

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета от 26.10.2023 № 88/23
О присуждении Зайцеву Кириллу Игоревичу, гражданину РФ,
ученой степени доктора физико-математических наук.

Диссертация «Импульсная спектроскопия и микроскопия биологических тканей в терагерцовом диапазоне» по специальности 1.3.6. – Оптика принята к защите 15 июня 2023 года (протокол заседания 79/23) диссертационным советом 24.2.392.06, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России № 362/нк от 19.03.2020.

Соискатель Зайцев Кирилл Игоревич, 29.05.1989 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата технических наук «Метод исследования диэлектрических характеристик сильно поглощающих сред и биологических тканей в терагерцовой импульсной спектроскопии» защитил в 2017 году в диссертационном совете Д 212.141.19, созданном на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)» по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1.

Соискатель работает в должности ведущего научного сотрудника, исполняющего обязанности заведующего Лабораторией широкополосной диэлектрической спектроскопии Отдела субмиллиметровой спектроскопии ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН».

Диссертация выполнена в ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН».

Научный консультант – **Тучин Валерий Викторович**, доктор физ.-мат. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Официальные оппоненты: **Соколовский Григорий Семенович**, доктор физ.-мат. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник ФГБУН «Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН»; **Китаева Галия Хасановна**, доктор физ.-мат. наук, доцент, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Попов Вячеслав Валентинович, доктор физ.-мат. наук, профессор, главный научный сотрудник Саратовского филиала ФГБУН Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»** – в своем положительном отзыве, подписанном Горшуновым Борисом Петровичем, доктором физ.-мат. наук, главным научным сотрудником – заведующим лабораторией, и Арсениным Алексеем Владимировичем, кандидатом физ.-мат. наук, заместителем директора, ведущим научным сотрудником – заведующим лабораторией, утвержденном Баганом Виталием Анатольевичем, кандидатом физ.-мат. наук, проректором по научной работе, указала, что диссертация Зайцева Кирилла Игоревича удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским

диссертациям, а её автор, Зайцев Кирилл Игоревич заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

Соискатель имеет 59 научных работ по теме диссертации, опубликованных в изданиях, включённых в перечень рекомендованных ВАК, и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus, 3 главы в монографиях, 6 свидетельств РИД. Значительная часть научных работ по диссертации опубликована в профильных высокорейтинговых журналах Q1–Q2; среди них: *Opto-Electronic Advances* (Импакт-фактор (ИФ): 14.1), *Progress in Quantum Electronics* (ИФ: 11,7), *Optica* (ИФ: 10,4), *Advanced Optical Materials* (ИФ: 9,0), *Physical Review Applied* (ИФ: 4,6), *Applied Physics Letters* (ИФ: 4,0), *Optics Express* (ИФ: 3,8), *Journal of Biomedical Optics* (ИФ: 3,5), *Biomedical Optics Express* (ИФ: 3,4), *Journal of Applied Physics* (ИФ: 3,2), *Optical Materials Express* (ИФ: 2,8), *Journal of Biophotonics* (ИФ: 2,8). Работы по диссертации хорошо цитируются. Согласно базе данных Google Scholar, 8 научных работ соискателя уже набрали более 100 цитирований каждая, а его h-индекс превысил 30.

Наиболее значимые публикации автора, сгруппированные по темам:

1. **Zaytsev K.I.** et al. Accuracy of sample material parameters reconstruction using terahertz pulsed spectroscopy // *Journal of Applied Physics*. 2014. Vol. 115, № 19. P. 193105 (9 стр.).
2. Yakovlev E.V., **Zaytsev K.I.** et al., 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 (7 стр.).
3. Giuliano B.M., Gavdush A.A., Müller B., **Zaytsev K.I.** et al., 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 (12 стр.).

Автором разработан метод решения обратной задачи терагерцовой импульсной спектроскопии, позволяющий оценивать оптические характеристики объекта исследования по измеряемым сигналам для различных геометрий эксперимента. Он учитывает специфику регистрируемых терагерцовым импульсным спектрометром сигналов (возможность регистрации временного профиля амплитуды терагерцовой волны в конечном временном интервале), эффекты деления амплитуды и фазовых набегов волны на границах раздела, фазовых набегов и поглощения в объеме вещества, а также конечное число резонансов в слоистых средах. Разработанный метод может применяться в разных областях науки и техники. Особое внимание в диссертации уделено его биомедицинским приложениям.

4. 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 (4 стр.).
5. 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 0.15λ -resolution terahertz solid immersion microscopy of soft biological tissues // *Applied Physics Letters*. 2018. Vol. 113, № 11. P. 111102 (4 стр.).
6. Zhelnov V.A., **Zaytsev K.I.** et al., Object-dependent spatial resolution of the reflection-mode terahertz solid immersion microscopy // *Optics Express*. 2021. Vol. 29, № 3. P. 3553–3566 (14 стр.).

Автором разработан новый метод терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующий эффект твердотельной иммерсии, обеспечивающий высокую энергетическую эффективность, преодолевающий дифракционный предел Аббе и адаптированный для визуализации мягких биологических тканей. Теоретически и экспериментально показано, что пространственное разрешение нового метода терагерцовой микроскопии

зависит от оптических свойств объекта, но остается субволновым ($0,15\lambda-0,40\lambda$, где λ – длина волны) в широком диапазоне его показателей преломления (1,0–5,0) и коэффициентов поглощения ($0-400\text{ см}^{-1}$, по мощности).

7. Chernomyrdin N.V., Skorobogatiy M., Gavdush 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 (10 стр.).

Автором разработан метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии, связанной с оценкой локальных оптических характеристик объекта исследования по наблюдаемым изображениям. Он основан на модели отражения широкоапертурного пучка от объекта позади оптической системы, которая учитывает широкую апертуру и поляризацию пучка, возбуждение эванесцентных волн и стоячие волны в иммерсионной полусфере. Показана применимость нового метода для оценки локальных оптических свойств и содержания воды в биологических тканях.

8. 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 (18 стр.).

9. Kucheryavenko A.S., Chernomyrdin N.V., Gavdush 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 (17 стр.).

Метод терагерцовой микроскопии применен автором для визуализации биологических тканей, включая листовые пластины растений, клеточные сфероиды, ткани молочной железы и языка человека, интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8. Выявлены мезомасштабные и субволновые флуктуации терагерцовых оптических свойств тканей. Сформулирована проблема изучения эффектов рассеяния терагерцового излучения в тканях.

10. Musina G.R., Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V., Gavdush 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 (12 стр.).

Автор изучил терагерцовые оптические характеристики водных растворов агентов, применяемых в иммерсионном оптическом просветлении тканей: глицерина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля, диметилсульфоксида, сахарозы, фруктозы, глюкозы, декстрана. Он сравнил агенты с помощью двумерной номограммы, отражающей терагерцовый коэффициент поглощения и коэффициент бимодальной диффузии. Показано, что глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль обладают наименьшим поглощением терагерцового излучения и высоким коэффициентом диффузии.

11. **Zaytsev K.I.** et al. 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 (11 стр.).

Автор зарегистрировал эффективные терагерцовые оптические характеристики здоровой кожи человека *in vivo* и выявил их флуктуации в различных областях тела человека.

12. **Zaytsev K.I.** et al. 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 (5 стр.).

Автор изучил эффективные терагерцовые диэлектрические характеристики здоровой кожи человека, обыкновенных и диспластических невусов *in vivo*. Он выявил различия терагерцового отклика здоровой кожи, обыкновенных и диспластических невусов и предложил подход к дифференциации обыкновенных и диспластических невусов с помощью диаграмм Коула-Коула.

13. 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 (19 стр.).

Автор изучил терагерцовые диэлектрические характеристики и микроскопические изображения децеллюляризованного бычьего перикарда (интактного и обработанного химически или плазмой) в процессе взаимодействия тканей с парами воды из атмосферы. Изучены кинетику адсорбции паров воды тканями и их гетерогенность.

14. Gavidush 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 (5 стр.).
15. Kucheryavenko A.S., Chernomyrdin N.V., Gavidush 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 (18 стр.).
16. Gavidush 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 (15 стр.).

Автор изучил эффективные терагерцовые оптические характеристики свежеекссеченных глиом головного мозга человека различной степени злокачественности (WHO Grade I–IV) в сравнении с интактными и отечными тканями *ex vivo*. Выявлены различия терагерцового отклика интактных тканей и глиом, а также схожесть отклика отечных тканей и опухоли. Построены модели комплексной диэлектрической проницаемости для описания взаимодействия терагерцового излучения с интактными и отечными тканями, а также глиомами головного мозга. Выявлено повышенное содержание тканевой воды в глиомах и отечных тканях. Изучены терагерцовые оптические характеристики и микроскопические изображения модель глиомы 101.8 в мозгу крысы *ex vivo*. Выявлена гетерогенность интактных тканей (ввиду различного отклика белого и серого вещества) и опухоли (ввиду некроза и гематом), являющаяся причиной флуктуация эффективных терагерцовых оптических характеристик тканей, наблюдавшихся в спектроскопических экспериментах.

Содержащиеся в диссертации сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах достоверны.

На автореферат диссертации поступило 13 отзывов от:

1. **Шидловского Юлия Валерьевича**, доктора биологических наук, кандидата физ.-мат. наук, профессора РАН, ведущего научного сотрудника, заведующего Лабораторией регуляции экспрессии генов в развитии ФГБУН Института биологии гена РАН;

2. **Решетова Игоря Владимировича**, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего Кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, директора Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ;
3. **Вакса Владимира Лейбовича**, кандидата физ.-мат. наук, заведующего Отделом терагерцевой спектроскопии Института физики микроструктур РАН – филиала ФГБНУ «ФИУ Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова РАН»;
4. **Воротилова Константина Анатольевича**, доктора технических наук, профессора Кафедры наноэлектроники, директора НОЦ «Технологический центр» ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»;
5. **Гольцмана Григория Наумовича**, доктора физ.-мат. наук, профессора, заведующего Кафедрой общей и экспериментальной физики и **Селиверстова Сергея Валерьевича**, кандидата физ.-мат. наук, доцента Кафедры общей и экспериментальной физики ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»;
6. **Захарова Валерия Павловича**, доктора физ.-мат. наук, профессора, заведующего Кафедрой лазерных и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»;
7. **Пономарева Дмитрия Сергеевича**, кандидата физ.-мат. наук, доцента, заместителя директора по научной работе, ведущего научного сотрудника ФГАНУ Института сверхвысокочастотной полупроводниковой электроники имени В.Г. Мокерова РАН;
8. **Мачихина Александра Сергеевича**, доктора технических наук, ведущего научного сотрудника, заведующего Лабораторией акустооптической спектроскопии ФГБУН Научно-технологического центра уникального приборостроения РАН;
9. **Горина Дмитрия Александровича**, доктора химических наук, профессора Центра фотоники Сколковского института науки и технологий;
10. **Черкасовой Ольги Павловны**, доктора биологических наук, главного научного сотрудника Лаборатории лазерной биофизики ФГБУН Института лазерной физики Сибирского отделения РАН;
11. **Кистенева Юрий Владимировича**, доктора физ.-мат. наук, профессора, заместителя проректора по научной и инновационной деятельности, заведующего Лабораторией лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»;
12. **Юрченко Станислава Олеговича**, доктора физ.-мат. наук, декана факультета «Биомедицинская техника», главного научного сотрудника, директора НОЦ «Мягкая материя и физика флюидов» ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)»;
13. **Кведера Виталия Владимировича**, доктора физ.-мат. наук, профессора, академика РАН, научного руководителя и **Курлова Владимира Николаевича**, доктора технических наук, главного научного сотрудника, заведующего Лабораторией профилированных кристаллов ФГБУН Института физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна РАН.

Все отзывы положительные. В отзывах отмечается актуальность темы исследования, новизна полученных результатов и их значимость для науки и практики.

В отзывах на диссертацию и автореферат содержатся следующие замечания:

Замечания из отзыва ведущей организации:

1. Основываясь на данных ТГц микроскопии соискателем получены оценки параметров рассеяния ТГц волн на неоднородностях тканей и сформулирована проблема исследования переноса ТГц излучения в гетерогенных тканях. Однако в диссертации

ции не обсуждается, может ли быть построена теория переноса излучения для подобных систем, в которых и рассеиватели, и матрица являются сильно поглощающими.

2. Для описания взаимодействия ТГц излучения с оптически однородными тканями в диссертации используются методы теории эффективной среды и релаксационные модели комплексной диэлектрической проницаемости изотропных сред. Из оптики биологических тканей видимого и инфракрасного диапазонов известен эффект структурной анизотропии (двулучепреломления) тканей, характерный для объектов, включающих ориентированные субволновые анизотропные рассеиватели. Может ли такой эффект наблюдаться для тканей в ТГц диапазоне?
3. Описанные в диссертации оригинальные ТГц импульсные спектрометры используют преимущественно фотопроводящие антенны в качестве источников и детекторов. Соискатель не обосновывает выбор данного типа источников и детекторов среди распространенных аналогов.
4. Спектроскопические исследования биологических объектов в диссертации выполнены преимущественно в суб-ТГц диапазоне с высокочастотной границей измерений чуть выше 1,0 ТГц. Не обсуждается с чем связано подобное ограничение спектрального диапазона, возможны ли измерения на более высоких частотах, и могут ли они дать полезную информацию об объекте исследования?

Замечания из отзыва официального оппонента Соколовского Григория Семеновича:

новича:

1. В первой главе рассмотрено современное состояние исследований в области терагерцовой волоконной оптики, включая разработанные группой соискателя сапфировые волноводы, волокна и жгуты волокон. Однако из диссертации неясно, готовы ли эти разработки к апробации на тканях и планируется ли такая апробация в обозримом будущем.
2. Из диссертации неясно, чем обусловлен выбор пигментированных новообразований кожи (во второй главе) и глиом головного мозга (в пятой главе) в качестве объектов для апробации новых методов спектроскопии и микроскопии терагерцового диапазона.
3. В пятой главе для параметризации диэлектрического отклика тканей головного мозга используется 2 различные модели: сумма двух релаксаторов Дебая и сумма двух передемпфированных осцилляторов Лоренца. Не обсуждается, могут ли другие распространенные модели комплексной диэлектрической проницаемости (например, модель Коула-Коула) использоваться для решения этой задачи.
4. В диссертации не обсуждается, могут ли полученные с помощью терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии данные о взаимодействии терагерцового излучения с тканями быть обобщены для работы с современными непрерывными субтерагерцовыми диодными источниками или терагерцовыми квантово-каскадными лазерами.

Замечания из отзыва официального оппонента Китаевой Галии Хасановны:

1. Оценка 3,0 ТГц для верхней границы терагерцового диапазона частот, приведенная в разделе «Введение», представляется сильно заниженной. Хотя в диссертации измерения проводятся в областях, не превышающих это значение, в мировой литературе много сведений об исследованиях и применениях волн с частотами вплоть до 10ТГц, а иногда и до 30 ТГц, которые также относят к терагерцовому диапазону.
2. В главе 2 расчеты ведутся в предположении плоских волн и учета формул Френеля для нормального падения на границы раздела сред. Вместе с тем в экспериментальных условиях используются слаборасходящиеся пучки, а углы их падения могут достигать до 17 градусов и выше. На стр. 120 сообщается, что предельный угол для использования сделанных приближений составляет 25 град. Однако остается

неясным, для каких возможных значений показателей преломления измеряемых образцов и элементов кювет справедлива эта оценка.

3. Хотелось бы увидеть больше информации о величине возможных систематических ошибок при получении данных терагерцовой микроскопии по показателям преломления и коэффициентам отражения, связанным с отклонением реальных параметров экспериментальной установки – углов падения излучения на образец, нестабильности мощности падающего излучения и других, от приближений, выбранных при численном решении обратных задач.

Например, судя по данным, приведенным в главе 4 для тестовых образцов, ошибка измерения показателя преломления не хуже первого десятичного знака после запятой. Вместе с тем, на рисунке 4.7 представлены результаты измерения пространственного распределения показателя преломления водных растворов пропиленгликоля, в которых величина показателя преломления варьируется гораздо значительнее, почти вдвое. Неясно, с чем связан такой разброс, с систематическими ошибками аппаратного происхождения, или реальной пространственной неоднородностью объектов.

Замечания из отзыва официального оппонента Попова Вячеслава Валентиновича:

вича:

1. Представленные в диссертации терагерцовые оптические характеристики тканей интерпретируются с помощью релаксационных моделей комплексной диэлектрической проницаемости Дебая или передемпфированного осциллятора Лоренца. Эти модели описывают широкие полосы поглощения без каких-либо резонансных особенностей. Тем не менее, группами Т. Глобус (Университет Вирджинии, США) [*Convergent Science Physical Oncology* **2**, 045001 (2016), DOI 10.1088/2057-1739/2/4/045001] и Дж.–Х. Сон (Университет Сеула, Корея) [*Scientific Reports* **6**, 37103 (2016), DOI: 10.1038/srep37103] сообщалось о наблюдении резонансного терагерцового отклика тканей. Возможен ли и при каких условиях подобный резонансный отклик тканей?
2. Рекордное пространственное разрешение терагерцовой микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии до $0,15\lambda$ достигнуто за счет иммерсионной полусферы из высокорезистивного кремния с показателем преломления 3,4. В диссертации не комментируется, возможно ли дальнейшее повышение пространственного разрешения с помощью других материалов с более высоким показателем преломления, например, метаматериалов и фотонных кристаллов.
3. Разработанный в диссертации метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии использует допущение об однородном характере тканей в пределах субволновой функции рассеяния и глубины резкости оптической системы. Как повлияет оптическая неоднородность объекта на субволновых масштабах на точность оценок локальных оптических свойств объекта по данному методу?
4. Наряду с предложенным соискателем методом терагерцовой микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии, в настоящее время развивается метод терагерцовой микроскопии на базе эффекта субволновой фотонной струи, формируемой позади мезомасштабных диэлектрических рассеивателей. Этот метод позволяет получить схожие уровни разрешения [*APL Photonics* **2**, 056106 (2017), DOI: 10.1063/1.4983114]. Может ли автор сравнить эти два метода?
5. На мой взгляд, для удобства восприятия, было бы лучше разделить список «Основные положения и результаты, выносимые на защиту» на два отдельных списка. Отдельно дать «Основные положения, выносимые на защиту» (т.е., полученные новые знания и разработанные новые методы исследований) и отдельно – «Основные результаты, выносимые на защиту» (т.е., полученные новые данные об оптических свойствах различных физических объектов).

Вопросы и замечания из отзывов на автореферат

Вопросы из отзыва **Решетова Игоря Владимировича** на автореферат:

1. В работе показана возможность дифференциации интактных тканей, обыкновенных и диспластических невусов кожи, а также интактных тканей и глиом головного мозга на основе сравнения их ТГц оптических свойств без применения экзогенных маркеров. Проводилось ли сравнение ТГц методов с существующими подходами к решению данных проблем медицинской диагностики?
2. Возможность ТГц измерений кожи *in vivo* демонстрируется в диссертации, в то время как интраоперационные ТГц измерения тканей мозга представляются затруднительными. Возможно ли адаптация ТГц методов для таких интраоперационных приложений в обозримом будущем?

Замечания и вопросы из отзыва **Захарова Валерия Павловича** на автореферат:

1. Из автореферата неясно, оценивались ли такие параметры, как чувствительность, специфичность и точность, при изучении возможности дифференциации интактных тканей и новообразований кожи и головного мозга терагерцовыми методами.
2. Можно ли повысить эффективность дифференциации интактных тканей и новообразований, дополнив терагерцовую спектроскопию и микроскопию методами машинного обучения? Рассматривались ли подобные подходы соискателем или другими научными группами?

Замечание из отзыва **Мачихина Александра Сергеевича** на автореферат:

В качестве недостатка можно отметить отсутствие в автореферате таблиц(ы), содержащей(их) основные параметры (пространственное и спектральное разрешение, быстродействие и др.) достижимых с помощью разработанных методов, что затрудняет анализ полученных результатов.

Замечание и вопросы из отзыва **Юрченко Станислава Олеговича** на автореферат:

На рис. 11 в приведены результаты микроскопии на частоте 0,6ТГц. Из текста неясно, сколько времени требуется, чтобы сканировать такой образец и получить результат на рис. 11(а)? Какими путями возможно ускорить проведение ТГц микроскопии?

Замечание из отзыва **Кведера Виталия Владимировича и Курлова Владимира**

Николаевича на автореферат:

Разработанный метод оценки оптических свойств объекта в терагерцовой импульсной спектроскопии учитывает конечный размер временного окна, в котором регистрируются сигналы, и использует процедуру аподизации аналогично ИК фурье спектроскопии. Из автореферата неясно, какой именно аподизационный фильтр применяется в диссертации для подавления краевых эффектов?

На все замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается значительным опытом выполнения ими научно-исследовательских работ по тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **Предложен** метод решения обратной задачи терагерцовой импульсной спектроскопии, позволяющий оценивать оптические характеристики объекта исследования по наблюдаемым сигналам спектрометра для различных геометрий эксперимента. Он учитывает специфику регистрируемых сигналов (напряженности электрического поля терагерцовой волны, заданной в конечном временном интервале), деление амплитуды и фазовых набегов волны на границах раздела, фазовых набегов и поглощения в объеме вещества, а также конечного числа резонансов в слоистых средах.
- **Предложен** метод терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующий эффект твердотельной иммерсии и иммерсионную полусферу из высоко-резистивного кремния. Он 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).

- **Предложен** метод решения обратной задачи терагерцовой микроскопии субволнового разрешения, использующей эффект твердотельной иммерсии, позволяющий оценивать пространственное распределение терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик объекта исследования. Он учитывает широкую апертуру пучка, возбуждение эванесцентных волн на границе между иммерсионной линзой и объектом и стоячие волны в иммерсионной линзе.
- **Показаны** мезомасштабные и субволновые флуктуации (гетерогенность) терагерцовых оптических свойств различных биологических тканей, включая ткани молочной железы и языка человека, интактного мозга крысы и модели глиомы 101.8.
- **Получены** физико-математические модели комплексной диэлектрической проницаемости релаксационного и осцилляторного типа, описывающие взаимодействие излучения со свежесеченными интактными тканями мозга человека и глиомами различной степени злокачественности *ex vivo* в диапазоне 0,2–1,5 ТГц.
- **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%).
- **Выявлены** флуктуации эффективных оптических характеристик здоровой кожи в различных областях тела человека *in vivo* в диапазоне 0,3–1,4 ТГц.
- **Обнаружены** статистические различия эффективных диэлектрических характеристик обыкновенных и диспластических невусов кожи человека *in vivo* в диапазоне 0,3–1,0 ТГц.
- **Зарегистрированы** эффективные диэлектрические характеристики в диапазоне 0,4–2,0 ТГц и микроскопические изображения на частоте 0,6 ТГц децеллюляризованного бычьего перикарда.
- **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*.

Научная новизна исследования. Полученные в диссертации результаты обладают существенной научной новизной, которая обусловлена инновационным характером разработанных методов терагерцовой спектроскопии и визуализации, впервые предложенными физико-математическими моделями взаимодействия терагерцового излучения с объектами спектроскопических и микроскопических исследований, впервые полученными и проанализированными эффективными оптическими характеристиками и микроскопическими изображениями здоровых и патологических тканей в терагерцовом диапазоне.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что 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 челове-

ка. 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики показано при апробации новых методов терагерцовой импульсной спектроскопии и микроскопии субволнового разрешения, включавшей исследования здоровых тканей и новообразований в сотрудничестве с медицинскими учреждениями. Апробация позволила выявить статистически значимые различия терагерцовых оптических (диэлектрических) характеристик различных здоровых тканей и новообразований и, соответственно, показать перспективность и сформировать фундаментальные основы применения терагерцовой спектроскопии и микроскопии в медицинской диагностике социально значимых заболеваний, таких как диспластических невусов кожи и глиом головного мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность представленных результатов обеспечена тщательной проработкой методик проведения вычислительных и натурных экспериментов, воспроизводимостью наблюдаемых численных и экспериментальных данных, адекватным сравнением теоретических предсказаний с данными численного моделирования, эксперимента и литературными данными.

Личный вклад соискателя состоит в том, что 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 РФФИ 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. 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.

В ходе защиты диссертации были заданы следующие вопросы:

1. Вы используете модель эффективной среды Бруггемана. Есть не менее популярная модель эффективной среды Максвелла-Гарнета. Почему в диссертации выбрана именно модель Бруггемана?
2. У Вас приведены две модели комплексной диэлектрической проницаемости. Во-первых, почему осциллятор передемпфированный? Есть ли в модели передемпфированного осциллятора резонансная частота? Имеет ли она какой-то физический смысл? Например, если взять классическую модель Лоренца для диэлектриков, то понятно, что резонанс определяет ширину межзонного перехода. А здесь что он определяет?
3. У меня вопрос о практической значимости терагерцовой микроскопии. Например, я смотрю на изображение глиом. Разрешение лучше, чем 50 мкм. Снимается изображение по точно. За какое время снимается одно изображение? Можете ли Вы го-

ворить об изображениях свежесеченных тканей, ведь за 10 мин содержание воды в тканях изменится?

4. Вы упоминали дифракционный предел Аббе. Почему берется дифракционный предел Аббе, а не Релея? Эти дифракционные пределы строятся на разных физических представлениях. Мне кажется, в Вашем случае стоит говорить о дифракционном пределе разрешения Рэлея.
5. Еще один вопрос по поводу формул Френеля. Приведены формулы Френеля для плоских поверхностей. А для сферической поверхности иммерсионной линзы какие используются? Точно такие же?
6. Почему выбрана именно такая длительность терагерцового импульса? Что будет, если она будет больше или меньше?
7. Мне кажется метод, который Вы назвали микроскопией на основе эффекта твердотельной иммерсии, полностью схож с так называемым методом ближнепольной микроскопии. Ведь не только в зондах заключается особенность ближнепольной микроскопии, но и в том, что объект помещается в поле затухающей волны.
8. Вы используете много численных методов в Вашей работе, например, FDTD. Это готовые программные пакеты? Насколько сложно адаптировать эти методы для работы конкретно с вашими системами? Какие были специфические расчетные трудности? Были ли они связаны с широкой апертурой? Оптимизировали ли вы длительность вычислений?

Соискатель Зайцев К.И. ответил на заданные вопросы и привел собственную аргументацию:

1. Если мы наложим все модели эффективной среды на данный график, они будут практически идентичны. Они почти все линейные. То, что здесь используется модель Бруггемана, – это можно назвать некоторым усложнением. В подавляющем большинстве терагерцовых работ используют простую линейную декомпозицию комплексного показателя преломления или коэффициента поглощения. Все эти модели дают примерно один и тот же результат, хоть для них и рассматриваются теоретически различные границы применимости. Я не видел ни одного случая, когда этим модели дают кардинально различные результаты.
2. Это хорошо известная из физики конденсированного состояния модель, выведенная для жидкостей и аморфных сред. В этой модели настолько большой демпинг (параметр затухания), что его конкретная величина теряет физический смысл и становится важной только в совокупности с резонансной частотой. Демпинг и резонансная частота связываются константой, величина которой должна быть очень большой – намного больше единицы, причем конкретное значение неважно. Преимущество этой модели заключается в следующем. В отличие от Дебаевской модели, которая дает бесконечный (расходящийся) интеграл от проводимости и не удовлетворяет правилу сумм, эта модель основана на классической формуле Лоренца и поэтому удовлетворяет правилу сумм. Из нее удобно вычислять силу осциллятора и оценивать число диполей, лежащих в основе диэлектрического отклика среды. То есть «передемпфированный» значит, что демпинг очень большой.

Проблема с параметризацией наблюдаемых терагерцовых диэлектрических спектров достаточно сложна. Если мы возьмем два релаксационных процесса, которые мы пытаемся описать, то один из них лежит на границе терагерцового диапазона, а другой – сильно ниже терагерцового диапазона. В терагерцовом диапазоне мы видим, как эти процессы друг на друга накладываются и конкурируют. Параметризация таких спектров какой-либо моделью – очень некорректная задача, потому что даже пять параметров моделей по таким спектрам вычислить очень сложно. В модели Дебая мы вычисляем 3 параметра, а 2 оставшихся фиксируем, а именно: времена релаксации свободной и связанной воды. Если мы в модели Лоренца для такой системы попробуем посчитать независимо параметры «омега» и «гамма»,

то однозначного решения получить нельзя, так как это очень неустойчивая задача. По этой причине для такой системы удобно эти параметры связать. С точки зрения физического смысла, я бы сказал, что осуществляется скорее параметризация экспериментальных данных некоторой физически обоснованной кривой, нежели изучение релаксаций в воде по столь уширенным спектральным особенностям (наблюдениям за хвостами релаксационных процессов). Потому это скорее математическое описание спектров.

3. Пока изображение снимается очень долго – 10 мин на один приведенный кадр. Ограничено все быстродействием детектора. Мы используем самодельную оптоакустическую ячейку Голея. Так как ячейка Голея – механический детектор, она очень инерционна и имеет постоянную времени примерно 50 миллисекунд. Мы хотим на порядок повысить быстродействие, перейдя на охлаждаемые пироэлектрические приемники, либо на оригинальные терагерцовые фотопроводящие антенны. Но это достаточно сложный технический вопрос, который мы сейчас решаем.

Мы избегаем гидратацию/дегидратацию, за счет того, что ткань помещается в желатиновую пленку, исключается ее контакт с окружающей атмосферой.

Если мы рассмотрим проблему интраоперационной диагностики опухолей, сейчас есть флуоресцентная диагностика с применением аласенса. Этот метод хорошо работает для глиобластом (глиом WHO Grade IV), позволяя определять границы опухоли. Для более низких степеней злокачественности (глиом Grade III, II и I) этот метод работает с низкой чувствительностью и специфичностью. Поэтому зачастую в ходе операции фрагмент тканей удаляется и отправляется на экспресс-гистологию. Экспресс-гистология занимает для каждого фрагмент тканей примерно 25 мин, а продолжительность операции достигает 8–10 часов. Если мы разработаем инструмент, который за 10 мин снимет весь фрагмент ткани (а здесь мы весь мозг крысы снимает за этой время), то от этого будет некоторая выгода по времени.

4. Под пределом Аббе понимается более общий предел. Какую бы мы оптику не брали, если фокусировать пучок с максимальной апертурой ($NA=1.0$) и наблюдать интерференционную картину, то мы имеем однозначные значения предела Аббе для цилиндрических и сферических волн. Предел Релея задается в зависимости от апертуры оптической системы. Я попытался нанести на все графики предел именно для максимальной апертуры пучка.
5. Наша конструкция рассматриваемой оптической системы удобна тем, что сферическая поверхность иммерсионной полусферы установлена концентрично сходящемуся сферическому волновому фронту. Сферический волновой фронт падает на сферическую поверхность нормально в каждой точке. Поэтому формулы Френеля для нормального падения применимы. В других конфигурациях иммерсионной линзы этот вопрос решается сложнее. В них нужно учитывать углы и для передней поверхности, и для задней. В рассматриваемом же случае иммерсионная линза играет роль полусферического резонатора для концентричной сферической сходящейся волны.
6. Длительность импульса должна быть настолько мала, чтобы давать широкий спектр. Существующие разработки терагерцовых источников и детекторов для импульсной спектроскопии направлены на то, чтобы импульс сделать максимально коротким, а его спектр – максимально широким. Если бы мы могли сделать импульс короче, а спектр шире – было бы хорошо. В оригинальных антеннах мы дошли до максимальной частоты в 5–6 ТГц. Хотели бы двинуться выше, однако этого пока не можем сделать ни мы, ни кто-либо еще в мире. Если рассмотреть другие принципы генерации и детектирования терагерцовых импульсов, например, в газоразрядном лазерном филаменте, там удастся достичь частот до 100 ТГц. В таких методах можно генерировать широкий спектр от 1 до 100 ТГц, однако он очень неустойчивый из-за нестабильности самой плазмы.

7. Я бы сказал, что это вариация метода ближнепольной микроскопии. У нашего метода есть минус: мы не можем уйти на сильно субволновое разрешение; можем получить только одну десятую длины волны. Плюсом нашего метода является отсутствие каких-либо субволновых зондов, апертур и кантелеверов в оптической схеме. Вся оптика – линзовая. За счет оптических эффектов достигается сужение каустики. Это также определяет отличие нашего метода от распространенных ближнепольных подходов, в которых объект сканируется либо иглолкой, либо субволновой диафрагмой. С одной стороны, мы имеем дело с разновидностью ближнепольной микроскопии, так как объект изучается в ближнем поле. С другой, отсутствие субволновых апертур и зондов делает наш метод отличным от аналогов и определяет его преимущество с точки зрения энергетической эффективности, то есть – отсутствия потерь энергии за счет рассеяния.

Существует много видов ближнепольной микроскопии. Не обязательно работа в поле затухающей волны. Самые прогрессивные методы работают с локальными оптическими модами на металлических иглолках. Разрешение определяется размером кончика иглы и расстоянием до объекта исследования. Иголочка прицеливается вблизи объекта. Регистрируют рассеянное поле в дальней зоне детектором (обычно – балометрическим, охлаждаемым до гелиевых температур). Такие методы дают фантастическое разрешение в терагерцовом диапазоне – до $\lambda/3000$. Так, в терагерцовом диапазоне визуализировали отдельный транзистор и делали картирование проводимости по апертуре полупроводника.

8. Касательно FDTD, у меня есть самодельный пакет программ, который я реализовал, будучи еще студентом. В нем есть двухмерные, трехмерные и совмещенные с вычислением дифракционных интегралов представления для того, чтобы в дальней зоне рассчитывать всякие интересные эффекты. Касательно метода 3D FEFD, это на самом деле квази-трехмерный метод конечных элементов в частотной области, предназначенный для расчета осесимметричных оптических систем. В нем решение выполняется в радиальном сечении системы. Решение осуществляется сначала для одной циркулярной поляризации, затем – для противоположной. Сложение полученных решений дает отклик системы на воздействие линейно-поляризованного излучения. Это моделирование выполнялось в COMSOL.

Мы работаем с настолько большими длинами волн, что наша система имеет достаточно малые размеры в сравнении с длиной волны. В отличие от оптического диапазона мы не имеем проблем с конечным объемом памяти. Если мы используем дискретизацию по пространству с шагом $\lambda/100$ – $\lambda/200$ и используем соответствующую временную дискретизацию, то мы автоматически получаем хорошее решение. В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания.

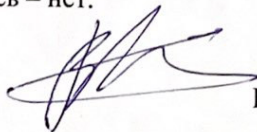
В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора или источник заимствования, результаты научных работ, выполненные соискателем ученой степени в соавторстве, без ссылок на соавторов.

На заседании 26.10.2023 диссертационный совет принял решение: за решение крупной научной проблемы, заключающейся в разработке новых методов спектроскопии и микроскопии комплексных сред, включая биологические ткани, в терагерцовом диапазоне электромагнитного спектра и получении новых знаний о взаимодействии терагерцовых волн с такими объектами, присудить Зайцеву Кириллу Игоревичу ученую степень доктора физико-математических наук по специальности 1.3.6. – Оптика.

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, включая 3 дистанционных участника, из них 7 докторов наук по специальности 1.3.6. – Оптика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 15, против – нет, воздержались – нет.

Заключение составил
д.ф.-м.н., проф.



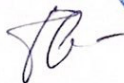
Рябухо Владимир Петрович

И.о. председателя диссертационного совета
д.ф.-м.н.



Романова Елена Анатольевна

Учёный секретарь диссертационного совета
д.ф.-м.н., доцент



Генина Элина Алексеевна

26.10.2023 г.