertz electromagnetic-radiation beam // *Optics and Spectroscopy*. 2018. Vol. 124, № 3. P. 428–436;
русскаяязычная версия:
Черномырдин Н.В., Щадько А.О., Лебедев С.П., Спектор И.Е., Толстогузов В.Л., Кучерявенко А.С., Малахов К.М., Командин Г.А., Горелик В.С., **Зайцев К.И.** Широкоапертурная асферическая оптика для формирования субволновой каустики

- пучка терагерцового электромагнитного излучения // *Оптика и спектроскопия*. 2018. Том 124, Вып. 3. Стр. 420–428.
- 33) Chernomyrdin N.V., Kucheryavenko A.S., Kolontaeva G.S., Katyba G.M., Dolganova I.N., Karalkin P.A., Ponomarev D.S., Kurlov V.N., Reshetov I.V., Skorobogatiy M., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Reflection-mode continuous-wave 0.15 λ -resolution terahertz solid immersion microscopy of soft biological tissues // *Applied Physics Letters*. 2018. Vol. 113, № 11. P. 111102.
 - 34) Chernomyrdin N.V., Kucheryavenko A.S., Rimskaya E.N., Dolganova I.N., Zhelnov V.A., Karalkin P.A., Gryadunova A.A., Reshetov I.V., Lavrukhin D.V., Ponomarev D.S., Karasik V.E., **Zaytsev K.I.** Terahertz microscope based on solid immersion effect for imaging of biological tissues // *Optics and Spectroscopy*. 2019. Vol. 126, № 5. P. 560–567; русскоязычная версия:
Черномырдин Н.В., Кучерявенко А.С., Римская Е.Н., Долганова И.Н., Желнов В.А., Каралкин П.А., Грядунова А.А., Решетов И.В., Лаврухин Д.В., Пономарев Д.С., Карасик В.Е., **Зайцев К.И.** Терагерцовый микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии для визуализации биологических тканей // *Оптика и спектроскопия*. 2019. Том 126, вып. 5. Стр. 642–649.
 - 35) Chernomyrdin N.V., Schadko A.O., Lebedev S.P., Tolstoguzov V.L., Kurlov V.N., Reshetov I.V., Spektor I.E., Skorobogatiy M., Yurchenko S.O., **Zaytsev K.I.** Solid immersion terahertz imaging with sub-wavelength resolution // *Applied Physics Letters*. 2017. Vol. 110, № 22. P. 221109.
 - 36) Chernomyrdin N.V., Zhelnov V.A., Kucheryavenko A.S., Dolganova I.N., Katyba G.M., Karasik V.E., Reshetov I.V., **Zaytsev K.I.** Numerical analysis and experimental study of terahertz solid immersion microscopy // *Optical Engineering*. 2019. Vol. 59, № 6. P. 061605.
 - 37) Zhelnov V.A., **Zaytsev K.I.**, Kucheryavenko A.S., Katyba G.M., Dolganova I.N., Ponomarev D.S., Kurlov V.N., Skorobogatiy M., Chernomyrdin N.V. Object-dependent spatial resolution of the reflection-mode terahertz solid immersion microscopy // *Optics Express*. 2021. Vol. 29, № 3. P. 3553–3566.
 - 38) Chernomyrdin N.V., Skorobogatiy M., Gavidush A.A., Musina G.R., Katyba G.M., Komandin G.A., Khorokhorov A.M., Spektor I.E., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Quantitative super-resolution solid immersion microscopy via refractive index profile reconstruction // *Optica*. 2021. Vol. 8, № 11. P. 1471–1480.
 - 39) Chapdelaine Q., Nallappan K., Cao Y., Guerboukha H., Chernomyrdin N., **Zaytsev K.**, Skorobogatiy M. Fabrication and characterization of a composite TiO₂-polypropylene high-refractive-index solid immersion lens for super-resolution THz imaging // *Optical Materials Express*. 2022. Vol. 12, № 8. P. 3015–3031.
 - 40) Gavidush A.A., Chernomyrdin N.V., Lavrukhin D.V., Cao Y., Komandin G.A., Spektor I.E., Perov A.N., Dolganova I.N., Katyba G.M., Kurlov V.N., Ponomarev D.S., Skorobogatiy M., Reshetov I.V., **Zaytsev K.I.** Proof of concept for continuously-tunable terahertz bandpass filter based on a gradient metal-hole array // *Optics Express*. 2020. Vol. 28, № 18. P. 26228–26238.
 - 41) Chernomyrdin N.V., Lavrukhin D.V., Ulitko V.E., Galiev R.R., Gavidush A.A., Anzin V.B., Perov A.N., Katyba G.M., Tuchin V.V., Skorobogatiy M., Reshetov I.V., Ponomarev D.S., **Zaytsev K.I.** Continuously-tunable middle-IR bandpass filters based on gradient metal-hole arrays for multispectral sensing and thermography // *Journal of Applied Physics*. 2022. Vol. 131, № 12. P. 123103.
 - 42) Dolganova I.N., **Zaytsev K.I.**, Metelkina A.A., Karasik V.E., Yurchenko S.O. A hybrid continuous-wave terahertz imaging system // *Review of Scientific Instruments*. 2015. Vol. 86, № 11. P. 113704.
 - 43) Dolganova I.N., **Zaytsev K.I.**, Metelkina A.A., Yakovlev E.V., Karasik V.E., Yurchenko S.O. Combined terahertz imaging system for enhanced imaging quality // *Optical*

- and Quantum Electronics*. 2016. Vol. 48, № 6. P. 325.
- 44) Dolganova I.N., **Zaytsev K.I.**, Yurchenko S.O., Karasik V.E., Tuchin V.V. The role of scattering in quasi-ordered structures for terahertz imaging: Local order can increase an image quality // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2018. Vol. 8, № 4. P. 403–409.
 - 45) Gvdush A.A., Chernomyrdin N.V., Malakhov K.M., Beshplav S.–I.T., Dolganova I.N., Kosyrkova A.V., Nikitin P.V., Musina G.R., Katyba G.M., Reshetov I.V., Cherkasova O.P., Komandin G.A., Karasik V.E., Potapov A.A., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Terahertz spectroscopy of gelatin-embedded human brain gliomas of different grades: a road toward intraoperative THz diagnosis // *Journal of Biomedical Optics*. 2019. Vol. 24, № 2. P. 027001.
 - 46) Gvdush A.A., Chernomyrdin N.V., Komandin G.A., Dolganova I.N., Nikitin P.V., Musina G.R., Katyba G.M., Kucheryavenko A.S., Reshetov I.V., Potapov A.A., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Terahertz dielectric spectroscopy of human brain gliomas and intact tissues ex vivo: double-Debye and double-overdamped-oscillator models of dielectric response // *Biomedical Optics Express*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 69–83.
 - 47) Dolganova I.N., Aleksandrova P.V., Nikitin P.V., Alekseeva A.I., Chernomyrdin N.V., Musina G.R., Beshplav S.T., Reshetov I.V., Potapov A.A., Kurlov V.N., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Capability of physically reasonable OCT-based differentiation between intact brain tissues, human brain gliomas of different WHO grades, and glioma model 101.8 from rats // *Biomedical Optics Express*. 2020. Vol. 11, № 11. P. 6780–6798.
 - 48) Kucheryavenko A.S., Chernomyrdin N.V., Gvdush A.A., Alekseeva A.I., Nikitin P.V., Dolganova I.N., Karalkin P.A., Khalansky A.S., Spektor I.E., Skorobogatiy M., Tuchin V.V., **Zaytsev K.I.** Terahertz dielectric spectroscopy and solid immersion microscopy of ex vivo glioma model 101.8: brain tissue heterogeneity // *Biomedical Optics Express*. 2021. Vol. 12, № 8. P. 5272–5289.
 - 49) **Zaytsev K.I.**, Katyba G.M., Kurlov V.N., Shikunova I.A., Karasik V.E., Yurchenko S.O. Terahertz photonic crystal waveguides based on sapphire shaped crystals // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2016. Vol. 6, № 4. P. 576–582.
 - 50) Katyba G.M., **Zaytsev K.I.**, Chernomyrdin N.V., Shikunova I.A., Komandin G.A., Anzin V.B., Lebedev S.P., Spektor I.E., Karasik V.E., Yurchenko S.O., Reshetov I.V., Kurlov V.N., Skorobogatiy M. Sapphire photonic crystal waveguides for terahertz sensing in aggressive environments // *Advanced Optical Materials*. 2018. Vol. 6, № 22. P. 1800573.
 - 51) Katyba G.M., Chizhov P.A., Kurlov V.N., Dolganova I.N., Garnov S.V., **Zaytsev K.I.**, Bukin V.V. THz generation by two-color laser air plasma coupled to antiresonance hollow-core sapphire waveguides: THz-wave delivery and angular distribution management // *Optics Express*. 2022. Vol. 30, № 3. P. 4215–4230.
 - 52) Katyba G.M., Melikyants D.G., Chernomyrdin N.V., Kurlov V.N., **Zaytsev K.I.** Terahertz transmission-mode scanning-probe near-field optical microscopy based on a flexible step-index sapphire fiber // *Optical Engineering*. 2021. Vol. 60, № 8. P. 082010.
 - 53) Minin I.V., Minin O.V., Katyba G.M., Chernomyrdin N.V., Kurlov V.N., **Zaytsev K.I.**, Yue L., Wang Z., Christodoulides D.N. Experimental observation of a photonic hook // *Applied Physics Letters* 2019. Vol. 114, № 3. P. 031105.
 - 54) **Zaytsev K.I.**, Katyba G.M., Chernomyrdin N.V., Dolganova I.N., Kucheryavenko A.S., Rossolenko A.N., Tuchin V.V., Kurlov V.N., Skorobogatiy M. Overcoming the Abbe diffraction limit using a bundle of metal-coated high-refractive-index sapphire optical fibers // *Advanced Optical Materials*. 2020. Vol. 8, № 18. P. 2000307.
 - 55) Katyba G.M., Skorobogatiy M., Melikyants D.G., Chernomyrdin N.V., Perov A.N., Yakovlev E.V., Dolganova I.N., Spektor I.E., Tuchin V.V., Kurlov V.N., **Zaytsev K.I.** Superresolution imaging using a tapered bundle of high-refractive-index optical fibers // *Physical Review Applied*. 2022. Vol. 18, № 3. P. 034069.
 - 56) Katyba G.M., Dolganova I.N., **Zaytsev K.I.**, Kurlov V.N. Sapphire single-crystal

- waveguides and fibers for THz frequency range // *Journal of Surface Investigation: X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques*. 2020. Vol. 14, № 3. P. 437–439.
- 57) Bakulina A.A., Musina G.R., Gavdush A.A., Efremov Yu.M., Komandin G.A., Vosough M., Shpichka A.I., **Zaytsev K.I.**, Timashev P.S. PEG-Fibrin conjugates: PEG impact on polymerization dynamics // *Soft Mater*. 2023. Vol. 19. P. 2430–2437.
- 58) Kucheryavenko A.S., Zhelnov V.A., Melikyants D.G., Chernomyrdin N.V., Lebedev S.P., Bukin V.V., Garnov S.V., Kurlov V.N., **Zaytsev K.I.**, Katyba G.M. Super-resolution THz endoscope based on a hollow-core sapphire waveguide and a solid immersion lens // *Optics Express*. 2023. Vol. 31, № 8. P. 13366–13373.
- 59) Ulitko V.E., Musina G.R., Masalov V.M., Gavdush A.A., Emelchenko G.A., Bukin V.V., Kurlov V.N., Skorobogatiy M., Katyba G.M., **Zaytsev K.I.** Moisture adsorption by porous terahertz optical materials: A case study of artificial SiO₂ opals // *Optical Materials Express*. 2023. Vol. 13, Issue 4, pp. 1163-1176.

Главы в монографиях:

- 1) **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Karasik V.E., Kurlov V.N., Reshetov I.V., Tuchin V.V., Beshplav S.–I.T., Potapov A.A., Terahertz spectroscopy and imaging of brain tumors // Multimodal optical diagnostics of cancer. 1st Ed. / Ed. Tuchin V.V., Popp J., Zakharov V.P. Springer, Cham, 2020. P. 551–574.
- 2) Lazareva E.N., Oliveira L., Yanina I.Yu., Chernomyrdin N.V., Musina G.R., Tuchina D.K., Bashkatov A.N., **Zaytsev K.I.**, Tuchin V.V. Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range // *Handbook of Tissue Optical Clearing. New Prospects in Optical Imaging*. 1st Ed. / Ed. Tuchin V.V., Zhu D. Genina E.A. CRC Press, 2022. P. 141–166.
- 3) Smolyanskaya O.A., **Zaytsev K.I.**, Dolganova I.N., Musina G.R., Tuchina D.K., Nazarov M., Shkurinov A.P., Tuchin V.V. Tissue optical clearing in the terahertz range // *Handbook of Tissue Optical Clearing. New Prospects in Optical Imaging*. 1st Ed. / Ed. Tuchin V.V., Zhu D. Genina E.A. CRC Press, 2022. P. 445–458.

Свидетельства РИД:

- 1) Катыва Г.М., Шикунова И.А., Долганова И.Н., Курлов В.Н., **Зайцев К.И.** Сапфировая ячейка для внутриволноводной терагерцовой спектроскопии. Патент РФ на полезную модель № 186068 получен 29.12.2018.
- 2) Катыва Г.М., Шикунова И.А., Долганова И.Н., Курлов В.Н., **Зайцев К.И.** Способ внутриволноводной терагерцовой интерферометрии и сапфировая ячейка для его реализации. Патент РФ на изобретение № 2690319 получен 31.05.2019.
- 3) Улитко В.Э., Масалов В.М., Шикунова И.А., Гавдуш А.А., **Зайцев К.И.**, Курлов В.Н. Способ получения плоско-выпуклых оптических элементов терагерцового диапазона из опала на основе кремнезема. Патент РФ на изобретение № 2756386 получен 29.09.2021.
- 4) Улитко В.Э., Масалов В.М., Зотов А.К., Шикунова И.А., Командин Г.А., **Зайцев К.И.**, Курлов В.Н. Линза для терагерцового излучения и способ ее изготовления. Патент РФ на изобретение № 2763383 получен 28.12.2021.
- 5) Кучерявенко А.С., Катыва Г.М., Шикунова И.А., **Зайцев К.И.**, Курлов В.Н. Волновод с субволновой фокусировкой для терагерцовой эндоскопии. Положительное решение по заявке на Патент РФ на изобретение № 2021107836 получено 29.11.2021.
- 6) Кучерявенко А.С., Долганова И.Н., Катыва Г.М., Шикунова И.А., Курлов В.Н., **Зайцев К.И.**, Черномырдин Н.В. Волновод с субволновой фокусировкой для терагерцовой эндоскопии. Патент РФ на изобретение № 2790924 получен 28.02.2023.

Подписано в печать: 16.06.2023
Заказ №19442. Тираж 90 экз.
Бумага офсетная. Формат 60х90/16.
Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш., 36
(977) 518-13-77 (499) 788-78-56
www.avtoreferat.ru riso@mail.ru

