

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна

Российской академии наук

На правах рукописи

Кучерявенко Анна Сергеевна

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАССЕЙВАЮЩИХ И
ТРУДНОДОСТУПНЫХ СИЛЬНО ПОГЛОЩАЮЩИХ СРЕД В
ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ**

Специальность 1.3.8

«Физика конденсированного состояния»

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

кандидат технических наук

Долганова Ирина Николаевна

Черноголовка – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Литературный обзор.....	17
1.1. ТГц диапазон электромагнитного спектра.....	17
1.2. Формирование ТГц отклика мягких тканей.....	23
1.2.1 Релаксационные модели комплексной диэлектрической проницаемости воды.....	25
1.2.2 Диэлектрическая проницаемость комплексной биологической среды на основе теории эффективной среды.....	29
1.2.3 Проблема описания эффектов рассеяния ТГц излучения в биологических тканях.....	31
1.3. Проблема обеспечения доставки ТГц излучения к труднодоступным областям.....	34
1.3.1 Волноводы на основе отражения от металла.....	35
1.3.2 Плазмонные волноводы и проволоочные среды.....	37
1.3.3 Ступенчатые волокна и пучки оптических волокон.....	38
1.3.4 Антирезонансные волноводы и волокна.....	39
1.3.5 Фотонно-кристаллические волноводы и волокна.....	41
1.3.6 Материалы для изготовления ТГц волноводов.....	42
1.3.7 Эндоскопические измерения оптических параметров в ТГц диапазоне.....	43
1.4. Проблема повышения пространственного разрешения в ТГц диапазоне.....	45
1.5. Фантомы биологических тканей для ТГц диапазона.....	51
1.6. Выводы по Главе 1.....	52

Глава 2. Теоретическое и экспериментальное исследование системы неупорядоченных рассеивателей в поглощающих средах	54
2.1. Построение теории переноса ТГц волн для группы неупорядоченных сферических рассеивателей в поглощающей среде на основе модифицированной теории однократного рассеяния Лоренца-Ми	54
2.2. Разработка рассеивающих фантомов биологических тканей для ТГц диапазона.....	62
2.3. Параметры рассеяния Лоренца-Ми на одиночном рассеивателе фантома	64
2.4. Результаты расчета эффективного общего коэффициента ослабления рассеивающих сред.....	67
2.4.1 Применение предложенной модели диэлектрического отклика	67
2.4.2 Применение теории эффективной среды	68
2.4.3 Сравнение теории переноса излучения и теории эффективной среды для рассеивающего фантома.....	69
2.5. Экспериментальное исследование рассеивающих фантомов методами ТГц спектроскопии и визуализации	71
2.5.1 Визуализация структуры рассеивающей среды с помощью ТГц микроскопии	71
2.5.2 Результаты исследования рассеивающих фантомов методами ТГц микроскопии	73
2.5.3 Схема установки импульсной ТГц спектроскопии	76
2.5.4 Восстановление эффективных ТГц оптических параметров рассеивающих фантомов	79
2.5.5 Результаты ТГц спектроскопии и сравнение с предсказаниями теории эффективной среды	81

2.6. Анализ полученных результатов.....	85
2.7. Выводы по Главе 2.....	87
Глава 3. Экспериментальные методы ТГц эндоскопии для исследования оптических параметров труднодоступных поглощающих объектов.	89
3.1. Метод количественной оценки оптических параметров образцов в ТГц диапазоне.....	89
3.2. Изготовление эндоскопа	93
3.2.1 Численное моделирование и оптимизация антирезонансного волновода	93
3.2.2 Выращивание сапфировой трубки	97
3.3. Экспериментальная апробация разработанного метода ТГц эндоскопии.....	100
3.3.1 Экспериментальный стенд для ТГц эндоскопии.....	100
3.3.2 Результаты измерения параметров тестовых сред	102
3.4. ТГц эндоскоп сверхвысокого пространственного разрешения на основе сапфирового волновода.	106
3.4.1 Оптимизация фокусирующего элемента на выходном торце	107
3.4.2 Экспериментальная оценка пространственного разрешения	110
3.5. Выводы по Главе 3	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время терагерцовый (ТГц) диапазон электромагнитного излучения применяется для исследований в различных областях биофотоники и медицины [1, 2, 3], большинство из которых основаны на использовании тканевой воды в качестве основного эндогенного маркера патологического процесса [4], что позволяет ТГц методам конкурировать с существующими или новыми методами спектроскопии и визуализации тканей. Среди биомедицинских применений ТГц волн особенно выделяются безмаркерная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований [5], исследования патологий головного мозга [6], неинвазивный мониторинг уровня глюкозы в крови [7] и синдрома диабетической стопы [8], количественная оценка степени и площади травматических повреждений [9] и ожоговых ран [10], мониторинг жизнеспособности трансплантата [11], заживления рубцов [12] и трансдермальной доставки лекарственных средств [13], исследования гидратации роговицы и склеры в офтальмологии [14, 15]. В основе этих методов лежит измерение и анализ диэлектрических характеристик тканей.

Поскольку традиционные системы ТГц спектроскопии и визуализации обладают достаточно низким пространственным разрешением, широкое применение нашел подход, рассматривающий ткани как пространственно-однородные среды в масштабах ТГц длин волн, и учитывающий только эффективные диэлектрические характеристики тканей, усредненные в некотором объеме. Частотная зависимость ТГц диэлектрической проницаемости несет информацию о низкочастотных молекулярных колебаниях и структурных свойствах конденсированных сред. ТГц излучение сильно поглощается водой [16, 17] и ее парами [18, 19, 20], что связано с высоким дипольным моментом водородных связей молекулы [21, 22].

Тканевая вода является доминирующим фактором, лежащим в основе ТГц отклика мягких тканей, благодаря значительному поглощению ТГц волн жидкой водой и высокому содержанию воды в таких тканях [23]. Аналогично жидкой воде и водным растворам, комплексная диэлектрическая проницаемость тканей в ТГц диапазоне обычно описывается суперпозицией двух или более релаксационных членов с различными временами релаксации [24]. Среди таких моделей наиболее широко применяется релаксационная модель Дебая [25], в то время как модель Коула-Коула [26, 27], Коула-Дэвидсона [28], Хаврилиака-Негами [29] или передемпфированный осциллятор Лоренца [30] используются редко.

Данный способ описания ТГц отклика тканей становится возможен благодаря допущению об оптической изотропности и однородности мягких тканей в масштабе ТГц длин волн [5, 31]. Однако неоднородности многих структурных компонент тканей могут иметь размеры сравнимые с ТГц длиной волны. Они могут вызывать рассеяние ТГц волн, что будет затруднять интерпретацию измеренных данных и, таким образом, приводить к неприменимости теории эффективной среды (ТЭС) для таких тканей.

В некоторой степени эффекты рассеяния ТГц волн изучались только для мутных сред с малым поглощением. В частности, в работе [32] была разработана и применена ТГц диффузная импульсная спектроскопия для исследования материалов с малым поглощением с резонансными спектральными отпечатками. Эта техника представляется очень перспективной для биофотоники, хотя ее еще предстоит адаптировать для исследований мягких тканей. Проблема формирования спекл-паттерна [33] и изменения формы волны [34] при взаимодействии ТГц волн с мутной средой также рассматривалась только в случае непоглощающей среды. Все эти результаты менее актуальны для ТГц биофотоники, где ткани обычно демонстрируют сильное поглощение ТГц волн из-за большого содержания воды.

Для визуализации субволновых ($<\lambda$) или мезомасштабных ($\sim\lambda$) структурных элементов в тканях, вплоть до отдельной клетки, применялись различные режимы сверхразрешающей ТГц-микроскопии. В работах [35, 36, 37, 38, 39, 40] с помощью ТГц микроскопа на эффекте твердотельной иммерсии были выявлены неоднородности различных тканей молочной железы, языка, перикарда и головного мозга (у человека или модельных животных), которые могут приводить к рассеянию ТГц волн [5]. Число таких наблюдений ежегодно увеличивается с появлением инновационных методов ТГц визуализации, способных получать изображения мягких тканей с превосходным разрешением и практически в режиме реального времени [41, 42, 43].

Таким образом, особенностью ТГц методов исследования биологических тканей является наличие сильного поглощения и рассеяния на мезомасштабных неоднородностях.

Все вышеупомянутые результаты стимулируют дальнейшие теоретические и экспериментальные исследования процессов рассеяния ТГц излучения в мягких тканях и мутных сильно поглощающих средах, включая адаптацию теории Лоренца-Ми и построение теории переноса излучения (ТПИ) для описания взаимодействия ТГц волн с такими средами, а также использование методов ТГц спектроскопии и визуализации. В то же время экспериментальные исследования биологических тканей зачастую осложняются отсутствием прямого доступа к ним, удаленностью объекта от экспериментальной установки или прибора, и/или необходимостью проведения измерений *in vivo*. В то время как в видимом и инфракрасном (ИК) диапазонах эта проблема успешно решается с помощью использования волоконной оптики и эндоскопических систем [44, 45], в ТГц диапазоне в настоящее время отсутствуют коммерчески доступные эндоскопы и остаются слабо развитыми соответствующие методы исследований [5, 46, 47]. Поэтому настоящая диссертация направлена на решение указанных проблем с помощью разработки теоретических и экспериментальных методов.

Целью диссертации является теоретическое (на основе модифицированной теории рассеяния Лоренца-Ми, теории переноса излучения, теории эффективной среды) и экспериментальное (методами ТГц импульсной спектроскопии и ТГц эндоскопии) исследование диэлектрических характеристик рассеивающих и труднодоступных сильно поглощающих сред.

Для достижения сформулированной цели в работе были поставлены следующие **задачи**:

- Провести теоретический анализ рассеяния ТГц излучения одиночными сферическими рассеивателями субволнового и мезомасштабного размеров в сильно поглощающей среде с применением модифицированной теории Лоренца–Ми.
- Построить модель эффективного диэлектрического отклика для системы сферических рассеивателей в поглощающей среде при предположении однократного рассеяния.
- Разработать и изготовить фантомы мягких тканей с неупорядоченной системой сферических рассеивателей, окружённых сильно поглощающей матрицей.
- Провести экспериментальные исследования ТГц спектральных откликов разработанных фантомов.
- Установить границы применимости теории эффективной среды для корректного описания оптических параметров рассеивающих фантомов и мягких тканей в зависимости от относительного размера рассеивателей и их объёмной доли.
- Разработать методы ТГц эндоскопии (на основе анализа резонанса Фабри–Перо и твердотельной иммерсии) для исследования оптических параметров труднодоступных поглощающих объектов.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- впервые исследованы границы применимости теории эффективной среды для описания эффективных диэлектрических

характеристик систем неупорядоченных сферических рассеивателей в поглощающих средах в ТГц диапазоне;

- предложена новая теоретическая модель описания взаимодействия ТГц излучения для систем неупорядоченных сферических рассеивателей в поглощающих средах, позволяющая учесть эффекты рассеяния;
- разработан и апробирован новый метод изготовления рассеивающих фантомов для ТГц диапазона;
- разработаны новые методы эндоскопических исследований оптических параметров рассеивающих сред в ТГц диапазоне.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработанная модель эффективного диэлектрического отклика сильно поглощающих рассеивающих сред с мезомасштабными неоднородностями в ТГц диапазоне, а также установленные границы применимости теории эффективной среды позволяют описывать спектральные свойства широкого круга оптически неоднородных сред, в том числе биологических тканей, и эффекты рассеяния ТГц волн в таких средах. Результаты могут быть использованы как при решении теоретических задач, так и в практических приложениях, связанных с биомедицинскими применениями ТГц волн.

Разработанные фантомы биологических тканей, воспроизводящие их оптические параметры в ТГц диапазоне, могут быть применены для апробации новых экспериментальных методов ТГц спектроскопии и ТГц микроскопии.

Разработанные методы ТГц эндоскопии существенно расширяют возможности современных методов ТГц визуализации и спектроскопии. Они обладают высокой практической значимостью и могут быть использованы не только в биомедицине, но и для исследования мезомасштабных структур и образцов в труднодоступных местах, а также в потенциально агрессивных средах. Полученные результаты демонстрируют высокое пространственное разрешение разработанной ТГц эндоскопической системы, что делает ее

применение актуальным для различных задач в области прикладной химии, промышленности и материаловедения.

Методы исследований. При решении задач диссертации применялись методы теории эффективной среды, теории переноса излучения, теории рассеяния Лоренца-Ми, ТГц импульсной спектроскопии и твердотельной иммерсионной микроскопии.

Достоверность результатов основана на корректном рассмотрении исследуемых физических процессов, использовании правомерных допущений, корректном применении методов исследования, воспроизводимостью результатов эксперимента, а также на соответствии результатов теоретических и экспериментальных исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенная модель мнимой части эффективного диэлектрического отклика сильно поглощающих рассеивающих сред с мезомасштабными неоднородностями позволяет предсказывать оптические параметры гидратированных биологических тканей в ТГц диапазоне с учетом их рассеивающих свойств.
2. Теория эффективной среды в ТГц диапазоне применима для описания оптических параметров сильно поглощающих рассеивающих сред с характерными размерами рассеивателей $d \leq 0,47\lambda$ и их объемной долей $f_v \leq 0,2$ с точностью до 6%.
3. Фантом на основе микросфер SiO_2 и желатиновой матрицы имитирует оптические параметры гидратированных биологических тканей в ТГц диапазоне.
4. Разработанный метод ТГц эндоскопии на основе анализа резонанса Фабри-Перо обеспечивает количественное определение комплексного показателя преломления анализируемого вещества.
5. Разработанный метод ТГц эндоскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии позволяет исследовать мезомасштабные

структуры неоднородных объектов с пространственным разрешением $0,2\lambda$.

Апробация результатов работы. Результаты диссертации получены в рамках работ по грантам Российского научного фонда (РНФ), проекты # 19-79-10212, 25-79-10280 и 22-72-10033-П.

Основные результаты диссертации были представлены на следующих международных научных мероприятиях:

1. Kucheryavenko, A.S. Terahertz endoscope based on the solid immersion effect with subwavelength spatial resolution / **A.S. Kucheryavenko**, V.A. Zhelnov, G.M. Katyba, N.V. Chernomyrdin, K.I. Zaytsev, V.N. Kurlov // Fundamentals of Laser-Assisted Micro- and Nanotechnologies (FLAMN–2022): proc. (27–30 June 2022), St. Petersburg, Russia. – 2022
2. Kucheryavenko, A.S. Fingerprints of THz-wave scattering in biological tissues: Pilot theoretical and experimental studies / **A.S. Kucheryavenko**, G.R. Musina, N.V. Chernomyrdin, A.K. Zotov, V.M. Masalov, I.N. Dolganova, K.I. Zaytsev // Saratov Fall Meeting 2022 (SFM'22): proc. (26–30 September 2022), Saratov, Russia. – 2022
3. Katyba, G.M. Recent achievements in the THz super-resolution endoscopy and tunable optical element designing / G. M. Katyba, **A.S. Kucheryavenko**, V.A. Zhelnov, M.G. Burdanova, N. I. Raginov, D.V. Krasnikov, A. G. Nasibulin, A. V. Arsenin, V. S. Volkov, K. I. Zaytsev, and V. N. Kurlov // Saratov Fall Meeting 2023 (SFM'23): proc. (25–29 September 2023), Saratov, Russia. – 2023.
4. Kucheryavenko, A.S. Terahertz-wave scattering in tissues: Examining the limits of the effective medium theory applicability / **A.S. Kucheryavenko**, I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gavdush, D.R. Il'enkova, V.M. Masalov, V.V. Tuchin, and K.I. Zaytsev // Saratov Fall Meeting 2023 (SFM'23): proc. (25–29 September 2023), Saratov, Russia. – 2023.

5. Кучерявенко А.С. Рассеяние ТГц излучения в биологических тканях: границы применимости теории эффективной среды / А.С. Кучерявенко // Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации (ARMIMP'23): proc. (9–12 October 2023), Suzdal', Russia. – 2023.
6. Kucheryavenko, A.S. THz-wave scattering in optically inhomogeneous biological tissues: Theoretical and experimental studies // **Anna S. Kucheryavenko**, Irina N. Dolganova, Nikita V. Chernomyrdin, Kirill I. Zaytsev // Saratov Fall Meeting (SFM-24): proc. (03–05 October 2024) – 2024.
7. Zaytsev, K.I. Terahertz-wave scattering in turbid biological tissues // K.I. Zaytsev, **A.S. Kucheryavenko**, N.V. Chernomyrdin, D.R. Il'enkova, I.N. Dolganova, V.V. Tuchin // International Conference Laser Optics (ICLO 2024): proc. (1–5 July 2024), St. Petersburg, Russia. – 2024.
8. Kucheryavenko, A.S. Terahertz-wave scattering in tissues: tissue-mimicking scattering phantom // **A.S. Kucheryavenko**, I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gavdush, V.M. Masalov, V.S. Nozdrin, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev // International Conference Laser Optics (ICLO 2024): proc. (1–5 July 2024), St. Petersburg, Russia. – 2024.
9. Katyba, G.M. Sapphire THz waveguides for sensing and endoscopy applications / G.M. Katyba, S.P. Lebedev, **A.S. Kucheryavenko**, I.N. Dolganova, A.V. Kaledin, A.K. Zotov, M.G. Burdanova, K.I. Zaytsev, V.N. Kurlov // International Conference Laser Optics (ICLO 2024): proc. (1–5 July 2024), St. Petersburg, Russia. – 2024.
10. Катыва Г.М. Приборы и инструменты на основе профилированных кристаллов сапфира для ТГц эндоскопии и медицинских приложений / Катыва Г.М., **Кучерявенко А.С.**, Каледин А.В., Зотов А.К., Долганова И.Н., Зайцев К.И., Курлов

В.Н. // Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации (ARMIMP-2024) : proc. (23–26 September 2024), Suzdal', Russia. – 2024.

11. Кучерявенко А.С. Взаимодействие ТГц излучения с гетерогенными тканями / **Кучерявенко А.С.**, Черномырдин Н.В., Долганова И.Н., Зайцев К.И. // Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации (ARMIMP-2024): proc. (23–26 September 2024), Suzdal', Russia. – 2024.
12. Kucheryavenko, A.S. Terahertz scattering in biological tissues: spherical and cylindrical scatterers / **A.S. Kucheryavenko**, I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, K.I. Zaytsev // Saratov Fall Meeting 2025 (SFM'25): proc. (September 29 – October 3 2025), Saratov, Russia. – 2025.
13. Катыба Г.М. Терагерцовая эндоскопия труднодоступных объектов с помощью антирезонансного волновода на базе профилированного сапфира / Катыба Г.М., Лебедев С.П., **Кучерявенко А.С.**, Черномырдин Н.В., Спектор И.Е., Курлов В.Н., Зайцев К.И. // Расширенное заседание Научного совета по фотонике и оптике ОФН РАН, на 19-ой международной специализированной выставке «ФОТОНИКА– 2025. Мир лазеров и оптики»: proc. (01–04 апреля 2025), Москва, Россия. – 2025.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Основные результаты диссертационной работы представлены в 7 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК и индексируемых в международных базах данных. Также по результатам, представленным в диссертации, был оформлен патент РФ на изобретение:

1. Chernomyrdin, N.V. Terahertz technology in intraoperative neurodiagnostics: A review / N.V. Chernomyrdin, G.R. Musina, P.V.

- Nikitin, I.N. Dolganova, **A.S. Kucheryavenko**, A.I. Alekseeva, Y. Wang, D. Xu, Q. Shi, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev // Opto-Electronic Advances. – 2023. – Vol. 6, № 5. – Art. 220071.
2. Katyba, G.M. Terahertz endoscopy of hard-to-access objects in the context of neoplasms diagnosis – A review / G. M. Katyba, N. V. Chernomyrdin, I. N. Dolganova, **A. S. Kucheryavenko**, Q. Shi, P. V. Aleksandrova, D. S. Ponomarev, S. V. Garnov, I. V. Reshetov, V. V. Tuchin, V. N. Kurlov, M. Skorobogatiy, and K. I. Zaytsev// Light: Advanced Manufacturing. – 2025. – Vol. 6. – Art. 58.
 3. **Kucheryavenko, A.S.** Terahertz-wave scattering in tissues: Examining the limits of the applicability of effective-medium theory / A.S. Kucheryavenko, I.N. Dolganova, A.A. Zhokhov, V.M. Masalov, G.R. Musina, V.V. Tuchin, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gavdush, D.R. Il'enkova, S.V. Garnov, and K.I. Zaytsev // Physical Review Applied. – 2023. – Vol. 20. – Art. 054050.
 4. **Кучерявенко, А.С.** Фантом мягких тканей человека для терагерцовой визуализации и спектроскопии / **А.С. Кучерявенко**, И.Н. Долганова, Н.В. Черномырдин, А.А. Гавдуш, Д.Р. Ильенкова, Д.Д. Рыбников, В.М. Масалов, В.В. Тучин, К.И. Зайцев // Оптика и спектроскопия. – 2024. – Т. 132, № 3. – С. 320–327.
 5. Katyba, G.M. Terahertz refractometry of hard-to-access objects using the sapphire endoscope suitable for harsh environments / G.M. Katyba, S.P. Lebedev, **A.S. Kucheryavenko**, I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, M.G. Burdanova, I.E. Spektor, M. Skorobogatiy, V.N. Kurlov, K.I. Zaytsev // Applied Physics Letters. – 2024. – Vol. 124, № 24. – Art. 243703.
 6. **Kucheryavenko, A.S.** Super-resolution THz endoscope based on a hollow-core sapphire waveguide and a solid immersion lens / **A.S. Kucheryavenko**, V.A. Zhelnov, D.G. Melikyants, N.V. Chernomyrdin, S.P. Lebedev, V.V. Bukin, S.V. Garnov, V.N. Kurlov,

K.I. Zaytsev, and G.M. Katyba // Optics Express. – 2023. – Vol. 31, № 8. – P. 13366–13373.

7. **Кучерявенко, А.С.** Сочетание полого сапфирового волновода и иммерсионной линзы для ТГц эндоскопии сверхвысокого разрешения / **А.С. Кучерявенко, В.А. Желнов, Н.В. Черномырдин, В.Н. Курлов, К.И. Зайцев и Г.М. Катыба** // Оптика и спектроскопия. – 2023. – Т. 131, № 6. – С. 880 – 887.
8. Пат. 2790924 Российская Федерация, МПК G 02 В 6/10. Волновод с субволновой фокусировкой для терагерцовой эндоскопии / **Кучерявенко А.С., Долганова И.Н., Катыба Г.М., Шикунова И.А., Курлов В.Н., Зайцев К.И., Черномырдин Н.В.** ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики твердого тела Российской академии наук (ИФТТ РАН). – № 2021131202; заявл. 25.10.2021; опубл. 28.02.2023, Бюл. № 7. – 11 с.: ил. 3.

Структура диссертации. Диссертационная работа включает введение, три главы, заключение, список сокращений и список использованных источников. Общий объем диссертационной работы составляет 151 страниц, 33 рисунка. Список литературы включает 313 источников.

Личный вклад автора состоит в разработке и создании экспериментальных стендов и установок, подготовке и проведении экспериментальных работ, разработке теоретических моделей и проведении численного моделирования, обработке, анализе и интерпретации экспериментальных результатов. Все результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Благодарности. Автор диссертации благодарен за активное участие в выполнении работы, консультации и обсуждения:

- научной группе Отдела субмиллиметровой спектроскопии (ИОФ РАН им. А.М. Прохорова) и персонально ее руководителю – к.т.н., Спектору Игорю Евсеевичу;

- научной группе Центра Лазерной Физики и Фотоники (ИОФ РАН им. А.М. Прохорова) и персонально ее руководителю – д.ф-м.н. Зайцеву Кириллу Игоревичу;
- научной группе Лаборатории профилированных кристаллов (ИФТТ РАН) и персонально ее руководителю – д.т.н., Курлову Владимиру Николаевичу;
- а также научным сотрудникам ИОФ РАН и ИФТТ РАН, в частности: Желнову Владиславу Александровичу, Катыбе Глебу Михайловичу, Черномырдину Никите Викторовичу;

Автор благодарен за поддержку исследований по теме диссертации Российским научным фондом, проекты # 19-79-10212, 25-79-10280 и 22-72-10033-П.

Глава 1. Литературный обзор

В данной главе диссертации проведен обзор работ, посвященных исследованию распространения ТГц излучения в неоднородных средах, в частности, в биологических тканях. Рассмотрены методы теоретического описания характеристик таких сред и особенности их экспериментального исследования. Отдельно изучены методы измерения ТГц параметров удаленных и труднодоступных сред, в частности, особое внимание уделено существующим и перспективным волноводам для доставки ТГц излучения к объекту исследования. Вместе с этим, рассмотрены вопросы создания тестовых и модельных объектов с заданными характеристиками в ТГц диапазоне, используемые для экспериментальных целей.

1.1. ТГц диапазон электромагнитного спектра

Освоение спектра электромагнитного излучения началось с видимого света, который в 1672 году Исаак Ньютон разложил призмой в радугу, впервые употребив термин «спектр» [48]. Затем, спустя более чем 100 лет, последовали открытия сначала инфракрасного излучения Уильямом Хершелем в 1800 году [49, 50], и ультрафиолетового излучения Иоганном Риттером в 1801 году [51].

Во второй половине XIX века произошли два события, которые превратили разрозненные открытия в единую картину мира: в 1865 году Джеймс Клерк Максвелл теоретически предсказал существование электромагнитных волн [52], а в 1887 году Генрих Герц экспериментально подтвердил это, впервые сгенерировав и зарегистрировав радиоволны [53]. Позже, в 1895 году, были открыты рентгеновские лучи [54], а в 1900-м – гамма-излучение.

Несмотря на быстрое освоение соседних диапазонов, область между инфракрасным излучением и радиоволнами, охватывающая частоты от 0,1 до 10 ТГц, долгое время оставалась недоступной и получила название «терагерцовый провал». Причина технологической недоступности заключалась в пограничном положении: традиционные электронные устройства не могли эффективно генерировать излучение на столь высоких частотах, а оптические методы, наоборот, плохо работали на относительно низких для них частотах. Долгое время ТГц диапазон оставался неисследованным именно из-за отсутствия эффективных источников и детекторов.

История покорения этой области заняла более века:

- 1896–1897 гг.: Первые эксперименты Генриха Рубенса и Эрнеста Фокса Николса, в которых исследовалось низкочастотное тепловое излучение нагретых тел [55, 56, 57].
- 1920-е гг.: благодаря усилиям Рубенса и других ученых, с разработкой новых инструментов, «провал» между дальним инфракрасным излучением и радиоволнами был в основном закрыт.
- 1960-е гг.: Начало экспериментов с Т-лучами (T-rays).
- 1974 г.: Появление самого термина «терагерц». Его впервые использовал Джон Флеминг для описания спектральной линии, полученной с помощью интерферометра Майкельсона [58].
- Середина 1980-х гг.: Начало современной эры ТГц технологий, связанное с развитием сверхбыстрых лазеров, которые позволили получать стабильные широкополосные импульсные ТГц источники.
- 1994 г.: Важнейший прорыв – создание квантово-каскадного лазера группой под руководством Федерико Капассо [59]. Это изобретение открыло путь к созданию компактных и мощных источников излучения в среднем инфракрасном и ТГц диапазонах.

В настоящее время ТГц диапазон электромагнитного излучения нашел множество применений для исследований в различных областях, таких как неразрушающий контроль композитных и керамических материалов [60, 61] и полупроводниковых устройств [62, 63, 64], контроле качества в фармацевтической [65] и пищевой [66] промышленности, а также в задачах обеспечения общественной безопасности [67, 68, 69]. Особый интерес данный диапазон представляет для биофотоники и медицины [1, 2, 3]. Среди всех применений ТГц излучения можно отметить медицинскую диагностику ишемии головного мозга [70], болезни Альцгеймера [71, 72], дефицита миелина [73] и травматических повреждений головного мозга [9, 74], термических ожогов [75], офтальмологических заболеваний [14, 76, 77], кариеса и деминерализации зубов [78, 79], синдрома диабетической стопы [8, 80], а также мониторинг при помощи ТГц излучения уровня глюкозы в крови [7, 81], гидратации [82] и жизнеспособности [11] тканей, трансдермальной доставке лекарств [83, 84].

Особенно выделяются среди биомедицинских приложений ТГц излучения методы диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований различной нозологии и локализации [2, 5, 6, 85] (Рис. 1.1). При этом их можно разделить на три типа в зависимости от диагностических процедур:

- Неинвазивные методы, которые не нарушают целостность тканей;
- Малоинвазивные методы, предполагающие эндоскопический или лапароскопический доступ к внутренним тканям и органам;
- Интраоперационные методы, использующие открытый доступ к внутренним тканям и органам во время проведения хирургической операции.

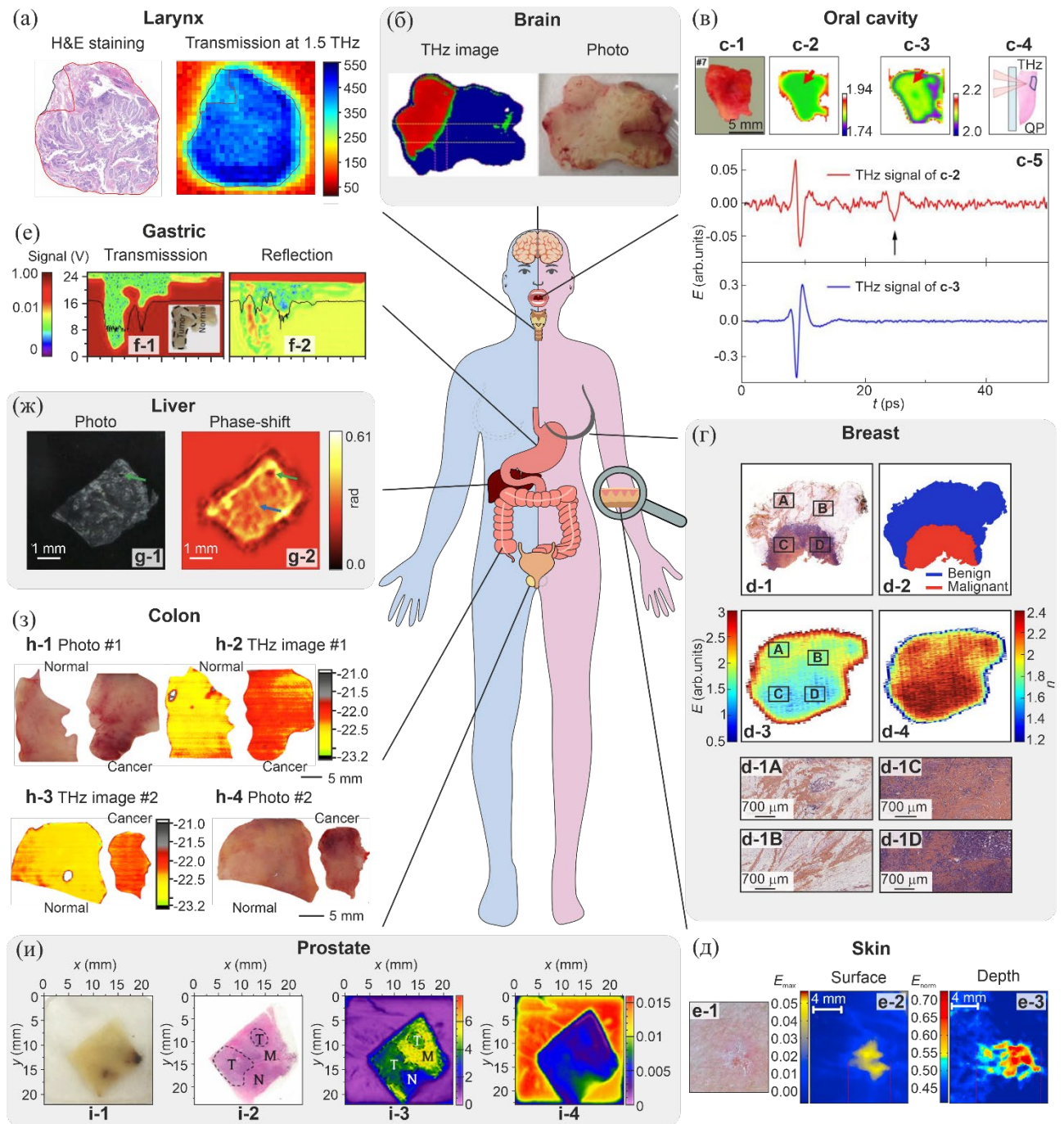


Рис. 1.1 – Потенциал ТГц технологии в медицинской диагностике новообразований: (а) рака гортани *ex vivo* [86], (б) глиомы *ex vivo*. [87], (в) плоскоклеточной карциномы полости рта [88], (г) рака молочной железы *ex vivo* [89], (д) базальноклеточной карциномы кожи *in vivo* [90], (е) аденокарциномы желудка [91], (ж) гепатоцеллюлярной карциномы [92], (з) рака толстой кишки *ex vivo* [93], (и) рака предстательной железы [94].

Из-за ограниченной глубины проникновения ТГц волн в ткани неинвазивная диагностика с помощью ТГц методов применялась преимущественно для исследований патологий кожи [95], таких как базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи [90, 96, 97, 98], диспластические невусы [99, 100] и меланомы [101, 102]. Неинвазивный доступ возможен также к тканям полости рта, где ТГц волны применялись для исследования таких патологий, как плоскоклеточный рак языка [103], меланомы полости рта и мукоэпидермоидная карцинома [88, 104].

Малоинвазивные ТГц методики могут найти свое применение в клинической диагностике аденокарциномы желудка человека [91, 105], гепатоцеллюлярной карциномы в печени человека [92, 106] метастатического рака печени [106], а также дифференциации раковых и неповрежденных тканей толстой кишки [107, 108]. ТГц диагностика, проводимая интраоперационно, применялась для диагностики опухолей молочной железы, их дифференциации и выявления границ [109, 110, 111, 112], изучения фиброза почек человека [113], рака яичников [114], рака предстательной железы [94, 115] и рака гортани [86]. Активно исследуемым направлением применения ТГц излучения является интраоперационная нейрордиagnostика глиальных опухолей мозга [6, 116]. Была продемонстрирована возможность определения границ модельных опухолей в мозгу мышей [87] и крыс [35, 38, 40]. ТГц спектроскопия также применялась для дифференциации глиом по степеням злокачественности [30, 117, 118]. Помимо интраоперационных исследований тканей, ТГц визуализация может служить дополнительным источником информации при проведении гистологических исследований [106, 119].

Однако, обсуждаемые неинвазивные, малоинвазивные и интраоперационные ТГц измерения проводились в основном с использованием образцов тканей *ex vivo* или, лишь в немногих случаях, тканей *in vivo*. Даже когда пилотные исследования подразумевали ткани *in vivo*, ТГц диагностика оставалась далекой от клинических испытаний и практики, что в

основном связано с низкой эргономичностью существующих ТГц приборов [5, 120].

Несмотря на такое широкое разнообразие применений ТГц излучения, они по-прежнему далеки от клинического применения. Исследования биологических тканей зачастую осложняются отсутствием прямого доступа к ним, удаленностью объекта от экспериментальной установки или прибора, и/или необходимостью проведения измерений *in vivo*. Внедрение ТГц технологий в различные практические области медицины затруднено рядом проблем, среди которых выделяются три основных.

Первая проблема – это редкость и низкая эффективность жестких волноводов и гибких волокон в ТГц диапазоне, пригодных для использования в качестве эндоскопов [47, 120]. Фактически, существующие волноводы, основанные на различных материальных платформах и механизмах распространения (например, металлические волноводы с параллельными пластинами [121] или трубками [122], полимерные антирезонансные или фотонно-кристаллические волноводы [123, 124], объемные волокна со ступенчатым показателем преломления [125] или пористые волокна [126], плазмонные волноводы [127, 128]), либо не позволяют распространять ТГц излучение на значительные расстояния (с соответствующей дисперсией и потерями), либо обладают ограниченной технологической надежностью, низкой тепловой, радиационной и химической стойкостью [129]. Некоторые сталкиваются с проблемой развязки распространяющихся мод из-за взаимодействия волновода с внешними препятствиями, в то время как другие имеют большой внешний диаметр. Эти факторы усложняют их реальное применение в ТГц эндоскопах, например, при измерениях труднодоступных объектов в суровых биологических или промышленных условиях [130].

Вторая проблема – пространственное разрешение обычной ТГц оптики на основе линз или зеркал, которое подчиняется пределу дифракции Аббе для фокусировки в свободном пространстве ($\approx 0,5\lambda$), обычно составляет

несколько сотен микрон (или даже несколько миллиметров) из-за больших длин волн ТГц излучения [131].

Третья проблема заключается в приближенном рассмотрении гетерогенных, многокомпонентных, рассеивающих объектов. Поскольку традиционные системы ТГц спектроскопии и визуализации обладают достаточно низким пространственным разрешением, широкое применение нашел подход, рассматривающий ткани как пространственно-однородные среды в масштабах ТГц длин волн, и учитывающий только эффективные диэлектрические характеристики тканей, усредненные в некотором объеме. Данный способ описания ТГц отклика тканей становится возможен благодаря допущению об оптической изотропности и однородности мягких тканей в масштабе ТГц длин волн [5, 31]. Однако неоднородности многих структурных компонент тканей могут иметь размеры сравнимые с ТГц длиной волны. Они могут вызывать рассеяние ТГц волн, что будет затруднять интерпретацию измеренных данных и, таким образом, приводить к неприменимости ТЭС для таких тканей.

1.2. Формирование ТГц отклика мягких тканей

Рассмотрим общие принципы взаимодействия ТГц волн с тканями, которые вызывают значительный интерес к различным ТГц приложениям. Особое внимание привлекают следующие особенности этих взаимодействий:

- ТГц излучение является неионизирующим вследствие довольно низкой энергии ТГц фотонов по сравнению с энергией ионизации атомов и молекул.
- ТГц излучение взаимодействует со свободными зарядами, низкочастотными молекулярными колебаниями и коллективными возбуждениями среды. Энергия ТГц квантов соответствует

энергии водородных связей и внутримолекулярных Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий.

- ТГц излучение сильно поглощается полярными молекулами, такими как вода в жидком и газообразном состояниях. С одной стороны, это делает ТГц волны очень чувствительными к содержанию и состоянию (свободной или связанной) воды в измеряемом объекте, включая различные биологические ткани. С другой стороны, это ограничивает глубину проникновения ТГц волн в биологические ткани всего лишь сотнями или даже десятками микрон, в зависимости от частоты и типа ткани.
- Структурные элементы биологических тканей, такие как отдельные биомолекулы, клеточные органеллы, отдельные клетки и их агрегаты, много меньше в случае молекул, и сопоставимы в размерах с длиной ТГц волны. Это позволяет предположить, что ткань оптически однородна в масштабе длин волн ТГц диапазона, уменьшает эффекты рассеяния Ми, увеличивает глубину проникновения ТГц волн в такие объекты по сравнению с видимыми и инфракрасными волнами, что позволяет применять ТЭС для анализа и описания эффективных диэлектрических характеристик тканей.

В ряде биомедицинских приложений ТГц техники, например для дифференциации неповрежденной ткани от патологической с помощью ТГц волн, обычно измеряют абсолютные значения эффективных ТГц диэлектрических постоянных, которые могут быть представлены в виде комплексной диэлектрической проницаемости

$$\tilde{\epsilon}_{eff} = \epsilon' - i\epsilon'' \quad (1.1)$$

или комплексного показателя преломления

$$\tilde{n} = \sqrt{\tilde{\epsilon}_{eff}} = n - i \frac{c_0}{4\pi\nu} \alpha, \quad (1.2)$$

где n – это действительная часть показателя преломления, α – это коэффициент поглощения (по мощности) в $[\text{см}^{-1}]$ и $c_0 = 3 \times 10^8$ м/с – это скорость света в свободном пространстве.

Тканевая вода в свободном и связанном состояниях является доминирующим фактором, определяющим ТГц диэлектрический отклик тканей [4]. Аналогично жидкой воде и водным растворам, комплексная диэлектрическая проницаемость тканей в ТГц диапазоне обычно описывается релаксационными моделями комплексной диэлектрической проницаемости, которые описывают широкие полосы поглощения без резонансных спектральных особенностей [24]. Среди таких моделей наиболее широко применяется релаксационная модель Дебая [25], в то время как модель Коула-Коула [26, 27], Коула-Дэвидсона [28], Хаврилиака-Негами [29] или передемпфированный осциллятор Лоренца [30] используются редко.

1.2.1 Релаксационные модели комплексной диэлектрической проницаемости воды

Для аппроксимации спектра диэлектрической проницаемости $\tilde{\epsilon}(\omega)$ воды обычно применяется известная модель с компонентами релаксации типа Дебая ($\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}}$) и передемпфированного осциллятора Лоренца ($\tilde{\epsilon}_{\text{осц}}$) [4, 132].

В общем случае, для диапазона частот ТГц функция имеет вид

$$\tilde{\epsilon}(\omega) = \epsilon_{\infty} + \tilde{\epsilon}_{\text{релакс}} + \tilde{\epsilon}_{\text{осц}} + \tilde{\epsilon}_{\text{cond}}, \quad (1.3)$$

где ω – угловая частота внешнего электрического поля; ϵ_{∞} обозначает высокочастотный предел комплексной диэлектрической проницаемости; последний член $\tilde{\epsilon}_{\text{cond}} = \sigma / i\omega\epsilon_0$ описывает потери из-за ионной проводимости σ , где ϵ_0 – диэлектрическая проницаемость свободного пространства [133].

Существует важное условие на амплитуды рассматриваемых членов в уравнении (1.3):

$$\tilde{\varepsilon}_s = \varepsilon_\infty + \sum_m \Delta\varepsilon_m + \sum_l \frac{A_l}{\omega_{0,l}^2}, \quad (1.4)$$

где $\tilde{\varepsilon}_s$ – точно измеренный низкочастотный предел диэлектрической проницаемости, $\Delta\varepsilon_m$ – амплитуда процесса релаксации m ; $A_l/\omega_{0,l}^2$ – амплитуда, нормированная на соответствующую частоту $\omega_{0,l}$ передемпфированного осциллятора l . Из уравнения (1.4) следует, что значение ε_∞ зависит от числа рассматриваемых процессов m и l . Физические процессы, лежащие в основе членов уравнения (1.3), следующие:

- Процесс релаксации $\tilde{\varepsilon}_{\text{релакс}} \sim \Delta\varepsilon/(1 + i\omega\tau)$ отражает кооперативную динамику переориентации дипольного момента. Это интерпретируется либо как кооперативный процесс, либо как процесс, включающий образование и разрыв водородных связей; τ соответствует времени кооперативной переориентации структуры водородных связей объемных молекул воды, включающей события переключения водородных связей [134].
- Процессы колебаний $\tilde{\varepsilon}_{\text{осц}} \sim A/(\omega_0^2 - \omega^2 + i\gamma_0\omega)$ указывают на передемпфированные моды, которые соответствуют нескольким известным колебательным модам в ТГц диапазоне. Самый низкий резонанс находится около $\nu = 1,5$ ТГц – это мода изгиба между двумя молекулами воды, образующими водородную связь; она не зависит от температуры и сильно подавлена в инфракрасных спектрах, составляя максимум 3% в мнимой части чистой воды, и поэтому обычно ею пренебрегают [134]. На частоте $\nu = 5,4$ ТГц межмолекулярное растяжение воды приписывается затрудненному трансляционному движению $\text{O}\cdots\text{O}$. Межмолекулярная либрация на частоте $\nu = 12$ ТГц воды приписывается затрудненному вращению $\text{O}\cdots\text{H}$ [134]. Этот и более высокочастотные процессы имеют незначительный вклад ниже 3 ТГц, и поэтому часто опускаются из рассмотрения.

Ширина спектрального отклика всех перекрывающихся процессов настолько велика, что центральная частота (или время релаксации) определяется с большой погрешностью; более того, замена процесса релаксации на резонансный сохраняет приемлемую точность описания реального спектра.

Единственный не до конца объясненный процесс – так называемая «быстрая релаксация» ($m = 2$). Фактически, существует дополнительное крыло к процессу медленной релаксации, значительный вклад которого проявляется в диапазоне 0.2 – 3 ТГц, что соответствует диапазону оптимальной чувствительности ТГц спектрометров. С точностью, доступной в современных экспериментах, введение термина «быстрая релаксация» хорошо описывает измеренные спектры. Однако абсолютные значения этого времени релаксации и амплитуды зависят от частотного диапазона, в котором выполняется оптимальная аппроксимация.

С формальной точки зрения Дебаевский член в диэлектрической проницаемости воды является вырожденным случаем более общего теоретического подхода, разработанного Х. Фролихом [135]. Он предложил ввести формально функцию распределения времени релаксации $f(\tau)$ вместо одного единственного времени релаксации. Этот подход означает, что существует распределение энергетического барьера переориентации в среде дипольных молекул. Таким образом, уравнение типа Дебая для ϵ в форме Фролиха имеет вид

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}}(\omega) = \int_0^{\infty} \frac{f(\tau) d\tau}{1 + i\omega\tau}. \quad (1.5)$$

На практике используются два типа функций $f(\tau)$, а именно дискретное и непрерывное распределение. Дискретная функция распределения

$$f(\tau) = \sum_l \Delta\tilde{\epsilon}_l \delta(t - \tau_l) \quad (1.6)$$

приводит к уравнению типа Дебая для диэлектрической проницаемости воды

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}}(\omega) = \sum_l \frac{\Delta\tilde{\epsilon}_l}{1 + i\omega\tau_l} \quad (1.7)$$

Каждый член в сумме означает вклад l -го процесса в комплексную диэлектрическую проницаемость, где τ_l – время релаксации l -го процесса; $\Delta\tilde{\epsilon}_l$ – вклад l -го процесса в диэлектрическую проницаемость $\tilde{\epsilon}$; $\tau_1 = \tau_{\text{slow}}$ – классическое время релаксации Дебая. Такое формальное разделение релаксационного поведения на различные релаксационные процессы типа Дебая оказывается очень полезным для теоретического описания асимметрии спектра в сравнительно низкочастотном диапазоне. А именно, один дополнительный член описывает так называемую «быструю» релаксацию Дебая с постоянной времени τ_2 [136]

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}}(\omega) = \frac{\Delta\tilde{\epsilon}_1}{1 + i\omega\tau_1} + \frac{\Delta\tilde{\epsilon}_2}{1 + i\omega\tau_2} \quad (1.8)$$

где τ_1 соответствует классическому времени релаксации Дебая; τ_2 соответствует быстрому процессу релаксации Дебая; $\Delta\epsilon_{1,2}$ означает относительный вклад этих процессов в спектр диэлектрической проницаемости. Диэлектрическая проницаемость с двумя Дебаевскими членами оказывается полезной для описания диэлектрического отклика ткани на ТГц частотах.

В дополнение к вышеупомянутым теоретическим моделям диэлектрической проницаемости, разработаны некоторые эмпирические формулы на основе функций распределения непрерывного времени релаксации. Например, модель Коула-Коула [26, 27]:

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}} = \frac{\Delta\epsilon}{1 + (i\omega\tau_\alpha)^\alpha} \quad (1.9)$$

где эмпирический параметр $0 \leq \alpha \leq 1$ описывает ширину спектра времени релаксации; τ_α – эффективное время релаксации. Другим феноменологическим выражением является модель Коула-Дэвидсона [28]:

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}} = \frac{\Delta\epsilon}{1 + (i\omega\tau_M)^\beta} \quad (1.10)$$

где эмпирический параметр $0 \leq \beta \leq 1$ и τ_m имеют схожий физический смысл. Выражения (1.9) и (1.10) превращаются в модель Дебая при предположении $\alpha = 1$ и $\beta = 1$ соответственно.

Наконец, формальное обобщение моделей Коула-Коула и Дэвидсона-Коула дается функцией Хаврилиака-Негами [29]:

$$\tilde{\epsilon}_{\text{релакс}} = \frac{\Delta\epsilon}{(1 + (i\omega\tau_\alpha)^\alpha)^\beta}. \quad (1.11)$$

1.2.2 Диэлектрическая проницаемость комплексной биологической среды на основе теории эффективной среды

Известно, что времена релаксации молекул воды, участвующих в гидратации биомолекул, отличаются от времен релаксации свободных, несвязанных молекул воды, что отражается в низкочастотных спектрах поглощения и преломления водных растворов [137, 138, 139]. Это означает, что биологическая среда состоит как минимум из трех компонентов, а именно биомолекул, свободной воды и воды, связанной с биомолекулами. Каждая фракция характеризуется различной диэлектрической проницаемостью (ϵ_{bm} для биомолекул, ϵ_w для свободной воды и ϵ_{bw} для связанной воды).

Однако в определенных ситуациях можно пренебречь одним или двумя из этих компонентов, что значительно упрощает расчеты. Так, в случае если размер структурной единицы биологической среды пренебрежимо мал по сравнению с длинами волн ТГц излучения (например, для эритроцитов человека, растворов крупных белковых молекул как бычий сывороточный альбумин, желатин и др.), становится возможным рассматривать такой биологический образец как однородную среду в масштабе, заданном длинами волн ТГц излучения. Более того, спектры водных растворов белков с не очень высокой концентрацией почти полностью определяются спектральными свойствами растворителя – воды [140]. Поэтому есть основания для

применения уравнения (1.3) для описания диэлектрической проницаемости таких биологических сред, как водные растворы белков.

Биологические ткани, как правило, сильно неоднородны и анизотропны, что приводит к сильному рассеянию и затуханию зондирующего ТГц излучения. Вывод аналитического решения уравнений Максвелла для электромагнитного излучения при взаимодействии с биологическим образцом является довольно сложной задачей, в то время как численное решение такой проблемы обычно требует больших ресурсов и времени. В этом случае большое значение имеют модели, основанные на приближении малости характерного размера неоднородностей биологической среды относительно длин волн ТГц излучения. Это приближение позволяет рассматривать такую среду как однородную и, таким образом, упростить вычислительную задачу, используя модель эффективной среды.

Простейшие модели эффективной среды представлены уравнениями Максвелла-Гарнетта, Бруггемана и Ландау-Лифшица-Лойенги [4].

Модель Максвелла-Гарнетта [141] описывает эффективную диэлектрическую проницаемость ϵ_{eff} двухкомпонентной среды. Первый компонент представляет собой однородную среду с диэлектрической проницаемостью ϵ_2 , второй представлен сферическими частицами с диэлектрической проницаемостью ϵ_1 . В этом случае уравнение Максвелла-Гарнетта имеет вид

$$\frac{\tilde{\epsilon}_{\text{eff}} - \tilde{\epsilon}_2}{\tilde{\epsilon}_{\text{eff}} + 2\tilde{\epsilon}_2} = f_v \frac{\tilde{\epsilon}_1 - \tilde{\epsilon}_2}{\tilde{\epsilon}_1 + 2\tilde{\epsilon}_2} \quad (1.12)$$

где $f_v = (1/V) \sum_l V_l$ – коэффициент заполнения или объёмная доля, V_l – объем l -й частицы; V – общий объем неоднородной среды. Предполагается, что сферические частицы не сгруппированы и довольно разрежены.

Модель Ландау-Лифшица-Лойенги [142, 143] позволяет рассчитать эффективную диэлектрическую проницаемость смеси в случае, если все частицы смеси изотропны и разности между их диэлектрическими проницаемостями малы в сравнении с самими значениями $\tilde{\epsilon}$:

$$\tilde{\varepsilon}_{\text{eff}}^{1/3} = \langle \tilde{\varepsilon}^{1/3} \rangle \quad (1.13)$$

где угловые скобки $\langle \dots \rangle$ обозначают усреднение по объему, а $\langle \varepsilon \rangle$ – средняя диэлектрическая проницаемость.

Модель Бруггемана [144] более симметрична относительно различных долей диэлектрической проницаемости. Более того, эта модель легко расширяется до многокомпонентной среды сферических частиц с различными диэлектрическими проницаемостями ε_i . В соответствии с моделью Бруггемана эффективная среда описывается соотношениями

$$\sum_{l=1}^N f_{v,l} \frac{\tilde{\varepsilon}_l - \tilde{\varepsilon}_2}{\tilde{\varepsilon}_l + 2\tilde{\varepsilon}_2} = 0, \quad \sum_{l=1}^N f_{v,l} = 1 \quad (1.14)$$

где $f_{v,l}$ – объёмная доля l -го компонента.

При этом модель Бруггемана достаточно удобна для описания многокомпонентных сред. В случае среды с N фракциями она приводит к алгебраическому уравнению n -го порядка для ε_{eff} .

1.2.3 Проблема описания эффектов рассеяния ТГц излучения в биологических тканях

Простота вышеупомянутого подхода, основанного на предположении об однородном и изотропном характере тканей, делает его широко применяемым в ТГц биофотонике. Однако многие биологические объекты и ткани обладают структурными неоднородностями с размерами, сопоставимыми с длинами волн ТГц излучения.

В качестве репрезентативного примера таких тканей могут выступать одиночные жировые клетки, их агрегаты, а также протоки молочных желез, окруженные фиброзной соединительной тканью молочной железы. ТГц изображение такого образца *ex vivo* было получено в работе [36] при $\lambda = 500$

мкм с использованием твердотельной иммерсионной микроскопии с разрешением $0,15\lambda$. Эта методика, описанная в разделе 1.4 настоящей диссертации, позволяет получать изображения включений, например, жировых клеток, и их агломератов размером около 50–150 мкм. Для таких типов тканей, где неоднородности уже не являются пренебрежимо малыми частицами по сравнению с длиной волны (среднее отношение размера к длине волны $d/\lambda > 0,1$), могут иметь место эффекты рассеяния Ми. Это подталкивает к дальнейшим исследованиям в области разработки новых подходов к описанию взаимодействия ТГц волн с тканями, учитывающих как дисперсионные, так и абсорбционные свойства компонентов ткани, а также их структурные свойства.

В последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к проблеме электромагнитного рассеяния частицами, внедренными в поглощающую среду, примером которых могут выступать отдельные клетки и другие структурные элементы биологических тканей и органов. Фактически, эта проблема изучалась около полувека с несколько противоречивыми и спорными результатами [145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152].

Классическая теория электромагнитного рассеяния Лоренца-Ми предоставляет точное решение для задачи рассеяния электромагнитной волны на шаре произвольного диаметра, малого в сравнении с длиной волны и погруженного в непоглощающую среду. Математический аппарат теории Лоренца – Ми позволяет получить выражения для сечений поглощения и рассеяния, а также определяет угловую зависимость рассеяния. Представления об оптических сечениях, введенные в контексте этой задачи, а также их традиционное использование в феноменологических уравнениях переноса излучения требуют корректировок в случае, если среда приобретает поглощение.

Цель большинства публикаций по этой теме состояла в том, чтобы доказать, какие модифицированные величины должны заменить их обычные аналоги, появляющиеся в теориях однократного рассеяния и в ТПИ для

описания эффектов рассеяния в среде без поглощения [153, 154, 155, 156, 157]. В свою очередь, для среды с поглощением следует вывести из первых принципов другие оптически наблюдаемые величины для описания процесса переноса ТГц волн. Так, в [158] было предложено описывать интенсивность электромагнитной волны, измеренную детектором конечной площади в дальней зоне как функцию направления рассеяния.

Эффекты рассеяния ТГц волн изучались только для мутных сред с малым поглощением. В частности, в работе [57] была разработана и применена ТГц диффузная импульсная спектроскопия для исследования материалов с малым поглощением с резонансными спектральными отпечатками. Эта техника представляется очень перспективной для биофотоники, хотя ее еще предстоит адаптировать для исследований мягких тканей. Проблема формирования спекл-паттерна [58] и изменения формы волны [59] при взаимодействии ТГц волн с мутной средой также рассматривалась только в случае непоглощающей среды. Все эти результаты менее актуальны для ТГц биофотоники, где ткани обычно демонстрируют сильное поглощение ТГц волн из-за большого содержания воды.

В зависимости от отношения диаметра частицы d к длине волны λ можно ожидать сильного прямого или обратного рассеяния, а также диффузного рассеяния падающего излучения. Соответственно, такие результаты могут повлиять на ТГц изображение и спектроскопические измерения тканей и, возможно, привести к неправильной интерпретации усиленного поглощения/отражения, снижая эффективность ТГц диагностики. Не смотря на высокую практическую значимость, эта проблема до сих пор остается нерешенной.

1.3. Проблема обеспечения доставки ТГц излучения к труднодоступным областям

Доставка ТГц излучения к труднодоступным объектам характерна для многих практических приложений ТГц техники, в частности, для ТГц эндоскопии. Основу классической ТГц эндоскопии составляет гибкое ТГц волокно или жесткий ТГц волновод для передачи ТГц волн от излучателя к объекту, а затем для обнаружения отраженного и обратно распространяющегося излучения. Такие ТГц волокна/волноводы могут быть выполнены на основе различных принципов, с использованием различных материалов и методов изготовления [123, 159, 160]. Для применения в медицинской эндоскопии ТГц волокна должны:

- Осуществлять передачу ТГц волны на расстояния $\sim 0.1 - 1$ м с относительно низкими потерями при распространении $\leq 1 - 10$ дБ/м и дисперсией < 1 пс (ТГц см) $^{-1}$.
- Соответствовать требованиям малоинвазивной лапароскопии и эндоскопии, которые требуют относительно малого внешнего диаметра ($< 3 - 5$ мм) и (предпочтительно) гибкости эндоскопа, изгиб и деформация ТГц волокон/волноводов (из-за механических нагрузок), должны оказывать минимальное влияние на направляющие свойства волокон и измеряемые ТГц данные.
- Удовлетворять особенностям эксплуатации. Во-первых, быть изготовленными из материалов, инертных к биологическим тканям и жидкостям. Во-вторых, для обеспечения возможности многократного использования они также должны быть устойчивы к условиям медицинской стерилизации, таким как температура до 190°C , давление до 2 бар и химические вещества, такие как этиленоксид (или альтернативные методы стерилизации [161]).

Одновременное достижение всех перечисленных условий является крайне сложной задачей. На сегодняшний день бы предложен ряд инженерных решений, основанных на различных механизмах распространения волн, имеющих потенциал для ТГц эндоскопии [120].

1.3.1 Волноводы на основе отражения от металла

Волноводы с локализацией направленной моды между металлическими пластинами или внутри полый металлической трубки были транслированы в ТГц диапазон несколько десятилетий назад [162, 163]. В таких структурах распространение ТГц излучения происходит за счет отражения волн от металлических стенок с локализацией моды в полном сердечнике.

Благодаря своей теплопроводности и сопротивлению полые металлические ТГц волноводы успешно использовались для передачи энергии в криогенные среды [164]. В свою очередь, из-за низкой химической инертности металлов такие волноводы имеют ограниченный потенциал в химическом анализе и медицинских приложениях. В подавляющем большинстве случаев они негибкие, за некоторыми исключениями, такими как изготовление ТГц волновода в виде трубки с внутренним металлическим [165] или сложным полимерно-металлическим (Рис. 1.2 (а)) [166] покрытием. Металлические трубки также могут быть собраны в пучок для ТГц визуализации (Рис. 1.2 (б)) [167].

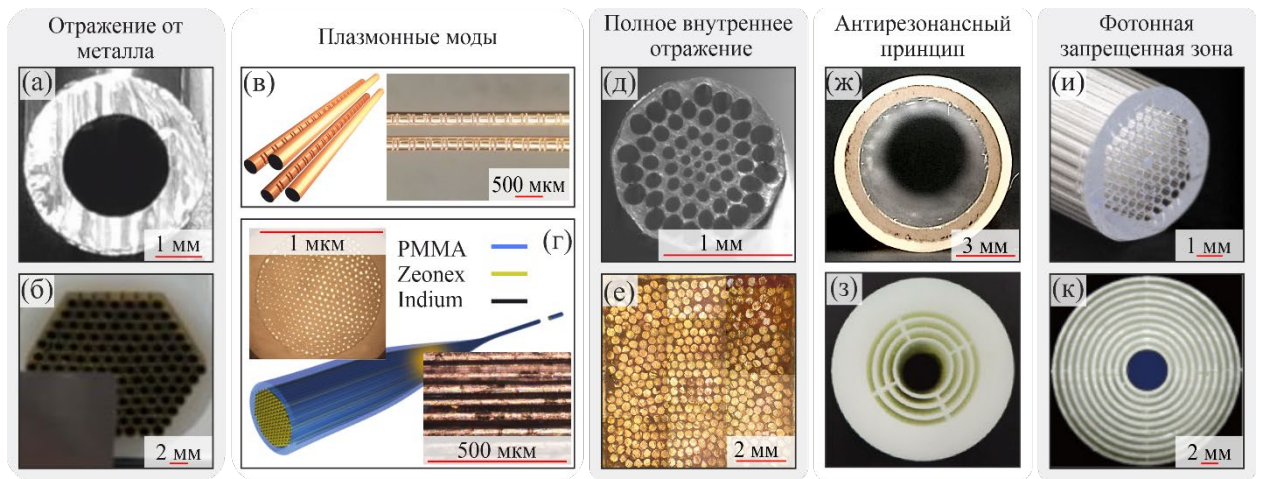


Рис. 1.2 – Типичные примеры ТГц волноводов и волокон. (а) Полый полистирол-серебряно-стеклянный волновод [166]. (б) Пучок полых медных ТГц волноводов [167] (в) Четырехпроводный плазмонный волновод с выгравированными вдоль двух из них брэгговскими решетками [168] (г) Плазмонный пучок металлических проводов, подвешенных в диэлектрике и изготовленных методом полимерного вытягивания [169]. (д) Микроструктурированное полимерное ступенчатое волокно с полным внутренним отражением [124]. (е) Конический пучок сапфировых волокон, с ступенчатым показателем преломления и полным внутренним отражением [170] (ж) Полый антирезонансный волновод на основе сапфировой трубки с полимерным покрытием [171]. (з) Микроструктурированный полимерный антирезонансный волновод [172]. (и) Микроструктурированный сапфировый фотонно-кристаллический волновод [129]. (к) Микроструктурированный полимерный фотонно-кристаллический волновод [173].

Когда внутренний диаметр такого волновода больше длины волны, потери на распространение могут быть низкими, но полоса частот с низкими потерями ограничена. Однако, когда длина волны становится сопоставимой с диаметром, и волновод работает вблизи частоты отсечки, потери на распространение и модовая дисперсия значительно возрастают. Более того, на более высоких частотах такие волноводы страдают от дополнительных потерь

на излучение и многомодовых режимов работы, что приводит к межмодовой дисперсии.

1.3.2 Плазмонные волноводы и проволочные среды

Плазмонные волноводы на основе одной или нескольких металлических проволок [128, 174, 175] (включая проволочную среду [176, 177, 178]) позволяют возбуждать плазмонную моду на поверхности проводника и передачу ТГц импульсов практически без дисперсии и с низкими потерями.

Впервые о ТГц плазмонном волноводе из субволновой одиночной металлической проволоки было сообщено в работе [174]. Значительные недостатки однопроводной передачи, такие как низкая эффективность связи линейно поляризованного поля [179] и высокие потери на изгиб [127], ограничивают их практическое применение. В свою очередь, двухпроводная плазмонная схема может возбуждаться линейно поляризованным полем, поддерживает распространение широкополосных ТГц волн (включая сильные ТГц поля [180]) с низкими потерями и низкой дисперсией, а также обладает устойчивостью к потерям на изгиб [175, 181]. Изготовление плазмонных волноводов с диэлектрическими решетками [182, 183, 184] или структурированной металлической поверхностью (Рис. 1.2 (в)) [168] позволяет осуществлять независимое управление двумя ТГц сигналами с поляризационным мультиплексированием.

Проблемы, связанные рассеянием направленных мод из-за взаимодействия с внешними препятствиями и окружающей средой, также ограничивают полезность плазмонных волноводов. Для решения этих проблем были предложены плазмонные волноводы с пористой диэлектрической подложкой [185]. Тем не менее, взаимодействие между направленной модой и диэлектрическим материалом подложки увеличивает дисперсию и потери распространения таких волноводов.

Плазмонные волноводы могут обеспечивать сильную субволновую локализацию направляемых мод, вплоть до размеров меньше длины волны. Таким образом, отдельный плазмонный волновод (в качестве зонда в ближнепольной ТГц микроскопии) и их массив (регулярный массив плазмонных волноводов, передающих ТГц изображение от объекта к плоскости изображения) [176] обладают большим потенциалом в ТГц микроскопии с разрешением, значительно превышающим предел Аббе (Рис. 1.2 (г)) [169, 177, 178]. Однако практическая применимость таких методов сверхразрешающей ТГц визуализации все еще вызывает сомнения. Проблемы с обработкой сигнала от волновода и рассеянием направляемых мод при взаимодействии с окружающей средой также ограничивают использование таких систем [185].

1.3.3 Ступенчатые волокна и пучки оптических волокон

Диэлектрические волокна со ступенчатым изменением показателя преломления, работающие с использованием механизма распространения ТГц излучения с полным внутренним отражением от границ раздела материалов, также были реализованы в ТГц диапазоне [125, 186, 187, 188]. Такие волокна могут иметь объемную (полимерную или кристаллическую) [125, 186, 189] или пористую [187, 188, 190] сердцевину. Сердцевина может быть подвешена в свободном пространстве или покрыта оболочкой с низким показателем преломления, чтобы предотвратить развязку волноводной моды из-за взаимодействия эванесцентного поля с внешними препятствиями [124, 191].

На Рис. 1.2 (д) показан другой подход к предотвращению такой развязки, при котором сердцевина волновода подвешена в свободном пространстве и удерживается в середине трубки-оболочки тонкими диэлектрическими мостиками [124]. Волокна со ступенчатым показателем преломления на основе полимеров с низкими потерями обеспечивают низкие или умеренные

потери при распространении <1 дБ/м, при этом часто демонстрируя высокую дисперсию, обусловленную локализацией направленной моды в материале сердцевины, а также высоким диэлектрическим контрастом между сердцевинной и оболочкой [186, 192].

Волокна со ступенчатым изменением показателя преломления обладают потенциалом для получения ТГц изображений высокого разрешения. Гибкие волокна на основе полиэтилена [193], циклического олефинового сополимера [194] и сапфира [189], использовались в качестве зондов в ТГц сканирующей зондовой оптической микроскопии ближнего поля. Аналогичные ТГц микроскопы на основе гибких ступенчатых оптических волокон использовались для ТГц визуализации рака печени [195] и молочной железы [196, 197]. Другой вариант сверхразрешающей ТГц визуализации был предложен в работе [170], где сапфировые оптические волокна с высоким показателем преломления были расположены в конусообразном пучке (Рис. 1.2 (е)). Благодаря сильному субволновому ограничению направленной моды в каждом отдельном волокне, такой пучок способен к ТГц визуализации ближнего поля с разрешением до 0.3λ .

Тем не менее, практическая реализация ступенчатых ТГц волокон по-прежнему представляет собой сложную задачу из-за отсутствия подходящих материалов оболочки [44] и их низких или умеренных оптических характеристик. Отсутствие оболочки делает использование таких волокон в ТГц эндоскопии неоптимальным.

1.3.4 Антирезонансные волноводы и волокна

Антирезонансные волноводы со сложной структурой оболочки [198] распространены в ТГц диапазоне. В них направляемая мода локализуется в полом сердечнике из-за отражений от слоистой или микроструктурированной оболочки. Эти отражения обусловлены антирезонансными условиями Фабри-

Перо для радиальной компоненты волнового вектора [199]. В этом случае энергетическая связь между направляющими в сердечнике и поглощающими модами оболочки не происходит, и потери при распространении уменьшаются. Напротив, в резонансном случае происходит сильная связь между направляющими модами сердечника и поглощающими модами оболочки, что приводит к значительным потерям при распространении. Спектральные полосы низкого и высокого поглощения, связанные с антирезонансными и резонансными условиями, обычно чередуются в спектрах потерь для таких волноводов.

Обычно антирезонансный волновод имеет вид цилиндрической трубки с полый сердцевинной и оболочкой, которая имеет форму регулярной слоистой структуры с модуляцией показателя преломления. Даже простая диэлектрическая трубка может работать в качестве антирезонансного волновода (Рис. 1.2 (ж)) [200], но волноводы с более сложной структурой оболочки, как сообщается, более эффективны [172, 201, 202, 203]. В работах [172, 202, 203] были изучены различные типы антирезонансных структур для уменьшения потерь на распространение и изгиб, такие как полимерный волновод в форме револьвера, полученный в работах [172, 202] (Рис. 1.2 (з)). Благоприятное сочетание широкой полосы пропускания, общей низкой дисперсии и потерь на распространение ($\sim 10^{-1}$ дБ/м) дает антирезонансным волноводам множество преимуществ. К их недостаткам относятся высокая модальная дисперсия вблизи резонансов Фабри-Перо и (что еще более важно для эндоскопии) большой диаметр таких волноводов, требуемый механизмом соблюдения антирезонансных условий распространения ($\sim 10 \lambda$). Сильная межмодовая интерференция и дисперсия [129, 162] также ограничивают практическую применимость антирезонансных волноводов.

1.3.5 Фотонно-кристаллические волноводы и волокна

Полые фотонно-кристаллические волноводы с микроструктурированной периодической оболочкой обычно изготавливаются из различных полимеров с использованием традиционных методов вытягивания или 3D-печати [173, 204]. Фотонно-кристаллические волноводы, как правило, имеют диаметры $\sim 10 \lambda$, что сопоставимо или иногда превышает размер антирезонансных волноводов. Они схожи по своим свойствам с полыми антирезонансными волноводами, поэтому имеют те же проблемы.

В волноводах на основе фотонных кристаллов мода локализуется в полом или твердом сердечнике благодаря когерентному отражению волн от сложной периодической оболочки. Периодичность оболочки приводит к формированию спектральной области, называемой фотонной запрещенной зоной, внутри которой расширенные фотонные состояния подавляются в оболочке. Это делает периодическую оболочку высокоотражающей, способной, таким образом, локализовать свет в полом сердечнике. Оболочка может быть сформирована различными способами, включая использование периодического массива полых каналов [129] (Рис. 1.2 (и)), осесимметричных периодических многослойных структур [205] или даже гиперравномерных неупорядоченных отражателей [173] (Рис. 1.2 (к)).

Волноводы на основе фотонных кристаллов могут передавать излучение обычных источников линейно поляризованных ТГц волн гауссовой формы [205, 206, 207]. Простейшая осесимметричная оболочка может быть сформирована массивом концентрических слоев с различными показателями преломления, например, последовательностями полимера и свободного пространства или двумя различными полимерами. Фотонно-кристаллические волноводы со свободным пространством в своей структуре требуют диэлектрических опор [187, 192]. Также широко используются фотонно-

кристаллические волноводы с двумерной решеткой полых каналов [207, 208, 209].

1.3.6 Материалы для изготовления ТГц волноводов

Большинство рассматриваемых волноводов изготовлены из полимеров, металлов или их комбинации. Волокна/волноводы с широким диапазоном поперечных сечений могут быть изготовлены из различных полимеров (полиэтилен, полипропилен, циклический олефиновый сополимер, тефлон и др.) с использованием 3D-печати [173, 203, 210, 211], послойного наслаивания и вытягивания [202], сверления и вытягивания [204] и других технологий. Использование металлов и полимеров в конструкции волноводов ограничивает их механическую прочность, химическую инертность, а также термо- и радиационную стойкость, что снижает их использование в ТГц зондировании в агрессивных средах.

В качестве материала для производства антирезонансных и фотонно-кристаллических волноводов также может быть использован сапфир (монокристаллическая α - Al_2O_3 -фаза) [129, 171, 200, 212]. Сапфир оптически прозрачен в широком спектральном диапазоне, охватывающем видимый, инфракрасный (частично) и ТГц диапазоны, и обладает высоким показателем преломления, механической и радиационной прочностью, химической инертностью и биосовместимостью [213, 214]. Изготовленные методом выращивания профилированных кристаллов из расплава с пленочной подпиткой при краевом ограничении роста (edge-defined film-fed growth, EFG) сапфировые кристаллы различной геометрии позволяют создавать микроструктурированные волноводы с полым сердечником, антирезонансные волноводы и волноводы на основе фотонных кристаллов, предназначенные для распространения ТГц волн на расстояние в десятки сантиметров [129, 200, 212], а также гибкие одиночные оптические волокна и пучки оптических

волокон, предназначенные для сверхразрешающей ТГц визуализации [189, 215, 216]. Такие сапфировые волноводы способны решить множество проблем в ТГц биомедицине.

1.3.7 Эндоскопические измерения оптических параметров в ТГц диапазоне

Несмотря на вышеупомянутые исследования и результаты, на сегодняшний день лишь немногие ТГц эндоскопы (преимущественно на основе диэлектрических или металлических трубок) применялись для исследования труднодоступных объектов с использованием импульсных или непрерывных ТГц спектрометров или систем визуализации [130, 193, 217, 218, 219, 220].

В работе [130] был разработан ТГц эндоскоп на основе тефлоновой трубки, которая служила одновременно ТГц волноводом и сканирующим зондом. Он также применялся для дистанционного ТГц зондирования аэрозолей хлорида аммония, образующихся в результате химической реакции между соляной кислотой и парами аммиака. Эта система компактна и, следовательно, может применяться в промышленной или биомедицинской ТГц эндоскопии. В работе [217] была проведена дистанционная спектроскопия теофиллина с использованием ТГц эндоскопа, изготовленного из гибкой поликарбонатной трубки с внутренним серебряным покрытием и внутренним диаметром 3 мм.

В работе [219, 220] был разработан и применен одноканальный ТГц эндоскоп для ТГц визуализации в режимах пропускания и отражения, где объект сканировался по растру выходным концом эндоскопа. В частности, он был применен для ТГц визуализации рака толстой кишки человека (Рис. 1.3) [220]. ТГц волновод, используемый в этом эндоскопе, имеет малый внешний диаметр (1–2 мм), что делает его пригодным для интеграции в обычные

эндоскопические инструменты и применения в малоинвазивной ТГц диагностике.

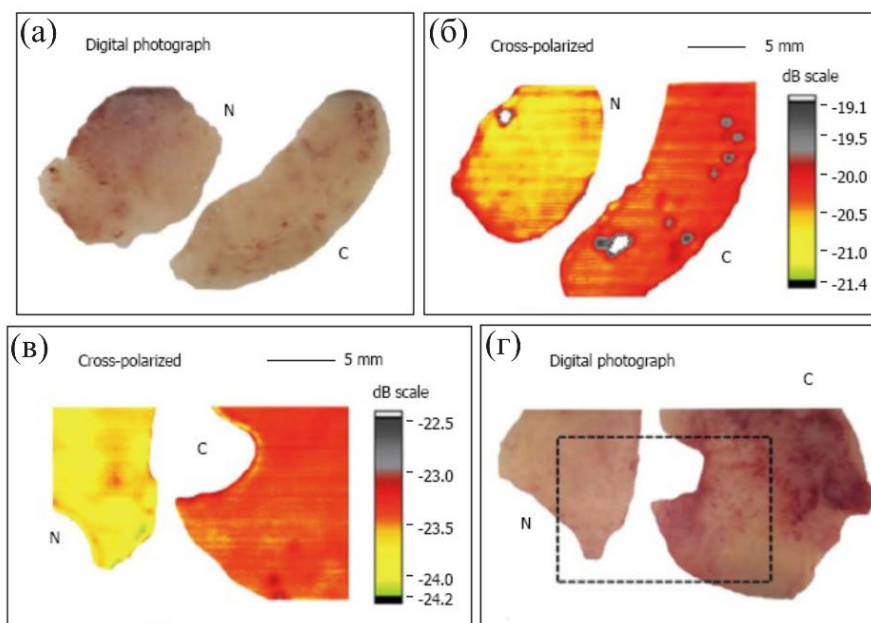


Рис. 1.3 –ТГц визуализация в режиме отражения с использованием одноканального ТГц волновода. Цифровые фотографии и ТГц изображения в кросс-поляризационном режиме нормальной ткани N и раковой ткани C толстой кишки человека, фиксированной формалином (а, б) и свежей ткани (в, г) [220]

Чен и др. [221] также использовали волновод из полиметилметакрилата для демонстрации ТГц визуализации тканей толстой кишки человека. Оптическая схема была дополнена структурой «бычий глаз», что позволило получить пространственное разрешение в ближней зоне равное 0.2 мм. На Рис. 1.4 показаны изображения в схеме на пропускание на частоте 0,3 ТГц образцов нормальной и опухолевой ткани толстой кишки, нарезанных на срезы толщиной 30 мкм. Как и ожидалось, образцы тканей с злокачественным новообразованием имеют значительно более высокое поглощение чем нормальная ткань, однако демонстрируемое пространственное разрешение не позволяет визуализировать неоднородности образцов.

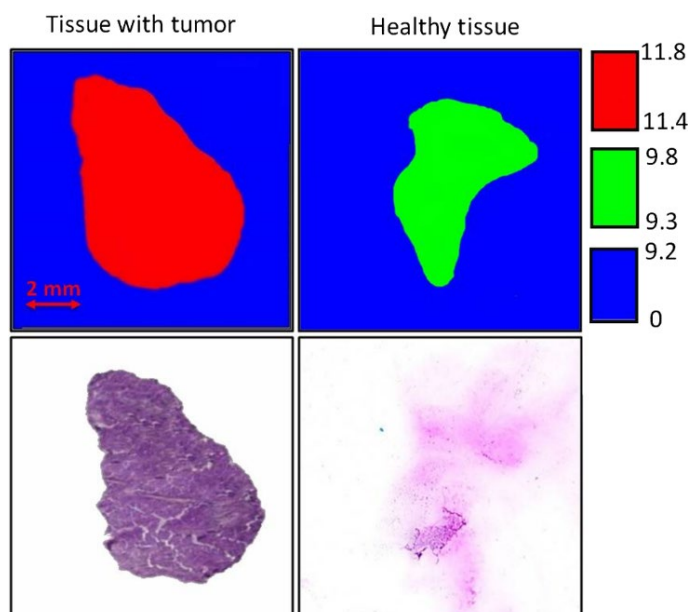


Рис. 1.4 – Изображения тканей толстой кишки в ближнем поле ТГц диапазона и соответствующие патологические микрофотографии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином [221].

Помимо низкого пространственного разрешения, большинство существующих ТГц эндоскопов ориентированы на получение качественной информации об объекте или на сенсорные приложения. Между тем, количественная оценка ТГц диэлектрического отклика объекта, которая так необходима в биомедицинских приложениях, остается недостаточно изученной.

1.4. Проблема повышения пространственного разрешения в ТГц диапазоне

Пространственное разрешение является одной из ключевых характеристик любой изображающей системы. Для его оценки было предложено несколько критериев, в основе которых лежит ответ на вопрос о

минимальном расстоянии между двумя различными оптической системой точечными источниками света.

Первым математическим описанием дифракционной картины от точечного источника и отправной точкой в понимании ограничений оптики стала работа Эйри [222]. Он математически показал, что свет невозможно сфокусировать в точку бесконечно малого размера. Даже для идеального, безошибочно изготовленного объектива минимальный размер сфокусированного пятна всегда будет равен размеру диска Эйри.

Фундаментальный теоретический предел разрешения дифракционно-ограниченной оптической системы был впервые получен в 1873 г. Аббе [223], а позднее объяснён Гельмгольцем [224] подошел к проблеме с точки зрения теории формирования изображения в микроскопе. Изучая дифракцию света на периодической решетке, он сформулировал фундаментальный предел разрешения, который сегодня известен как дифракционный предел Аббе, математически выражающийся в следующей форме:

$$\delta = 0,5 \frac{\lambda}{NA}, \quad (1.15)$$

где δ – пространственное разрешение системы или минимальное разрешимое расстояние между двумя точками, $NA = n_{im} \sin(\alpha)$ – числовая апертура объектива, n_{im} – показатель преломления среды между объективом и объектом, α – апертурный угол. При максимальной числовой апертуре системы $NA=1$, дифракционный предел Аббе задает пространственное разрешение $\delta = 0,5\lambda$. Этот предел долгое время считался непреодолимым барьером для изображающих систем.

Первый формальный инженерный критерий оценки пространственного разрешения, предложенный Релеем в 1879г. [225], предполагает, что два точечных источника света считаются различимыми, если главный максимум дифракционной картины одного совпадает с первым минимумом другого, или:

$$\delta = 0,61 \frac{\lambda}{NA}. \quad (1.16)$$

Еще один часто используемый критерий был предложен Спарроу в 1916 г [226]. Критерий Спарроу утверждает, что предел разрешения достигается, когда суммарная кривая интенсивности от двух источников не имеет провала (становится монотонной), или

$$\delta = 0,47 \frac{\lambda}{NA}. \quad (1.17)$$

Вместо более строгого классического критерия Рэля в настоящее время активно используется критерий полной ширины на полувысоте (Full Width at Half Maximum – FWHM), или критерий Хьюстона, предложенный им в 1927 г. [227]. Данный критерий вычисляет разрешение просто как ширину кривой, измеренную между двумя точками, где сигнал составляет половину своего пикового максимума. Поскольку критерий Хьюстона не требует, чтобы функция строго стремились к нулю или имела ярко выраженные локальные минимумы, он широко используется для оценки размытых, гауссовых или лоренцевских распределений в таких областях, как оптическая микроскопия, рентгеновская визуализация и спектроскопия.

Независимо от выбранного критерия, пространственное разрешение дифракционно-ограниченной системы остается функцией длины волны электромагнитного излучения в свободном пространстве, которая принимает значения от нескольких сотен микрон до нескольких миллиметров для ТГц диапазона. Структурные компоненты тканей (микрофибриллы, клетки, клеточные органеллы и т. д.) имеют гораздо меньшие размеры по сравнению с длиной волны ТГц излучения; таким образом, их нельзя визуализировать с помощью обычных ТГц приборов. Преодоление дифракционного предела и доведение разрешения ТГц визуализации и спектроскопии до субволновых масштабов остается важной проблемой ТГц науки и техники.

Большинство современных систем ТГц спектроскопии и визуализации основаны на использовании одиночных линз и внеосевых параболических

зеркал [131], пространственное разрешение которых ограничено не только дифракционным пределом, но и абберациями волнового фронта и размерами оптической системы [228]. Обычные сферические линзы и внеосевые параболические зеркала имеют типичную числовую апертуру $NA = 0,4 \dots 0,5$ и обеспечивают пространственное разрешение $\delta \cong 1,2 \dots 1,0\lambda$. Дальнейшее улучшение характеристик одиночной сферической линзы за счет увеличения ее апертуры и разрешения может быть затруднительным из-за значительных остаточных аббераций, поскольку сферические поверхности не обладают большим потенциалом для коррекции аббераций волнового фронта при больших апертурах [229]. Внеосевые параболические зеркала страдают от перекрытия падающего и сфокусированного лучей при работе с высокими числовыми апертурами, что также ограничивает размер пятна луча [131].

Асферические линзы позволяют улучшить числовую апертуру и пространственное разрешение примерно до $NA = 0,6 \dots 0,7$ и $\delta \cong 0,8 \dots 0,7\lambda$ соответственно, благодаря высокому потенциалу асферических оптических поверхностей для коррекции аббераций волнового фронта [131, 229]. При работе с такими высокими числовыми апертурами асферические линзы имеют малое поле зрения [229], что ограничивает их применение в ТГц изображающих системах только поточечным сканированием образца. Асферические оптические элементы почти достигают дифракционного предела Аббе [228].

Масштабы компонентов ткани значительно меньше по сравнению с этим пространственным разрешением; таким образом, одиночные сферические линзы, внеосевые параболические зеркала и асферическая оптика позволяют изучать только эффективный отклик тканей, усредненный в пределах пятна рассеяния ($\geq \lambda^2$). Данные методы не позволяют преодолеть предел Аббе, и, как следствие, визуализация субволновых особенностей тканей невозможна с использованием обычной оптики.

ТГц голография [230] в сочетании с методом синтеза апертуры [231] и вычислительная визуализация [232] в сочетании с методами реконструкции

изображения [233] демонстрируют другой подход к повышению разрешения ТГц изображений до субволнового масштаба. Широкоапертурная голография представляется достаточно конкурентоспособной и уже применялась для визуализации тканей [92]. Однако данные методы все еще подчиняются пределу дифракции Аббе $0,5\lambda$ для фокусировки в свободном пространстве и требуют сложных вычислительных алгоритмов для решения некорректных обратных задач по восстановлению изображения из интерференционной картины [232, 234].

Другой подход, позволяющий получить пространственное разрешение ТГц систем до $\delta \cong 0,5 \dots 0,4\lambda$ основан на эффекте фотонной струи [235, 236] – то есть генерации локальных субволновых каустик ТГц поля, образующихся при размещении мезомасштабной диэлектрической частицы (кубической, сферической, пирамидальной или иной) в точке фокусировки изображения. Однако они характеризуются ограниченным спектральным диапазоном и по-прежнему далеки от практического применения из-за проблем, связанных с удержанием мезомасштабных диэлектрических частиц в фокальной плоскости.

Несмотря на повышение разрешения, обеспечиваемое использованием методов фотонной струи, голографии и синтеза апертуры, они не способны обеспечить пространственное разрешение существенно ниже длины волны, и, как следствие, возможность изучения объектов микро- и наномасштаба. Это стимулирует дальнейший поиск решения в области безлинзовой ближнепольной ТГц визуализации.

Ближнепольная ТГц микроскопия демонстрирует наибольшее пространственное разрешение среди всех методов ТГц визуализации. Для апертурных [237, 238] и зондовых [63, 218, 239] систем разрешение может достигать впечатляющих значений $\delta \sim 10^{-1} - 10^{-2}\lambda$ и $\delta = \sim 10^{-3} - 10^{-4}\lambda$ соответственно. Однако основными общими недостатками таких систем являются низкая оптическая пропускная способность и энергетическая эффективность из-за наличия субволновых зондов в оптической схеме,

возможные взаимодействия между зондом и исследуемым объектом. Эти недостатки делают ближнепольную ТГц микроскопию преимущественно инструментом лабораторных исследований.

Перспективным методом визуализации биологических тканей выступает ТГц твердотельная иммерсионная микроскопия, которая обеспечивает компромисс между разрешением, скоростью работы и энергоэффективностью [35, 240]. Данный метод заключается в размещении усеченной сферы, изготовленной из материала с высоким показателем преломления n_{SIL} , между основным фокусирующим элементом и плоскостью изображения. Каустика ТГц луча формируется в свободном пространстве на малом расстоянии от усеченной сферы, что позволяет понизить пространственное разрешение системы в n_{SIL} раз по сравнению с тем, что наблюдается в случае обычной фокусировки в свободном пространстве. ТГц твердотельная иммерсионная микроскопия также позволяет количественно оценить распределение оптических параметров образца по фокальной плоскости с разрешением до $0,15\lambda$ [36, 40, 241, 242] и обеспечивает превосходную энергоэффективность благодаря отсутствию какого-либо ближнепольного зонда в оптической схеме. ТГц твердотельная иммерсионная микроскопия имеет потенциал для визуализации крупномасштабных компонентов тканей, таких как микрофибриллы и крупные клетки; таким образом, открываются новые перспективы применения в биологии и медицине.

Тем не менее, прежде чем методы ТГц изображения получат широкое распространение в биомедицинских приложениях, необходимо решить множество исследовательских и инженерных проблем, связанных с адаптацией методов ТГц визуализации для изучения биологических образцов *in vivo*. Эти проблемы включают использование биосовместимых материалов, уменьшение размеров и стоимости спектроскопических и визуализирующих систем, повышение точности и скорости измерений.

1.5. Фантомы биологических тканей для ТГц диапазона

Изучение на основе фантомов процессов переноса электромагнитных волн в тканях довольно распространен в биофотонике как в ТГц, так и в других спектральных диапазонах [4], так как изучение взаимодействия излучения, в том числе процессов рассеяния, с тканями и разработка соответствующих теоретических подходов с использованием биологических тканей человека или модельных животных представляется сложной или даже невыполнимой задачей из-за ряда факторов.

Во-первых, при работе с тканями обычно приходится иметь дело с высокой изменчивостью размеров, формы, объёмной доли и оптических параметров рассеивателей и окружающей среды. Эти параметры могут варьироваться даже в пределах отдельного образца ткани. В то же время, для теоретических и экспериментальных целей необходимы тестовые объекты с хорошо известными, заранее заданными свойствами, которые остаются неизменными в течение всего времени проведения эксперимента и могут быть воспроизведены от одного эксперимента к другому. Кроме того, необходимо точно настраивать свойства таких объектов во время экспериментов, чтобы проверить пределы применимости разработанной теории.

Во-вторых, всестороннее исследование переноса ТГц волн в тканях должно включать очень большое количество образцов, что представляется крайне нереалистичным. Фактически, получение большого количества образцов тканей человека практически невозможно из-за ряда бюрократических и логистических трудностей, а также этических ограничений. Получение большого количества тканей от лабораторных животных невозможно из-за соответствующих этических норм [Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей // Official Journal of the European Union. – 2010. – L 276. – P. 33–79.], которые

требуют минимизации количества изучаемых модельных животных или их замены (по возможности) на фантомы.

Фантом для таких исследований должен отвечать ряду требований, а именно: легко изготавливаться в больших количествах и демонстрировать воспроизводимый отклик на исследуемых частотах. В последнее время для ТГц диапазона были разработаны различные фантомы на основе водных растворов, гидрогелей и других веществ, суспензий и смесей частиц/порошков с сильно субволновым размером включений [4, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249]. Они однородны в диапазоне длин волн ТГц диапазона и предназначены для проверки методов ТГц спектроскопии на основе ТЭС (анализ состава образца, содержания и состояния тканевой воды и т. д.), но не могут быть применены для изучения рассеяния ТГц волн.

1.6. Выводы по Главе 1

Проведенный литературный обзор показал наличие нескольких проблем, характерных для исследования параметров и особенностей биологических тканей в ТГц диапазоне. Среди них особо остро стоит вопрос изучения и описания оптических параметров неоднородных поглощающих сред и труднодоступных объектов. В связи с этим, в диссертации была поставлена **цель** – теоретическое (на основе модифицированной теории рассеяния Лоренца-Ми, теории переноса излучения, теории эффективной среды) и экспериментальное (методами ТГц импульсной спектроскопии и ТГц эндоскопии) исследование диэлектрических характеристик рассеивающих и труднодоступных сильно поглощающих сред.

Для достижения сформулированной цели в работе были поставлены следующие **задачи**:

- Провести теоретический анализ рассеяния ТГц излучения одиночными сферическими рассеивателями субволнового и

мезомасштабного размеров в сильно поглощающей среде с применением модифицированной теории Лоренца–Ми.

- Построить модель эффективного диэлектрического отклика для системы сферических рассеивателей в поглощающей среде при предположении однократного рассеяния.
- Разработать и изготовить фантомы мягких тканей с неупорядоченной системой сферических рассеивателей, окружённых сильно поглощающей матрицей.
- Провести экспериментальные исследования ТГц спектральных откликов разработанных фантомов.
- Установить границы применимости теории эффективной среды для корректного описания оптических параметров рассеивающих фантомов и мягких тканей в зависимости от относительного размера рассеивателей и их объёмной доли.
- Разработать методы ТГц эндоскопии (на основе анализа резонанса Фабри–Перо и твердотельной иммерсии) для исследования оптических параметров труднодоступных поглощающих объектов.

Глава 2. Теоретическое и экспериментальное исследование системы неупорядоченных рассеивателей в поглощающих средах

В данной главе проведено исследование влияния эффектов рассеяния ТГц волн на измеряемые оптические параметры для систем, представленных непоглощающими рассеивателями сферической формы, окруженными поглощающей средой. Используются методы ТПИ, ТЭС, теории рассеяния Лоренца-Ми, ТГц импульсной спектроскопии для разработки модели эффективного диэлектрического отклика сильно поглощающих рассеивающих сред с мезомасштабными неоднородностями в ТГц диапазоне. Предложен и изготовлен тканеимитирующий фантом, с его помощью проведены экспериментальные исследования эффектов рассеяния ТГц излучения.

2.1. Построение теории переноса ТГц волн для группы неупорядоченных сферических рассеивателей в поглощающей среде на основе модифицированной теории однократного рассеяния Лоренца-Ми

Вначале рассмотрим основные соотношения модифицированной теории Лоренца-Ми, которые вытекают непосредственно из макроскопических уравнений Максвелла [150, 151, 152, 158] и используем их для моделирования с помощью ТПИ интенсивности излучения, регистрируемого некоторым обобщенным детектором электромагнитного излучения, и анализа баланса электромагнитной энергии конечного объема пространства.

Для описания расширенного решения Лоренца-Ми для случая падения электромагнитной волны на сферу диаметра d с комплексным показателем преломления $\tilde{n}_{\text{particle}}$, окруженную средой с комплексным показателем

преломления $\tilde{n}_m$, запишем выражение для падающей плоской волны в точке пространства $\mathbf{r}$ в направлении $\hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}}$ [158]:

$$E^{\text{inc}}(r) = \exp(ik_m \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}} \cdot \mathbf{r}) \mathbf{E}_0^{\text{inc}}, \quad \mathbf{E}_0^{\text{inc}} \cdot \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}} = 0, \quad (2.1)$$

где $k_m = k'_m + ik''_m$ – комплексное волновое число в среде, окружающей рассеивателя. В сферических координатах (θ, ϕ) можно использовать амплитудную матрицу рассеяния $\mathbf{S}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}, \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}})$, где $\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}$ – единичный вектор в направлении рассеяния, чтобы получить рассеянное электрическое поле в дальней зоне как расходящуюся сферическую волну (Рис. 2.1).

$$\mathbf{E}^{\text{sca}}(\mathbf{r}) = \begin{bmatrix} E_{\theta}^{\text{sca}}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}) \\ E_{\phi}^{\text{sca}}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}) \end{bmatrix} = \frac{\exp(ik_m r)}{r} \mathbf{S}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}, \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}}) \begin{bmatrix} E_{0\theta}^{\text{sca}}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}}) \\ E_{0\phi}^{\text{sca}}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}}) \end{bmatrix}, \quad (2.2)$$

Когда рассматривается симметричная сферическая частица, $\mathbf{S}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}, \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}})$ является диагональной матрицей:

$$\mathbf{S}(\hat{\mathbf{n}}^{\text{sca}}, \hat{\mathbf{n}}^{\text{inc}}) = \begin{bmatrix} S_{11}(\theta) & 0 \\ 0 & S_{22}(\theta) \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

где θ – угол рассеяния, т.е. угол между направлениями падения и рассеяния.

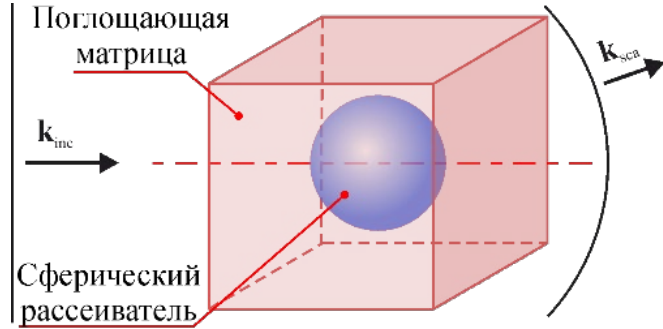


Рис. 2.1 – Схема рассеяния плоской волны на одиночной частице.

Для поглощающей среды ненулевые диагональные элементы этой матрицы принимают вид:

$$S_{11} = \frac{i}{k_m} \sum_{l=1}^{\infty} \frac{2l+1}{l(l+1)} (a_l \tau_l(\theta) + b_l \pi_l(\theta)), \quad (2.4)$$

$$S_{22} = \frac{i}{k_m} \sum_{l=1}^{\infty} \frac{2l+1}{l(l+1)} (a_l \pi_l(\theta) + b_l \tau_l(\theta))$$

где a_l и b_l – безразмерные коэффициенты Лоренца-Ми:

$$a_l = \frac{m^2 j_l(mx) [x j_l(x)]' - j_l(x) [mx j_l(mx)]'}{m^2 j_l(mx) [x h_l^{(1)}(x)]' - h_l^{(1)}(x) [mx j_l(mx)]'},$$

$$b_l = \frac{j_l(mx) [x j_l(x)]' - j_l(x) [mx j_l(mx)]'}{j_l(mx) [x h_l^{(1)}(x)]' - h_l^{(1)}(x) [mx j_l(mx)]'}, \quad (2.5)$$

$$m = \frac{\tilde{n}_{\text{particle}}}{\tilde{n}_m},$$

$$x = k_m R_{\text{particle}}$$

j_l и $h_l^{(1)}$ – функции Бесселя и Ханкеля первого рода соответственно.

Угловые функции π_l и τ_l можно вычислить из рекуррентных соотношений:

$$\pi_{l+1}(\theta) = s + t(l+1)/l, \quad \tau_l(\theta) = lt - \pi_{l-1}(\theta),$$

$$\pi_0(\theta) = 0, \quad \pi_1(\theta) = 1,$$

$$s = \cos(\theta), \quad \pi_l(\theta),$$

$$t = s - \pi_{l-1}(\theta) \quad (2.6)$$

Из матрицы рассеяния непосредственно выводится сечение экстинкции, описывающее потери излучения из-за поглощения и рассеяния:

$$\sigma_{\text{ext}} = \frac{2\pi}{k'_m} \text{Im}[S_{11}(0) + S_{22}(0)] = \frac{2\pi}{k'_m} \text{Re} \sum_{l=1}^{l_{\max}} \frac{1}{k_m} (2l+1)(a_l + b_l), \quad (2.7)$$

Хотя σ_{ext} не зависит от угла рассеяния, полезно оценить дифференциальное сечение экстинкции, которое представляет собой интенсивность рассеянного поля как функцию угла θ . Для ТМ и ТЕ поляризаций падающей плоской волны оно имеет вид:

$$\sigma_{\text{ext}}^{\text{TM}}(\theta) = \frac{2\pi}{k_m} |S_{11}|^2, \quad \sigma_{\text{ext}}^{\text{TE}}(\theta) = \frac{2\pi}{k_m} |S_{22}|^2, \quad (2.8)$$

при этом также удобно использовать нормированную форму:

$$\sigma_{\text{norm. ext}}^{\text{TM}}(\theta) = \frac{\sigma_{\text{ext}}^{\text{TM}}}{\sigma_{\text{ext}}}, \quad \sigma_{\text{norm. ext}}^{\text{TE}}(\theta) = \frac{\sigma_{\text{ext}}^{\text{TE}}}{\sigma_{\text{ext}}} \quad (2.9)$$

Анизотропный характер дифференциальных сечений может быть представлен в виде фактора анизотропии рассеяния – т.е. среднего косинуса угла рассеяния:

$$\langle \cos(\theta) \rangle = 2\pi \int_0^\pi \cos(\theta) \sin(\theta) \sigma_{\text{norm.ext}}(\theta) d\theta, \quad (2.10)$$

Был проведен численный расчет методами модифицированной теории Лоренца-Ми параметров рассеяния для случая распространения плоской ТГц волны в соединительной ткани с одиночной жировой клеткой. Показатель преломления и коэффициент поглощения для жировой и соединительной ткани, используемые в расчетах, были получены методом ТГц импульсной спектроскопии и представлены на Рис. 2.2. (а), (б).

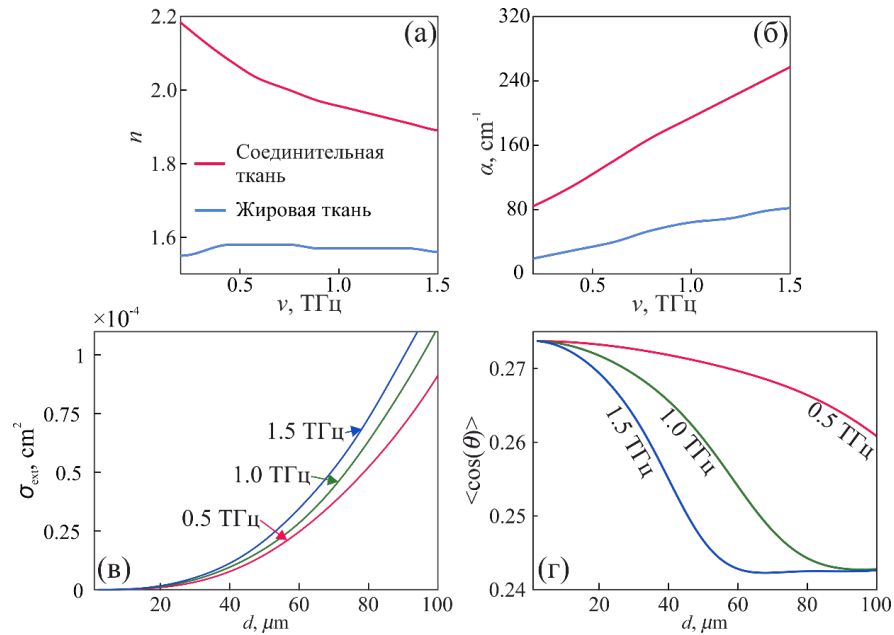


Рис. 2.2 – (а),(б) Показатель преломления и коэффициент поглощения для соединительной и жировой ткани, взятые из [110] и использованные при расчете.(в),(г) Интегральное сечение σ_{ext} (выражение (2.7)) и фактор анизотропии рассеяния $\langle \cos(\theta) \rangle$ (выражение (2.10)) для неполяризованной волны как функции диаметра частицы d при $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц.

Результаты численных расчетов позволили выявить следующие зависимости:

- происходит увеличение интегрального сечения экстинкции σ_{ext} по мере увеличения диаметра частиц d и изменения фактора анизотропии рассеяния $\langle \cos(\theta) \rangle$, как можно видеть на Рис. 2.2 (в), (г).
- нормированное дифференциальное сечение экстинкции (индикатриса) $\sigma_{\text{norm. ext}}^{\text{TE/TM}}$ трансформируется из изотропной формы в анизотропную с увеличением диаметра рассеивателя или ростом частоты падающего излучения (см. Рис. 2.3).

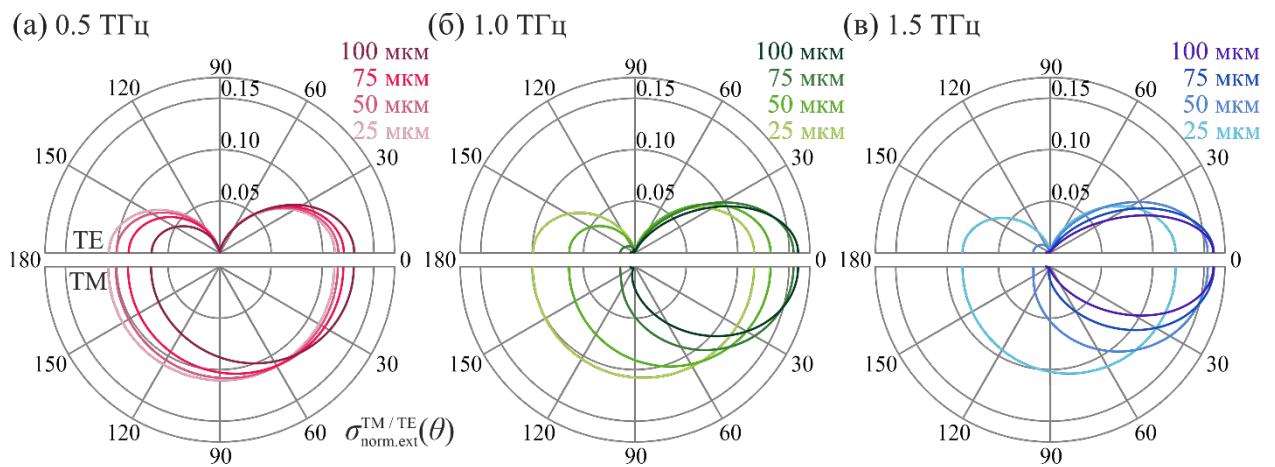


Рис. 2.3 – Параметры рассеяния ТГц волн на одиночном рассеивателе в поглощающей среде, рассчитанные аналитически с использованием теории рассеяния Ми для различных частот и диаметров частиц. (а)–(в)

Нормированное дифференциальное сечение $\sigma_{\text{norm. ext}}^{\text{TE/TM}}$ (выражение (2.9)) для диаметров частиц $d = 25\text{--}100$ мкм и частот $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц, соответственно.

Выражения (2.7) – (2.9) были использованы для описания переноса ТГц излучения в системе поглощающая матрица – непоглощающий рассеиватель [158] и оценки полного коэффициента экстинкции (потерь) α_{total} , который может быть измерен импульсным ТГц спектрометром в режиме пропускания и при конкретной конфигурации пути ТГц луча.

Взаимодействие падающей плоской волны с рассеивающим объектом в поглощающей среде в дальней области может быть описано с помощью матрицы рассеяния $\mathbf{F}(\theta)$:

$$\mathbf{I}^{\text{sca}}(r, \theta) = \frac{\exp[-\alpha_m r]}{r^2} \mathbf{F}(\theta) \mathbf{I}^{\text{inc}}, \quad r = |\mathbf{r}|. \quad (2.11)$$

Здесь α_m – коэффициент поглощения среды, окружающей рассеиватель, $\mathbf{I}^{\text{inc}}$ и $\mathbf{I}^{\text{sca}}$ – векторы Стокса, определенные в плоскости рассеяния, падающей плоской волны и рассеянной сферической волны, соответственно, определенные в точке наблюдения $\mathbf{r}$ в направлении $\hat{\mathbf{n}}_{\text{sca}}$:

$$\mathbf{I}^{\text{inc}} = \begin{bmatrix} I^{\text{inc}} \\ Q^{\text{inc}} \\ U^{\text{inc}} \\ V^{\text{inc}} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{I}^{\text{sca}}(r, \theta) = \begin{bmatrix} I^{\text{sca}}(r, \theta) \\ Q^{\text{sca}}(r, \theta) \\ U^{\text{sca}}(r, \theta) \\ V^{\text{sca}}(r, \theta) \end{bmatrix}, \quad (2.12)$$

Когда среда не поглощает, дополнительное экспоненциальное затухание параметров Стокса исчезает. Матрица рассеяния имеет вид:

$$\mathbf{F}(\theta) = \begin{bmatrix} F_{11}(\theta) & F_{12}(\theta) & 0 & 0 \\ F_{21}(\theta) & F_{22}(\theta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & F_{33}(\theta) & F_{34}(\theta) \\ 0 & 0 & F_{43}(\theta) & F_{44}(\theta) \end{bmatrix},$$

$$F_{11}(\theta) = F_{22}(\theta) = \frac{1}{2} (|S_{11}(\theta)|^2 + |S_{22}(\theta)|^2), \quad (2.13)$$

$$F_{12}(\theta) = F_{21}(\theta) = \frac{1}{2} (|S_{11}(\theta)|^2 - |S_{22}(\theta)|^2),$$

$$F_{33}(\theta) = F_{44}(\theta) = \text{Re}[S_{11}(\theta)S_{22}^*(\theta)],$$

$$F_{34}(\theta) = -F_{43}(\theta) = \text{Im}[S_{11}(\theta)S_{22}^*(\theta)]$$

Символ * обозначает комплексное сопряжение.

При измерении сигнала, прошедшего через поглощающую среду с ансамблем из N рассеивателей, как показано на Рис. 2.4, следует учитывать вызванное поглощением затухание интенсивности прошедшего и рассеянного полей. Измеренную интенсивность излучения в дальней зоне можно представить как суперпозицию первого члена, описывающего прошедшую плоскую волну, и второго члена, описывающего рассеянную сферическую

волну, за вычетом третьего члена, который представляет собой потерю интенсивности при рассеянии и поглощении частицами [158]:

$$I^{\text{res}} = \exp(-\alpha_m r) I^{\text{inc}} + \frac{\exp(-\alpha_m r)}{r^2} N F(0) I^{\text{inc}} - \exp(-\alpha_m r) \sigma_{\text{ext}} \frac{N}{A} I^{\text{inc}}, \quad (2.14)$$

где A – площадь поперечного сечения электромагнитного пучка.

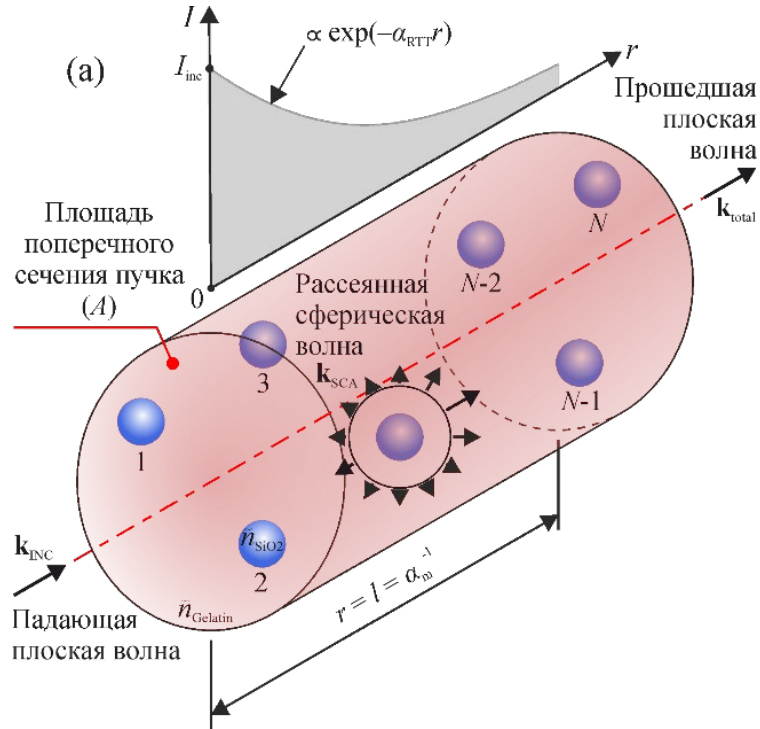


Рис. 2.4 – Схема распространения электромагнитного пучка через объем поглощающей среды конечного размера площадью поперечного сечения A и длиной $l \approx \alpha_m^{-1}$, заполненный ансамблем из N сферических частиц [250].

ТГц оптические параметры, оцененные по данным импульсной ТГц спектроскопии, описывают эффективный показатель преломления n и общие потери α_{total} двухкомпонентной среды. Таким образом, измеренный α_{total} обусловлен затуханием как падающего, так и рассеянного поля в основной среде, затуханием распространяющейся вперед рассеянной сферической волны в основной среде и потерями мощности излучения из-за рассеяния (выражение (2.14)). Малая глубина проникновения ТГц волны в

поглощающую среду ($\sim \alpha_m^{-1}$), а также детектирование сигнала в дальней зоне позволяют пренебречь вкладом рассеянной сферической волны в общую измеренную интенсивность, описываемым быстро убывающим вторым членом в правой части выражения (2.14). Это позволяет использовать приближение однократного рассеяния для интенсивности I , перейти от векторной формы к скалярной и ввести коэффициент экстинкции α_{RTT} для рассматриваемой геометрии измерений:

$$I^{\text{total}} = \exp(-\alpha_{\text{RTT}}r) I^{\text{inc}} = \exp(-\alpha_m r) I^{\text{inc}} - \exp(-\alpha_m r) \sigma_{\text{ext}} \frac{N}{A} I^{\text{inc}}. \quad (2.15)$$

При рассмотрении выражения (2.15) были использованы следующие допущения. Во-первых, количество частиц можно определить по их объемной доле как $N = f_v V_{\Sigma} / V_{\text{part}}$, где $V_{\text{part}} = \pi d^3 / 6$ – объем одной частицы, а $V_{\Sigma} = Al$ – полный объем рассеивающей среды длиной l , на который падает электромагнитный пучок с площадью поперечного сечения A . Во-вторых, из-за сильного поглощения фактическая глубина проникновения падающего пучка ограничена потерями в среде, что позволяет ограничить длину рассеивающего объема средней длиной свободного пробега $l = \alpha_m^{-1}$. В таком случае множитель N/A в выражении (2.15) превращается в $f_v / (\alpha_m V_{\text{part}})$. В-третьих, нормирование выражения (2.15) по интенсивности падающей плоской волны I^{inc} позволяет получить:

$$\frac{I^{\text{total}}}{I^{\text{inc}}} = \exp(-\alpha_{\text{RTT}}r) = \exp(-\alpha_m r) - \exp(-\alpha_m r) \frac{f_v \sigma_{\text{ext}}}{\alpha_m V_{\text{part}}}, \quad (2.16)$$

В выражении (2.16) первый член в правой части учитывает поглощение ТГц излучения средой, а второй – его ослабление из-за поглощения и рассеяния на включениях.

Когда при распространении ТГц пучка от источника до детектора кроме рассмотренного объема оптически неоднородной среды с длиной $l = \alpha_m^{-1}$ отсутствуют другие факторы ослабления излучения, распространение пучка после слоя среды происходит в свободном пространстве, можно сделать

допущение $r \simeq l = \alpha_m^{-1}$. Тогда эффективный общий коэффициент ослабления можно определить из выражения:

$$\alpha_{\text{RTT}} = \alpha_m + \alpha_m \ln \left[1 - \frac{f_v \sigma_{\text{ext}}}{\alpha_m V_{\text{part}}} \right], \quad (2.17)$$

Полученное выражение может быть использовано для описания диэлектрического отклика от слоя сильно поглощающей рассеивающей среды. Введенные допущения в полной мере соответствуют схеме ТГц спектроскопии в режиме на пропускание.

2.2. Разработка рассеивающих фантомов биологических тканей для ТГц диапазона.

В данном разделе описывается разработка рассеивающего фантома для моделирования как поглощения, так и рассеяния ТГц волн. В качестве матрицы с высоким показателем поглощения используется 15% раствор желатина. В роли рассеивателей, внедренных в поглощающую матрицу, выступают микросферы SiO_2 размерами $d \leq \lambda$ и более низким показателем преломления и потерями.

Изготовление микросфер SiO_2 диаметром в десятки микрон проходило в три этапа. На первом этапе коллоидные наночастицы SiO_2 диаметром $\simeq 280$ нм синтезировались многостадийным методом (Рис. 2.5 (а)) [251], сочетающим два известных последовательных метода гидролиза тетраэтоксисилана: гетерогенный в присутствии аминокислот [252] и традиционный подход Штобера [253]. Отклонение диаметра частиц SiO_2 для такого метода синтеза составляло менее 3%. Во время второго этапа суспензию наночастиц концентрировали до содержания SiO_2 25–30% (по весу), затем методом распылительной сушки формировали микросферы SiO_2 в виде опалоподобных агрегатных структур наночастиц с плотностью $\simeq 1,2$ г/см³ [254]. Завершающим этапом являлся отжиг сформированных микросфер при $\simeq$

1050°C в течение 24 часов для удаления остаточной воды и органических компонентов, а также для повышения прочности и плотности микрочастиц. В результате коллапса нанопор внутри наночастиц SiO_2 и исчезновения пор между ними плотность микрочастиц увеличилась до $\rho_{\text{SiO}_2} \approx 2,0 \text{ г/см}^3$ [255].

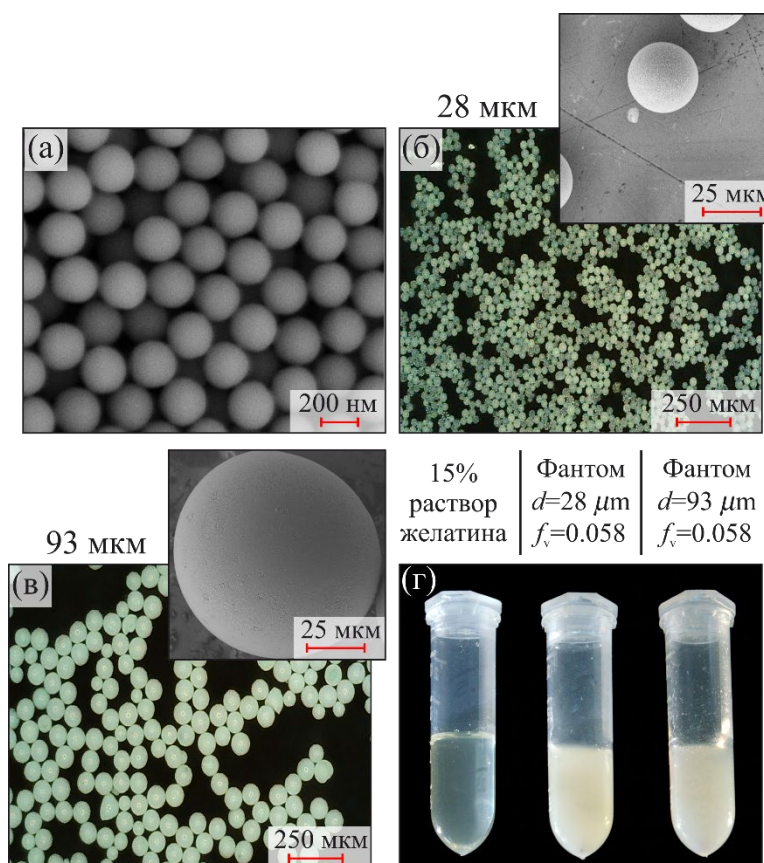


Рис. 2.5. – Подготовка рассеивающего фантома на основе желатина и микросфер SiO_2 . (а) Сканирующая электронная микроскопия исходных наночастиц диаметром 280 нм, использованных для дальнейшей сборки микросфер. (б), (в) Оптическая микроскопия отоженных микросфер с диаметрами $d = 28$ и 93 мкм , соответственно. На вставках показана сканирующая электронная микроскопия отдельной микросферы. (г) Фотография фантомов, созданных на основе микросфер двух различных диаметров и их объемной доли $f_v = 0,058$, по сравнению с чистым желатином [250].

Полученные микрочастицы SiO_2 с диаметрами $d = 28$ и 93 мкм показаны на Рис. 2.5 (б) и (в), соответственно. Такие частицы могут все еще обладать остаточной внутренней пористостью в несколько процентов, включая некоторые закрытые поры. Таким образом, они могут поглощать и связывать некоторое количество воды из окружающего желатина во время подготовки или использования фантома. Тем не менее, небольшое количество остаточных пор позволяет исключить их влияние на ТГц отклик микрочастиц из дальнейших исследований. Полученные микросферы SiO_2 добавляли в 15%-й раствор желатина, предварительно нагретый до температуры $35\text{--}40^\circ\text{C}$. Рассматривались различные массовые соотношения микрочастиц и суспензии в диапазоне $f_m = 0,0\text{--}0,35$, где $f_m = 0,0$ соответствует чистому раствору желатина. Параметр f_m связан с объемной долей микросфер

$$f_v = \left(1 + \frac{1 - f_m}{f_m} \frac{\rho_{\text{SiO}_2}}{\rho_{\text{gelatin}}} \right)^{-1}, \quad (2.18)$$

где $\rho_{\text{SiO}_2} \simeq 2,0$ г/см³ и $\rho_{\text{gelatin}} \simeq 1,1$ г/см³ – плотности микросфер SiO_2 и чистого желатина. Таким образом, объемная доля частиц изменялась в диапазоне $f_v = 0,0\text{--}0,23$. Суспензию изолировали от воздуха, подвергали вихревому перемешиванию, а затем охлаждали. При охлаждении вязкость раствора желатина увеличивалась, что предотвращало быстрое осаждение микросфер. На Рис. 2.5 (г) показана фотография образцов фантома в сравнении с чистым желатином.

2.3. Параметры рассеяния Лоренца-Ми на одиночном рассеивателе фантома

Для рассмотренного случая (фантомы рассеивающих сред) были рассчитаны параметры рассеяния ТГц излучения на одиночной частице (SiO_2) в поглощающей среде (желатин). Были рассмотрены следующие диапазоны исходных данных:

- диаметр частицы $d = 25\text{--}100$ мкм;
- частота электромагнитного излучения $\nu = 0,2\text{--}1,5$ ТГц.

Показатель преломления и коэффициент поглощения желатина и аморфного SiO_2 были получены методом импульсной ТГц спектроскопии [250, 256] и показаны на Рис. 2.6 (а), (б). Рассматривалась плоская падающая волна. Для расчета было использовано выражение (2.9) [5, 158].

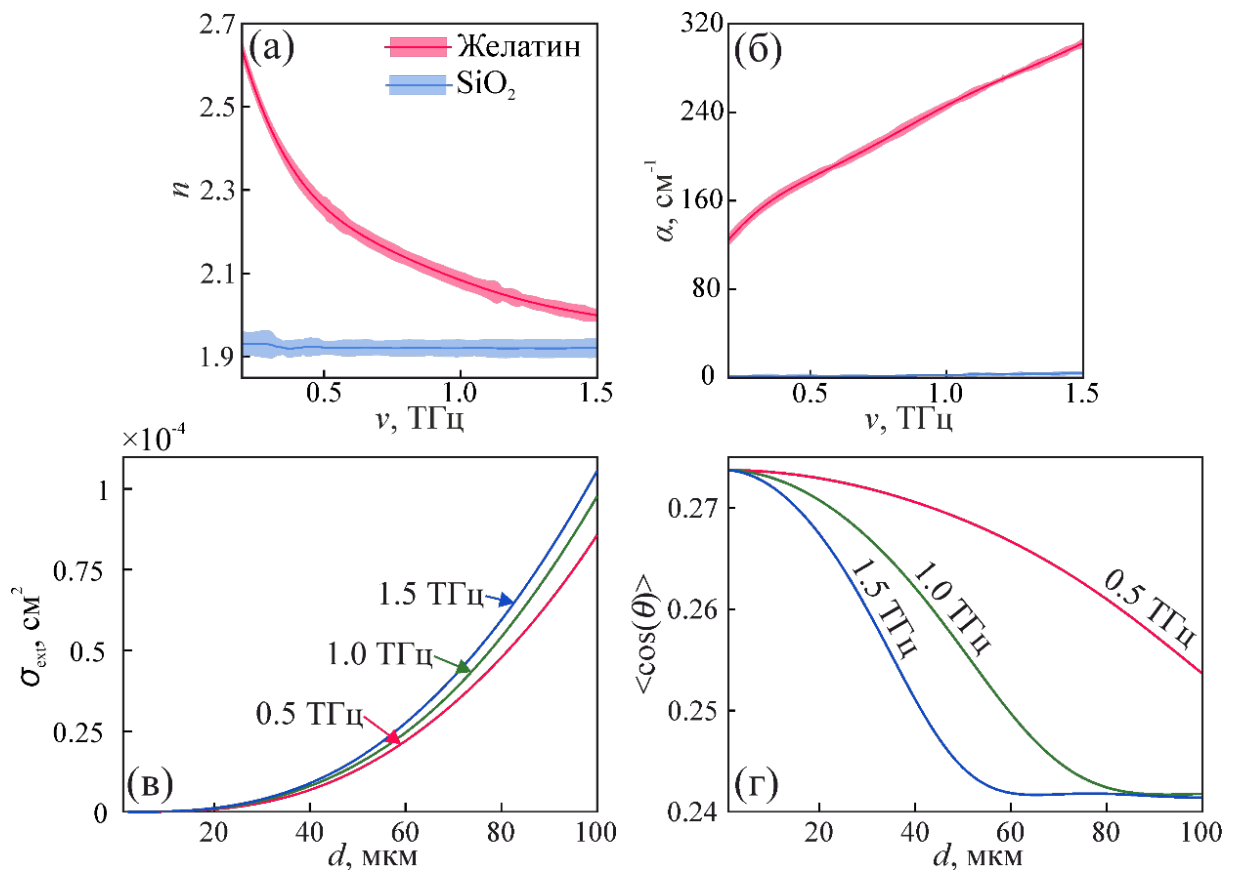


Рис. 2.6. – Параметры рассеяния ТГц волн на одной микрочастице SiO_2 , внедренной в желатиновую матрицу, рассчитанные аналитически с использованием теории рассеяния Ми для различных частот и диаметров частиц. (а),(б) Показатель преломления и коэффициент поглощения для желатина и SiO_2 . (в),(г) Интегральное сечение σ_{ext} (выражение (2.7)) и фактор анизотропии рассеяния $\langle \cos(\theta) \rangle$ (выражение (2.10)) для неполяризованной волны как функции диаметра частицы d при $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц [250] .

На Рис. 2.6 (в) наблюдается увеличение интегрального сечения экстинкции σ_{ext} по мере увеличения диаметра частиц d , в то время как на Рис. 2.6 (г) параметр анизотропии рассеяния $\langle \cos(\theta) \rangle$ также изменяется с d , что подчеркивает трансформацию индикатрисы.

На Рис. 2.7 (а)–(в) показано полученное нормированное дифференциальное сечение экстинкции $\sigma_{\text{norm. ext.}}^{TE/TM}$ для поляризаций ТМ и ТЕ и трех частот $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц, соответственно. Изменение характера $\sigma_{\text{norm. ext.}}^{TE/TM}$ по мере увеличения отношения d/λ отражает переход от предела рэлеевского рассеяния (с его изотропной индикатрисой) к режиму рассеяния Ми (с его анизотропной индикатрисой). Для наибольшего диаметра частиц $d = 100$ мкм на частотах 1,0 и 1,5 ТГц индикатриса заметно направлена вперед.

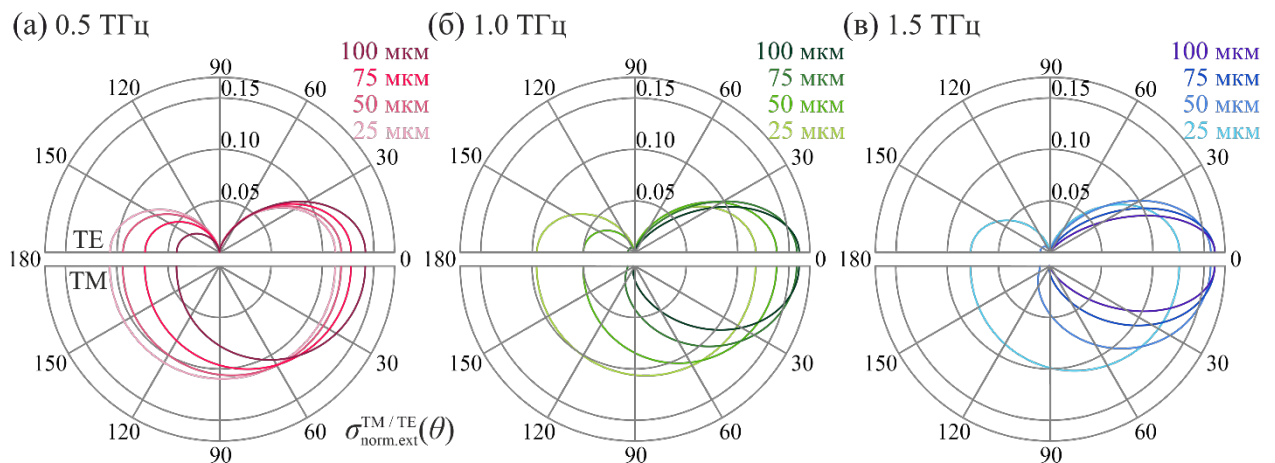


Рис. 2.7 – Параметры рассеяния ТГц волн на одной микрочастице SiO_2 , внедренной в желатиновую матрицу, рассчитанные аналитически с использованием теории рассеяния Ми для различных частот и диаметров частиц. (а)–(в) Нормированное дифференциальное сечение $\sigma_{\text{norm. ext.}}^{TE/TM}$ (выражение (2.9)) для диаметров частиц $d = 25\text{--}100$ мкм и частот $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц, соответственно [250].

Все эти наблюдения ставят под сомнение применимость ТЭС для описания распространения ТГц волн в мутной среде с рассеивателями, обладающими таким широким диапазоном параметров.

2.4. Результаты расчета эффективного общего коэффициента ослабления рассеивающих сред

2.4.1 Применение предложенной модели диэлектрического отклика

С помощью полученного выражения (2.17) были рассчитаны эффективные общие коэффициенты ослабления (по мощности) рассмотренных рассеивающих сред. На Рис. 2.8 приведены значения $\alpha_{\text{РТТ}}$ для диаметров частиц $d = 28$ и 92 мкм и частот $0,5$, $1,0$ и $1,5$ ТГц в зависимости от объемной доли частиц в среде.

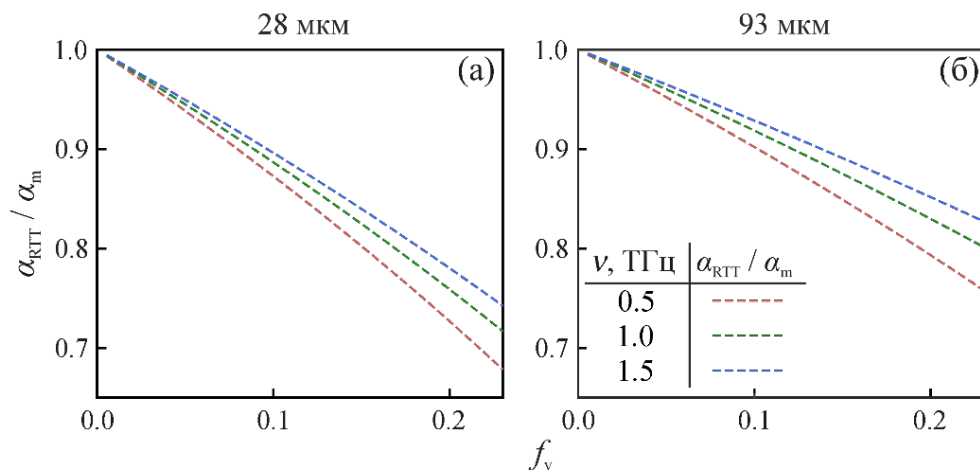


Рис. 2.8 – Результаты расчета эффективного коэффициента ослабления $\alpha_{\text{РТТ}}$ (выражение (2.17)), нормированного на α_m , как функции объемной доли f_v , на частотах $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц и диаметрах частиц (а) $d = 28$ и (б) 93 мкм.

За счет внедрения в поглощающую матрицу непоглощающих частиц потери излучения снижаются по сравнению с коэффициентом поглощения нерассеивающей среды. Однако характер уменьшения коэффициента ослабления слабо отличается от линейного, что связано с дополнительным влиянием рассеяния излучения.

2.4.2 Применение теории эффективной среды

Теоретические расчеты параметров рассеяния на одиночном рассеивателе для выбранных исходных данных, проведенные в разделе 2.3, однозначно указывают на нерелеевский режим рассеяния, особенно на высоких частотах и больших диаметрах рассеивателей. Этот факт подчеркивает, что традиционно применяемая для описания подобных систем ТЭС может иметь значительные отклонения от экспериментально полученных данных и теоретических расчетов с использованием ТПИ.

Поэтому были получены и проанализированы результаты расчета эффективного коэффициента ослабления $\alpha_{\text{ЭМТ}}$ (по мощности) с помощью ТЭС. Для получения $\alpha_{\text{ЭМТ}}$ используется модель ТЭС Бруггемана [144], которая распространена в ТГц биофотонике [4, 35] и дает соответствующие предсказания для комплексной диэлектрической проницаемости рассеивающей среды $\tilde{\epsilon}_{\text{ЭМТ}}$, рассматривая ее как двухкомпонентную смесь матрикса ($\tilde{\epsilon}_1$) и включений ($\tilde{\epsilon}_2$) с объемной долей f_v без учета рассеяния:

$$f_v \frac{\tilde{\epsilon}_2 - \tilde{\epsilon}_{\text{ЭМТ}}}{\tilde{\epsilon}_2 + 2\tilde{\epsilon}_{\text{ЭМТ}}} + (1 - f_v) \frac{\tilde{\epsilon}_1 - \tilde{\epsilon}_{\text{ЭМТ}}}{\tilde{\epsilon}_1 + 2\tilde{\epsilon}_{\text{ЭМТ}}} = 0, \quad (2.19)$$

Используя уравнение (2.19), можно рассчитать любые эффективные оптические или диэлектрические постоянные (включая $\alpha_{\text{ЭМТ}}$) для двухкомпонентной смеси, проявляющей рэлеевское рассеяние [4]. На Рис. 2.9 для рассмотренных сред приведены значения $\alpha_{\text{ЭМТ}}$ (по мощности) как функции объемной доли частиц f_v для $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц и $d = 28$ и 92 мкм.

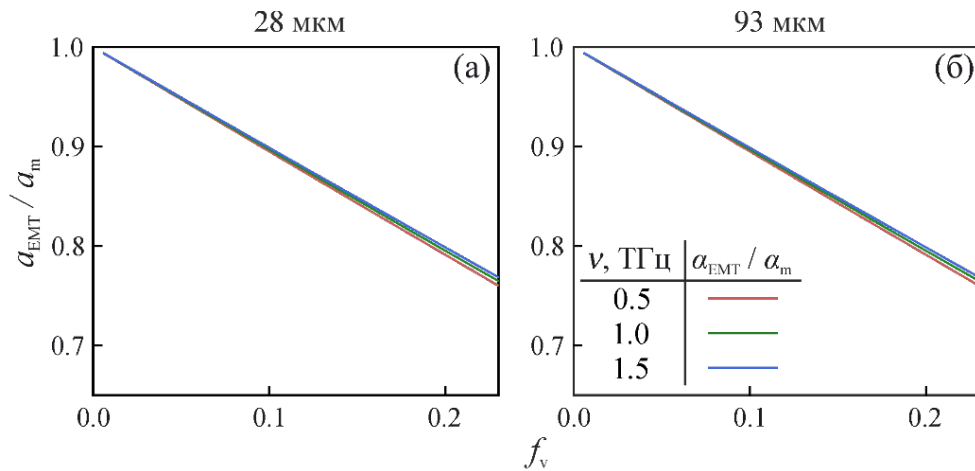


Рис. 2.9 – Результаты расчета эффективного коэффициента экстинкции $\alpha_{\text{ЭМТ}}$ (выражение (2.19)), нормированного на α_m , как функция объемной доли f_v , на частотах $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5$ ТГц и диаметрах частиц (а) 28 мкм и (б) 93 мкм.

Аналогично полученному для ТПИ результату, заметно уменьшение коэффициента ослабления за счет внедрения в поглощающую матрицу непоглощающих частиц. Однако для ТЭС наблюдается пропорциональный характер уменьшения коэффициента ослабления, что связано с тем, что эффекты рассеяния не учитываются.

2.4.3 Сравнение теории переноса излучения и теории эффективной среды для рассеивающего фантома

Было проведено сравнение полученных двумя методами значений коэффициента ослабления ТГц излучения в рассмотренных средах.

На Рис. 2.10 приводится сравнение общего коэффициента экстинкции $\alpha_{\text{РТТ}}$, основанного на ТПИ, с эффективным коэффициентом ослабления $\alpha_{\text{ЭМТ}}$, полученным из ТЭС для рассеивающего фантома с различными параметрами d и f_v . Результаты приведены для трех различных частот излучения.

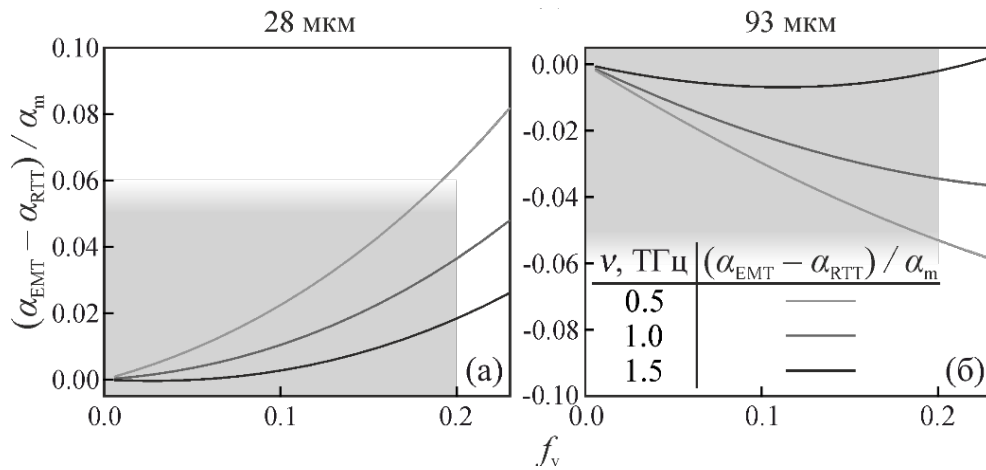


Рис. 2.10 – Нормированное расхождение между рассчитанными значениями коэффициентов ослабления излучения (по мощности) рассмотренных рассеивающих сред как функция объемной доли f_v , на частотах $\nu = 0,5, 1,0$ и $1,5 \text{ ТГц}$ и диаметрах частиц (а) $d = 28 \text{ мкм}$ и (б) $d = 93 \text{ мкм}$. Заштрихованные серым области определяют пределы применимости ТЭС с погрешностью $\leq 5-6\%$ [250].

Полученные результаты показали, что при малых значениях f_v ТПИ и ТЭС дают довольно близкие предсказания потерь в среде, в то время как при более высоких значениях f_v возникает расхождение между двумя теориями, поскольку только ТПИ учитывает процессы рассеяния.

С увеличением f_v становится очевидным взаимодействие между уменьшением затухания (вызванным уменьшением поглощающего объема среды) и его увеличением (из-за увеличения рассеяния ТГ волн на частицах): оно проявляется в сложном характере рассчитанного затухания как функции f_v , ν и d . Для более крупных частиц ($d = 93 \text{ мкм}$) и всех рассмотренных значений f_v и ν можно наблюдать $\alpha_{\text{RTT}} > \alpha_{\text{EMT}}$; в то же время при $d = 28 \text{ мкм}$ $\alpha_{\text{RTT}} < \alpha_{\text{EMT}}$. Это можно объяснить увеличением эффективности рассеяния с увеличением диаметра d , что ясно видно из ранее рассчитанного интегрального сечения σ_{ext} (Рис. 2.6 (е)). Наблюдаемое расхождение в целом увеличивается с f_v и имеет разные знаки для $d = 28$ и 93 мкм .

Был выбран уровень допустимой погрешности предсказаний коэффициента ослабления на основе ТЭС для задач биомедицины. С учетом наблюдаемых на ТГц спектрах и изображениях типичных контрастов диэлектрических характеристик в несколько процентов между различными тканями, включая интактные ткани и опухоли [5], уровень допустимой погрешности был оценен как 5–6%. С учетом этого ТЭС применима для рассмотренных диаметров частиц d , частот ν и широкого диапазона объемной доли ($f_v \leq 0,2$). Учитывая наибольшие рассмотренные значения диаметра частиц ($d = 93$ мкм) и частоты ($\nu = 1,5$ ТГц; длина волны $\lambda = 200$ мкм), можно утверждать, что предсказания ТЭС остаются актуальными вплоть до мезомасштабных размеров частиц ($d \leq 0,47\lambda$). На Рис. 2.10 серым цветом показана зона применимости ТЭС для рассмотренного диапазона значений параметров рассеивающих сред. Вне этой зоны ослабление излучения и диэлектрический отклик следует оценивать на основе ТПИ.

2.5. Экспериментальное исследование рассеивающих фантомов методами ТГц спектроскопии и визуализации

2.5.1 Визуализация структуры рассеивающей среды с помощью ТГц микроскопии

Для изучения распределения микросфер внутри фантома используется метод ТГц микроскопии субволнового разрешения на основе эффекта твердотельной иммерсии с разрешением $0,15\lambda$ [35, 36, 37, 38, 39]. Данный метод позволяет работать с мягкими образцами не повреждая их, и осуществлять визуализацию в режиме отражения, обеспечивая при этом улучшенное пространственное разрешение.

На Рис. 2.11 показана схема фокусирующего элемента ТГц микроскопа – ТГц линзы на основе эффекта твердотельной иммерсии. ТГц линза состоит из двух ключевых элементов, а именно:

- асферической широкоапертурной линзы, изготовленной из полиэтилена высокой плотности (HDPE).
- полусферы из высокоомного кремния, полученного методом зонной плавки (HRFZ-Si), которая служит для повышения разрешения и имеет составную конструкцию, включающую усеченную полусферическую линзу и плоскопараллельное окно из HRFZ-Si, которые соприкасаются, образуя единый оптический элемент.

Усеченная полусфера жестко закреплена, а окно перемещается в горизонтальной плоскости за счет системы моторизированных подвижек. При перемещении окна образец точно сканируется сфокусированным ТГц излучением. Такая конструкция позволяет получать изображения аморфных объектов и мягких тканей, не оказывая на них прямого давления и не повреждая структуру образцов при механическом перемещении.

В качестве источника непрерывного излучения с частотой 0,6 ТГц (или длиной волны $\lambda = 500$ мкм) для данного метода микроскопии используется лампа обратной волны (ЛОВ) [257]. Ячейка Голя (оптоакустический детектор) [258] выступает в роли детектора с высокой чувствительностью. Полученное в результате растрового сканирования ТГц изображение отражает распределение интенсивности ТГц поля в плоскости изображения.

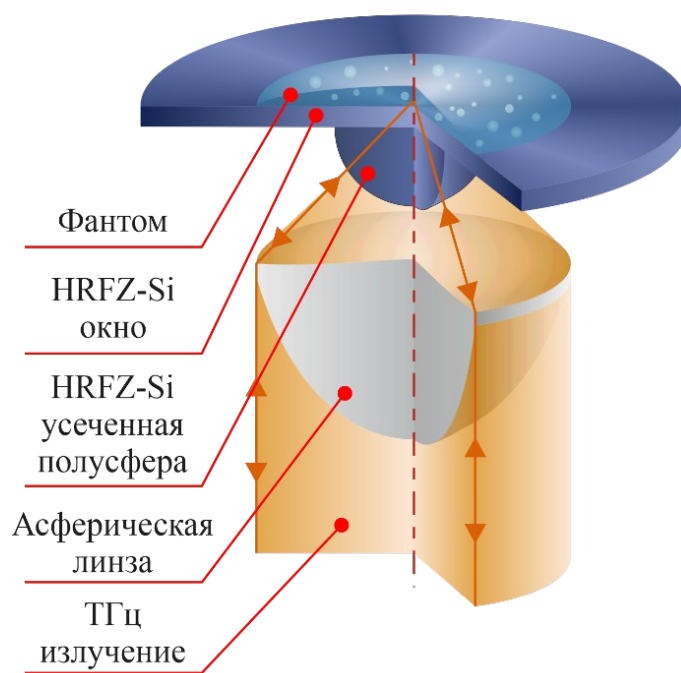


Рис. 2.11. – Схема HRFZ-Si линзы на основе эффекта твердотельной иммерсии в режиме отражения в микроскопе с разрешением $0,15\lambda$ и частотой 0,6 ТГц, на которую помещен исследуемый объект (фантом).

Для получения ТГц изображения рассеивающего фантома слегка нагретая жидкая суспензия микросфер SiO_2 в растворе желатина переносится пипеткой на кремниевое окно (Рис. 2.11). Капля толщиной >1 мм с равномерным распределением микросфер быстро затвердевает, образуя на поверхности окна фантом. В дальнейшем проводится его визуализация.

2.5.2 Результаты исследования рассеивающих фантомов методами ТГц микроскопии

На Рис. 2.12 (а)–(г) показаны оптические и ТГц микроскопические изображения фантомов с объемной долей частиц $f_v = 0,0056$ и их диаметрами $d = 28$ и 93 мкм. На оптических изображениях видно однородное распределение частиц по объему фантома, а также небольшое количество

включений воздушных пузырьков, которыми можно пренебречь при дальнейшем анализе. На высокоразрешающих ТГц изображениях видно изменение отражательной способности фантома в плоскости изображения с желаемым субволновым масштабом из-за включений SiO_2 .

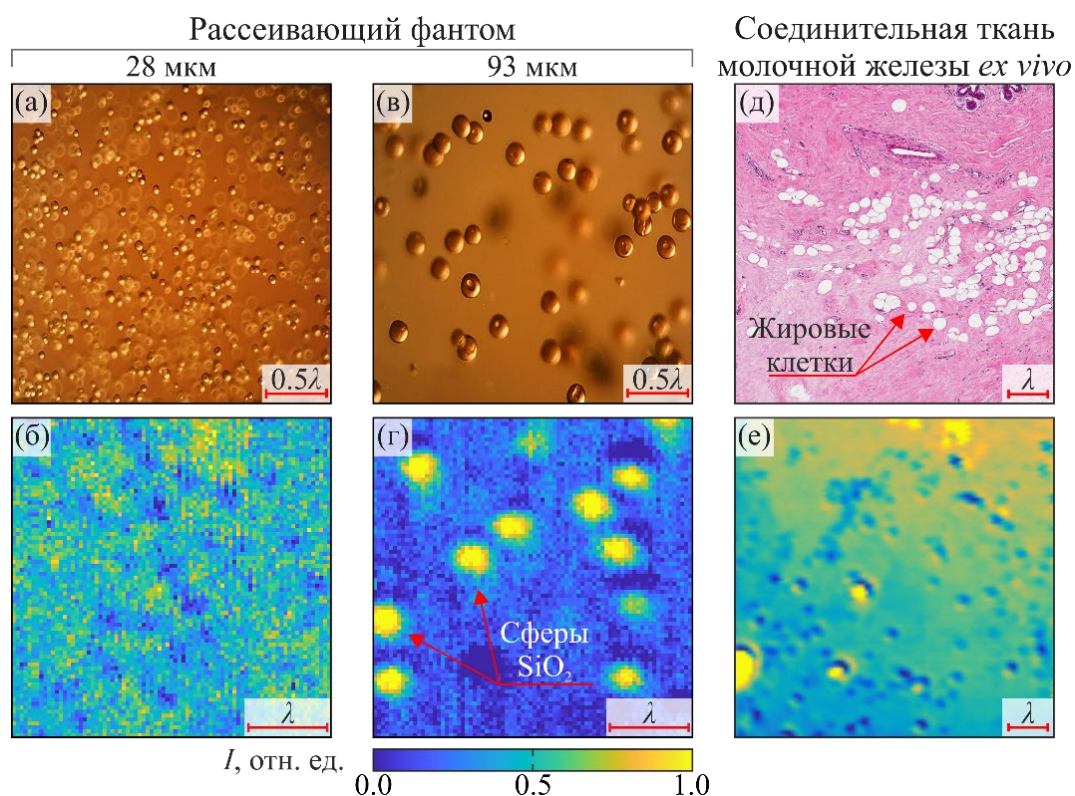


Рис. 2.12 – ТГц микроскопия фантомов на частоте 0,6 ТГц ($\lambda = 500$ мкм) с разрешением до $0,15\lambda$. (а), (б) Оптические и ТГц изображения фантома с диаметром частиц $d = 28$ мкм и объемной долей $f_v = 0,0056$. (в), (г) Аналогичные данные для фантома с $d = 93$ мкм. (д), (е) Гистологическое изображение свежесекционных тканей молочной железы человека *ex vivo*, окрашенных гематоксилином и эозином, и ТГц микроскопическое изображение фиброзной соединительной тканью с внедренными жировыми клетками [36].

На Рис. 2.12 (б) представлено ТГц изображение рассеивающего фантома, где были использованы частицы SiO_2 со средним диаметром меньше разрешения ТГц микроскопа ($0,056\lambda < 0,15\lambda$). На нем заметно изменение

интенсивности обратно рассеянного ТГц поля, вызванное каждой частицей, тогда как на Рис. 2.12 (г) можно четко различить отдельные микросферы SiO_2 большего диаметра ($0,186\lambda > 0,15\lambda$).

Как подробно описано в [35], отражение ТГц излучения на границе полусфера–объект имеет сложный характер из-за широкой апертуры линзы микроскопа, большой длины когерентности и взаимодействия между явлениями обычного и полного внутреннего отражения. Для оптических параметров в ТГц диапазоне, типичных для мягких тканей, отражательная способность убывает с увеличением показателя преломления – т.е. чем ниже показатель преломления, тем выше интенсивность на Рис. 2.12 (б), (г) [35].

Из Рис. 2.6 (а), (б) видно, что измеренные показатели преломления n и коэффициент поглощения α желатиновой матрицы значительно выше, чем у аморфного SiO_2 [256], что объясняется высокой степенью гидратации желатина. На Рис. 2.12 (д), (е) представлены гистологическое и ТГц изображения *ex vivo* фиброзной соединительной ткани молочной железы человека, в которую внедрены отдельные жировые клетки и их агломераты. Такие ткани весьма похожи на разработанный рассеивающий фантом, поскольку включения жировых клеток имеют размеры, аналогичные размерам микросфер SiO_2 , в то время как их оптические параметры n и α , меньше, чем у окружающих тканей из-за меньшего содержания воды в жире [110].

Таким образом, полученные результаты показывают, что разработанный фантом имитирует мягкие гетерогенные ткани, образованные сильно поглощающей средой-носителем с внедренными сферическими рассеивателями с гораздо более низким показателем преломления и потерями либо на субволновом ($\ll \lambda$), либо на мезомасштабном ($\sim \lambda$) уровнях. Изучение взаимодействия ТГц волн с этим конкретным типом тканей и соответствующим фантомом имеет решающее значение для интраоперационной диагностики опухолей молочной железы человека, что рассматривается как перспективное применение ТГц импульсной спектроскопии и визуализации [5, 110].

2.5.3 Схема установки импульсной ТГц спектроскопии

Для изучения ТГц отклика рассеивающего фантома и чистого желатина используется метод ТГц импульсной спектроскопии в режиме пропускания. Данный применим для характеристики различных материалов в ТГц диапазоне и зарекомендовал себя как надежный способ получения диэлектрических характеристик как неорганических материалов, так и ряда органических веществ и растворов [5, 6, 259, 260].

В качестве источников ТГц излучения в данном методе исследований используется пара фотопроводящих антенн, выступающих в качестве излучателя и детектора ТГц импульсов, которые обычно работают в широком диапазоне частот 0,1–4,0 ТГц со спектральным разрешением $\approx 0,02$ ТГц [261], когда ТГц импульс распространяется без образца. При измерении сильно поглощающих образцов с толщиной более 100 мкм в режиме пропускания, ТГц сигнал на более высоких частотах сильно ослабевает. Это ограничивает спектральный диапазон описания таких образцов до 0,1–1,5 ТГц.

Для анализа оптических параметров фантома используется специализированная кювета, как показано на Рис. 2.13. Для проведения исследования нагретая (до ≈ 35 – 40 °C) жидкая суспензия микросфер в желатиновом растворе наносится пипеткой на нижнее кремниевое окно кюветы [262]. Затем жидкий образец накрывается верхним кремниевым окном из такой же толщины. Таким образом, образец оказывается зажат между двумя толстыми окнами, а расстояние между ними и, следовательно, толщина образца контролируется прокладкой толщиной 200 мкм, изготовленной из полиэтиленового кольца и не пересекающейся с оптической апертурой образца. Объем капли образца ≈ 300 мкл является оптимальным значением для заполнения пространства между окнами, в то время как избыток жидкости удаляется из кюветы путем сжатия окон для обеспечения желаемой толщины

образца 200 мкм. Затем образец охлаждается до температуры немного ниже комнатной ($\approx 20^\circ\text{C}$) для его полного гелеобразования.

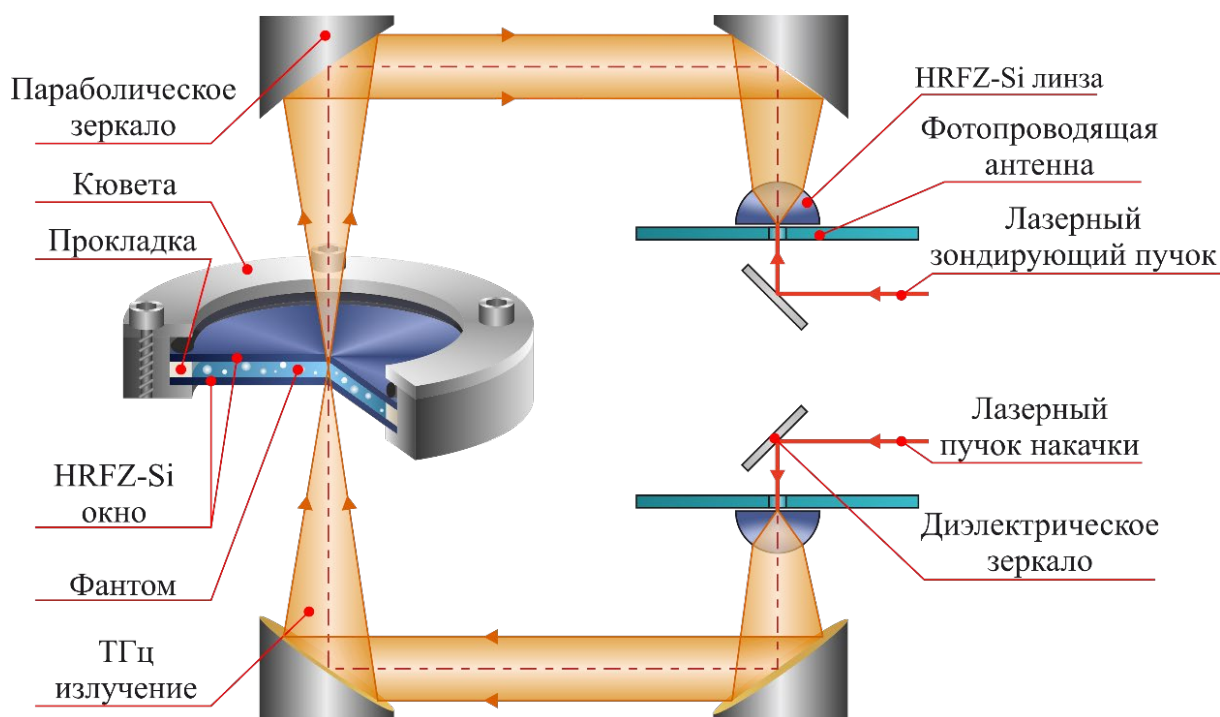


Рис. 2.13. – Схема импульсной ТГц спектроскопии в режиме пропускания для фантома толщиной 200 мкм, расположенного между кремниевыми окнами кюветы.

Благодаря использованию слегка нагретого жидкого образца с текучестью, близкой к текучести воды (при указанных температурах), в ходе описанной процедуры не образуются заметные воздушные включения, такие как пузыри или воздушные полости на границе раздела образец–окно. Фактически, образование таких воздушных пустот обычно очевидно из сигналов ТГц спектрометра, проходящих через такой тонкий образец (т.е. из-за искажений практически невозможно восстановить физически обоснованные оптические параметры образца в ТГц диапазоне из таких сигналов). Кроме того, при проведении оптической и ТГц микроскопии можно наблюдать отсутствие заметного количества пузырьков воздуха, а также однородное распределение рассеивателей внутри подготовленного таким образом фантома.

Как показано на Рис. 2.13. на кювету с образцом падает сфокусированный ТГц пучок излучения, при этом угол падения достаточно мал, так что для моделирования взаимодействия ТГц волны с образцом применима аппроксимация плоской волны и нормального падения. Апертура образца больше фокусного пятна, что исключает дифракцию. Для каждой конфигурации фантома фиксируются сигнал, проходящий через кювету с образцом и опорный сигнал, прошедший через кювету без образца, но с двумя кремниевыми окнами, приведенными в оптический контакт.

На Рис. 2.14 (а), (б) показаны примеры сигнала образца и опорного сигнала $E(t)$ и их спектров Фурье $\tilde{E}(\nu)$ (по полю) соответственно. В этих ТГц сигналах наблюдаются резонансы ТГц волн (стоячие волны) в виде спутного импульса во временной области t или интерференционной картины в частотной области ν . Эти резонансы возникают из-за многократного отражения ТГц импульсов внутри толстых кремниевых окон кюветы. В то же время резонансы внутри сильно поглощающих объектов, по-видимому, полностью подавляются, даже для рассматриваемых образцов толщиной 200 мкм.

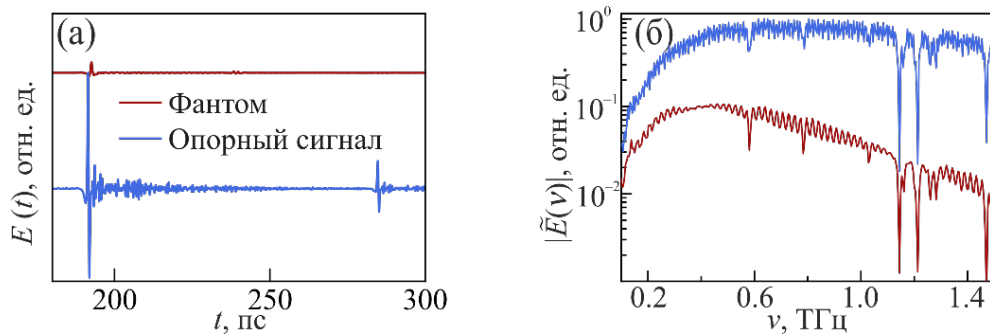


Рис. 2.14 – Примеры опорного ТГц сигнала, сигнала образца (а) и их спектров Фурье (б) для фантома с диаметром частиц $d = 93$ мкм и объемной долей $f_v = 0,058$.

2.5.4 Восстановление эффективных ТГц оптических параметров рассеивающих фантомов

Для восстановления эффективных ТГц оптических параметров рассеивающих фантомов и чистого желатина на основе сигналов ТГц импульсной спектроскопии в режиме на пропускание был использован метод, применяемый для спектроскопии жидкостей и аморфных сред [262]. Опишем его.

Исследуемый образец характеризуется искомой комплексной диэлектрической проницаемостью $\tilde{\varepsilon} = \varepsilon' - i\varepsilon''$ или комплексным показателем преломления $\tilde{n}$:

$$\tilde{n} = \sqrt{\tilde{\varepsilon}} = n - i \frac{c_0}{4\pi\nu} \alpha, \quad (2.20)$$

где $c_0 = 3 \times 10^8$ м/с – скорость света в свободном пространстве, n – действительный показатель преломления, α – коэффициент поглощения [см^{-1}] (по мощности).

Для восстановления оптических параметров используется минимизация следующего векторного функционала ошибок, построенного на основе передаточных функций:

$$\tilde{n} = \text{argmin}_{\tilde{n}}[\Phi], \quad \Phi = \begin{pmatrix} |\tilde{H}_{\text{th}}| - |\tilde{H}_{\text{exp}}| \\ \varphi|\tilde{H}_{\text{th}}| - \varphi|\tilde{H}_{\text{exp}}| \end{pmatrix}, \quad (2.21)$$

который количественно определяет расхождение между теоретической $\tilde{H}_{\text{th}}$ и экспериментальной $\tilde{H}_{\text{exp}}$ передаточными функциями, где $|\dots|$ и $\varphi|\dots|$ обозначают операторы модуля и фазы соответственно. Экспериментальная передаточная функция представляет собой отношение спектров Фурье сигналов образца $\tilde{E}_s(t)$ и опорного сигнала $\tilde{E}_r(t)$, которые рассчитываются после применения аподизации Тьюки к ТГц сигналам с целью фильтрации вклада сателлитных импульсов, вызванных многократными отражениями ТГц волн в толстых кремниевых окнах [260, 262]:

$$\tilde{H}_{\text{exp}} = \frac{\tilde{E}_s}{\tilde{E}_r}, \quad (2.22)$$

Теоретическая передаточная функция $\tilde{H}_{th}$ определяется соответствующей математической моделью пропускания образца, которая основана на приближении плоской волны (благодаря малой угловой апертуре ТГц луча) и учитывает резонансы ТГц волн (стоячие волны или интерференцию) внутри тонкого образца:

$$\tilde{H}_{th} = \tilde{T}_{12}\tilde{T}_{21} \frac{\tilde{P}_2}{\tilde{P}_0(l_2)} \frac{1 - (\tilde{P}_2\tilde{R}_{21})^{2N}}{1 - (\tilde{P}_2\tilde{R}_{21})^2}, \quad (2.23)$$

где 0, 1 и 2 обозначают свободное пространство, подложку и образец соответственно, а N – число учитываемых импульсов во временных ТГц сигналах. Коэффициенты пропускания по амплитуде $\tilde{T}_{m,k}$ и отражения $\tilde{R}_{m,k}$ на границах раздела двух сред описываются формулами Френеля (для нормального падения и s-поляризации падающей волны):

$$\tilde{T}_{m,k} = \frac{2\tilde{n}_m}{\tilde{n}_m + \tilde{n}_k}, \quad \tilde{R}_{m,k} = \frac{\tilde{n}_m - \tilde{n}_k}{\tilde{n}_m + \tilde{n}_k}, \quad (2.24)$$

где $\tilde{n}_m$ и $\tilde{n}_k$ – комплексные показатели преломления этих сред. Распространение волн на расстояние l внутри объемной среды с комплексным показателем преломления $\tilde{n}_m$ приводит к фазовой задержке и затуханию амплитуды, что хорошо описывается модифицированным законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$\tilde{P}_m = \exp\left(-i \frac{2\pi\nu}{c_0} \tilde{n}_m l\right). \quad (2.25)$$

Описанный метод (или его модификации), неоднократно применялись для решения сложных задач в различных областях науки и техники, таких как ТГц спектроскопическая характеристика различных объектов в областях физики конденсированных сред [263, 264, 265], химической физики [39, 249, 266, 267, 268], астрофизики [260, 269], биофизики и медицины [4, 5, 6, 30, 31, 35, 38, 40, 95, 99, 117, 262] и техники [129, 216, 256, 270, 271, 272, 273, 274].

2.5.5 Результаты ТГц спектроскопии и сравнение с предсказаниями теории эффективной среды

На Рис. 2.15 эффективный показатель преломления n и коэффициент поглощения α (уравнение (2.20)) определены по данным импульсной ТГц спектроскопии в диапазоне частот 0,2–1,5 ТГц для объемных долей частиц $f_v = 0,0–0,23$ и двух диаметров частиц $d = 28$ и 93 мкм. Наряду с экспериментальными кривыми, на Рис. 2.15 отображены значения n и α , рассчитанные аналитически с помощью модели Бруггемана (уравнение (2.19)) для аналогичных параметров фантома.

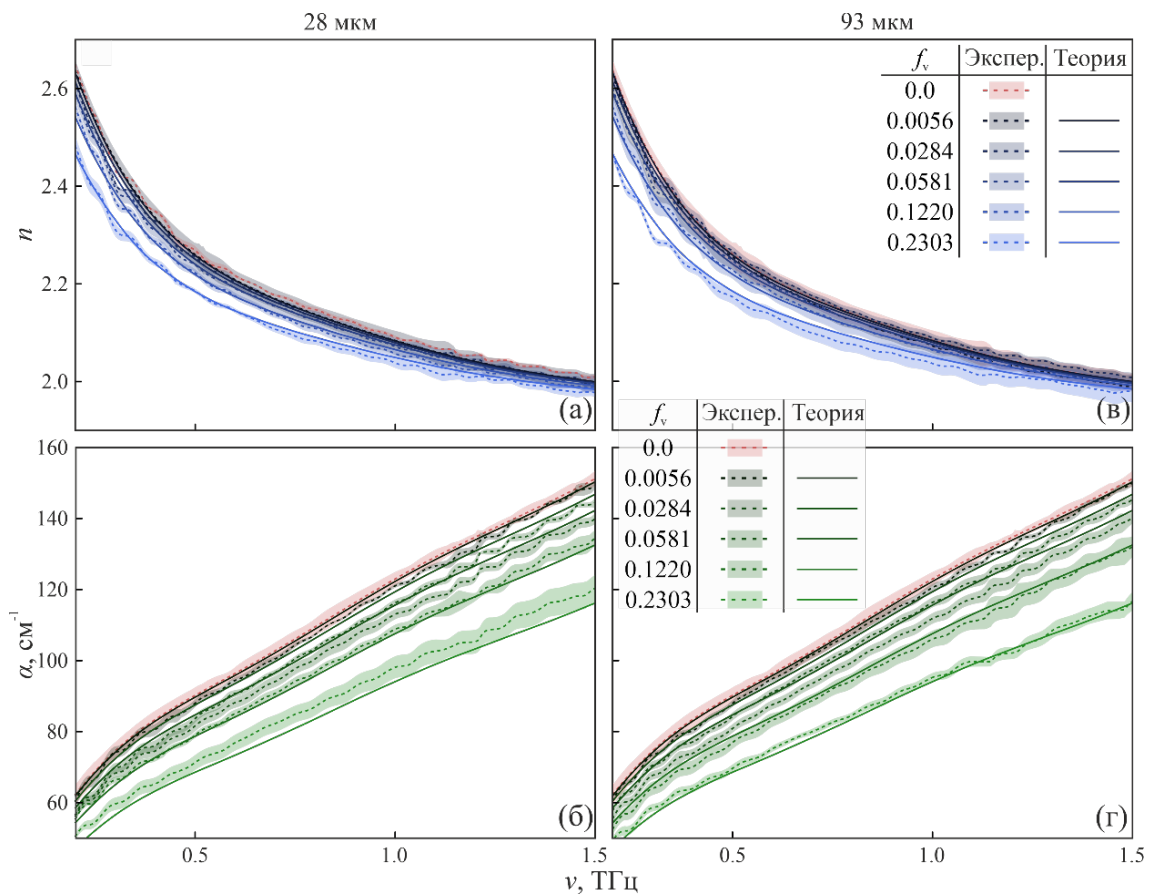


Рис. 2.15 – Сравнение экспериментальных эффективных ТГц оптических параметров n , α рассеивающего фантома с предсказанными ТЭС (выражение (2.19)). (а), (б) результаты для различных объемных долей частиц f_v и их диаметра 28 мкм, (в), (г) результаты для диаметра частиц 93 мкм.

Для более наглядного представления, на Рис. 2.16 данные ТГц спектроскопии отображены в виде зависимости эффективных ТГц свойств рассеивающих фантомов от объемной доли микросфер в составе фантома. Можно отметить, что экспериментальные данные и значения, полученные по ТЭС (уравнение (2.19)), хорошо согласуются друг с другом даже для крупных частиц и высоких объёмных долей включений.

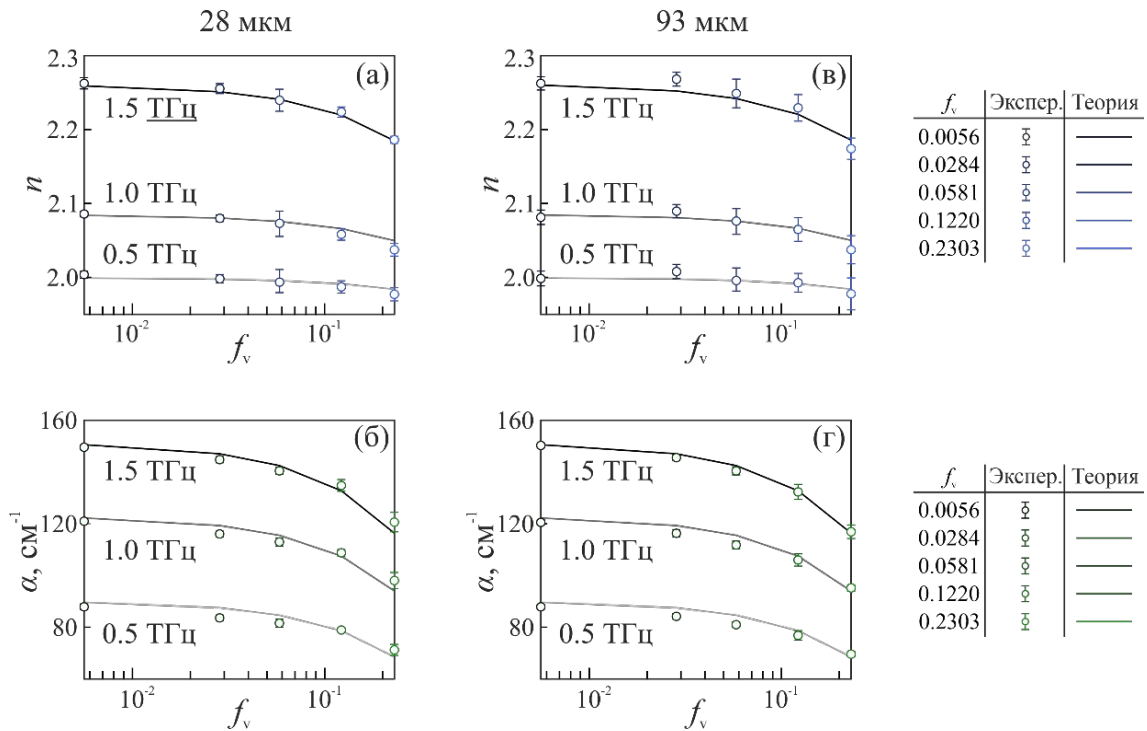


Рис. 2.16 – Значения n и α как функция f_v на частотах 0,5, 1,0 и 1,5 ТГц. (а), (б) результаты для частиц с диаметром 28 мкм, (в), (г) – с диаметром 93 мкм.

Далее была проведена количественная оценка расхождения между измеренными данными и предсказаниями ТЭС. Были получены нормированные значения $\Delta n/n$ и $\Delta \alpha/\alpha$. На их основе были построены параметрические изображения как распределения $\Delta n/n$ и $\Delta \alpha/\alpha$ от нормированного диаметра d/λ и объемной доли f_v частиц для двух типов частиц. Результаты оценки представлены на Рис. 2.17. Эти распределения подтверждают, что погрешность предсказания ТЭС составляет менее 5–6% для рассматриваемых широких диапазонов параметров фантома и

электромагнитных частот: экспериментальные результаты в целом согласуются с теоретическим предсказанием и позволяют определить пределы применимости ТЭС для мягких мутных тканей в ТГц диапазоне.

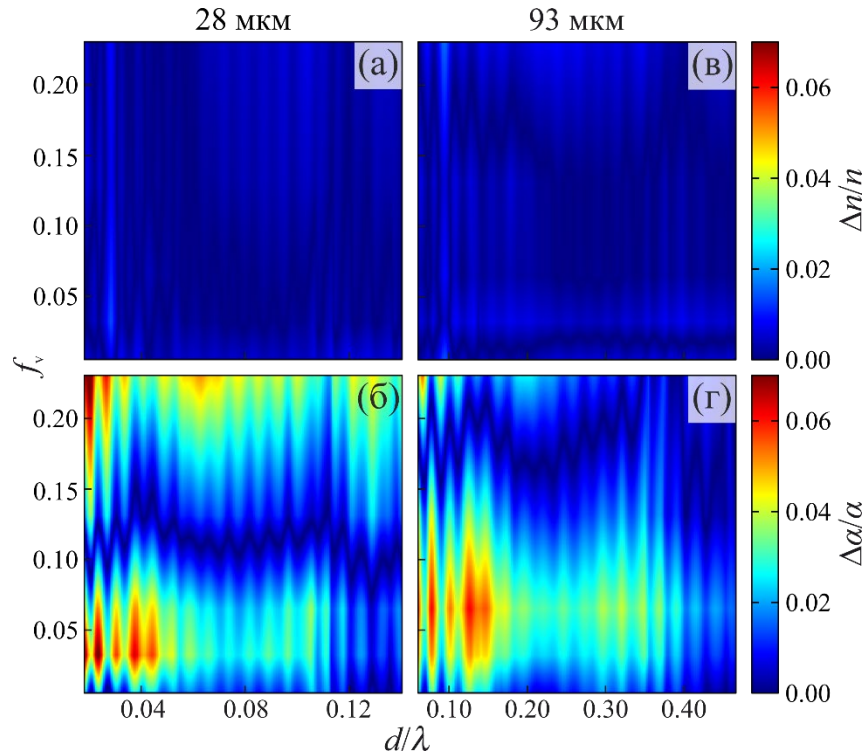


Рис. 2.17 – Применимость ТЭС для описания взаимодействия между ТГц излучением и мягкими мутными тканями. (а), (б) Нормированные значения ошибок $\Delta n/n$ и $\Delta \alpha/\alpha$ предсказания ТЭС в сравнении с данными ТГц импульсной спектроскопии для фантома с частицами диаметром 28 мкм. (в), (г) Аналогичные данные для диаметра частиц 93 мкм.

На Рис. 2.18 синим цветом показана область, соответствующая установленным границам применимости ТЭС, в пространстве «относительный диаметр частиц (d/λ) – объемная доля (f_v)». На рисунке также указаны режимы рассеяния Рэлея и Ми, предел трассировки лучей (геометрическая оптика), а также предел разрешения Аббе $\approx 0,5\lambda$, выше которого можно применять обычную дифракционно-ограниченную оптику для визуализации отдельных рассеивателей. ТЭС хорошо работает даже выше предела рэлеевского рассеяния ($d \leq 0,1\lambda$) и обладает предсказательной

способностью в режиме рассеяния Ми (до $d = 0,47\lambda$). Верхний предел $0,47\lambda$ очень близок к пределу дифракции Аббе $0,5\lambda$ для разрешения ТГц оптики в свободном пространстве. Современные дифракционно-ограниченные системы ТГц визуализации [275] позволяют разрешать более крупные рассеиватели ($d > 0,5\lambda$), в то время как более мелкие ($d < 0,5\lambda$) могут быть обнаружены с помощью новых методов сверхразрешающей ТГц микроскопии [35, 36, 37, 38, 111, 218, 239, 276, 277, 278, 279].

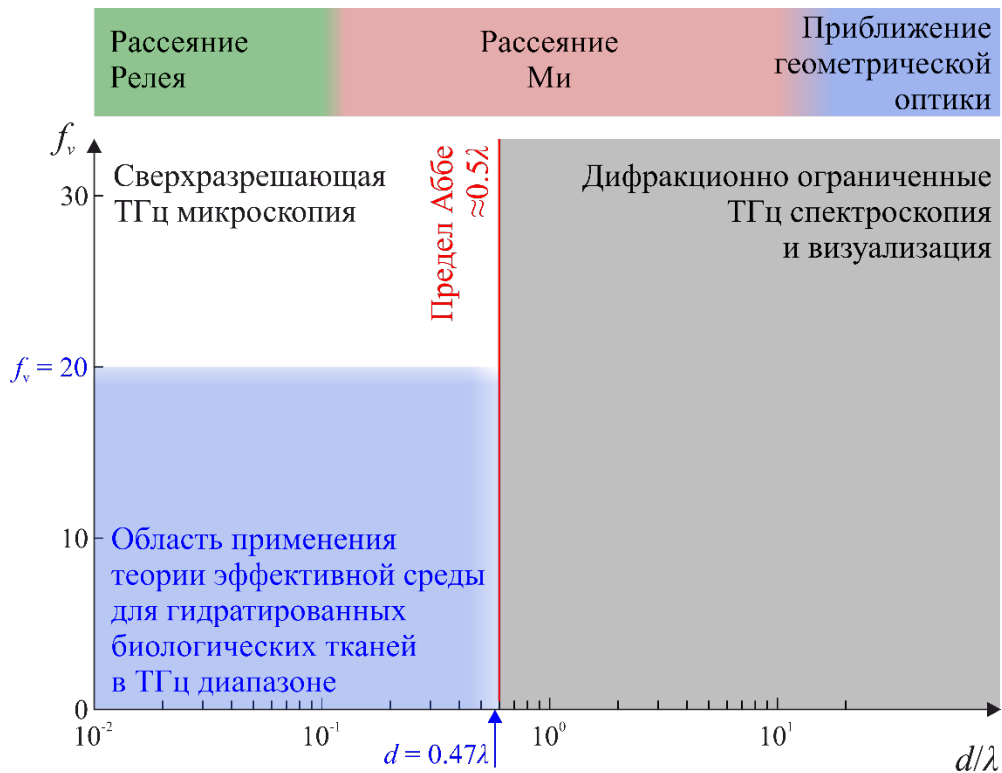


Рис. 2.18 – Пределы применимости ТЭС в пространстве «относительный диаметр частиц d/λ – объемная доля f_v ».

Из Рис. 2.18 видно, что ТЭС обладает предсказательной способностью, когда объемная доля частиц достигает $f_v \leq 0,2$. Такое большое значение f_v обычно приводит к многократному рассеянию в мутной среде с непоглощающей средой-носителем и, таким образом, резко увеличивает сложность расчетов для ТПИ [151, 152]. Однако, когда поглощение в среденосителе настолько велико, как в рассматриваемых средах в ТГц диапазоне, многократное рассеяние полностью подавляется, что делает приближение

однократного рассеяния действительным в таком широком диапазоне объемных долей частиц f_v .

2.6. Анализ полученных результатов

Полученные теоретические и экспериментальные данные расширили применимость ТЭС для описания взаимодействия ТГц волн с тканями в ТГц биофотонике. Были определены конкретные значения диаметра d и объемной доли f_v рассеивателей, ниже которых ТЭС дает надежные предсказания для затухания ТГц излучения. Поскольку при изготовлении фантома используются материалы, имеющие достаточно большой диэлектрический контраст (между поглощающей средой и отдельным рассеивателем) и широкий диапазон параметров рассеивателей, то можно утверждать, что полученные результаты должны быть актуальны для различных мягких тканей в ТГц диапазоне [4, 5, 31] среди которых: фиброзная соединительная ткань молочной железы (Рис. 2.12 (д), (е)) [36], мышечные ткани [37], нейроваскулярные структуры тканей головного мозга [6], структурные элементы кожи, такие как потовые железы или волосы [280, 281, 282].

Более того, мезомасштабные рассеиватели, имеющие близкую к сферической форму и более низкий показатель преломления и потери в ТГц диапазоне, могут образовываться в патологически измененных тканях, таких как: накопление опухолевых клеток и некротических обломков в опухолях и травматических повреждениях головного мозга [9, 35], накопление жировых клеток при жировой болезни печени [283], агрегация бета-амилоида в нервной ткани при болезни Альцгеймера [284], агглютинация сперматозоидов [285] и другие. Однако для некоторых из этих тканей следует учитывать неидеальную (несферическую) форму отдельного рассеивателя в рамках теории рассеяния Лоренца-Ми.

В действительности, рассеиватели сложной геометрии могут быть описаны с помощью ТЭС или некоторых вычислительных методов [69, 286], но (будучи упорядоченными и упакованными) они могут приводить к двулучепреломлению в ТГц диапазоне или параметрическому резонансу в тканях [40, 287].

Наблюдаемые результаты особенно важны для иммерсионных оптических технологий просветления, которые редко применяются для улучшения проникновения света в ткани в ТГц диапазоне по сравнению с инфракрасным и видимым диапазонами [262, 288]. В инфракрасном и видимом диапазонах на ткани наносится гиперосмотический агент, замещающий тканевую воду (посредством бимодального диффузионного процесса), уменьшающий диэлектрический контраст между матрицей ткани и рассеивателями, и, таким образом, подавляющий рассеяние света. В свою очередь, в ТГц диапазоне обычно используется агент для уменьшения содержания воды в тканях, являющейся основным поглотителем ТГц волн, при этом рассеяние игнорируется. Полученные результаты показали, что относительный вклад рассеяния в общий коэффициент экстинкции является значительным и может также зависеть от процедуры оптического просветления методом иммерсии. Фактически, последняя может либо выявлять процессы рассеяния в тканях, либо уменьшать диэлектрический контраст между средой-носителем и рассеивателями и, таким образом, подавлять не только поглощение ТГц волн водой в тканях, но и эффективность рассеяния. Поэтому эффекты рассеяния как в гидратированных, так и в обезвоженных (гиперосмотическим агентом) тканях следует тщательно анализировать при разработке методов оптического просветления методом иммерсии для ТГц биофотоники.

2.7. Выводы по Главе 2

Во второй главе была рассмотрена задача описания взаимодействия ТГц излучения с системой непоглощающих рассеивателей, окруженных поглощающей средой, примером которой могут служить мягкие ткани человека. Было показано теоретически и подтверждено экспериментально, что распространение ТГц волн в таких системах с точностью 5-6% может быть описано при помощи ТЭС в широком диапазоне размеров ($d \leq 0,47\lambda$) и объемных долей ($f_v \leq 0,2$) рассеивателей.

Для проведения экспериментальных исследований в области ТГц спектроскопии и визуализации был разработан тканемитирующий рассеивающий фантом на основе желатиновой пластины в качестве сильно поглощающей гидратированной среды и микросфер SiO_2 в качестве диэлектрических рассеивателей с диаметрами $d = 28$ и 93 мкм. Были рассмотрены фантомы с объёмными долями рассеивающих включений в диапазоне $f_v = 0,0-0,23$.

Для системы «поглощающая среда – непоглощающий рассеиватель» аналитические методы теории рассеяния Лоренца-Ми демонстрировали не-Рэлеевский режим рассеяния и ставили под сомнение применимость ТЭС для такой среды. Была разработана математическая модель описания распространения ТГц излучения в данных системах с учетом рассеяния. Разработанная модель имеет хорошую сходимость с ТЭС Бруггемана. Экспериментальные данные, полученные методом ТГц импульсной спектроскопии, так же хорошо описываются ТЭС.

Показано теоретически, на основании ТПИ, и экспериментально, используя импульсную спектроскопию ТГц диапазона, что перенос ТГц волн в таких системах может быть описан ТЭС в широких диапазонах размеров и объемных долей рассеивателей. Наблюдаемый эффект является общим для различных мягких тканей в ТГц диапазоне и обуславливается высоким

поглощением ТГц волн средой. Эффектами рассеяния становится возможно пренебречь, несмотря на то что аналитические методы теории рассеяния Лоренца-Ми предсказывают анизотропное дифференциальное сечение поглощения для систем, что должно приводить к режиму рассеяния Ми. Максимальный исследуемый диаметр рассеивателей близок к глубине проникновения ТГц волн в мягкие ткани и дифракционному пределу разрешения Аббе для классических ТГц оптических систем.

Подробно рассмотрен процесс создания рассеивающих фантомов биологической ткани на основе желатиновой пластины с внедренными микросферами SiO_2 субволнового ($<\lambda$) или мезомасштабного ($\sim\lambda$) диаметра. Желатин выступает в роли среды с высокими показателем преломления и потерями в ТГц диапазоне. Свойства изготовленного фантома с переменными диаметрами и объемными долями рассеивателей изучены теоретически и экспериментально на различных ТГц частотах. Метод ТГц микроскопии субволнового разрешения на основе эффекта твердотельной иммерсии показывает, что фантом имеет гетерогенный характер и имитирует ряд тканей в ТГц диапазоне.

Глава 3. Экспериментальные методы ТГц эндоскопии для исследования оптических параметров труднодоступных поглощающих объектов.

Данная глава диссертации посвящена разработке эндоскопических методов измерения оптических параметров труднодоступных сред. Использован метод анализа резонанса Фабри-Перо в измеренных спектрах отражения для количественного определения комплексного показателя преломления анализируемого вещества. Предложена, изготовлена и апробирована конструкция ТГц эндоскопа на основе полого антирезонансного сапфирового волновода, образованного сапфировой трубкой, покрытой политетрафторэтиленом (PTFE), внешний конец которой закрыт монолитным сапфировым окном. Предложена и апробирована модификация ТГц эндоскопа, позволяющая получать сверхвысокое пространственное разрешение. Проведен ряд экспериментов с использованием тестовых сред и разработанного эндоскопа для оценки возможности измерения оптических параметров.

3.1. Метод количественной оценки оптических параметров образцов в ТГц диапазоне

В первой главе подробно показано, что измерение оптических параметров труднодоступных объектов в ТГц диапазоне сопровождается решением задачи доставки к ним ТГц излучения. С учетом этого одной из распространенных схем эндоскопического анализа образцов является использование ТГц волновода, сопряженного с источником и детекторов ТГц излучения, оканчивающегося контактной площадкой, к поверхности которой прилегает исследуемый объект [120]. Такое решение в основном позволяет измерять только спектральный коэффициент отражения по мощности и не

подразумевает измерения комплексного показателя преломления $\tilde{n}_s$ образца, тогда как измерение показателя преломления и коэффициента поглощения по отдельности несет зачастую важную информацию об объекте исследования.

Было замечено, что при использовании на конце волновода плоскопараллельной пластины (окна) с показателем преломления $\tilde{n}_w$ контактирующего с исследуемым образцом, анализ положения и глубины модуляции резонансов Фабри-Перо, возбуждаемых в спектрах отражения из-за стоячих волн внутри окна, позволяет количественно определить как показатель преломления, так и коэффициент поглощения анализируемого вещества вблизи резонансов.

Для аналитического описания данного подхода рассмотрим коэффициент отражения трехслойной среды (Рис. 3.1), используя приближение плоской волны при нормальном угле падения. Пусть для доставки излучения к образцу используется полый волновод антирезонансного типа. В таком волноводе угловая расходимость ТГц излучения на выходе составляет $<10^\circ$ [200]. Потерями излучения в материале волновода и окна можно пренебречь, так как для задач эндоскопии обычно выбираются материалы с малым относительно исследуемого образца коэффициентом поглощения ($n''_w = 0$).

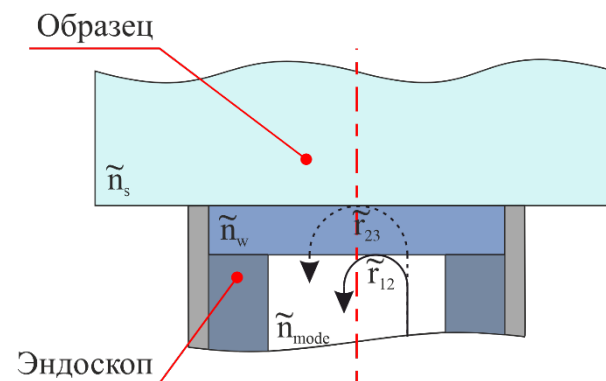


Рис. 3.1 – Схема измерения оптических параметров образца методом анализа резонансов Фабри-Перо.

Спектры коэффициента отражения для выбранной геометрии будут содержать интерференционную картину, вызванную стоячими волнами (резонансами Фабри-Перо) внутри выходного окна эндоскопа. Результирующие положения минимумов спектра $\nu_{\min}$ и значения коэффициента отражения $R_{\min}$ напрямую связаны с комплексным показателем преломления $\tilde{n}_s$ объекта, расположенного в контакте с окном [289, 290] и задаются [228] следующим образом:

$$R_{\min} = \left| \frac{\tilde{r}_{12} - \tilde{r}_{23}}{1 - \tilde{r}_{12}\tilde{r}_{23}} \right|^2, \quad (3.1)$$

$$\nu_{\min} = \frac{c_0}{4dn'_w} \left[\frac{\varphi}{\pi} + (2m + 1) \right].$$

Здесь d – толщина выходного окна, $m = 0, \pm 1, \pm 2$ – целое число.

Комплексный показатель преломления волноводной моды определяется выражением:

$$\tilde{n}_{\text{mode}} = n_{\text{eff}} - i \frac{c_0}{4\pi\nu} \alpha_{\text{eff}}. \quad (3.2)$$

Функции $\tilde{r}_{12}$, $\tilde{r}_{23}$ – коэффициенты отражения Френеля (по полю), соответствующие границам раздела эндоскоп (воздух)/окно и окно/объект, φ – фазовый сдвиг на границе раздела окно/объект:

$$\tilde{r}_{12} = \frac{\tilde{n}_{\text{mode}} - \tilde{n}_w}{\tilde{n}_{\text{mode}} + \tilde{n}_w}, \quad \tilde{r}_{23} = \frac{\tilde{n}_w - \tilde{n}_s}{\tilde{n}_w + \tilde{n}_s}, \quad (3.3)$$

$$\varphi = \tan^{-1} \left(\frac{2n'_w n''_s}{n'^2_w - n'^2_s - n''^2_s} \right), \quad (3.4)$$

где $\tilde{n}_{\text{mode}}$, $\tilde{n}_w$ и $\tilde{n}_s$ – комплексные показатели преломления моды, окна и анализируемого объекта, соответственно.

В случае, если комплексный показатель преломления моды, распространяющейся по сердцевине волновода в пределах окон пропускания волновода, может быть заменен действительной единицей, $\tilde{r}_{12}$ становится чисто действительной, в то время как $\tilde{r}_{23}$ остается комплексной функцией. Используя выражения (3.1), $\tilde{n}_s$ можно приблизительно оценить по параметрам отражательной способности резонанса Фабри-Перо $R_{\min}$ и $\nu_{\min}$.

Для более точного анализа следует рассмотреть более общую модель коэффициента отражения:

$$R_{\text{theory}} = \left| \frac{\tilde{r}_{12} + \tilde{r}_{23}\tilde{p}^2}{1 + \tilde{r}_{12}\tilde{r}_{23}\tilde{p}^2} \right|^2, \quad (3.5)$$

где $\tilde{r}_{12}$ и $\tilde{r}_{23}$ определены в выражениях (3.3) и $n_w'' \neq 0$. Параметр p определяет фазовую задержку волны в окне, полученную с использованием модифицированного закона Бугера–Ламберта–Бера [291]:

$$\tilde{p} = \exp\left(-i \frac{2\pi\nu d}{c_0} \tilde{n}_w(\nu)\right) \quad (3.6)$$

Для получения более точных значений $\tilde{n}_s$ записывается функционал ошибки и минимизируется с использованием метода наименьших квадратов:

$$\Phi = |R_{\text{sample}} - R_{\text{theory}}|^2, \quad (3.7)$$

$$R_{\text{sample}} = \frac{I_{\text{sample}}}{I_{\text{mirror}}}, \quad (3.8)$$

где коэффициент отражения по мощности образца R_{sample} определяется экспериментально как отношение сигнала I_{sample} , отраженного от выходного окна в контакте с образцом, к эталонному сигналу I_{mirror} , отраженному от золотого зеркала, расположенного на выходном конце эквивалентного волновода без выходного окна, при этом оценка $\tilde{n}_s$ из выражений (3.1) используется в качестве начального приближения.

3.2. Изготовление эндоскопа

3.2.1 Численное моделирование и оптимизация антирезонансного волновода

Антирезонансные ТГц волноводы, для которых ТГц волна локализуется в полой сердечнике волновода благодаря отражениям Фабри-Перо от однослойных или многослойных стенок трубки, могут быть изготовлены из полимеров, металлов или их комбинаций. Данные материалы ограничивают их механическую прочность, химическую инертность, а также термо- и радиационную стойкость, что снижает их использование в ТГц эндоскопии в труднодоступных средах. Этот недостаток был частично компенсирован использованием волноводов из монокристаллического сапфира, полученных методом EFG [46]. Сапфир (монокристаллический $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) оптически прозрачен в широком спектральном диапазоне, охватывающем видимый, инфракрасный (частично) и ТГц диапазоны, и обладает высоким показателем преломления, механической и радиационной прочностью, химической инертностью и биосовместимостью.

Для обыкновенного луча были измерены с помощью ТГц импульсной спектроскопии значения комплексного показателя преломления $\tilde{n}_{\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3}$ образца сапфира, полученного в лабораторных условиях (Рис. 3.2). Поскольку сапфировый волновод был изготовлен при тех же условиях, для дальнейших расчетов были использованы полученные значения $\tilde{n}_{\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3}$.

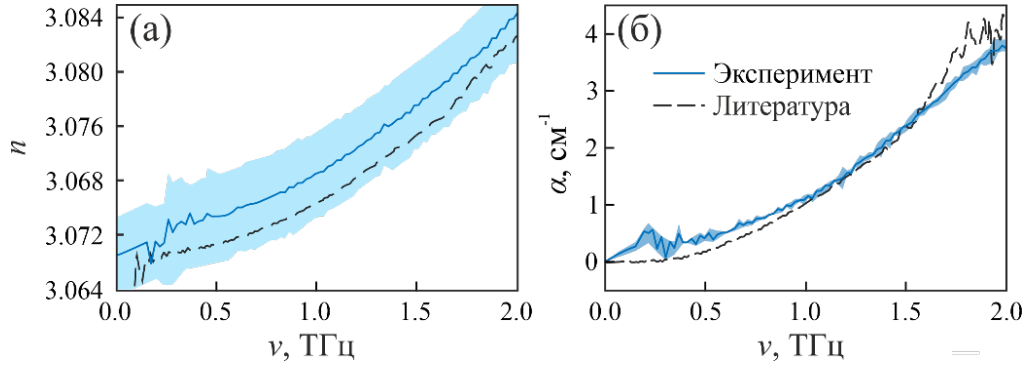


Рис. 3.2 – (а), (б) ТГц оптические параметры сапфира (для обыкновенного луча, распространяющегося вдоль оси с сапфира), измеренные с помощью ТГц импульсной спектроскопии в режиме пропускания, а затем сравненные с результатами из работы [292].

Для волновода, имеющего вид полый трубки с круглым сечением в плоскости XY , осью ориентированной вдоль оси Z и длиной много больше длины волны излучения $L \gg \lambda$, решение уравнений Максвелла для электрического $\mathbf{E}$ и магнитного $\mathbf{H}$ полей на фиксированной частоте ν может быть найдено в виде суперпозиции собственных мод. Вследствие линейного характера взаимодействия поля и материала волновода временной зависимостью полей $\mathbf{E}$ и $\mathbf{H}$ можно пренебречь. В этом случае:

$$\begin{aligned} \mathbf{E}(x, y, z) &= \sum_{k=1}^M \mathbf{E}_k(x, y) \exp(-i\beta_k z) \exp\left(\frac{-\alpha_{\text{eff},k} z}{2}\right), \\ \mathbf{H}(x, y, z) &= \sum_{k=1}^M \mathbf{H}_k(x, y) \exp(-i\beta_k z) \exp\left(\frac{-\alpha_{\text{eff},k} z}{2}\right), \end{aligned} \quad (3.9)$$

где k – номер волноводной моды, $\mathbf{E}_k$ и $\mathbf{H}_k$ – векторы комплексной амплитуды электрического и магнитного полей в сечении волновода плоскости XY , β_k и $\alpha_{\text{eff},k}$ – константа распространения и коэффициент затухания по мощности для k -ой моды, соответственно.

Для описания распространения моды в волноводе также может быть использован эффективный индекс моды (действительная часть эффективного

комплексного показателя преломления моды $\tilde{n}_{\text{mode}}$), который связан с константой распространения следующим образом:

$$n_{\text{eff},k} = \text{Re} \left(\frac{c_0 \tilde{\beta}_k}{2\pi\nu} \right). \quad (3.10)$$

Для работы волновода в антирезонансном режиме, на трубку наносится полимерная оболочка, необходимая для обеспечения эффекта полного внутреннего отражения на границе раздела «волновод–оболочка» и предотвращения развязки (от волновода) эванесцентной части направляемой моды из-за ее взаимодействия с любым препятствием, находящимся в контакте с внешней поверхностью волновода [200].

Толщину оболочки T можно оценить, используя формулу из работы [201] для определения толщин N -го слоя оболочки

$$T = \frac{\lambda(2N + 1)}{4n_{\text{clad}} \sqrt{1 - \frac{n_{\text{core}}^2}{n_{\text{clad}}^2} + \frac{\lambda^2}{4n_{\text{clad}}^2 d_{\text{core}}^2}}}, \quad (3.11)$$

где n_{core} и n_{clad} – показатель преломления материала сердцевины и N -го слоя оболочки волокна ($N = 1$ для сердцевины), d_{core} – диаметр сердцевины. В качестве оболочки был выбран материал политетрафторэтилен (ПТФЭ/тефлон), диэлектрические характеристики которого были взяты из работы [293].

Была проведена оптимизация параметров выбранной геометрии волноводной части эндоскопа с помощью численного решения уравнений Максвелла согласно выражениям (3.9), для этого использовался коммерческий пакет программ Lumerical Mode Solutions, реализующий численный конечно-разностный метод собственных мод [294] с использованием классической сетки дискретизации моделируемого пространства Йи [295].

Шаг пространственной дискретизации сетки выбирался согласно условию [295]:

$$\Delta x = \Delta y \leq \frac{\lambda_{\min}}{10 n_{\max}}, \quad (3.12)$$

где $\lambda_{\min}$ и $n_{\max}$ – минимальная длина волны излучения и максимальный показатель преломления среды в моделируемом пространстве, соответственно. На границе области моделирования устанавливались граничные условия – идеально согласованные граничные поглотители (Perfectly Matched Layer, PML) [296].

Таким образом, в результате моделирования для каждой k -ой волноводной моды на заданной частоте ν вычислялись:

- эффективный индекс $n_{\text{eff},k}$;
- коэффициент затухания по мощности $\alpha_{\text{eff},k}$;
- пространственные распределения электрического $\mathbf{E}_k(x, y)$ и магнитного $\mathbf{H}_k(x, y)$ векторных полей в сечении волновода; вид волноводных мод представлен как распределение $|\mathbf{E}_k(x, y)|^2$ и $|\mathbf{H}_k(x, y)|^2$.

Особый интерес вызывают результаты моделирования для основной направленной моды низшего порядка, которая (среди прочих) обладает наименьшей дисперсией и потерями на распространение из-за наименьшей площади моды (в поперечном сечении волокна) и, следовательно, минимального взаимодействия моды с материалом волновода. Несмотря на то, что в антирезонансных волноводах также могут возбуждаться направленные моды более высокого порядка, ими возможно пренебречь из-за их большой дисперсии и потерь на распространение, которые обусловлены большей площадью моды и более сильным взаимодействием моды с материалом волновода [297]. В то же время, направленные моды более высокого порядка могут в некоторой степени влиять на характеристики волновода, особенно на более высоких частотах и при большем отношении диаметра волновода к длине волны излучения.

На Рис. 3.3 показаны результаты численного моделирования антирезонансного волновода с оптимизированной геометрией поперечного сечения в виде эффективного показателя преломления n_{eff} и потери при

распространении α_{eff} (по мощности) для основной моды, которая является единственной эффективно поддерживаемой для данной геометрии волновода [200]. Внутренний и внешний диаметры составили 6,3 и 7,6 мм, соответственно, толщина ПТФЭ покрытия была выбрана равной 0,4 мм.

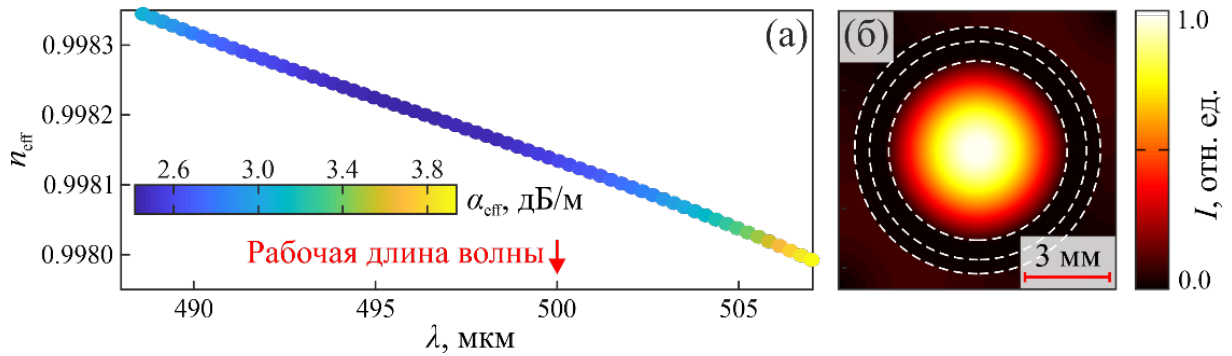


Рис. 3.3 – (а), Численное дисперсионное соотношение эффективного показателя преломления основной моды n_{eff} , потерь при распространении α_{eff} (по мощности), (б) а также распределения интенсивности моды $I(\mathbf{r}) \propto |\mathbf{E}|^2$ по поперечному сечению волновода при $\nu = 0,6$ ТГц [298].

Как видно из Рис. 3.3 (б), интенсивность моды $I \propto |\mathbf{E}|^2$ монотонно убывает от оптической оси к периферии поперечного сечения, что указывает на довольно большую площадь моды ($> \lambda^2$). Стоит отметить, что анализируемая основная мода обладает симметричным распределением интенсивности. На длине волны $\lambda = 500$ мкм потери составляют $\alpha \cong 2,6$ дБ/м, таким образом, полученная конфигурация позволяет получить сочетание низкой дисперсии с умеренными потерями в антирезонансном волноводе.

3.2.2 Выращивание сапфировой трубки

Для выращивания из расплава кристалла сапфира, используемого в ТГц эндоскопе, использовался метод EFG [299], основанный на концепции, предложенной А.В. Степановым [300]. Сущность метода заключается в подаче

расплава из тигля через капиллярные каналы на рабочую поверхность формообразователя, в котором реализовывалось зацепление за внешние кромки. Применение смачиваемого молибденового формообразователя сделало возможным использовать не только подъем расплава по капиллярному каналу, но способность расплава растекаться по торцевой поверхности формообразователя, благодаря чему поперечному сечению кристалла придается форма, задаваемая геометрией торцевой поверхности формообразователя.

Метод позволяет получать кристаллы оптического качества длиной в десятки сантиметров со сложным поперечным сечением непосредственно из расплава Al_2O_3 с минимизацией или без применения дорогостоящей механической обработки [213, 214]. Профилированные кристаллы сапфира, полученные методом EFG, представляют основу для создания ТГц волноводов как антирезонансного типа, так и фотонно-кристаллического, и применяются для распространения ТГц волн на расстояние в десятки сантиметров [129, 200, 212], а одиночные волокна или жгуты сапфировых волокон используются для целей сверхразрешающей ТГц визуализации [189, 215, 216].

Для получения профилированных кристаллов методом EFG применяется молибденовый формообразователь, геометрия которого задает поперечное сечение выращиваемых кристаллов. По его капиллярным каналам расплав из тигля подается к области кристаллизации, расположенной над торцевой поверхностью формообразователя. Для начала формирования кристалла расплав соприкасается с затравочным кристаллом. Затем держатель затравки отдаляет затравочный кристалл, и у границы формообразователя формируется фронт кристаллизации. Оптимальная поверхность фронта кристаллизации и гидродинамических потоков расплава определяются геометрией формообразователя, скоростями выращивания, а также размером и расположением капиллярных каналов для подачи расплава к торцу формообразователя.

На Рис. 3.4 (а) показан процесс изготовления сапфировой трубки для волновода с использованием метода EFG [46], а на панелях (б), (в) показана фотография выращенной сапфировой трубки с осью c сапфира, направленной вдоль оси трубки (т. е. вдоль оси волновода). В качестве затравки используется полированная сапфировая плоскопараллельная пластина с c -срезом толщиной 1,055 мм. Эта пластина выступает в роли выходного окна эндоскопа. Таким образом, с помощью ростового процесса решается задача герметичного сопряжения окна и волновода, а также использования для окна материала с высоким пропусканием, химической инертностью и биосовместимостью, что важно для контакта с биологическими средами.

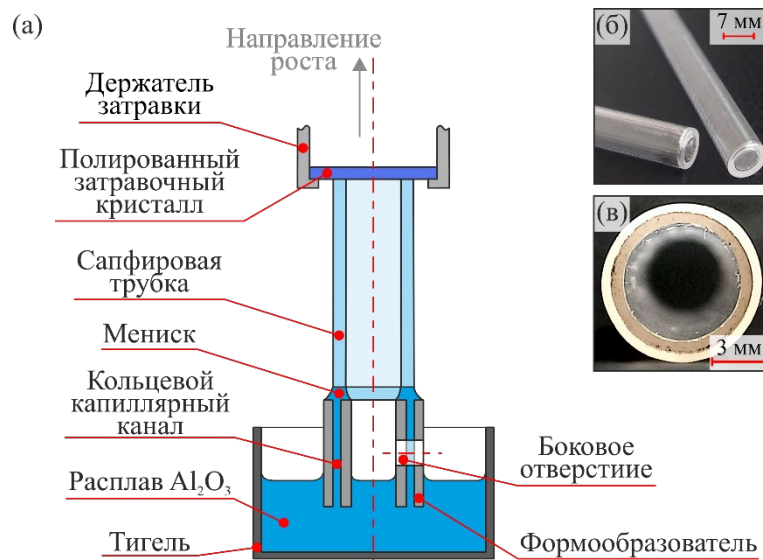


Рис. 3.4 – Изготовление сапфировых антирезонансных ТГц волноводов. (а) Схема выращивания кристаллов методом EFG. (б) Фотография выращенной сапфировой трубки с сапфировым выходным окном (в) Фотография сечения волновода с покрытием из ПТФЭ, которое образуется за счет термической усадки полимера.

В начале ростового процесса затравочная пластина опускается вниз до контакта с мениском расплава на торцевой поверхности молибденового формообразователя, после чего она перемещается вверх со скоростью $\sim 80 - 100$ мм/ч и под затравочной пластиной формируется сапфировая трубка [301,

302]. Кроме кольцевого капиллярного канала толщиной 0,25 мм, через который расплав Al_2O_3 поднимается из тигля в зону кристаллизации, формообразователь имеет боковое отверстие, расположенное выше уровня расплава, предназначенное для предотвращения подъема расплава к фронту кристаллизации внутри центрального (некапиллярного) канала (из-за разницы давлений внутри ростовой камерой и в объеме под затравкой). Для обеспечения высокого качества выращенного кристалла процесс роста управляется с помощью автоматического контроля веса кристалла, как подробно описано в [303].

Выращенная сапфировая трубка имеет внутренний и внешний диаметры 6,3 и 7,6 мм, соответственно, длина составляет десятки сантиметров. После выращивания из трубки был вырезан фрагмент длиной 50 мм, который был покрыт пленкой ПТФЭ толщиной 0,4 мм методом термической усадки полимера.

3.3. Экспериментальная апробация разработанного метода ТГц эндоскопии

3.3.1 Экспериментальный стенд для ТГц эндоскопии

Для проведения экспериментов, подтверждающих применимость разработанного метода восстановления ТГц диэлектрических характеристик при помощи анализа резонансов Фабри-Перо, был собран лабораторный стенд, схема которого показана на Рис. 3.5.

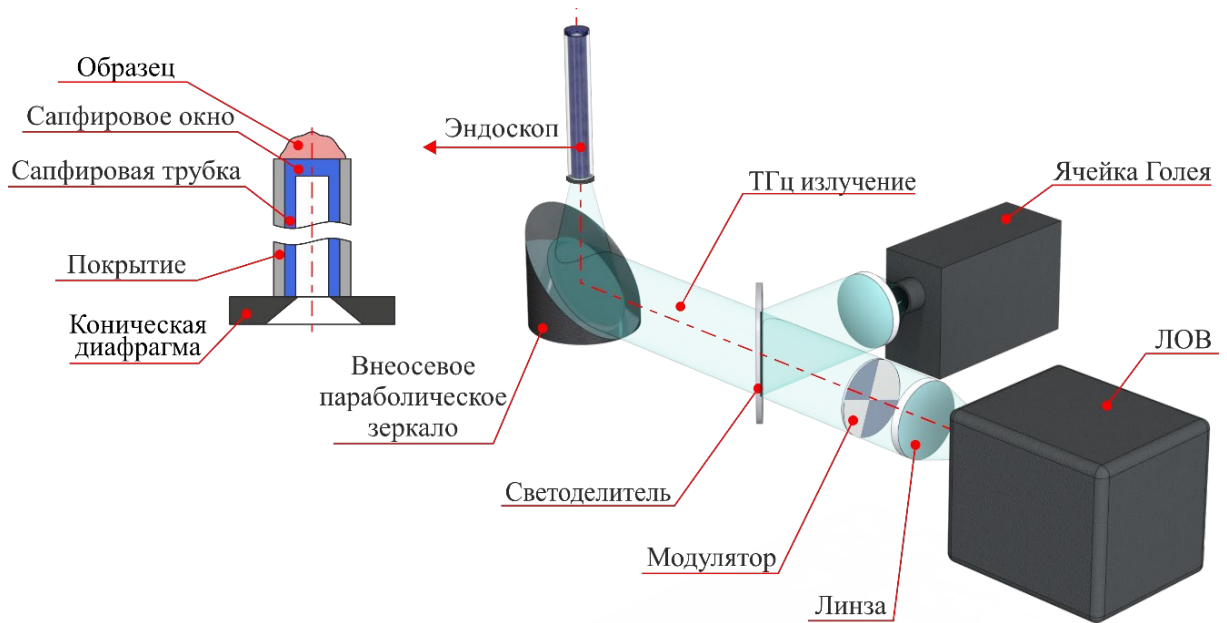


Рис. 3.5 – Схема экспериментального стенда для апробации разработанного метода ТГц эндоскопии.

В качестве источника непрерывного линейно-поляризованного квазимонохроматического ТГц излучения с выходной частотой, регулируемой в диапазоне $\nu = 0,55\text{--}0,715$ ТГц с точностью $\Delta\nu \sim 10^{-5}\nu$ и выходной мощностью $\simeq 1\text{--}10$ мВт, используется ЛОВ [257]. ТГц излучение ЛОВ коллимируется тефлоновой линзой, проходит через оптико-механический модулятор и светоделиТЕЛЬ. Внеосевое параболическое зеркало используется для фокусировки пучка излучения на входном конце эндоскопа, установленного в специальном держателе. Перед эндоскопом размещена коническая диафрагма для минимизации паразитного отражения ТГц волн от входного конца волновода и предотвращения возбуждения мод высшего порядка. После прохождения через волновод ТГц излучение отражается от выходного сапфирового окна (пустого или контактирующего с образцом), а затем распространяются в противоположном направлении и детектируется с помощью ячейки Голея [258] с чувствительностью $\sim 10^{-5}$ В/Вт и временем отклика $\sim 10^{-1}$ с с помощью принципа синхронного детектирования.

3.3.2 Результаты измерения параметров тестовых сред

Разработанный ТГц эндоскоп в составе экспериментального стенда на основе ЛОВ был применен для изучения ТГц показателя преломления n и коэффициента поглощения α нескольких тестовых сред:

- деионизированная вода,
- 96% этиловый спирт,
- глицерин,
- чистый пропиленгликоль (PG),
- водные растворы PG с объемной долей $C_{PG} = 0\text{--}100\%$,
- 15% водный раствор желатина.

Для верификации результатов, полученных разработанным методом, данные жидкости и среды были дополнительно исследованы при помощи импульсного ТГц спектрометра [250, 262].

PG и глицерин являются гиперосмотическими агентами, и могут быть использованы при иммерсионном оптическом просветлении тканей в ТГц диапазоне. При нанесении на биологическую ткань, PG и глицерин замещают тканевую воду в процессе направленной диффузии. За счет их более низких относительно воды диэлектрических характеристик, эффективное поглощение биологической ткани снижается, что увеличивает глубину проникновения излучения в биологические ткани для различных спектральных диапазонов [262, 304]. В свою очередь, растворы желатина используются в качестве среды для рассеивающих фантомов [250] а также используются для фиксации тканей при проведении ТГц измерений [117, 305].

Измерения при помощи ТГц эндоскопа проводились следующим образом:

- Анализируемое вещество помещалось в полимерную кювету, которая устанавливалась в контакте с выходным окном эндоскопа. Толщина слоя образца составляла не менее нескольких

миллиметров, что позволило пренебречь отражением ТГц волн от границы раздела образец – воздух благодаря высокому поглощению излучения в слое среды [250, 262].

- После каждого измерения анализируемое вещество удалялось из кюветы, кювета и эндоскоп очищались деионизированной водой в ультразвуковой ванне и тщательно просушивались. Благодаря свойствам сапфира, геометрия эндоскопа и его оптические параметры остаются неизменными даже после многократного использования и ряда процедур очистки.
- Для каждого образца проводилось несколько измерений для оценки средних значений n , α и их стандартных отклонений.

На Рис. 3.6 показаны типичные спектральные зависимости отражательной способности эндоскопа для воздуха (пустая кювета), кюветы, заполненной водой ($C_{PG} = 0\%$), водным раствором PG ($C_{PG} = 50\%$) и чистым PG ($C_{PG} = 100\%$). Экспериментальные данные представлены синими кружками, а теоретические аппроксимации (выражение (3.5)) показаны красными сплошными кривыми. Для удобства интерпретации экспериментальные спектры отражательной способности воздуха показаны на всех рисунках серой пунктирной кривой.

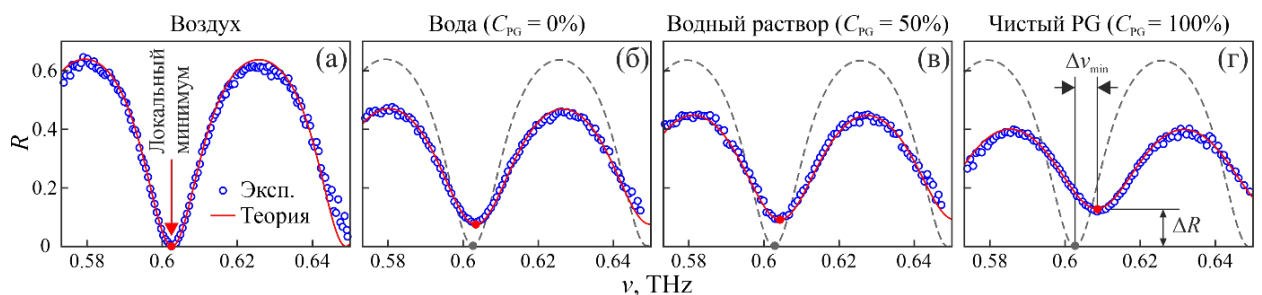


Рис. 3.6 – Коэффициенты отражения (по мощности) эндоскопа, контактирующего с (а) воздухом, (б) водой ($C_{PG} = 0\%$), (в) 50% раствором PG ($C_{PG} = 50\%$) и (г) чистым PG ($C_{PG} = 100\%$).

Экспериментальные спектры отражательной способности четко показывают минимумы резонанса Фабри-Перо вблизи $\nu_{\min} = 0,6$ ТГц. Спектральное положение минимумов $\nu_{\min}$ и соответствующее значение отражательной способности $R_{\min}$ значительно изменяются в зависимости от оптических параметров образца n и α .

Используя изменения двух параметров резонанса Фабри-Перо $\Delta\nu_{\min}$, $\Delta R_{\min}$ (по сравнению с параметрами отражения от воздуха) и минимизируя функционал ошибки Φ (выражение (3.7)), были получены значения n и α для анализируемых веществ. На Рис. 3.7 представлены эффективные диэлектрические характеристики для растворов PG с различными объемными концентрациями которые были получены как экспериментально при помощи ТГц эндоскопа и импульсного ТГц спектрометра, так и аналитически с помощью модели Бруггемана для двухкомпонентной смеси (выражение (2.19)). Результаты ТГц эндоскопии соответствуют данным, полученным с помощью ТГц импульсного спектрометра, для рассмотренных веществ. Кроме того, измеренные ТГц диэлектрические характеристики хорошо описываются с помощью модели Бруггемана для двухкомпонентных систем. Наблюдаемые расхождения могут быть обусловлены связыванием воды молекулами PG.

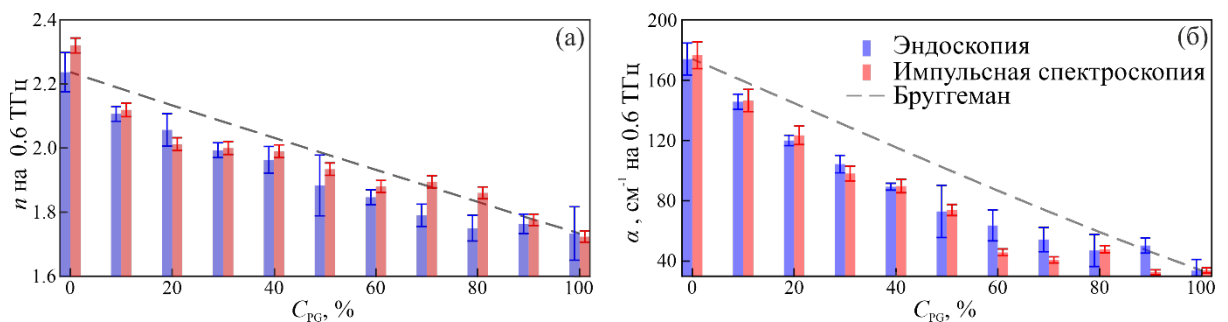


Рис. 3.7 – (а) Показатель преломления n и (б) коэффициент поглощения α на частоте 0,6 ТГц водных растворов PG с объемной долей $C_{PG} = 0\text{--}100\%$, измеренные с помощью ТГц эндоскопа, ТГц импульсной спектроскопии в режиме пропускания и полученные аналитически с использованием модели Бруггемана.

На Рис. 3.8 представлены показатели преломления и коэффициенты поглощения на частоте 0,6 ТГц для чистой воды, этанола, глицерина, пропиленгликоля и желатина, полученные с помощью разработанного метода ТГц эндоскопии и ТГц импульсной спектроскопии на пропускание [306, 307], включая доверительные интервалы $\pm 2\sigma$. Наблюдается отличное соответствие между двумя наборами данных.

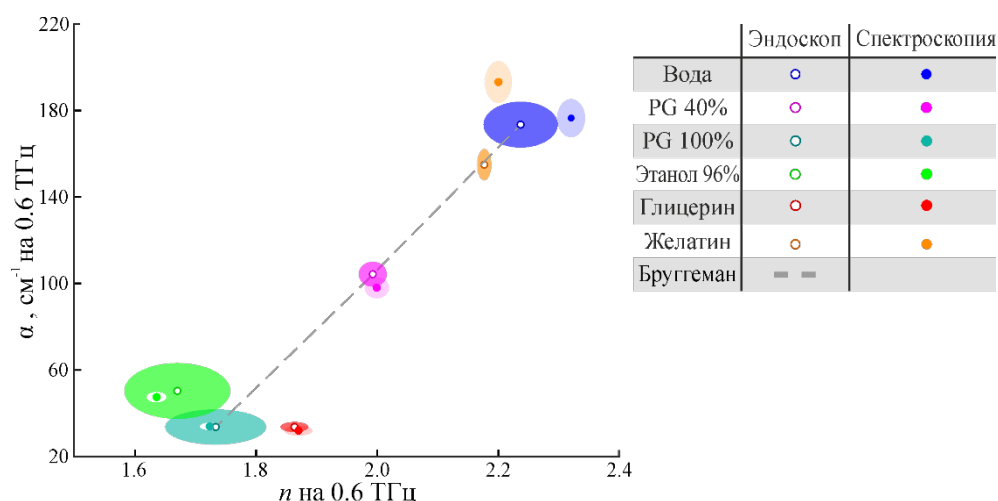


Рис. 3.8 – Сравнение результатов измерения α на частоте 0,6 ТГц, полученных при помощи ТГц эндоскопа и ТГц импульсного спектрометра.

Маркеры соответствуют средним значениям, а эллиптические области – доверительным интервалам.

Результаты, приведенные на Рис. 3.8 подтверждают, что разработанный ТГц эндоскоп и метод восстановления диэлектрических характеристик путем анализа резонансов Фабри-Перо позволяют с высокой точностью оценивать оптические параметры исследуемых объектов в ТГц диапазоне как в сильно ($\alpha \sim 100 \text{ см}^{-1}$), так и в слабо ($\alpha \sim 10 \text{ см}^{-1}$) поглощающих средах. Для желатина и воды наблюдаются некоторые умеренные расхождения между эндоскопическими данными и данными ТГц импульсной спектроскопии, которые могут быть объяснены несколькими факторами. В частности, на качество измерений в режиме отражения может влиять паразитное отражение

от различных элементов ТГц эндоскопа, таких как входная апертура, торцевой край волновода и другие части держателя эндоскопа.

Таким образом, экспериментальная апробация показала, что метод ТГц эндоскопии позволяет восстанавливать диэлектрические характеристики (показатель преломления и коэффициент поглощения) исследуемых сред в отличие от датчиков Фабри-Перо видимого и инфракрасного диапазонов, которые обычно используются для получения только действительной части показателя преломления, в то время как мнимая часть игнорируется [308, 309, 310].

3.4. ТГц эндоскоп сверхвысокого пространственного разрешения на основе сапфирового волновода.

Разработанный и реализованный метод эндоскопического измерения комплексного показателя преломления различных труднодоступных сред обладает большим потенциалом для различных задач ТГц фотоники, включая медицинскую диагностику (потенциально *in vivo*) тканей и внутренних органов [2, 5]. Тем не менее, для объективного выявления сильных и слабых сторон этого метода в таких приложениях необходимо исследовать более реалистичные и потенциально сильно неоднородные объекты, такие как здоровые и патологически измененные ткани, что потребовало дальнейшей оптимизации ТГц эндоскопа.

Пространственное разрешение ТГц эндоскопа, предложенного в п.3.2 диссертации, можно оценить как полуширину фундаментальной моды, что на три порядка превышает размеры неоднородностей биологических тканей. Разрешающую способность эндоскопа было предложено улучшить с помощью комбинации разработанного антирезонансного волновода с монолитной сапфировой линзой, установленной на выходном окне [298].

3.4.1 Оптимизация фокусирующего элемента на выходном торце

Для повышения пространственного разрешения ТГц эндоскопа было предложено дополнить разработанный волновод фокусирующим элементом, расположенным в полой канале сапфировой трубки и обеспечивающим повышение разрешающей способности с помощью эффекта твердотельной иммерсии. Материалом для такого элемента был выбран сапфир, что позволило совместить в нем два ключевых компонента ТГц модифицированного эндоскопа сверхвысокого разрешения.

Единичная сапфировая иммерсионная линза (СИЛ) общей толщиной L состоит из двух компонентов – полусферической линзы с радиусом R и сапфирового окна толщиной $L - R$. Для обоих элементов ось z сапфира коллинеарна оптической оси. Такая конфигурация фокусирующего элемента одновременно выполняет задачи по фокусировке излучения, повышению пространственного разрешения вследствие эффекта твердотельной иммерсии, создает опорную плоскость на выходном торце эндоскопа и герметизирует его внутреннее пространство, что позволяет работать с биологическими тканями не повреждая их и делает возможным последующую стерилизацию конструкции.

Для оптимизации параметров фокусирующего элемента было выполнено численное моделирование распространения излучения в предложенной конструкции. В дальнейшем предполагается, что основная мода разработанного волновода (Рис. 3.3 (б)) имеет пренебрежимо малую z -компоненту электрического поля E , а также эффективный диаметр больше, чем у СИЛ. В этом случае СИЛ можно моделировать независимо от волновода, предполагая взаимодействие с плоской ТЕМ-поляризованной волной.

Геометрические параметры L и R СИЛ (Рис. 3.9 (б)) были оптимизированы численно с использованием метода конечных разностей во временной области (FDTD) [241]. При этом рассматривалась плоская

монохроматическая электромагнитная волна с частотой $\nu = 0,6$ ТГц ($\lambda = 500$ мкм), падающая на СИЛ слева, и моделировалось формирование фокусного пятна.

FDTD моделирование выполнялось с использованием:

- дискретизации пространства при помощи сетки Йи [295];
- метода полного/рассеянного поля (TFSF, total field / scattered field), который позволяет анализировать поле в дальней зоне дифракции;
- граничных условий поглощения Мура 2-го порядка [311], которые позволяют предотвратить нефизическое обратное рассеяние волны от границ объема моделирования;
- шага пространственной дискретизации $\Delta_x = \frac{\lambda}{100}$ для предотвращения дисперсии числовых данных во время симуляций [312];
- шага дискретизации во временной области $\Delta_t = \frac{\Delta_x}{c\sqrt{3}}$, удовлетворяющий условию Куранта – Фридрихса – Леви [312].

Для дальнейшего снижения вычислительной сложности производилось моделирование двумерных оптических элементов с поперечным сечением, равным сечению осесимметричных трехмерных элементов, и рассматривалось рассеянное поле ТМ-поляризации по аналогии с работой [242], где такое приближение дало весьма существенные предсказания для трехмерной системы.

На Рис. 3.9 (а) показаны полученные результаты оптимизации геометрических размеров СИЛ при $\lambda = 500$ мкм. Было рассчитано пространственное разрешение δ (как диаметр фокусного пятна на уровне полной ширины на половине максимума) в зависимости от радиуса линзы $R \in (0,1, 5,0)$ мм и нормированной толщины $L/(2R) \in (0,2, 1,0)$ мм. На основе полученных данных для изготовления и дальнейших экспериментов была выбрана конфигурация СИЛ с $R = 1$ мм и $L = 1,5$ мм, поскольку она обладает как высоким разрешением $\delta = 0,152\lambda$, так и диаметром 2 мм (достаточно малым

для размещения внутри волноводной части эндоскопа). Она также может быть изготовлена с помощью обычной механической обработки объемного кристалла. На Рис. 3.9 (в) и (г) показаны полученные с помощью численного анализа распределения интенсивности ТГц поля $I \propto |E|^2$ в сечении СИЛ и в фокальной плоскости, совпадающей с задней поверхностью выходного окна, соответственно.

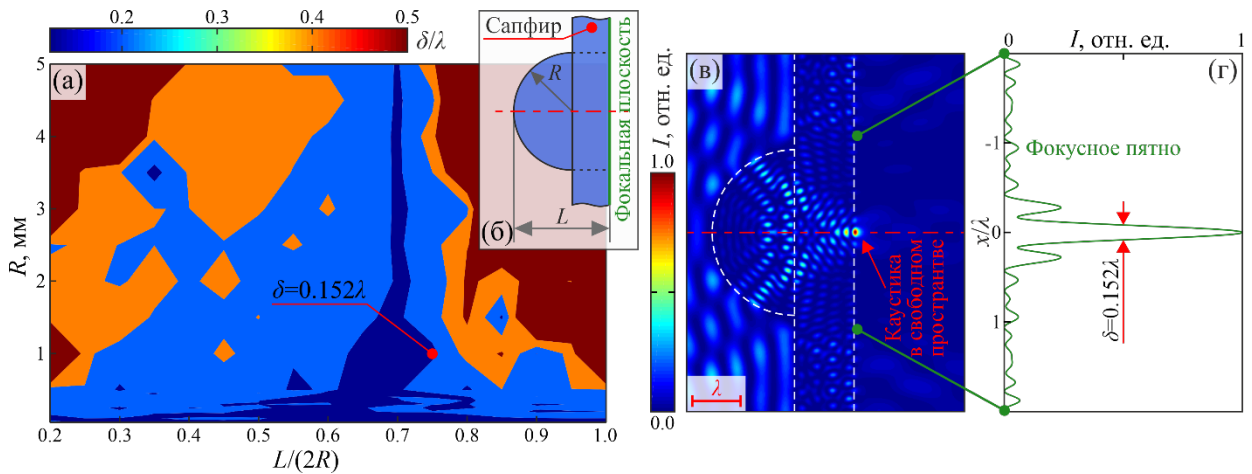


Рис. 3.9 – Численная оптимизация геометрических параметров СИЛ методом FDTD при $\lambda = 500$ мкм. (а) Пространственное разрешение δ как функция радиуса R и нормированной толщины $L/(2R)$. (б) Схема СИЛ радиусом R и общей толщиной L , состоящей из полусферы и плоскопараллельной пластины. (в), (г) Интенсивность поля $I \propto |E|^2$ для СИЛ с $R = 1$ мм и $L = 1,5$ мм и фокусное пятно в свободном пространстве, соответственно.

Полученные результаты численного моделирования методом FDTD показали, что выбранная конструкция фокусирующего элемента эндоскопа может обеспечивать субволновое ограничение поля на небольшом расстоянии позади эндоскопа ($\ll \lambda$), где фокальная плоскость почти совпадает с задней плоской поверхностью выходного окна эндоскопа.

3.4.2 Экспериментальная оценка пространственного разрешения

СИЛ с оптимизированными геометрическими параметрами была изготовлена и соединена с волноводной частью эндоскопа (см. Рис. 3.10 (а)). Для этого сапфировая полусфера была изготовлена механической обработкой кристалла сапфира и прикреплена к сапфировому окну с помощью тонкого ($\ll \lambda$) слоя клея из полистирола, который обладает малым поглощением в ТГц диапазоне [313] (см. Рис. 3.10 (б)).

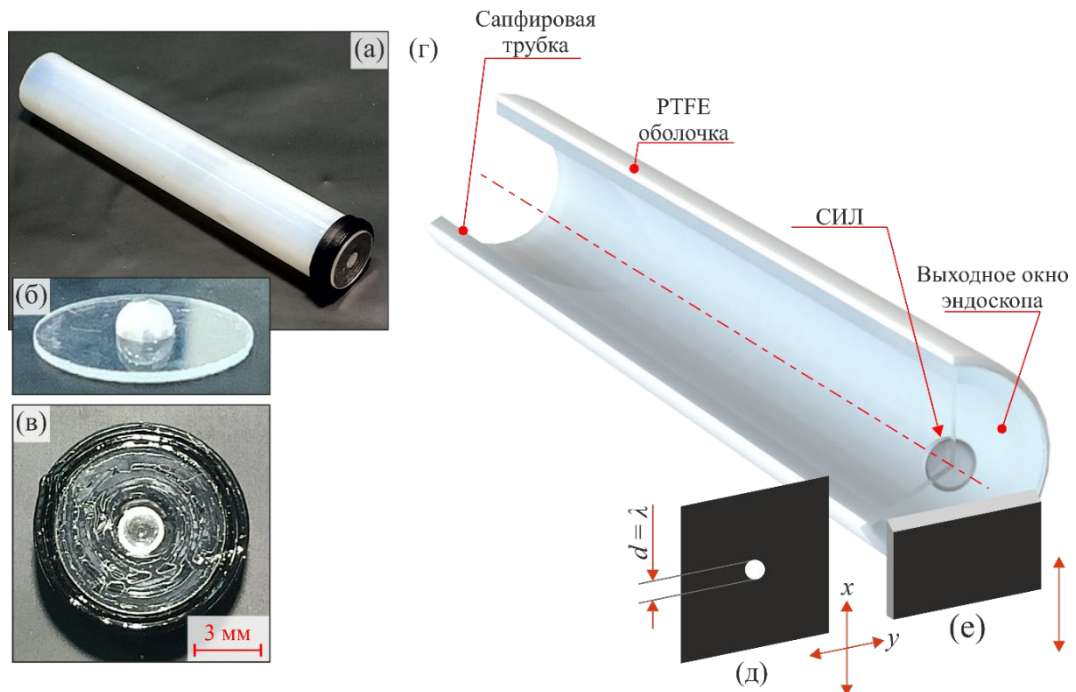


Рис. 3.10 – (а)–(в) Фотографии ТГц эндоскопа и СИЛ в различные моменты сборки. (г) Схема сверхразрешающего ТГц эндоскопа. (д), (е) Два подхода к оценке пространственного разрешения, основанные, соответственно, на сканирующей диафрагме и визуализации объекта со ступенчатым изменением коэффициента отражения.

Для соединения СИЛ и сапфирового волновода использовался съемная полимерная насадка, напечатанная на 3D-принтере (см. Рис. 3.10 (в)) из композитного материала на основе АБС-пластика с добавлением углеродных

нанотрубок или волокон, обеспечивающих токопроводящие свойства, и непрозрачного в ТГц диапазоне. Данная насадка упрощала проведение эксперимента, позволяя визуализировать как фундаментальную моду волновода, так и пространственное разрешение собранного эндоскопа без переюстирования оптической системы, что уменьшало погрешности проводимых экспериментов. При этом для разработанного эндоскопа доступны и другие варианты соединения СИЛ и волновода, а именно: приклеивание сапфирового окна к концу волновода или даже получение выращенного окна непосредственно в процессе EFG.

Для экспериментальной оценки пространственного разрешения разработанного эндоскопа с СИЛ была собрана установка на пропускание. Аналогично установке, описанной в п. 3.3 диссертации, она использует ЛОВ в качестве источника квазимонохроматического излучения с частотой $\nu = 0,6$ ТГц и ячейку Голя в качестве приемника. Для регистрации распределения интенсивности поля $I \propto |E|^2$ за эндоскопом, ячейка Голя была установлена на моторизованном двумерном трансляционном столике, обеспечивающем растровое сканирование плоскости, перпендикулярной оптической оси, с точностью позиционирования < 2 мкм. При этом применялись два подхода для визуализации поля за эндоскопом: 2D визуализация (см. Рис. 3.10 (д)), где ячейка Голя перемещалась вместе с диафрагмой волнового диаметра, и 1D визуализация (см. Рис. 3.10 (е)), где Ячейка Голя была зафиксирована соосно с эндоскопом, а в фокальной плоскости перемещался тестовый объект со ступенчатым изменением коэффициента отражения [170, 240].

На Рис. 3.11(а)–(в) показано распределение интенсивности по пустому выходному концу (волновод без СИЛ), полученное методом 2D визуализации в виде двумерного изображения и его поперечных сечений вдоль горизонтального (OX) и вертикального (OY) направлений. Как и предсказывалось численно (Рис. 3.3 (б)), для пустого волновода интенсивность направленной моды монотонно падает от оптической оси к периферии поперечного сечения (Рис. 3.11 (б)), в то время как размеры моды на половине

максимальной высоты примерно в 3 раза больше длины волны λ (Рис. 3.11(а), (в)). Эти результаты продемонстрировали низкую разрешающую способность используемого одиночного волновода и подтвердили необходимость применения дополнительных элементов.

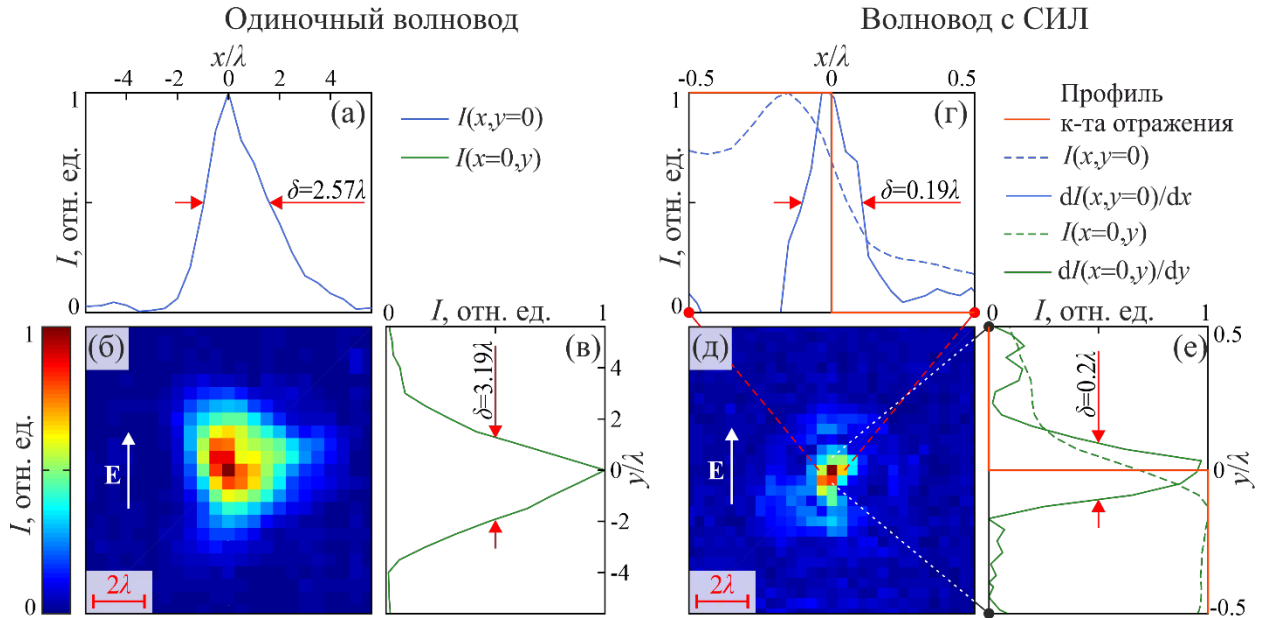


Рис. 3.11 – Измеренные интенсивности ТГц поля $I \propto |E|^2$ за волноводом как одиночного, так и с СИЛ элементом. (а)–(в) Интенсивность поля и сечения за одиночным волноводом (метод сканирующей апертуры). (д) Интенсивность поля за системой волновод–СИЛ (метод сканирующей апертуры). (г), (е) Поперечные сечения интенсивности поля и фокусные пятна за системой волновод–СИЛ (ступенчатый объект).

На Рис. 3.11 (д) представлено распределение интенсивности ТГц поля на теневой стороне системы волновод–СИЛ, полученное методом 2D визуализации. На этом изображении наблюдается более локальное фокусное пятно, что подтверждает фокусировку фундаментальной моды с помощью СИЛ. При этом периферийная часть моды, которая не была сфокусирована при помощи СИЛ, перекрывается непрозрачной апертурой. Однако полученное таким образом ТГц изображение ограничено диаметром сканирующей апертуры λ , что сильно превышает ожидаемое субволновое разрешение СИЛ.

Для количественной оценки фокусного пятна ТГц, образованного СИЛ, был использован метод 1D визуализации, при котором в фокальной плоскости вдоль x или y оси перемещался тонкий металлический тестовый объект [170, 240]. На Рис. 3.11 (г), (е) представлены полученные профили интенсивности, на основе которых размер фокусного пятна оценивается как ширина первых производных – $dI(x)/dx$ и $dI(y)/dy$.

Фокусное пятно, сформированное на теневой стороне сверхразрешающего эндоскопа, имело субволновые размеры – $0,19\lambda$ и $0,2\lambda$ в направлениях OX и OY соответственно, что согласуется с результатами численного моделирования.

Несмотря на наблюдаемое ~ 15 -кратное повышение разрешения для волновода с СИЛ, результирующая энергетическая эффективность данной системы снижается из-за потерь Френеля и затухания излучения в сапфире. Интегральная мощность выходного пучка за волноводом падает, но пиковая интенсивность в небольшой области вокруг оптической оси для волновода без (Рис. 3.11 (б)) и с (Рис. 3.11 (д)) СИЛ практически идентична. Отношение сигнал/шум (т.е. отношение максимума сигнала к уровню шума) для системы волновод–СИЛ составляет $\simeq 65$ (Рис. 3.11 (д)), что в $\simeq 1,6$ раза меньше по сравнению с одиночным волноводом (Рис. 3.11 (б)).

Наблюдаемое расхождение между теоретически предсказанным и экспериментально полученным пространственным разрешением составляет менее 25%. Полученная ошибка может быть обусловлена рядом факторов, а именно:

- предсказуемыми различиями между численно смоделированными 2D-оптическими системами и экспериментально исследованными 3D-оптическими системами;
- раздельным рассмотрением волновода и СИЛ в численном анализе;
- отличиями в геометрии реальной и моделируемой СИЛ, выраженных в наличии полистиролового клея между сапфировой

линзой и выходным окном, а также отклонениях от идеальной сферической поверхности;

Тем не менее, наблюдаемое относительно малое расхождение свидетельствует о согласованности теории и эксперимента и, таким образом, подтверждает преимущества использования предложенной конфигурации ТГц сверхразрешающего эндоскопа.

3.5. Выводы по Главе 3

В данной главе был предложен и апробирован метод ТГц эндоскопии, позволяющий измерять комплексный показатель преломления труднодоступных образцов в ТГц диапазоне на основе анализа резонансов Фабри-Перо. Для апробации данного метода был разработан и изготовлен ТГц эндоскоп, состоящий из антирезонансного волновода в виде сапфировой трубки с полимерным покрытием, заканчивающейся сапфировым окном, которое действует как интерферометр Фабри-Перо. Экспериментальные исследования показали хорошее соответствие результатов эндоскопических измерений диэлектрических характеристик тестовых сред с результатами, полученными с помощью импульсной ТГц спектроскопии.

Была предложена модификация ТГц эндоскопа, обладающая сверхвысоким пространственным разрешением, на основе сапфирового антирезонансного волновода, соединенного с сапфировой СИЛ. Экспериментально продемонстрировано, что пространственное разрешение такого эндоскопа достигает $\simeq 0,19\lambda$ (в направлении, перпендикулярном вектору электрического поля $\mathbf{E}$) и $\simeq 0,2\lambda$ (вдоль $\mathbf{E}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в диссертации результаты направлены на решение важной проблемы развития методов исследования ТГц параметров биологических тканей, в том числе, труднодоступных, с учетом поглощения и рассеяния излучения в них. Основные полученные в диссертации результаты:

1. Предложена новая математическая модель описания диэлектрического отклика многокомпонентной поглощающей среды в ТГц диапазоне, позволяющая учитывать эффекты рассеяния.
2. Экспериментально изучена применимость теории эффективной среды для описания диэлектрического отклика рассеивающих сильно поглощающих сред в ТГц диапазоне. Показано, что распространение ТГц волн в таких системах с точностью 6% может быть описано при помощи теории эффективной среды в широком диапазоне размеров ($d \leq 0,47\lambda$) и объемных долей ($f_v \leq 0,2$) рассеивателей.
3. Изучен характер рассеяния ТГц излучения в неоднородных поглощающих средах. Показано, что несмотря на сильный анизотропный характер рассеяния ТГц излучения на одиночной частице с размерами, характерными для неоднородностей мягких тканей, эффектами рассеяния в таких средах можно пренебречь из-за существенного поглощения.
4. Разработан фантом биологической ткани с заданными размерами и концентрацией рассеивателей, имитирующий структурные и оптические параметры тканей в ТГц диапазоне. Экспериментально измерены в ТГц диапазоне оптические параметры фантомов с различными параметрами частиц.

Полученные значения соответствуют типичным значениям для биологических тканей.

5. Предложен и экспериментально апробирован метод ТГц эндоскопии, основанный на анализе резонансов Фабри-Перо и позволяющий измерять ТГц комплексный показатель преломления труднодоступных объектов.
6. Предложена и экспериментально апробирована модификация ТГц эндоскопа, обладающая сверхвысоким пространственным разрешением, на основе сапфирового антирезонансного волновода, соединенного с сапфировой иммерсионной линзой. Экспериментально продемонстрировано, что пространственное разрешение такого эндоскопа достигает $\simeq 0,19\lambda$ и $\simeq 0,2\lambda$ (в направлении, перпендикулярном и параллельном вектору электрического поля, соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Yang, X.* Biomedical Applications of Terahertz Spectroscopy and Imaging / X. Yang, X. Zhao, K. Yang [et al.] // Trends in Biotechnology. – 2016. – Vol. 34. – Iss.10. – P. 810-824.
2. *Lindley-Hatcher, H.* Real time THz imaging—opportunities and challenges for skin cancer detection / H. Lindley-Hatcher, R. I. Stantchev, X. Chen [et al.] // Applied Physics Letters. – 2021. – Vol. 118. – Iss.23.
3. *Yan, Z.* THz medical imaging: from in vitro to in vivo / Z. Yan, L.-G. Zhu, K. Meng [et al.] // Trends in Biotechnology. – 2022. – Vol. 40. – Iss.7. – P. 816-830.
4. *Smolyanskaya, O. A.* Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids / O. A. Smolyanskaya, N. V. Chernomyrdin, A. A. Konovko [et al.] // Progress in Quantum Electronics. – 2018. – Vol. 62. – P. 1-77.
5. *Zaytsev, K. I.* The progress and perspectives of terahertz technology for diagnosis of neoplasms: a review / K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova, N. V. Chernomyrdin [et al.] // Journal of Optics. – 2020. – Vol. 22. – Iss.1. – P. 013001.
6. *Chernomyrdin, N. V.* Terahertz technology in intraoperative neurodiagnostics: A review / N. V. Chernomyrdin, G. R. Musina, P. V. Nikitin [et al.] // Opto-Electron Advances. – 2023. – Vol. 6. – P. 220071.
7. *Cherkasova, O.* Noninvasive blood glucose monitoring in the terahertz frequency range / O. Cherkasova, M. Nazarov, A. Shkurinov // Optical and Quantum Electronics. – 2016. – Vol. 48. – Iss.3. – P. 217.
8. *Hernandez-Cardoso, G. G.* Terahertz imaging demonstrates its diagnostic potential and reveals a relationship between cutaneous dehydration and neuropathy for diabetic foot syndrome patients / G. G. Hernandez-Cardoso, L. F. Amador-Medina, G. Gutierrez-Torres [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – P. 3110.

9. *Zhao, H.* High-sensitivity terahertz imaging of traumatic brain injury in a rat model / H. Zhao, Y. Wang, L. Chen [et al.] // Journal of Biomedical Optics. – 2018. – Vol. 23. – Iss.3. – P. 36015.
10. *Bajwa, N.* Terahertz imaging of cutaneous edema: Correlation with magnetic resonance imaging in burn wounds / N. Bajwa, S. Sung, D. B. Ennis [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2017. – Vol. 64. – Iss.11. – P. 2682-2694.
11. *Bajwa, N.* Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment / N. Bajwa, J. Au, R. Jarrahy [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2017. – Vol. 8. – Iss.1. – P. 460.
12. *Wang, J.* In vivo terahertz imaging to evaluate scar treatment strategies: silicone gel sheeting / J. Wang, Q. Sun, R. I. Stantchev [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2019. – Vol. 10. – Iss.7. – P. 3584-3590.
13. *Ding, X.* Quantitative evaluation of transdermal drug delivery patches on human skin with in vivo THz-TDS / X. Ding, G. Costa, A. I. Hernandez-Serrano [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2023. – Vol. 14. – Iss.3. – P. 1146-1158.
14. *Iomdina, E. N.* Study of transmittance and reflectance spectra of the cornea and the sclera in the THz frequency range / E. N. Iomdina, G. N. Goltsman, S. V Seliverstov [et al.] // Journal of Biomedical Optics. – 2016. – Vol. 21. – Iss.9. – P. 97002.
15. *Iomdina, E. N.* Terahertz scanning of the rabbit cornea with experimental UVB-induced damage: in vivo assessment of hydration and its verification / E. N. Iomdina, S. V Seliverstov, K. O. Teplyakova [et al.] // Journal of Biomedical Optics. – 2021. – Vol. 26. – Iss.4. – P. 43010.
16. *Thrane, L.* THz reflection spectroscopy of liquid water / L. Thrane, R. H. Jacobsen, P. Uhd Jepsen, S. R. Keiding // Chemical Physics Letters. – 1995. – Vol. 240. – Iss.4. – P. 330-333.
17. *Mittleman, D. M.* Terahertz spectroscopy of water in inverse micelles / D. M. Mittleman, M. C. Nuss, V. L. Colvin // Chemical Physics Letters. – 1997. – Vol. 275. – Iss.3 – 4. – P. 332-338.

18. *Rasekh, P.* Terahertz Nonlinear Spectroscopy of Water Vapor / P. Rasekh, A. Safari, M. Yildirim [et al.] // ACS Photonics. – 2021. – Vol. 8. – Iss.6. – P. 1683-1688.
19. *Exter, M. van.* Terahertz time-domain spectroscopy of water vapor / M. van Exter, Ch. Fattinger, D. Grischkowsky // Optics Letters. – 1989. – Vol. 14. – Iss.20. – P. 1128.
20. *Yang, Y.* Time domain measurement of the THz refractivity of water vapor / Y. Yang, M. Mandehgar, D. Grischkowsky // Optics Express. – 2012. – Vol. 20. – Iss.24. – P. 26208-26218.
21. *Johnson, K.* Terahertz vibrational properties of water nanoclusters relevant to biology / K. Johnson // Journal of Biological Physics. – 2012. – Vol. 38. – Iss.1. – P. 85-95.
22. *Zhukova, E. S.* Vibrational states of a water molecule in a nano-cavity of beryl crystal lattice / E. S. Zhukova, V. I. Torgashev, B. P. Gorshunov [et al.] // The Journal of Chemical Physics. – 2014. – Vol. 140. – Iss.22. – P. 224317.
23. *Møller, U.* Terahertz reflection spectroscopy of Debye relaxation in polar liquids [Invited] / U. Møller, D. G. Cooke, K. Tanaka, P. U. Jepsen // Journal of the Optical Society of America B. – 2009. – Vol. 26. – Iss.9. – P. A113.
24. *Popov, I.* The mechanism of the dielectric relaxation in water / I. Popov, P. Ben Ishai, A. Khamzin, Y. Feldman // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2016. – Vol. 18. – Iss.20. – P. 13941-13953.
25. *Pickwell, E.* Simulation of terahertz pulse propagation in biological systems / E. Pickwell, B. E. Cole, A. J. Fitzgerald [et al.] // Applied Physics Letters. – 2004. – Vol. 84. – Iss.12. – P. 2190-2192.
26. *Cole, K. S.* Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics / K. S. Cole, R. H. Cole // The Journal of Chemical Physics. – 1941. – Vol. 9. – Iss.4. – P. 341-351.
27. *Cole, K. S.* Dispersion and Absorption in Dielectrics II. Direct Current Characteristics / K. S. Cole, R. H. Cole // The Journal of Chemical Physics. – 1942. – Vol. 10. – Iss.2. – P. 98-105.

28. *Davidson, D. W.* Dielectric relaxation in glycerine / D. W. Davidson, R. H. Cole // The Journal of Chemical Physics. – 2004. – Vol. 18. – Iss.10. – P. 1417.
29. *S. Havriliak, S. N.* A complex plane representation of dielectric and mechanical relaxation processes in some polymers / S. N. S. Havriliak // Polymer. – 1967. – Vol. 8. – P. 161-210.
30. *Gavdush, A. A.* Terahertz dielectric spectroscopy of human brain gliomas and intact tissues ex vivo: double-Debye and double-overdamped-oscillator models of dielectric response / A. A. Gavdush, N. V. Chernomyrdin, G. A. Komandin [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2021. – Vol. 12. – Iss.1. – P. 69.
31. *Cherkasova, O. P.* Cellular effects of terahertz waves / O. P. Cherkasova, D. S. Serdyukov, E. F. Nemova [et al.] // Journal of Biomedical Optics. – 2021. – Vol. 26. – Iss.09.
32. *Khani, M. E.* Diffuse terahertz spectroscopy in turbid media using a wavelet-based bimodality spectral analysis / M. E. Khani, O. B. Osman, M. H. Arbab // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 22804.
33. *Leibov, L.* Speckle patterns formed by broadband terahertz radiation and their applications for ghost imaging / L. Leibov, A. Ismagilov, V. ZalipaeV [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 20071.
34. *Cecconi, V.* Nonlinear field-control of terahertz waves in random media for spatiotemporal focusing / V. Cecconi, V. Kumar, A. Pasquazi [et al.] // Open Research Europe. – 2023. – Vol. 2. – Iss.32.
35. *Chernomyrdin, N. V.* Quantitative super-resolution solid immersion microscopy via refractive index profile reconstruction / N. V. Chernomyrdin, M. Skorobogatiy, A. A. Gavdush [et al.] // Optica. – 2021. – Vol. 8. – Iss.11. – P. 1471.
36. *Chernomyrdin, N. V.* Reflection-mode continuous-wave 0.15λ -resolution terahertz solid immersion microscopy of soft biological tissues / N. V. Chernomyrdin, A. S. Kucheryavenko, G. S. Kolontaeva [et al.] // Applied Physics Letters. – 2018. – Vol. 113. – Iss.11. – P. 111102.
37. *Chernomyrdin, N. V.* Terahertz Microscope Based on Solid Immersion Effect for Imaging of Biological Tissues / N. V. Chernomyrdin, A. S.

Kucheryavenko, E. N. Rinskaya [et al.] // Optics and Spectroscopy. – 2019. – Vol. 126. – Iss.5. – P. 560-567.

38. *Kucheryavenko, A. S.* Terahertz dielectric spectroscopy and solid immersion microscopy of ex vivo glioma model 101.8: brain tissue heterogeneity / A. S. Kucheryavenko, N. V. Chernomyrdin, A. A. Gavdush [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2021. – Vol. 12. – Iss.8. – P. 5272.

39. *Musina, G. R.* Moisture adsorption by decellularized bovine pericardium collagen matrices studied by terahertz pulsed spectroscopy and solid immersion microscopy / G. R. Musina, N. V. Chernomyrdin, E. R. Gafarova [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2021. – Vol. 12. – Iss.9. – P. 5368.

40. *Chernomyrdin, N. V.* Quantitative polarization-sensitive super-resolution solid immersion microscopy reveals biological tissues' birefringence in the terahertz range / N. V. Chernomyrdin, D. R. Ilenkova, V. A. Zhelnov [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – P. 16596.

41. *Blanchard, F.* Real-time terahertz near-field microscope / F. Blanchard, A. Doi, T. Tanaka [et al.] // Optics Express. – 2011. – Vol. 19. – Iss.9. – P. 8277-8284.

42. *Stantchev, R. I.* Noninvasive, near-field terahertz imaging of hidden objects using a single-pixel detector / R. I. Stantchev, B. Sun, S. M. Hornett [et al.] // Science Advances. – 2016. – Vol. 2. – Iss.6. – P. e1600190.

43. *Olivieri, L.* Terahertz nonlinear ghost imaging via plane decomposition: Toward near-field micro-volumetry / L. Olivieri, L. Peters, V. Cecconi [et al.] // ACS Photonics. – 2023. – Vol. 10. – Iss.6. – P. 1726-1734.

44. *Chen, H.* Review and perspective: Sapphire optical fiber cladding development for harsh environment sensing / H. Chen, M. Buric, P. R. Ohodnicki [et al.] // Applied Physics Reviews. – 2018. – Vol. 5. – Iss.1.

45. *Keiser, G.* Review of diverse optical fibers used in biomedical research and clinical practice / G. Keiser, F. Xiong, Y. Cui, P. P. Shum // Journal of Biomedical Optics. – 2014. – Vol. 19. – Iss.8. – P. 080902.

46. *Katyba, G. M.* Sapphire waveguides and fibers for terahertz applications / G. M. Katyba, K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova [et al.] // Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. – 2021. – Vol. 67. – Iss.3. – P. 100523.

47. *Islam, Md. S.* Terahertz optical fibers [Invited] / Md. S. Islam, C. M. B. Cordeiro, M. A. R. Franco [et al.] // Optics Express. – 2020. – Vol. 28. – Iss.11. – P. 16089.

48. *Newton, I.* A Letter of Mr. Isaac Newton, Professor of the Mathematicks in the University of Cambridge; Containing His New Theory about Light and Colors: Sent by the Author to the Publisher from Cambridge, Febr. 6. 1671/72; In Order to be Communicated to the R. Society / I. Newton // Philosophical Transactions (1665-1678). – 1671. – Vol. 6. – P. 3075-3087.

49. *Herschel, W.* Experiments on the Refrangibility of the Invisible Rays of the Sun. By William Herschel, LL. D. F. R. S. / W. Herschel // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1800. – Vol. 90. – P. 284-292.

50. *Herschel, W.* Experiments on the Solar, and on the Terrestrial Rays that Occasion Heat; with a Comparative View of the Laws to Which Light and Heat, or Rather the Rays Which Occasion them, Are Subject, in Order to Determine Whether They Are the Same, or Different. [Abstract] / W. Herschel // Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1800. – Vol. 1. – P. 30-32.

51. *Ritter, J. W.* Auffindung nicht sichtbarer Sonnenstrahlen außerhalb des Farbenspectrums, an der Seite des Violets / J. W. Ritter // Annalen der Physik. – 1801. – Vol. 7. – Iss.4. – P. 527-528.

52. *Maxwell, J. C.* A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field / J. C. Maxwell // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1865. – Vol. 155. – P. 459-512.

53. *Hertz, H.* Ueber sehr schnelle electrische Schwingungen / H. Hertz // Annalen der Physik. – 1887. – Vol. 267. – Iss.7. – P. 421-448.

54. *Röntgen, W. C.* Ueber eine neue Art von Strahlen / W. C. Röntgen // Annalen der Physik. – 1898. – Vol. 300. – Iss.1. – P. 12-17.

55. *Nichols, E. F.* A method for energy measurements in the infra-red spectrum and the properties of the ordinary ray in quartz for waves of great wave length / E. F. Nichols // *Physical Review (Series I)*. – 1897. – Vol. 4. – Iss.4. – P. 297-313.

56. *Rubens, H.* Heat Rays of Great Wave Length / H. Rubens, E. F. Nichols // *Physical Review (Series I)*. – 1897. – Vol. 4. – Iss.4. – P. 314-323.

57. *Rubens, H.* On the Heat Radiation of Long Wave-Length Emitted by Black Bodies at Different Temperatures / H. Rubens, F. Kurlbaum // *The Astrophysical Journal*. – 1901. – Vol. 14. – P. 335.

58. *Fleming, J. W.* High-Resolution Submillimeter-Wave Fourier-Transform Spectrometry of Gases / J. W. Fleming // *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. – 1974. – Vol. 22. – Iss.12. – P. 1023-1025.

59. *Faist, J.* Quantum Cascade Laser / J. Faist, F. Capasso, D. L. Sivco [et al.] // *Science*. – 1994. – Vol. 264. – Iss.5158. – P. 553-556.

60. *Stoik, C. D.* Nondestructive evaluation of aircraft composites using transmissive terahertz time domain spectroscopy / C. D. Stoik, M. J. Bohn, J. L. Blackshire // *Optics Express*. – 2008. – Vol. 16. – Iss.21. – P. 17039.

61. *Zhang, J.-Y.* THz imaging technique for nondestructive analysis of debonding defects in ceramic matrix composites based on multiple echoes and feature fusion / J.-Y. Zhang, J.-J. Ren, L.-J. Li [et al.] // *Optics Express*. – 2020. – Vol. 28. – Iss.14. – P. 19901.

62. *True, J.* Review of THz-based semiconductor assurance / J. True, C. Xi, N. Jessurun [et al.] // *Optical Engineering*. – 2021. – Vol. 60. – Iss.06.

63. *Huber, A. J.* Terahertz Near-Field Nanoscopy of Mobile Carriers in Single Semiconductor Nanodevices / A. J. Huber, F. Keilmann, J. Wittborn [et al.] // *Nano Letters*. – 2008. – Vol. 8. – Iss.11. – P. 3766-3770.

64. *Buron, J. D.* Graphene Conductance Uniformity Mapping / J. D. Buron, D. H. Petersen, P. Bøggild [et al.] // *Nano Letters*. – 2012. – Vol. 12. – Iss.10. – P. 5074-5081.

65. *Zeitler, J. A.* Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review / J. A. Zeitler, P. F. Taday, D. A. Newnham [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 59. – Iss.2. – P. 209-223.
66. *Afsah-Hejri, L.* A Comprehensive Review on Food Applications of Terahertz Spectroscopy and Imaging / L. Afsah-Hejri, P. Hajeb, P. Ara, R. J. Ehsani // *Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety*. – 2019. – Vol. 18. – Iss.5. – P. 1563-1621.
67. *Kawase, K.* Non-destructive terahertz imaging of illicit drugs using spectral fingerprints / K. Kawase, Y. Ogawa, Y. Watanabe, H. Inoue // *Optics Express*. – 2003. – Vol. 11. – Iss.20. – P. 2549.
68. *Dolganova, I. N.* A hybrid continuous-wave terahertz imaging system / I. N. Dolganova, K. I. Zaytsev, A. A. Metelkina [et al.] // *Review of Scientific Instruments*. – 2015. – Vol. 86. – Iss.11. – P. 113704.
69. *Dolganova, I. N.* The role of scattering in quasi-ordered structures for terahertz imaging: Local order can increase an image quality / I. N. Dolganova, K. I. Zaytsev, S. O. Yurchenko [et al.] // *IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology*. – 2018. – Vol. 8. – Iss.4. – P. 403-409.
70. *Li, H.* High-sensitivity THz-ATR imaging of cerebral ischemia in a rat model / H. Li, Y. Wang, Z. Wang [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Iss.6. – P. 3743.
71. *Png, G. M.* Terahertz spectroscopy of snap-frozen human brain tissue: an initial study / G. M. Png, R. Flook, B. W.-H. Ng, D. Abbott // *Electronics Letters*. – 2009. – Vol. 45. – Iss.7. – P. 343.
72. *Shi, L.* Terahertz spectroscopy of brain tissue from a mouse model of Alzheimer's disease / L. Shi, P. Shumyatsky, A. Rodríguez-Contreras, R. Alfano // *Journal of Biomedical Optics*. – 2016. – Vol. 21. – Iss.1. – P. 15014.
73. *Zou, Y.* Terahertz Spectroscopic Diagnosis of Myelin Deficit Brain in Mice and Rhesus Monkey with Chemometric Techniques / Y. Zou, J. Li, Y. Cui [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – Iss.1. – P. 5176.

74. *Wang, Y.* Terahertz spectroscopic diagnosis of early blast-induced traumatic brain injury in rats / Y. Wang, G. Wang, D. Xu [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11. – Iss.8. – P. 4085.

75. *Arbab, M. H.* Terahertz spectroscopy for the assessment of burn injuries in vivo / M. H. Arbab, D. P. Winebrenner, T. C. Dickey [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2013. – Vol. 18. – Iss.7. – P. 77004.

76. *Bennett, D. B.* Terahertz sensing in corneal tissues / D. B. Bennett, Z. D. Taylor, P. Tewari [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2011. – Vol. 16. – Iss.5. – P. 057003.

77. *Ozheredov, I.* Potential clinical applications of terahertz reflectometry for the assessment of the tear film stability / I. Ozheredov, T. Safonova, E. Sikach [et al.] // *Optical Engineering*. – 2020. – Vol. 59. – Iss.06. – P. 1.

78. *Crawley, D. A.* Terahertz Pulse Imaging: A Pilot Study of Potential Applications in Dentistry / D. A. Crawley, C. Longbottom, B. E. Cole [et al.] // *Caries Research*. – 2003. – Vol. 37. – Iss.5. – P. 352-359.

79. *Vincent, P.* A Comparison of Terahertz Pulsed Imaging with Transmission Microradiography for Depth Measurement of Enamel Demineralisation in vitro / P. Vincent, E. Bryan, C. Longbottom [et al.]. – 2007. – P. 49-55.

80. *Basicas, C. D. C.* Terahertz imaging for early screening of diabetic foot syndrome: A proof of concept / C. D. C. Basicas, C. Universitaria, A. Leon // *Nature Publishing Group*. – 2017. – P. 1-9.

81. *Smolyanskaya, O. A.* Multimodal Optical Diagnostics of Glycated Biological Tissues / O. A. Smolyanskaya, E. N. Lazareva, S. S. Nalegaev [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. – 2019. – Vol. 84. – Iss.S1. – P. 124-143.

82. *Smolyanskaya, O. A.* Glycerol dehydration of native and diabetic animal tissues studied by THz-TDS and NMR methods / O. A. Smolyanskaya, I. J. Schelkanova, M. S. Kulya [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2018. – Vol. 9. – Iss.3. – P. 1198.

83. *Wang, J.* Evaluation of transdermal drug delivery using terahertz pulsed imaging / J. Wang, H. Lindley-Hatcher, K. Liu [et al.] // *Biomedical Optics Express*, Vol. 11, Issue 8, pp. 4484-4490. – 2020. – Vol. 11. – Iss.8. – P. 4484-4490.

84. *Barker, X. E. R.* Monitoring the Terahertz Response of Skin Beneath Transdermal Drug Delivery Patches Using Sparse Deconvolution / X. E. R. Barker, G. Costa, R. I. Stantchev [et al.] // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. – 2023. – Vol. 13. – Iss.5. – P. 503-510.

85. *Doradla P. amd Joseph, C.* Terahertz endoscopic imaging for colorectal cancer detection: Current status and future perspectives / C. Doradla P. amd Joseph, R. H. Giles, P. Doradla [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2017. – Vol. 9. – Iss.8. – P. 346.

86. *Ke, J.* Clinical and experimental study of a terahertz time-domain system for the determination of the pathological margins of laryngeal carcinoma / J. Ke, L. Jia, Y. Hu [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 20. – Iss.1. – P. 339.

87. *Ji, Y. Bin.* Terahertz reflectometry imaging for low and high grade gliomas / Y. Bin Ji, S. J. Oh, S.-G. Kang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Iss.1. – P. 36040.

88. *Sim, Y. C.* Terahertz imaging of excised oral cancer at frozen temperature / Y. C. Sim, J. Y. Park, K.-M. Ahn [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2013. – Vol. 4. – Iss.8. – P. 1413.

89. *Cassar, Q.* Terahertz refractive index-based morphological dilation for breast carcinoma delineation / Q. Cassar, S. Caravera, G. MacGrogan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Iss.1. – P. 6457.

90. *Wallace, V. P.* Terahertz pulsed imaging of basal cell carcinoma ex vivo and in vivo / V. P. Wallace, A. J. Fitzgerald, S. Shankar [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2004. – Vol. 151. – Iss.2. – P. 424-432.

91. *Wahaia, F.* Terahertz spectroscopy and imaging for gastric cancer diagnosis / F. Wahaia, I. Kašalynas, L. Minkevičius [et al.] // *Journal of Spectral Imaging*. – 2020.

92. *Rong, L.* Terahertz in-line digital holography of human hepatocellular carcinoma tissue / L. Rong, T. Latychevskaia, C. Chen [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Iss.1. – P. 8445.

93. *Doradla, P.* Detection of colon cancer by continuous-wave terahertz polarization imaging technique / P. Doradla, K. Alavi, C. S. Joseph, R. H. Giles // Journal of Biomedical Optics. – 2013. – Vol. 18. – Iss.9. – P. 90504.

94. *Zhang, P.* Application of Terahertz Spectroscopy and Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer / P. Zhang, S. Zhong, J. Zhang [et al.] // Current Optics and Photonics. – 2020. – Vol. 4. – Iss.1. – P. 31-43.

95. *Zaytsev, K. I.* Highly Accurate in Vivo Terahertz Spectroscopy of Healthy Skin: Variation of Refractive Index and Absorption Coefficient Along the Human Body / K. I. Zaytsev, A. A. Gavdush, N. V. Chernomyrdin, S. O. Yurchenko // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2015. – Vol. 5. – Iss.5. – P. 817-827.

96. *Joseph, C. S.* Imaging of ex vivo nonmelanoma skin cancers in the optical and terahertz spectral regions Optical and Terahertz skin cancers imaging / C. S. Joseph, R. Patel, V. A. Neel [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2014. – Vol. 7. – Iss.5. – P. 295-303.

97. *Yaroslavsky, A.* Delineating nonmelanoma skin cancer margins using terahertz and optical imaging / A. Yaroslavsky, C. Joseph, R. Patel [et al.] // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2017. – Vol. 3. – Iss.1. – P. 010301.

98. *Woodward, R. M.* Terahertz pulse imaging of ex vivo basal cell carcinoma / R. M. Woodward, V. P. Wallace, R. J. Pye [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2003. – Vol. 120. – Iss.1. – P. 72-78.

99. *Zaytsev, K. I.* In vivo terahertz spectroscopy of pigmented skin nevi: Pilot study of non-invasive early diagnosis of dysplasia / K. I. Zaytsev, K. G. Kudrin, V. E. Karasik [et al.] // Applied Physics Letters. – 2015. – Vol. 106. – Iss.5.

100. *Zaitsev, K. I.* Terahertz spectroscopy of pigmented skin nevi in vivo / K. I. Zaitsev, N. V. Chernomyrdin, K. G. Kudrin [et al.] // Optics and Spectroscopy. – 2015. – Vol. 119. – Iss.3. – P. 404-410.

101. *Li, J.* Edge detection on terahertz pulse imaging of dehydrated cutaneous malignant melanoma embedded in paraffin / J. Li, Y. Xie, P. Sun // *Frontiers of Optoelectronics*. – 2019. – Vol. 12. – Iss.3. – P. 317-323.

102. *Li, D.* Detecting melanoma with a terahertz spectroscopy imaging technique / D. Li, Z. Yang, A. Fu [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2020. – Vol. 234. – P. 118229.

103. *Ji, Y. Bin.* Investigation of Keratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Using Terahertz Reflection Imaging / Y. Bin Ji, J. M. Kim, Y. H. Lee [et al.] // *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*. – 2019. – Vol. 40. – Iss.2. – P. 247-256.

104. *Sim, Y. C.* Temperature-Dependent Terahertz Imaging of Excised Oral Malignant Melanoma / Y. C. Sim, K.-M. Ahn, J. Y. Park [et al.] // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. – 2013. – Vol. 3. – Iss.4. – P. 368-373.

105. *Wahaia, F.* Study of paraffin-embedded colon cancer tissue using terahertz spectroscopy / F. Wahaia, I. Kasalynas, D. Seliuta [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2015. – Vol. 1079. – P. 448-453.

106. *Miura, Y.* Terahertz-Wave Spectroscopy for Precise Histopathological Imaging of Tumor and Non-tumor Lesions in Paraffin Sections / Y. Miura, A. Kamataki, M. Uzuki [et al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2011. – Vol. 223. – Iss.4. – P. 291-296.

107. *Wahaia, F.* Detection of colon cancer by terahertz techniques / F. Wahaia, G. Valusis, L. M. Bernardo [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2011. – Vol. 1006. – Iss.1-3. – P. 77-82.

108. *Reid, C. B.* Terahertz pulsed imaging of freshly excised human colonic tissues / C. B. Reid, A. Fitzgerald, G. Reese [et al.] // *Physics in Medicine and Biology*. – 2011. – Vol. 56. – Iss.14. – P. 4333-4353.

109. *Fitzgerald, A. J.* Terahertz Pulsed Imaging of Human Breast Tumors / A. J. Fitzgerald, V. P. Wallace, M. Jimenez-Linan [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – Iss.2. – P. 533-540.

110. *Ashworth, P. C.* Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer / P. C. Ashworth, E. Pickwell-MacPherson, E. Provenzano [et al.] // *Optics Express*. – 2009. – Vol. 17. – Iss.15. – P. 12444.
111. *Okada, K.* Terahertz near-field microscopy of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast / K. Okada, K. Serita, Q. Cassar [et al.] // *Journal of Physics: Photonics*. – 2020. – Vol. 2. – Iss.4. – P. 44008.
112. *Vohra, N.* Hyperspectral terahertz imaging and optical clearance for cancer classification in breast tumor surgical specimen / N. Vohra, H. Liu, A. H. Nelson [et al.] // *Journal of Medical Imaging*. – 2022. – Vol. 9. – Iss.01.
113. *Peng, Y.* Three-step one-way model in terahertz biomedical detection / Y. Peng, J. Huang, J. Luo [et al.] // *PhotoniX*. – 2021. – Vol. 2. – Iss.1. – P. 12.
114. *Globus, T.* Sub-terahertz vibrational spectroscopy of ovarian cancer and normal control tissue for molecular diagnostic technology / T. Globus, C. Moskaluk, P. Pramoonjago [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2019. – Vol. 24. – Iss.4. – P. 405-419.
115. *Knyazkova, A. I.* Paraffin-Embedded Prostate Cancer Tissue Grading Using Terahertz Spectroscopy and Machine Learning / A. I. Knyazkova, A. V. Borisov, L. V. Spirina, Y. V. Kistenev // *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*. – 2020. – Vol. 41. – Iss.9. – P. 1089-1104.
116. *Musina, G. R.* Prospects of terahertz technology in diagnosis of human brain tumors – A review / G. R. Musina, P. V. Nikitin, N. V. Chernomyrdin [et al.] // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2020. – Vol. 6. – Iss.2. – P. 1-11.
117. *Gavdush, A. A.* Terahertz spectroscopy of gelatin-embedded human brain gliomas of different grades: a road toward intraoperative THz diagnosis / A. A. Gavdush, N. V. Chernomyrdin, K. M. Malakhov [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2019. – Vol. 24. – Iss.02. – P. 1.
118. *Mu, N.* Molecular pathological recognition of freshly excised human glioma using terahertz ATR spectroscopy / N. Mu, C. Yang, D. Xu [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Iss.1. – P. 222.

119. *Formanek, F.* Contrast improvement of terahertz images of thin histopathologic sections / F. Formanek, M.-A. Brun, A. Yasuda // Biomedical Optics Express. – 2011. – Vol. 2. – Iss.1. – P. 58.
120. *Katyba, G. M.* Terahertz endoscopy of hard-to-access objects in the context of neoplasms diagnosis—A review / G. M. Katyba, N. V. Chernomyrdin, I. N. Dolganova [et al.] // Light: Advanced Manufacturing. – 2025. – Vol. 6. – Iss.3. – P. 1.
121. *Mendis, R.* An investigation of the lowest-order transverse-electric (TE₁) mode of the parallel-plate waveguide for THz pulse propagation / R. Mendis, D. M. Mittleman // Journal of the Optical Society of America B. – 2009. – Vol. 26. – Iss.9. – P. A6–A13.
122. *Xie, G.* 300 GHz bending transmission of silver/polypropylene hollow terahertz waveguide / G. Xie, Y. Zhong, G. Li [et al.] // Results in Physics. – 2020. – Vol. 19. – P. 103534.
123. *Andrews, S. R.* Microstructured terahertz waveguides / S. R. Andrews // Journal of Physics D: Applied Physics. – 2014. – Vol. 47. – Iss.37. – P. 374004.
124. *Xu, G.* Infinity additive manufacturing of continuous microstructured fiber links for THz communications / G. Xu, K. Nallappan, Y. Cao, M. Skorobogatiy // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Iss.1. – P. 4551.
125. *Jamison, S. P.* Single-mode waveguide propagation and reshaping of sub-ps terahertz pulses in sapphire fibers / S. P. Jamison, R. W. McGowan, D. Grischkowsky // Applied Physics Letters. – 2000. – Vol. 76. – Iss.15. – P. 1987-1989.
126. *Ung, B.* Polymer microstructured optical fibers for terahertz wave guiding / B. Ung, A. Mazhorova, A. Dupuis [et al.] // Optics Express. – 2011. – Vol. 19. – Iss.26. – P. B848 – B861.
127. *Wang, K.* Guided propagation of terahertz pulses on metal wires / K. Wang, D. M. Mittleman // Journal of the Optical Society of America B. – 2005. – Vol. 22. – Iss.9. – P. 2001.

128. *Cao, Y.* Add drop multiplexers for terahertz communications using two-wire waveguide-based plasmonic circuits / Y. Cao, K. Nallappan, G. Xu, M. Skorobogatiy // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – Iss.1. – P. 4090.

129. *Katyba, G. M.* Sapphire Photonic Crystal Waveguides for Terahertz Sensing in Aggressive Environments / G. M. Katyba, K. I. Zaytsev, N. V Chernomyrdin [et al.] // *Advanced Optical Materials*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1800573.

130. *You, B.* Remote and in situ sensing products in chemical reaction using a flexible terahertz pipe waveguide / B. You, D. J. Monk, D. R. Walt [et al.] // *Optics Express*, Vol. 24, Issue 16, pp. 18013-18023. – 2016. – Vol. 24. – Iss.16. – P. 18013-18023.

131. *Lo, Y. H.* Aspheric lenses for terahertz imaging / Y. H. Lo, R. Leonhardt // *Optics Express*. – 2008. – Vol. 16. – Iss.20. – P. 15991-15998.

132. *Raicu, V.* Dielectric Relaxation in Biological Systems / V. Raicu, Y. Feldman; eds. V. Raicu, Y. Feldman. – Oxford University Press, 2015.

133. *Penkov, N.* Terahertz spectroscopy applied for investigation of water structure / N. Penkov, N. Shvirst, V. Yashin [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2015. – Vol. 119. – Iss.39. – P. 12664-12670.

134. *Shiraga, K.* Characterization of the hydrogen-bond network of water around sucrose and trehalose: Microwave and terahertz spectroscopic study / K. Shiraga, A. Adachi, M. Nakamura [et al.] // *The Journal of Chemical Physics*. – 2017. – Vol. 146. – Iss.10. – P. 105102.

135. *Frohlich, H.* Theory of dielectrics: Dielectric constant and dielectric loss / H. Frohlich. – Oxford, UK: Clarendon Press, 1958. – 192 p.

136. *Yada, H.* Origin of the fast relaxation component of water and heavy water revealed by terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy / H. Yada, M. Nagai, K. Tanaka // *Chemical Physics Letters*. – 2008. – Vol. 464. – Iss.4. – P. 166-170.

137. *Singh, R.* Improved Mode Assignment for Molecular Crystals Through Anisotropic Terahertz Spectroscopy / R. Singh, D. K. George, J. B. Benedict [et al.]

// The Journal of Physical Chemistry A. – 2012. – Vol. 116. – Iss.42. – P. 10359-10364.

138. *B. Born, M. H.* Terahertz Dance of Proteins and Sugars with Water / M. H. B. Born // Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. – 2009. – Vol. 30. – Iss.12. – P. 1245-1254.

139. *Shiraga, K.* Determination of the complex dielectric constant of an epithelial cell monolayer in the terahertz region / K. Shiraga, Y. Ogawa, T. Suzuki [et al.] // Applied Physics Letters. – 2013. – Vol. 102. – Iss.5. – P. 53702.

140. *Penkov, N.* A Study of the Effect of a Protein on the Structure of Water in Solution Using Terahertz Time-Domain Spectroscopy / N. Penkov, V. Yashin, E. Fesenko [et al.] // Applied Spectroscopy. – 2018. – Vol. 72. – Iss.2. – P. 257-267.

141. *Markel, V. A.* Introduction to the Maxwell Garnett approximation: tutorial / V. A. Markel // Journal of the Optical Society of America A. – 2016. – Vol. 33. – Iss.7. – P. 1244-1256.

142. *Looyenga, H.* Dielectric constants of heterogeneous mixtures / H. Looyenga // Physica. – 1965. – Vol. 31. – Iss.3. – P. 401-406.

143. *Ландау, Л. Д.* Электродинамика сплошных сред / Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц; ред. Л. П. Питаевский. – ФИЗМАТЛИТ, 2001. – 651 с.

144. *Bruggeman, D. A. G.* Berechnung verschiedener physikalischer Konstanten von heterogenen Substanzen. I. Dielektrizitätskonstanten und Leitfähigkeiten der Mischkörper aus isotropen Substanzen / D. A. G. Bruggeman // Annalen der Physik. – 1935. – Vol. 416. – Iss.7. – P. 636-664.

145. *Bohren, C. F.* Extinction by a spherical particle in an absorbing medium / C. F. Bohren, D. P. Gilra // Journal of Colloid & Interface Science. – 1979. – Vol. 72. – Iss.2. – P. 215-221.

146. *Sudiarta, I. W.* Mie scattering efficiency of a large spherical particle embedded in an absorbing medium / I. W. Sudiarta, P. Chylek // Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer. – 2001. – Vol. 70. – Iss.4. – P. 709-714.

147. *Fu, Q.* Mie theory for light scattering by a spherical particle in an absorbing medium / Q. Fu, W. Sun // *Applied Optics*. – 2001. – Vol. 40. – Iss.9. – P. 1354-1361.

148. *Gao, B.-C.* Inherent and apparent scattering properties of coated or uncoated spheres embedded in an absorbing host medium / B.-C. Gao, B. A. Baum, D. M. Winker [et al.] // *Applied Optics*, Vol. 41, Issue 15, pp. 2740-2759. – 2002. – Vol. 41. – Iss.15. – P. 2740-2759.

149. *Randrianalisoa, J.* Modeling radiation characteristics of semitransparent media containing bubbles or particles / J. Randrianalisoa, D. Baillis, L. Pilon // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2006. – Vol. 23. – Iss.7. – P. 1645-1656.

150. *Mishchenko, M. I.* Electromagnetic scattering by a fixed finite object embedded in an absorbing medium / M. I. Mishchenko // *Optics Express*. – 2007. – Vol. 15. – Iss.20. – P. 13188-13202.

151. *Mishchenko, M. I.* Multiple scattering by particles embedded in an absorbing medium. 1. Foldy–Lax equations, order-of-scattering expansion, and coherent field / M. I. Mishchenko // *Optics Express*. – 2008. – Vol. 16. – Iss.3. – P. 2288-2301.

152. *Mishchenko, M. I.* Multiple scattering by particles embedded in an absorbing medium. 2. Radiative transfer equation / M. I. Mishchenko // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*. – 2008. – Vol. 109. – Iss.14. – P. 2386-2390.

153. *Mishchenko, M. I.* *Electromagnetic Scattering by Particles and Particle Groups: An Introduction* / M. I. Mishchenko. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2014.

154. *Hansen, J. E.* Light scattering in planetary atmospheres / J. E. Hansen, L. D. Travis // *Space Science Reviews*. – 1974. – Vol. 16. – P. 527-610.

155. *Mishchenko, M. I.* Measurement of electromagnetic energy flow through a sparse particulate medium: A perspective / M. I. Mishchenko // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*. – 2013. – Vol. 123. – P. 122-134.

156. *Mishchenko, M. I.* Directional radiometry and radiative transfer: The convoluted path from centuries-old phenomenology to physical optics / M. I. Mishchenko // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*. – 2014. – Vol. 146. – P. 4-33.
157. *Mishchenko, M. I.* First-principles modeling of electromagnetic scattering by discrete and discretely heterogeneous random media / M. I. Mishchenko, J. M. Dlugach, M. A. Yurkin [et al.] // *Physics Reports*. – 2016. – Vol. 632. – P. 1-75.
158. *Mishchenko, M. I.* Far-field Lorenz–Mie scattering in an absorbing host medium: Theoretical formalism and FORTRAN program / M. I. Mishchenko, P. Yang // *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. – 2018. – Vol. 205. – P. 241-252.
159. *Atakaramians, S.* Terahertz dielectric waveguides / S. Atakaramians, S. Afshar V., T. M. Monro, D. Abbott // *Advances in Optics & Photonics*. – 2013. – Vol. 5. – Iss.2. – P. 169-215.
160. *Ferreira, M. F. S.* Roadmap on specialty optical fibers / M. F. S. Ferreira, M. Rehan, V. Mishra [et al.] // *Journal of Physics: Photonics*. – 2025. – Vol. 7. – Iss.1. – P. 012501.
161. *Lerouge, Sophie.* Sterilisation of biomaterials and medical devices / Sophie. Lerouge, Anne. Simmons. – Woodhead Pub., 2012. – 330 p.
162. *Gallot, G.* Terahertz waveguides / G. Gallot, S. P. Jamison, R. W. McGowan, D. Grischkowsky // *Journal of the Optical Society of America B*. – 2000. – Vol. 17. – Iss.5. – P. 851.
163. *Melinger, J. S.* Guided-wave terahertz spectroscopy of molecular solids [Invited] / J. S. Melinger, S. S. Harsha, N. Laman, D. Grischkowsky // *Journal of the Optical Society of America B*. – 2009. – Vol. 26. – Iss.9. – P. A79.
164. *Wallis, R.* Investigation of hollow cylindrical metal terahertz waveguides suitable for cryogenic environments / R. Wallis, R. D. Innocenti, D. S. Jessop [et al.] // *Optics Express*. – 2016. – Vol. 24. – Iss.26. – P. 30002.

165. *Harrington, J. A.* Hollow polycarbonate waveguides with inner Cu coatings for delivery of terahertz radiation / J. A. Harrington, R. George, P. Pedersen, E. Mueller // *Optics Express*. – 2004. – Vol. 12. – Iss.21. – P. 5263.

166. *Bowden, B.* Fabrication of terahertz hollow-glass metallic waveguides with inner dielectric coatings / B. Bowden, J. A. Harrington, O. Mitrofanov // *Journal of Applied Physics*. – 2008. – Vol. 104. – Iss.9. – P. 23755-93110.

167. *Chen, B.* A Low-Loss Hollow-Core Waveguide Bundle for Terahertz Imaging under a Cryogenic Environment / B. Chen, K. Zhou, J. Shao [et al.] // *ACS Photonics*. – 2024. – Vol. 11. – Iss.8. – P. 3068-3078.

168. *Dong, J.* Versatile metal-wire waveguides for broadband terahertz signal processing and multiplexing / J. Dong, A. Tomasino, G. Balistreri [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – Iss.1. – P. 741.

169. *Tuniz, A.* Metamaterial fibres for subdiffraction imaging and focusing at terahertz frequencies over optically long distances / A. Tuniz, K. J. Kaltenecker, B. M. Fischer [et al.] // *Nature Communications*. – 2013. – Vol. 4. – Iss.1. – P. 2706.

170. *Katyba, G. M.* Superresolution Imaging Using a Tapered Bundle of High-Refractive-Index Optical Fibers / G. M. Katyba, M. Skorobogatiy, D. G. Melikyants [et al.] // *Physical Review Applied*. – 2022. – Vol. 18. – Iss.3. – P. 034069.

171. *Katyba, G. M.* Terahertz refractometry of hard-to-access objects using the sapphire endoscope suitable for harsh environments / G. M. Katyba, S. P. Lebedev, A. S. Kucheryavenko [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2024. – Vol. 124. – Iss.24.

172. *Nazarov, M.* Polymer waveguides for THz QCL radiation delivery and filtering / M. Nazarov, A. Shilov, Z. Margushev [et al.] // *EPJ Web of Conferences*. – 2018. – Vol. 195. – P. 04005.

173. *Ma, T.* 3D Printed Hollow-Core Terahertz Optical Waveguides with Hyperuniform Disordered Dielectric Reflectors / T. Ma, H. Guerboukha, M. Girard [et al.] // *Advanced Optical Materials*. – 2016. – Vol. 4. – Iss.12. – P. 2085-2094.

174. *Wang, K.* Metal wires for terahertz wave guiding / K. Wang, D. M. Mittleman // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – Iss.7015. – P. 376-379.
175. *Mbonye, M.* A terahertz two-wire waveguide with low bending loss / M. Mbonye, R. Mendis, D. M. Mittleman // *Applied Physics Letters*. – 2009. – Vol. 95. – Iss.23. – P. 233506.
176. *Simovski, C. R.* Wire Metamaterials: Physics and Applications / C. R. Simovski, P. A. Belov, A. V. Atrashchenko, Y. S. Kivshar // *Advanced Materials*. – 2012. – Vol. 24. – Iss.31. – P. 4229-4248.
177. *Tuniz, A.* Drawn metamaterials with plasmonic response at terahertz frequencies / A. Tuniz, B. T. Kuhlmeier, R. Lwin [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2010. – Vol. 96. – Iss.19. – P. 191101.
178. *Habib, Md. S.* A prism based magnifying hyperlens with broad-band imaging / Md. S. Habib, A. Stefani, S. Atakaramians [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2017. – Vol. 110. – Iss.10. – P. 101106.
179. *Deibel, J. A.* Enhanced coupling of terahertz radiation to cylindrical wire waveguides / J. A. Deibel, K. Wang, M. D. Escarra, D. Mittleman // *Optics Express*. – 2006. – Vol. 14. – Iss.1. – P. 279.
180. *Cai, J.* Coupling and propagation of strong-field THz waves on tungsten wires / J. Cai, H. Xiong, S. Liu, X. Wu // *Applied Physics Letters*. – 2025. – Vol. 126. – Iss.5.
181. *Pahlevaninezhad, H.* Coupling of terahertz waves to a two-wire waveguide / H. Pahlevaninezhad, T. E. Darcie // *Optics Express*. – 2010. – Vol. 18. – Iss.22. – P. 22614-22624.
182. *Cao, Y.* Additive manufacturing of highly reconfigurable plasmonic circuits for terahertz communications / Y. Cao, K. Nallappan, H. Guerboukha [et al.] // *Optica*. – 2020. – Vol. 7. – Iss.9. – P. 1112.
183. *Yan, G.* Low-loss terahertz waveguide Bragg grating using a two-wire waveguide and a paper grating / G. Yan, A. Markov, Y. Chinifooroshan [et al.] // *Optics Letters*. – 2013. – Vol. 38. – Iss.16. – P. 3089.

184. *Mridha, M. K.* Active terahertz two-wire waveguides / M. K. Mridha, A. Mazhorova, M. Clerici [et al.] // Optics Express. – 2014. – Vol. 22. – Iss.19. – P. 22340.
185. *Markov, A.* Hybrid metal wire–dielectric terahertz waveguides: challenges and opportunities [Invited] / A. Markov, H. Guerboukha, M. Skorobogatiy // Journal of the Optical Society of America B. – 2014. – Vol. 31. – Iss.11. – P. 2587.
186. *Chen, L.-J.* Low-loss subwavelength plastic fiber for terahertz waveguiding / L.-J. Chen, H.-W. Chen, T.-F. Kao [et al.] // Optics Letters. – 2006. – Vol. 31. – Iss.3. – P. 308-310.
187. *Hassani, A.* Porous polymer fibers for low-loss Terahertz guiding / A. Hassani, A. Dupuis, M. Skorobogatiy // Optics Express. – 2008. – Vol. 16. – Iss.9. – P. 6340.
188. *Guerboukha, H.* Silk Foam Terahertz Waveguides / H. Guerboukha, G. Yan, O. Skorobogata, M. Skorobogatiy // Advanced Optical Materials. – 2014. – Vol. 2. – Iss.12. – P. 1181-1192.
189. *Katyba, G. M.* Terahertz transmission-mode scanning-probe near-field optical microscopy based on a flexible step-index sapphire fiber / G. M. Katyba, D. G. Melikyants, N. V. Chernomyrdin [et al.] // Optical Engineering. – 2021. – Vol. 60. – Iss.08.
190. *Nallappan, K.* Dispersion-limited versus power-limited terahertz communication links using solid core subwavelength dielectric fibers / K. Nallappan, Y. Cao, G. Xu [et al.] // Photonics Research. – 2020. – Vol. 8. – Iss.11. – P. 1757.
191. *Ma, T.* Graded index porous optical fibers -- dispersion management in terahertz range / T. Ma, A. Markov, L. Wang, M. Skorobogatiy // Optics Express. – 2015. – Vol. 23. – Iss.6. – P. 7856-7869.
192. *Atakaramians, S.* THz porous fibers: design, fabrication and experimental characterization / S. Atakaramians, S. Afshar V., H. Ebendorff-Heidepriem [et al.] // Optics Express. – 2009. – Vol. 17. – Iss.16. – P. 14053.

193. *Lu, J.-Y.* Terahertz scanning imaging with a subwavelength plastic fiber / J.-Y. Lu, C.-M. Chiu, C.-C. Kuo [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2008. – Vol. 92. – Iss.8.
194. *Komorowski, P.* Subwavelength Imaging in Sub-THz Range Using Dielectric Waveguide / P. Komorowski, P. Zagrajek, M. Kaluza [et al.] // *Sensors*. – 2025. – Vol. 25. – Iss.2. – P. 336.
195. *Chen, H.* The Diagnosis of Human Liver Cancer by using THz Fiber-Scanning Near-Field Imaging / H. Chen, S.-H. Ma, W.-X. Yan [et al.] // *Chinese Physics Letters*. – 2013. – Vol. 30. – Iss.3. – P. 030702.
196. *Chen, H.* Performance of THz fiber-scanning near-field microscopy to diagnose breast tumors / H. Chen, W.-J. Lee, H.-Y. Huang [et al.] // *Optics Express*. – 2011. – Vol. 19. – Iss.20. – P. 19523.
197. *Chen, H.* High-sensitivity in vivo THz transmission imaging of early human breast cancer in a subcutaneous xenograft mouse model / H. Chen, T.-H. Chen, T.-F. Tseng [et al.] // *Optics Express*. – 2011. – Vol. 19. – Iss.22. – P. 21552-21562.
198. *Duguay, M. A.* Antiresonant reflecting optical waveguides in SiO₂-Si multilayer structures / M. A. Duguay, Y. Kokubun, T. L. Koch, L. Pfeiffer // *Applied Physics Letters*. – 1986. – Vol. 49. – Iss.1. – P. 13-15.
199. *Archambault, J.-L.* Loss calculations for antiresonant waveguides / J.-L. Archambault, R. J. Black, S. Lacroix, J. Bures // *Journal of Lightwave Technology*. – 1993. – Vol. 11. – Iss.3. – P. 416-423.
200. *Katyba, G. M.* THz generation by two-color laser air plasma coupled to antiresonance hollow-core sapphire waveguides: THz-wave delivery and angular distribution management / G. M. Katyba, P. A. Chizhov, V. N. Kurlov [et al.] // *Optics Express*. – 2022. – Vol. 30. – Iss.3. – P. 4215.
201. *Yin, D.* Integrated ARROW waveguides with hollow cores / D. Yin, H. Schmidt, J. P. Barber, A. R. Hawkins // *Optics Express*. – 2004. – Vol. 12. – Iss.12. – P. 2710.

202. *Nazarov, M. M.* Eight-capillary cladding THz waveguide with low propagation losses and dispersion / M. M. Nazarov, A. V. Shilov, K. A. Bzheumikhov [et al.] // IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology. – 2018. – Vol. 8. – Iss.2. – P. 183-191.
203. *Li, L.* Investigation on low-loss hollow-core anti-resonant terahertz fiber / L. Li, D. Lin, F. Meng [et al.] // Applied Optics. – 2023. – Vol. 62. – Iss.21. – P. 5778.
204. *Nielsen, K.* Bendable, low-loss Topas fibers for the terahertz frequency range / K. Nielsen, H. K. K. Rasmussen, A. J. L. J. L. Adam [et al.] // Optics Express. – 2009. – Vol. 17. – Iss.10. – P. 8592-8601.
205. *Li, J.* 3D printed hollow core terahertz Bragg waveguides with defect layers for surface sensing applications / J. Li, K. Nallappan, H. Guerboukha, M. Skorobogatiy // Optics Express. – 2017. – Vol. 25. – Iss.4. – P. 4126.
206. *Skorobogatiy, M.* Ferroelectric all-polymer hollow Bragg fibers for terahertz guidance / M. Skorobogatiy, A. Dupuis // Applied Physics Letters. – 2007. – Vol. 90. – Iss.11. – P. 113514.
207. *Dupuis, A.* Transmission measurements of hollow-core THz Bragg fibers / A. Dupuis, K. Stoeffler, B. Ung [et al.] // Journal of the Optical Society of America B. – 2011. – Vol. 28. – Iss.4. – P. 896.
208. *Vincetti, L.* Hollow core photonic band gap fibers for THz applications / L. Vincetti // Microwave and Optical Technology Letters. – 2009. – Vol. 51. – Iss.7. – P. 1711-1714.
209. *Ren, G.* Polarization maintaining air-core bandgap fibers for terahertz wave guiding / G. Ren, Y. Gong, P. Shum [et al.] // IEEE Journal of Quantum Electronics. – 2009. – Vol. 45. – Iss.5. – P. 506-513.
210. *Xue, L.* 3D-printed high-birefringence THz hollow-core anti-resonant fiber with an elliptical core / L. Xue, X. Sheng, Q. Mu [et al.] // Optics Express. – 2023. – Vol. 31. – Iss.16. – P. 26178.

211. *Dong, Z.* Research on anti-resonant terahertz hollow waveguides with cascaded bridges / Z. Dong, X. Zhang, T. Bai [et al.] // Optics Communications. – 2023. – Vol. 546. – P. 129747.
212. *Zaytsev, K. I.* Terahertz Photonic Crystal Waveguides Based on Sapphire Shaped Crystals / K. I. Zaytsev, G. M. Katyba, V. N. Kurlov [et al.] // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2016. – Vol. 6. – Iss.4. – P. 576-582.
213. *Antonov, P. I.* A review of developments in shaped crystal growth of sapphire by the Stepanov and related techniques / P. I. Antonov, V. N. Kurlov // Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. – 2002. – Vol. 44. – Iss.2. – P. 63-122.
214. *Katyba, G. M.* Sapphire shaped crystals for waveguiding, sensing and exposure applications / G. M. Katyba, K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova [et al.] // Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. – 2018. – Vol. 64. – Iss.4. – P. 133-151.
215. *Minin, I. V.* Experimental observation of a photonic hook / I. V. Minin, O. V. Minin, G. M. Katyba [et al.] // Applied Physics Letters. – 2019. – Vol. 114. – Iss.3. – P. 31105.
216. *Zaytsev, K. I.* Overcoming the Abbe Diffraction Limit Using a Bundle of Metal-Coated High-Refractive-Index Sapphire Optical Fibers / K. I. Zaytsev, G. M. Katyba, N. V. Chernomyrdin [et al.] // Advanced Optical Materials. – 2020. – Vol. 2000307. – P. 1-10.
217. *Ito, K.* Analysis of transmission properties of terahertz hollow-core optical fiber by using time-domain spectroscopy and application for remote spectroscopy / K. Ito, T. Katagiri, Y. Matsuura // Journal of the Optical Society of America B. – 2017. – Vol. 34. – Iss.1. – P. 60-65.
218. *Chiu, C.-M.* All-terahertz fiber-scanning near-field microscopy / C.-M. Chiu, H.-W. Chen, Y.-R. Huang [et al.] // Optics Letters. – 2009. – Vol. 34. – Iss.7. – P. 1084.

219. *Doradla, P.* Single-channel prototype terahertz endoscopic system / P. Doradla, K. Alavi, C. Joseph, R. Giles // *Journal of Biomedical Optics*. – 2014. – Vol. 19. – Iss.8. – P. 080501.
220. *Doradla, P.* Development of terahertz endoscopic system for cancer detection / P. Doradla, K. Alavi, C. S. Joseph, R. H. Giles // eds. L. P. Sadwick, T. Yang. – 2016. – P. 97470F.
221. *Chen, H.* Diagnose human colonic tissues by terahertz near-field imaging / H. Chen, S. Ma, X. Wu [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2015. – Vol. 20. – Iss.3. – P. 036017.
222. *Airy, G. B.* On the Diffraction of an Object-glass with Circular Aperture / G. B. Airy // *Transactions of the Cambridge Philosophical Society*. – 1835. – Vol. 5. – P. 283-291.
223. *Abbe, E.* Beiträge zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung / E. Abbe // *Archiv für Mikroskopische Anatomie*. – 1873. – Vol. 9. – Iss.1. – P. 413-468.
224. *Helmholtz, H.* Die theoretische Grenze für die Leistungsfähigkeit der Mikroskope / H. Helmholtz // *Annalen der Physik und Chemie*. – 1874. – P. 557-584.
225. *Lord Rayleigh, F. R. S.* Investigations in optics, with special reference to the spectroscope / F. R. S. Lord Rayleigh // *Philosophical Magazine*. – 1879. – Vol. 8. – Iss.49. – P. 261-274.
226. *Sparrow, C. M.* On Spectroscopic Resolving Power / C. M. Sparrow // *The Astrophysical Journal*. – 1916. – Vol. 44. – P. 76.
227. *Houston, W. V.* A Compound Interferometer for Fine Structure Work / W. V. Houston // *Physical Review*. – 1927. – Vol. 29. – Iss.3. – P. 478-484.
228. *Born, M.* Principles of Optics. 6th Edition / M. Born, E. Wolf. – Pergamon, 1980.
229. *Chernomyrdin, N. V.* Wide-aperture aspherical lens for high-resolution terahertz imaging / N. V. Chernomyrdin, M. E. Frolov, S. P. Lebedev [et al.] // *Review of Scientific Instruments*. – 2017. – Vol. 88. – Iss.1. – P. 14703.

230. *Petrov, N. V.* Terahertz phase retrieval imaging in reflection / N. V. Petrov, J.-B. Perraud, A. Chopard [et al.] // Optics Letters. – 2020. – Vol. 45. – Iss.15. – P. 4168.
231. *McClatchey, K.* Time resolved synthetic aperture terahertz impulse imaging / K. McClatchey, M. T. Reiten, R. A. Cheville // Applied Physics Letters. – 2001. – Vol. 79. – Iss.27. – P. 4485-4487.
232. *Guerboukha, H.* Exploiting k-space/frequency duality toward real-time terahertz imaging / H. Guerboukha, K. Nallappan, M. Skorobogatiy // Optica. – 2018. – Vol. 5. – Iss.2. – P. 109.
233. *Ahi, K.* Mathematical Modeling of THz Point Spread Function and Simulation of THz Imaging Systems / K. Ahi // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2017. – Vol. 7. – Iss.6. – P. 747-754.
234. *Petrov, N. V.* Application of Terahertz Pulse Time-Domain Holography for Phase Imaging / N. V Petrov, M. S. Kulya, A. N. Tsyppin [et al.] // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2016. – Vol. 6. – Iss.3. – P. 464-472.
235. *Nguyen Pham, H. H.* Enhancement of spatial resolution of terahertz imaging systems based on terajet generation by dielectric cube / H. H. Nguyen Pham, S. Hisatake, O. V. Minin [et al.] // APL Photonics. – 2017. – Vol. 2. – Iss.5. – P. 56106.
236. *Minin, O. V.* Terahertz microscope with oblique subwavelength illumination: design principle / O. V Minin, I. V Minin // Quantum Electronics. – 2022. – Vol. 52. – Iss.1. – P. 13.
237. *Ishihara, K.* Terahertz-wave near-field imaging with subwavelength resolution using surface-wave-assisted bow-tie aperture / K. Ishihara, K. Ohashi, T. Ikari [et al.] // Applied Physics Letters. – 2006. – Vol. 89. – Iss.20. – P. 201120.
238. *Macfaden, A. J.* 3 μm aperture probes for near-field terahertz transmission microscopy / A. J. Macfaden, J. L. Reno, I. Brener, O. Mitrofanov // Applied Physics Letters. – 2014. – Vol. 104. – Iss.1.

239. *Li, Z.* Single cell imaging with near-field terahertz scanning microscopy / Z. Li, S. Yan, Z. Zang [et al.] // *Cell Proliferation*. – 2020. – Vol. 53. – Iss.4. – P. e12788.
240. *Chernomyrdin, N. V.* Terahertz solid immersion microscopy: Recent achievements and challenges / N. V. Chernomyrdin, M. Skorobogatiy, D. S. Ponomarev [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2022. – Vol. 120. – Iss.11. – P. 110501.
241. *Chernomyrdin, N. V.* Numerical analysis and experimental study of terahertz solid immersion microscopy / N. V. Chernomyrdin, V. A. Zhelnov, A. S. Kucheryavenko [et al.] // *Optical Engineering*. – 2019. – Vol. 59. – Iss.06. – P. 1.
242. *Zhelnov, V. A.* Object-dependent spatial resolution of the reflection-mode terahertz solid immersion microscopy / V. A. Zhelnov, K. I. Zaytsev, A. S. Kucheryavenko [et al.] // *Optics Express*. – 2021. – Vol. 29. – Iss.3. – P. 3553.
243. *Walker, G. C.* Materials for phantoms for terahertz pulsed imaging / G. C. Walker, E. Berry, S. W. Smye, D. S. Brette // *Physics in Medicine and Biology*. – 2004. – Vol. 49. – Iss.21. – P. N363--N369.
244. *Walker, G. C.* Modelling the propagation of terahertz radiation through a tissue simulating phantom / G. C. Walker, E. Berry, S. W. Smye [et al.] // *Physics in Medicine and Biology*. – 2004. – Vol. 49. – Iss.10. – P. 1853-1864.
245. *Truong, B. C. Q.* Concentration analysis of breast tissue phantoms with terahertz spectroscopy / B. C. Q. Truong, A. J. Fitzgerald, S. Fan [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2018. – Vol. 9. – Iss.3. – P. 1334-1349.
246. *Hernandez-Cardoso, G. G.* Empirical comparison between effective medium theory models for the dielectric response of biological tissue at terahertz frequencies / G. G. Hernandez-Cardoso, A. K. Singh, E. Castro-Camus // *Applied Optics*, Vol. 59, Issue 13, pp. D6-D11. – 2020. – Vol. 59. – Iss.13. – P. D6-D11.
247. *Tamminen, A.* Submillimeter-Wave Permittivity Measurements of Bound Water in Collagen Hydrogels via Frequency Domain Spectroscopy / A. Tamminen, M. Baggio, I. Nefedova [et al.] // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. – 2021. – Vol. 11. – Iss.5. – P. 538-547.

248. *Tamminen, A.* Extraction of Thickness and Water-Content Gradients in Hydrogel-Based Water-Backed Corneal Phantoms Via Submillimeter-Wave Reflectometry / A. Tamminen, M. Baggio, I. Nefedova [et al.] // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2021. – Vol. 11. – Iss.6. – P. 647-659.

249. *Bakulina, A. A.* PEG-fibrin conjugates: the PEG impact on the polymerization dynamics / A. A. Bakulina, G. R. Musina, A. A. Gavdush [et al.] // Soft Matter. – 2023. – Vol. 19. – Iss.13. – P. 2430-2437.

250. *Kucheryavenko, A. S.* Terahertz-wave scattering in tissues: Examining the limits of the applicability of effective-medium theory / A. S. Kucheryavenko, I. N. Dolganova, A. A. Zhokhov [et al.] // Physical Review Applied. – 2023. – Vol. 20. – Iss.5. – P. 054050.

251. *Masalov, V. M.* Colloidal particles of silicon dioxide for the formation of opal-like structures / V. M. Masalov, N. S. Sukhinina, G. A. Emel'chenko // Physics of the Solid State. – 2011. – Vol. 53. – Iss.6. – P. 1135-1139.

252. *Hartlen, K. D.* Facile Preparation of Highly Monodisperse Small Silica Spheres (15 to >200 nm) Suitable for Colloidal Templating and Formation of Ordered Arrays / K. D. Hartlen, A. P. T. Athanasopoulos, V. Kitaev // Langmuir. – 2008. – Vol. 24. – P. 1714-1720.

253. *Stöber, W.* Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range / W. Stöber, A. Fink, E. Bohn // Journal of Colloid & Interface Science. – 1968. – Vol. 26. – Iss.1. – P. 62-69.

254. *Zhokhov, A. A.* Photonic crystal microspheres / A. A. Zhokhov, V. M. Masalov, N. S. Sukhinina [et al.] // Optical Materials. – 2015. – Vol. 49. – P. 208-212.

255. *Samarov, E. N.* Structural modification of synthetic opals during thermal treatment / E. N. Samarov, A. D. Mokrushin, V. M. Masalov [et al.] // Physics of the Solid State. – 2006. – Vol. 48. – P. 1280-1283.

256. *Ulitko, V. E.* Nanoporous SiO₂ based on annealed artificial opals as a favorable material platform of terahertz optics / V. E. Ulitko, A. K. Zotov, A. A. Gavdush [et al.] // Optical Materials Express. – 2020. – Vol. 10. – Iss.9. – P. 2100.

257. *Komandin, G. A.* BWO Generators for Terahertz Dielectric Measurements / G. A. Komandin, S. V Chuchupal, S. P. Lebedev [et al.] // IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology. – 2013. – Vol. 3. – Iss.4. – P. 440-444.

258. *Golay, M. J. E.* Theoretical Consideration in Heat and Infra-Red Detection, with Particular Reference to the Pneumatic Detector / M. J. E. Golay // Review of Scientific Instruments. – 1947. – Vol. 18. – Iss.5. – P. 347-356.

259. *Shen, Y.-C. Y.-Ch.* Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review / Y.-C. Y.-Ch. Shen // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 417. – Iss.1-2. – P. 48-60.

260. *Giuliano, B. M.* Broadband spectroscopy of astrophysical ice analogues / B. M. Giuliano, A. A. Gavdush, B. Müller [et al.] // Astronomy & Astrophysics. – 2019. – Vol. 629. – P. A112.

261. *Lavrukhin, D. V.* Terahertz photoconductive emitter with dielectric-embedded high-aspect-ratio plasmonic grating for operation with low-power optical pumps / D. V. Lavrukhin, A. E. Yachmenev, I. A. Glinskiy [et al.] // AIP Advances. – 2019. – Vol. 9. – Iss.1. – P. 15112.

262. *Musina, G. R.* Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics / G. R. Musina, I. N. Dolganova, N. V Chernomyrdin [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2020. – Vol. 13. – Iss.12. – P. e202000297.

263. *Gavdush, A. A.* Terahertz-infrared spectroscopy of Ge₂Sb₂Te₅ films on sapphire: Evolution of broadband electrodynamic response upon phase transitions / A. A. Gavdush, G. A. Komandin, V. V. Bukin [et al.] // Journal of Applied Physics. – 2023. – Vol. 134. – Iss.8.

264. *Nozdrin, V. S.* Optical characteristics of LaNiO₃ thin films in the terahertz–infrared frequency range / V. S. Nozdrin, G. A. Komandin, I. E. Spektor [et al.] // Journal of Applied Physics. – 2022. – Vol. 131. – Iss.2.

265. *Zaytsev, K. I.* Accuracy of sample material parameters reconstruction using terahertz pulsed spectroscopy / K. I. Zaytsev, A. A. Gavdush, V. E. Karasik [et al.] // Journal of Applied Physics. – 2014. – Vol. 115. – Iss.19. – P. 193105.

266. *Komandin, G. A.* Effect of moisture adsorption on the broadband dielectric response of SiO₂-based nanoporous glass / G. A. Komandin, V. S. Nozdrin, A. A. Gavdush [et al.] // Journal of Applied Physics. – 2019. – Vol. 126. – Iss.22.

267. *Ulitko, V. E.* Moisture adsorption by porous terahertz optical materials: a case study of artificial SiO₂ opals / V. E. Ulitko, G. R. Musina, V. M. Masalov [et al.] // Optical Materials Express. – 2023. – Vol. 13. – Iss.4. – P. 1163.

268. *Komandin, G. A.* Quantification of solid-phase chemical reactions using the temperature-dependent terahertz pulsed spectroscopy, sum rule, and Arrhenius theory: thermal decomposition of α -lactose monohydrate / G. A. Komandin, K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova [et al.] // Optics Express. – 2022. – Vol. 30. – Iss.6. – P. 9208.

269. *Gavdush, A. A.* Broadband spectroscopy of astrophysical ice analogues / A. A. Gavdush, F. Kruczkiewicz, B. M. Giuliano [et al.] // Astronomy & Astrophysics. – 2022. – Vol. 667. – P. A49.

270. *Chapdelaine, Q.* Fabrication and characterization of a composite TiO₂ - polypropylene high-refractive-index solid immersion lens for super-resolution THz imaging / Q. Chapdelaine, K. Nallappan, Y. Cao [et al.] // Optical Materials Express. – 2022. – Vol. 12. – Iss.8. – P. 3015.

271. *Ulitko, V. E.* Opal-based terahertz optical elements fabricated by self-assembly of porous SiO₂ nanoparticles / V. E. Ulitko, G. M. Katyba, V. A. Zhelnov [et al.] // Optics Express, Vol. 29, Issue 9, pp. 13764-13777. – 2021. – Vol. 29. – Iss.9. – P. 13764-13777.

272. *Yakovlev, E. V.* Non-Destructive Evaluation of Polymer Composite Materials at the Manufacturing Stage Using Terahertz Pulsed Spectroscopy / E. V. Yakovlev, K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova, S. O. Yurchenko // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. – 2015. – Vol. 5. – Iss.5. – P. 810-816.

273. *Zaytsev, K. I.* Invariant embedding technique for medium permittivity profile reconstruction using terahertz time-domain spectroscopy / K. I. Zaytsev, V. E. Karasik, I. N. Fokina, V. I. Alekhnovich // *Optical Engineering*. – 2013. – Vol. 52. – Iss.6.

274. *Zhelnov, V. A.* Hemispherical Rutile Solid Immersion Lens for Terahertz Microscopy with Superior 0.06–0.11 λ Resolution / V. A. Zhelnov, N. V. Chernomyrdin, G. M. Katyba [et al.] // *Advanced Optical Materials*. – 2024. – Vol. 12. – Iss.1.

275. *Guerboukha, H.* Toward real-time terahertz imaging / H. Guerboukha, K. Nallappan, M. Skorobogatiy // *Advances in Optics and Photonics*. – 2018. – Vol. 10. – Iss.4. – P. 843.

276. *D'Antuono, R.* Towards super-resolved terahertz microscopy for cellular imaging / R. D'Antuono, J. W. Bowen // *Journal of Microscopy*. – 2022. – Vol. 288. – Iss.3. – P. 207-217.

277. *Schade, U.* THz near-field imaging employing synchrotron radiation / U. Schade, K. Holldack, P. Kuske [et al.] // *Applied Physics Letters*. – 2004. – Vol. 84. – Iss.8. – P. 1422-1424.

278. *Li, Z.* In Situ Cell Detection Using Terahertz Near-Field Microscopy / Z. Li, Z. Zang, J. Wang [et al.] // *IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology*. – 2022. – Vol. 12. – Iss.5. – P. 457-463.

279. *Okada, K.* Scanning point terahertz source microscopy of unstained comedo ductal carcinoma in situ / K. Okada, Q. Cassar, H. Murakami [et al.] // *Optics Continuum*. – 2022. – Vol. 1. – Iss.3. – P. 527-537.

280. *Feldman, Y.* Human Skin as Arrays of Helical Antennas in the Millimeter and Submillimeter Wave Range / Y. Feldman, A. Puzenko, P. Ben Ishai [et al.] // *Physical Review Letters*. – 2008. – Vol. 100. – Iss.12. – P. 128102.

281. *Betzalel, N.* The AC conductivity of human sweat ducts as the dominant factor in the sub-THz reflection coefficient of skin / N. Betzalel, P. Ben-Ishai, S. Einav, Y. Feldman // *Journal of Biophotonics*. – 2021. – Vol. 14. – Iss.7. – P. e202100027.

282. *Vilagosh, Z.* FDTD simulations of sweat ducts and hair at 0.45~THz / Z. Vilagosh, N. Foroughimehr, A. Lajevardipour, A. W. Wood // *Dermato.* – 2023. – Vol. 3. – Iss.1. – P. 69-84.

283. *Chen, Y.-Y.* Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation / Y.-Y. Chen, M. M. Yeh // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2021. – Vol. 120. – Iss.1, Part 1. – P. 68-77.

284. *Lau, V.* An aging, pathology burden, and glial senescence build-up hypothesis for late onset Alzheimer's disease / V. Lau, L. Ramer, M. E. Tremblay // *Nature Communications.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1670.

285. *Chen, G.* Effect of macrophages in semen on sperm quality / G. Chen, B. Zheng // *Reproductive Biology & Endocrinology.* – 2021. – Vol. 19. – P. 38.

286. *Fokina, I. N.* Impact of structure geometry on scattering in partially-ordered media / I. N. Fokina, V. E. Karasik, V. M. Orlov, V. P. Budak // *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer.* – 2014. – Vol. 149. – P. 108-116.

287. *Chen, X.* Exploiting Complementary Terahertz Ellipsometry Configurations to Probe the Hydration and Cellular Structure of Skin In Vivo / X. Chen, Q. Sun, J. Wang [et al.] // *Advanced Photonics Research.* – 2021. – Vol. 2. – Iss.1. – P. 2000024.

288. *Tuchin, V. V.* Handbook of Tissue Optical Clearing / V. V. Tuchin, D. Zhu, E. A. Genina; eds. V. V. Tuchin, D. Zhu, E. A. Genina. – Boca Raton: CRC Press, 2021.

289. *Gorshunov, B.* Terahertz BWO-Spectroscopy / B. Gorshunov, A. Volkov, I. Spektor [et al.] // *International Journal of Infrared and Millimeter Waves.* – 2005. – Vol. 26. – Iss.9. – P. 1217-1240.

290. *Gorshunov, B. P.* Terahertz BWO spectroscopy of conductors and superconductors / B. P. Gorshunov, A. A. Volkov, A. S. Prokhorov [et al.] // *Quantum Electronics.* – 2007. – Vol. 37. – Iss.10. – P. 916-923.

291. *Pupeza, I.* Highly accurate optical material parameter determination with THz time-domain spectroscopy / I. Pupeza, R. Wilk, M. Koch // *Optics Express.* – 2007. – Vol. 15. – Iss.7. – P. 4335-4350.

292. *Grischkowsky, D.* Far-infrared time-domain spectroscopy with terahertz beams of dielectrics and semiconductors / D. Grischkowsky, S. Keiding, M. van Exter, Ch. Fattinger // Journal of the Optical Society of America B. – 1990. – Vol. 7. – Iss.10. – P. 2006.
293. *D'Angelo, F.* Ultra-broadband THz time-domain spectroscopy of common polymers using THz air photonics / F. D'Angelo, Z. Mics, M. Bonn, D. Turchinovich // Optics Express. – 2014. – Vol. 22. – Iss.10. – P. 12475.
294. *Zhu, Z.* Full-vectorial finite-difference analysis of microstructured optical fibers / Z. Zhu, T. Brown // Optics Express. – 2002. – Vol. 10. – Iss.17. – P. 853.
295. *Yee, K.* Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media / K. Yee // IEEE Transactions on Antennas and Propagation. – 1966. – Vol. 14. – Iss.3. – P. 302-307.
296. *Gedney, S. D.* An Auxiliary Differential Equation Formulation for the Complex-Frequency Shifted PML / S. D. Gedney, B. Zhao // IEEE Transactions on Antennas and Propagation. – 2010. – Vol. 58. – Iss.3. – P. 838-847.
297. *Bao, H.* Dielectric tube waveguides with absorptive cladding for broadband, low-dispersion and low loss THz guiding / H. Bao, K. Nielsen, O. Bang, P. U. Jepsen // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 7620.
298. *Kucheryavenko, A. S.* Super-resolution THz endoscope based on a hollow-core sapphire waveguide and a solid immersion lens / A. S. Kucheryavenko, V. A. Zhelnov, D. G. Melikyants [et al.] // Optics Express. – 2023. – Vol. 31. – Iss.8. – P. 13366.
299. *LaBelle, H. E.* Growth of controlled profile crystals from the melt: Part II - Edge-defined, film-fed growth (EFG) / H. E. LaBelle // Materials Research Bulletin. – 1971. – Vol. 6. – Iss.7. – P. 581-589.
300. *Степанов, А. В.* Будущее металлообработки / А. В. Степанов. – Ленинград: Лениздат, 1963. – 131 с.

301. *Kurlov, V. N.* The noncapillary shaping (NCS) method: a new method of crystal growth / V. N. Kurlov // *Journal of Crystal Growth*. – 1997. – Vol. 179. – Iss.1–2. – P. 168-174.

302. *Kurlov, V. N.* Fabrication of near-net-shaped sapphire domes by noncapillary shaping method / V. N. Kurlov, B. M. Epelbaum // *Journal of Crystal Growth*. – 1997. – Vol. 179. – Iss.1–2. – P. 175-180.

303. *Kurlov, V. N.* Growth of shaped sapphire crystals using automated weight control / V. N. Kurlov, S. N. Rossolenko // *Journal of Crystal Growth*. – 1997. – Vol. 173. – Iss.3. – P. 417-426.

304. *Bashkatov, A. N.* Measurement of tissue optical properties in the context of tissue optical clearing / A. N. Bashkatov, K. V Berezin, K. N. Dvoretzkiy [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2018. – Vol. 23. – Iss.09. – P. 1.

305. *Fan, S.* Gelatin embedding: a novel way to preserve biological samples for terahertz imaging and spectroscopy / S. Fan, B. Ung, E. P. J. J. Parrott [et al.] // *Physics in Medicine and Biology*. – 2015. – Vol. 60. – Iss.7. – P. 2703-2713.

306. *Jepsen, P. U.* Investigation of aqueous alcohol and sugar solutions with reflection terahertz time-domain spectroscopy / P. U. Jepsen, U. Møller, H. Merbold // *Optics Express*. – 2007. – Vol. 15. – Iss.22. – P. 14717-14737.

307. *Musina, G. R.* Optical Properties of Hyperosmotic Agents for Immersion Clearing of Tissues in Terahertz Spectroscopy / G. R. Musina, A. A. Gavdush, N. V Chernomyrdin [et al.] // *Optics & Spectroscopy*. – 2020. – Vol. 128. – Iss.7. – P. 1026-1035.

308. *White, I. M.* On the performance quantification of resonant refractive index sensors / I. M. White, X. Fan // *Optics Express*. – 2008. – Vol. 16. – Iss.2. – P. 1020-1028.

309. *Chen, P.* High-sensitivity and large-dynamic-range refractive index sensors employing weak composite Fabry-Perot cavities / P. Chen, X. Shu, H. Cao, K. Sugden // *Optics Letters*. – 2017. – Vol. 42. – Iss.16. – P. 3145-3148.

310. *Rao, Y.-J.* Fiber-Optic Fabry-Perot Sensors: An Introduction / Y.-J. Rao, Z.-L. Ran, Y. Gong. – Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 2017.

311. *Mur, G.* Absorbing Boundary Conditions for the Finite-Difference Approximation of the Time-Domain Electromagnetic-Field Equations / G. Mur // IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility. – 1981. – Vol. EMC-23. – Iss.4. – P. 377-382.

312. *Schneider, J. B.* Understanding the Finite-Difference Time-Domain Method / J. B. Schneider. – On-Line Book, 2016. – 403 p.

313. *Squires, A. D.* Feasibility and Characterization of Common and Exotic Filaments for Use in 3D Printed Terahertz Devices / A. D. Squires, R. A. Lewis // Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. – 2018. – Vol. 39. – Iss.7. – P. 614-635.