

Терагерцовая поляризационно-чувствительная микроскопия субволнового разрешения на основе эффекта твердотельной иммерсии

© Д.Р. Ильенкова^{1¶}, Д.Д. Рыбников¹, В.А. Желнов¹, А.И. Алексеева², С.Л. Шикун³, А.В. Каледин³, В.И. Польшина⁴, А.А. Небежев⁴, И.В. Решетов⁴, К.И. Зайцев¹, Н.В. Черномырдин^{1¶¶}

¹ Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына, 117418 Москва, Россия

³ Институт физики твердого тела им. Ю.А. Осипьяна Российской академии наук, 142432 Черноголовка, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991 Москва, Россия

¶ e-mail: iljenckowa.darya@yandex.ru

¶¶ e-mail: chernik-a@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.

В окончательной редакции 12.01.2024 г.

Принята к публикации 05.03.2024 г.

Терагерцовые (ТГц) технологии находят множество применений в медицинской диагностике и терапии. Большинство из них основаны на теории эффективной среды, которая предполагает, что биологические ткани оптически изотропны и однородны в масштабах, определяемых ТГц длинами волн. Между тем последние исследования показали возможность визуализации мезомасштабных ($\sim \lambda$) неоднородностей тканей методами ТГц микроскопии, где λ — длина волны. В связи с этим возникает проблема изучения соответствующих эффектов рассеяния и поляризации ТГц излучения при взаимодействии с биологическими тканями, для чего отсутствуют подходящие инструменты. Для решения этой проблемы разработан поляризационно-чувствительный ТГц микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии, работающий в режиме отражения. Он использует кремниевую полусферическую иммерсионную линзу, поляризатор и анализатор на основе металлических проволочных сеток, лампу обратной волны в качестве источника непрерывного излучения на частоте 0.6 THz ($\lambda = 500 \mu\text{m}$) и детектор Голея. Данная система позволяет изучать локальный поляризационно-зависимый ТГц отклик мезомасштабных структурных элементов тканей с разрешением до 0.15 λ . При помощи разработанного метода получены ТГц изображения тестовых сред для двух ортогональных состояний поляризации падающего ТГц излучения, которые позволили выявить их ТГц двулучепреломление (структурную оптическую анизотропию). Рассмотрена структурная анизотропия ТГц отклика образцов пористой биоморфной карбидокремниевой керамики. Получены распределения показателя преломления свежесеченного мозга крысы, где наиболее выраженное ТГц двулучепреломление наблюдается в мозолистом теле (Corpus callosum), образованном ориентированными и плотно упакованными аксонами, соединяющими полушария головного мозга. Полученные результаты показывают перспективность применения ТГц поляризационно-чувствительной микроскопии в биофотонике и медицинской визуализации.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, терагерцовая микроскопия, эффект твердотельной иммерсии, поляризационно-чувствительная микроскопия, сверхразрешение, двулучепреломление, оптическая анизотропия, головной мозг, Corpus callosum.

DOI: 10.61011/OS.2024.03.58151.38-24

Введение

В последние десятилетия активно развиваются различные методы терагерцовой (ТГц) спектроскопии и визуализации [1,2]. В настоящее время они нашли свое применение в различных отраслях науки и техники [3,4], среди которых можно отметить медицинскую диагностику новообразований [5,6], диабетической стопы [7], травматических повреждений [8], ожогов [9], жизнеспособности [10] и гидратации тканей [11], мониторинг заживления рубцов [12] и трансдермальную доставку

лекарств [13], терапию злокачественных и воспалительных заболеваний [14,15]. Большинство этих приложений основаны на теории эффективной среды и предполагают, что биологические ткани оптически изотропны и однородны в масштабах ТГц длин волн [16,17]. ТГц отклик таких тканей описывается релаксационными моделями комплексной диэлектрической проницаемости и (главным образом) определяется содержанием и состоянием тканевой воды [18,19]. Однако последние исследования показали возможность визуализации мезомасштабных ($\sim \lambda$) неоднородностей тканей методами

ТГц микроскопии [3,5,16]. Таким образом, возникает проблема изучения рассеяния ТГц волн в таких тканях и связанных с этим поляризационных эффектов [20].

Например, в работах [21–24] описывается применение поляризационно-чувствительной дифракционно-ограниченной ТГц системы визуализации для исследования новообразований кожи и толстой кишки. Целью исследования являлся анализ изменения поляризации ТГц излучения при его взаимодействии с тканями. Несмотря на то, что наблюдаемая деполяризация падающего линейно-поляризованного ТГц излучения дает полезную информацию для дифференциации здоровых тканей и новообразований, данный эффект не может быть описан в рамках вышеупомянутой теории эффективной среды. Из-за дифракционно-ограниченного разрешения описанные методы ТГц поляриметрии не дают точной информации о причинах наблюдаемой деполяризации, субволновых и мезомасштабных рассеивателях в тканях. В работах [25,26] описана мультиконфигурационная система ТГц эллипсометрии, позволяющая расширить возможности анализа тканей кожи с помощью дифракционно-ограниченной импульсной ТГц спектроскопии. В сочетании с комплексной моделью взаимодействия ТГц волн с кожей она позволяет количественно оценить ТГц отклик как рогового слоя, так и эпидермиса кожи. В частности, выявлено явление двулучепреломления в роговом слое, что обусловлено его структурой.

В работах [27–33] различные методы ТГц микроскопии ближнего поля с высоким разрешением применены для визуализации субволновых структурных элементов тканей, включая отдельные клетки. В частности, нашей группой разработан ТГц микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии с разрешением 0.15λ для визуализации мягких биологических тканей, который позволяет проводить количественную оценку ТГц оптических свойств объекта. Он обеспечивает высокую энергетическую эффективность благодаря отсутствию каких-либо субволновых зондов или диафрагм в оптической схеме [2,34] и дает возможность изучения пространственного распределения оптических свойств и содержания воды по поверхности исследуемых тканей [35]. Он применялся для изучения мезомасштабных неоднородностей различных тканей: молочной железы, языка, головного мозга и перикарда [34–38], причем наблюдавшиеся неоднородности способны привести к рассеянию ТГц волн и связанных с ним поляризационных эффектам [5,20].

Показана необходимость изучения эффектов взаимодействия ТГц излучения с гетерогенными тканями и адаптации теории переноса излучения для их описания. Существует большое количество поляризационно-чувствительных систем, способных изучать рассеивающие биологические ткани в видимом и инфракрасном диапазонах [39–46], однако в ТГц диапазоне такие системы практически отсутствуют. Чтобы решить данную проблему, разработан поляризационно-чувствительный микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии

с разрешением 0.15λ , который использует поляризатор и анализатор на основе металлических проволочных сеток, лампу обратной волны (ЛОВ) (в качестве источника непрерывного излучения на частоте 0.6 THz) и детектор Голея. При помощи разработанного метода получены ТГц изображения тестовых сред для двух ортогональных состояний поляризации падающего ТГц излучения, которые позволили выявить их ТГц двулучепреломление (структурную оптическую анизотропию). Также получены распределения показателя преломления свежеемщенного мозга крысы, чтобы продемонстрировать структурную оптическую анизотропию тканей. Наиболее выраженное двулучепреломление наблюдается в мозолистом теле (Corpus callosum), которое образовано ориентированными и плотно упакованными аксонами, соединяющими полушария головного мозга. Полученные результаты подчеркивают потенциал поляризационно-чувствительной ТГц микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии в различных областях оптики, биофотоники и медицинской визуализации.

Экспериментальная установка

На рис. 1,а показана схема разработанного поляризационно-чувствительного ТГц микроскопа на основе эффекта твердотельной иммерсии, которая ранее обсуждалась в работе [47]. Она основана на ЛОВ (ИОФ РАН) в качестве источника непрерывного излучения с частотой 0.6 THz ($\lambda = 500\ \mu\text{m}$) и ячейке Голея в качестве детектора мощности ТГц излучения. Излучение ЛОВ модулируется на частоте 22 Hz с помощью механического модулятора для последующей регистрации синхронным детектором. Для пространственной гомогенизации ТГц пучка (по апертуре) используется $1\times$ телескоп Кеплера с металлической диафрагмой субволнового размера в промежуточной фокальной плоскости.

Ключевым элементом микроскопа является оригинальная ТГц оптическая система на основе эффекта твердотельной иммерсии, работающая в режиме отражения. Она состоит из широкоапертурного асферического синглета и полусферы, изготовленной из высокорезистивного кремния (High-Resistivity Float-Zone Si — HRFZ-Si), которая служит для повышения пространственного разрешения [34]. В свою очередь данная полусфера состоит из жестко закрепленной гипополусферической линзы и подвижного плоского окна, поверх которого помещается объект. Такая составная конструкция полусферы позволяет визуализировать аморфные объекты и мягкие ткани путем их растрового сканирования сфокусированным ТГц пучком. Эти два механически независимых элемента находятся в контакте, образуя единый оптический элемент — полусферу из HRFZ-Si с показателем преломления $n_{\text{Si}} = 3.415$. На небольшом расстоянии позади полусферы в свободном пространстве формируется фокальное пятно субволнового размера.

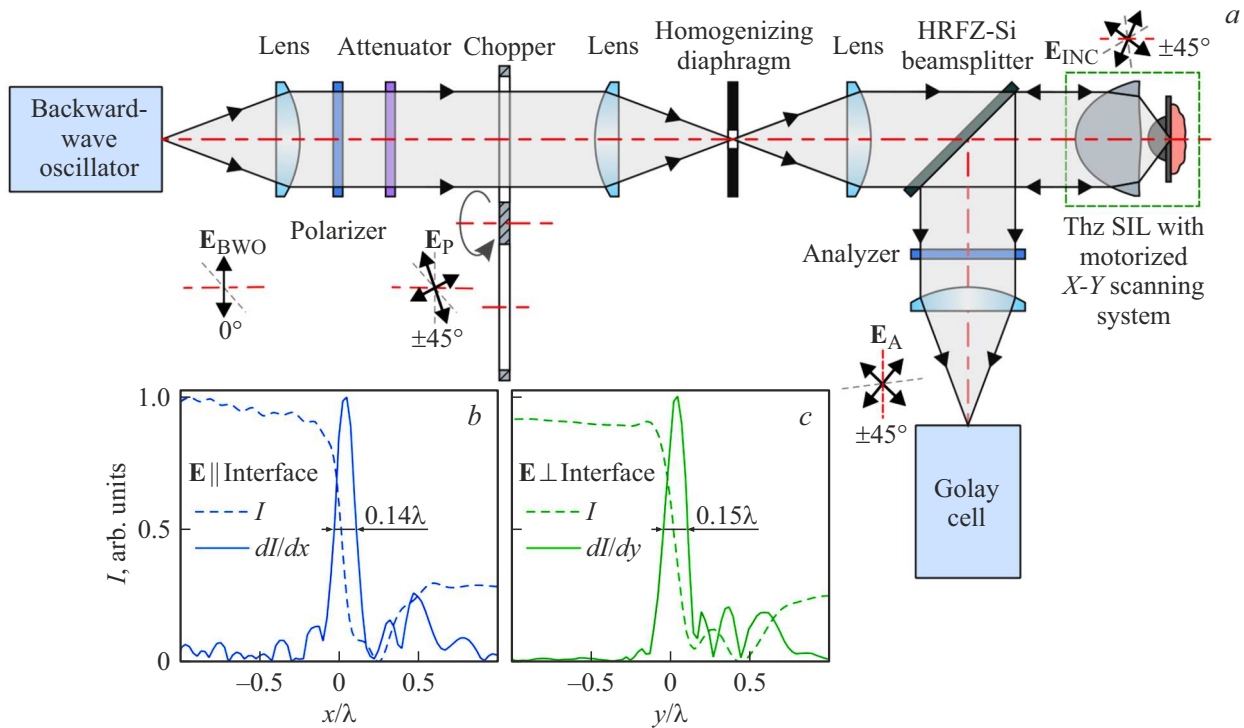


Рис. 1. Поляризационно-чувствительный ТГц микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии. (а) Схема микроскопа, в котором используются поляризатор и анализатор на основе металлических проволочных сеток, ЛОВ в качестве источника непрерывного излучения с частотой 0.6 THz ($\lambda = 500 \mu\text{m}$) и детектор Голея. (b, c) Результаты оценки пространственного разрешения микроскопа для двух ортогональных поляризаций, где нормированное разрешение достигает 0.15λ .

На рис. 1, b, c показаны результаты оценки пространственного разрешения микроскопа путем визуализации металлической полуплоскости со ступенчатым изменением коэффициента отражения для двух ортогональных поляризаций. Нормированное разрешение микроскопа достигает $\approx 0.15\lambda$ [34] и до некоторой степени зависит от оптических свойств объекта [35].

Пучок ЛОВ слабо поляризован в вертикальном направлении (E_{BWO}); степень поляризации ≈ 0.7 . На рис. 2, a, b показан поляризатор с металлической проволочной сеткой производства ИОФ РАН. Металлическая сетка натянута на оправу и находится в свободном пространстве. Сетка образована массивом вольфрамовых проволок диаметром и периодом 15 и $50 \mu\text{m}$ соответственно. Поляризатор обеспечил линейную поляризацию ТГц пучка (E_{P}) с ориентацией электрического поля $\pm 45^\circ$ по отношению к исходной поляризации ЛОВ (E_{BWO}). Переключение между двумя ортогональными направлениями поляризации осуществляется путем вращения поляризатора. Для поляризации $\pm 45^\circ$ интенсивность ТГц излучения, падающего на образец и затем попадающего на детектор, почти одинакова, так как для них равны френелевские потери при взаимодействии с оптическими элементами. Это обеспечивает близкое соотношение сигнал/шум получаемых ТГц поляризационных изображений.

На рис. 2, c, d показаны спектры пропускания (по мощности) поляризатора в случае, когда ТГц поле ориенти-

ровано перпендикулярно и коллинеарно металлическим проволокам, из которых очевидна его высокая эффективность.

На рис. 1, a показано, что анализатор установлен перед детектором, при этом его конструкция и характеристики идентичны. Поворот анализатора использовался для переключения между направлениями поляризации $\pm 45^\circ$ с целью регистрации ко-поляризованных компонент рассеянного ТГц поля (E_{A}). В описанном устройстве микроскопа переключение между поляризациями $\pm 45^\circ$ осуществляется вручную путем вращения поляризатора и анализатора. Это позволяет визуализировать неподвижный объект при двух ортогональных поляризациях ТГц пучка (без каких-либо его смещений или поворотов), что крайне важно при визуализации мягких биологических тканей. Действительно, это устраняет любой возможный сдвиг или замытие тканей и, следовательно, связанные с ними искажения ТГц изображения.

Несмотря на то, что описанный ТГц микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии работает на заданной частоте ЛОВ 0.6 THz, оптическая система на основе эффекта твердотельной иммерсии и поляризатор/анализатор способны работать на других ТГц частотах или даже в широкополосном режиме. Таким образом, разработанный микроскоп можно комбинировать с другими монохроматическими или широкополосными источниками ТГц излучения в зависимости от решаемой задачи.

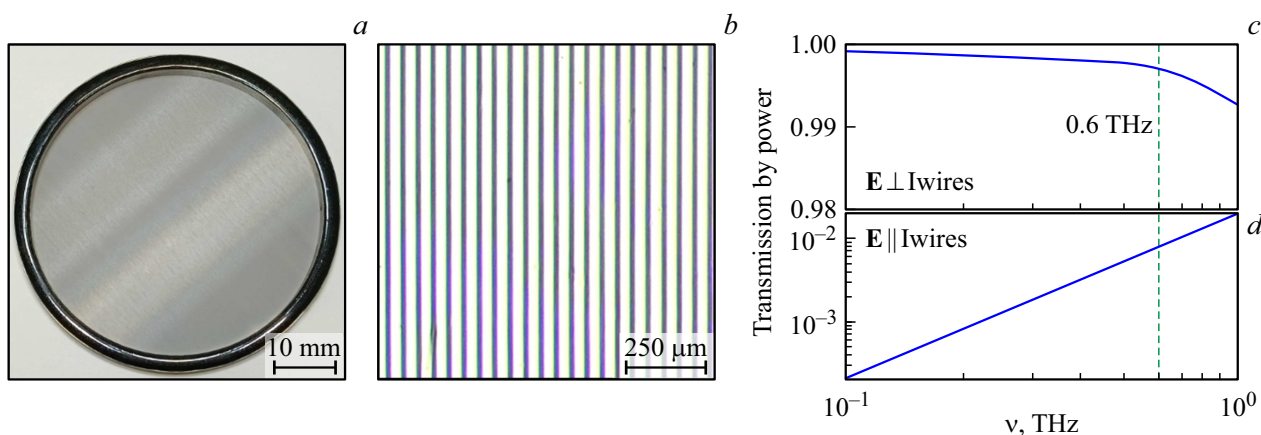


Рис. 2. Проволоочный ТГц поляризатор: (a) фотография, (b) микроскопия в видимом свете, (c, d) аналитически рассчитанные спектры пропускания для линейно-поляризованного излучения с ортогональной и коллинеарной проволокам поляризацией соответственно.

Поляризационно-чувствительная ТГц визуализация различных тестовых объектов

Для апробации разработанного ТГц поляризационно-чувствительного микроскопа на основе эффекта твердотельной иммерсии исследованы тестовые среды, в которых может наблюдаться анизотропия ТГц оптических свойств. В качестве таких сред использовались образцы биоморфной карбидокремниевой керамики [48,49]. Основной биоморфной карбидокремниевой керамики служит древесина, которая подвергается термической обработке в инертной среде до температуры 900–1000°C, при этом в результате пиролиза формируется пористая углеродная матрица, полностью воспроизводящая исходную кремния образуется керамический материал, основными фазами которого являются карбид кремния, образующий связанную микроканальную матрицу, и остаточный кремний, заполняющий микроканалы. При удалении кремния либо термическим, либо химическим путем получается пористая биоморфная керамика, которая состоит из различных поли типов β -SiC.

На рис. 3, a показан поперечный разрез пористого биоморфного карбида кремния, полученного на основе древесины дуба. Образец располагался на предметном окне таким образом, что направление его микроканалов было коллинеарно и ортогонально плоскости поляризации ТГц излучения. Результаты визуализации области сканирования $4 \times 4 \text{ mm}^2$ представлены на рис. 3, b, c. Аналогичные измерения проведены для пористого биоморфного карбида кремния на основе древесины березы. Его структура существенно отличается от образца на основе дуба за счет меньшего поперечного размера каналов, однако при этом явление двулучепреломления также наблюдается. На рис. 3, d показана фотография образца, а на панелях (e) и (f) показаны результаты микроскопии участка $4 \times 4 \text{ mm}^2$. Для обоих образцов в

случае, когда плоскость поляризации падающей ТГц волны ортогональна направлению волокон древесины, интенсивность обратного рассеянного излучения выше, чем когда плоскость поляризации коллинеарна направлению волокон. Это явление может объясняться различными полными сечениями рассеяния σ_{\parallel} и σ_{\perp} плоской волны на тонком цилиндрическом объекте в приближении Рэлея, когда падающая волна E_{INC} коллинеарна и ортогональна цилиндру.

В качестве другого объекта использован одноразовый полимерный столовый прибор из полистирола. Такие приборы, как правило, изготавливают методом горячего выдавливания из полимерной заготовки. Данный метод изготовления приводит к остаточным напряжениям в материале после остывания заготовки, и направленная структура молекул полимера приводит к оптической анизотропии материала. На рис. 3, g–i показаны фотография и два ко-поляризованных ТГц изображения участка столового прибора для случаев, когда направление поляризации падающей волны E_{INC} коллинеарно и ортогонально предполагаемому направлению вытягивания заготовки. Можно видеть, что для случая, когда E_{INC} ортогонально направлению вытягивания, интенсивность обратного рассеянного излучения ниже, чем в случае, когда E_{INC} коллинеарно направлению вытягивания.

Таким образом показана возможность применения разработанной системы ТГц микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии для поляризационно-чувствительных измерений различных типов объектов.

ТГц микроскопия мозга крысы

В работе [47] с помощью поляризационно-чувствительной ТГц микроскопии впервые наблюдалась структурная анизотропия (двулучепреломление) тканей свежесеченного мозга крысы *ex vivo*. Это распространенное явление ранее не раз наблюдалось в види-

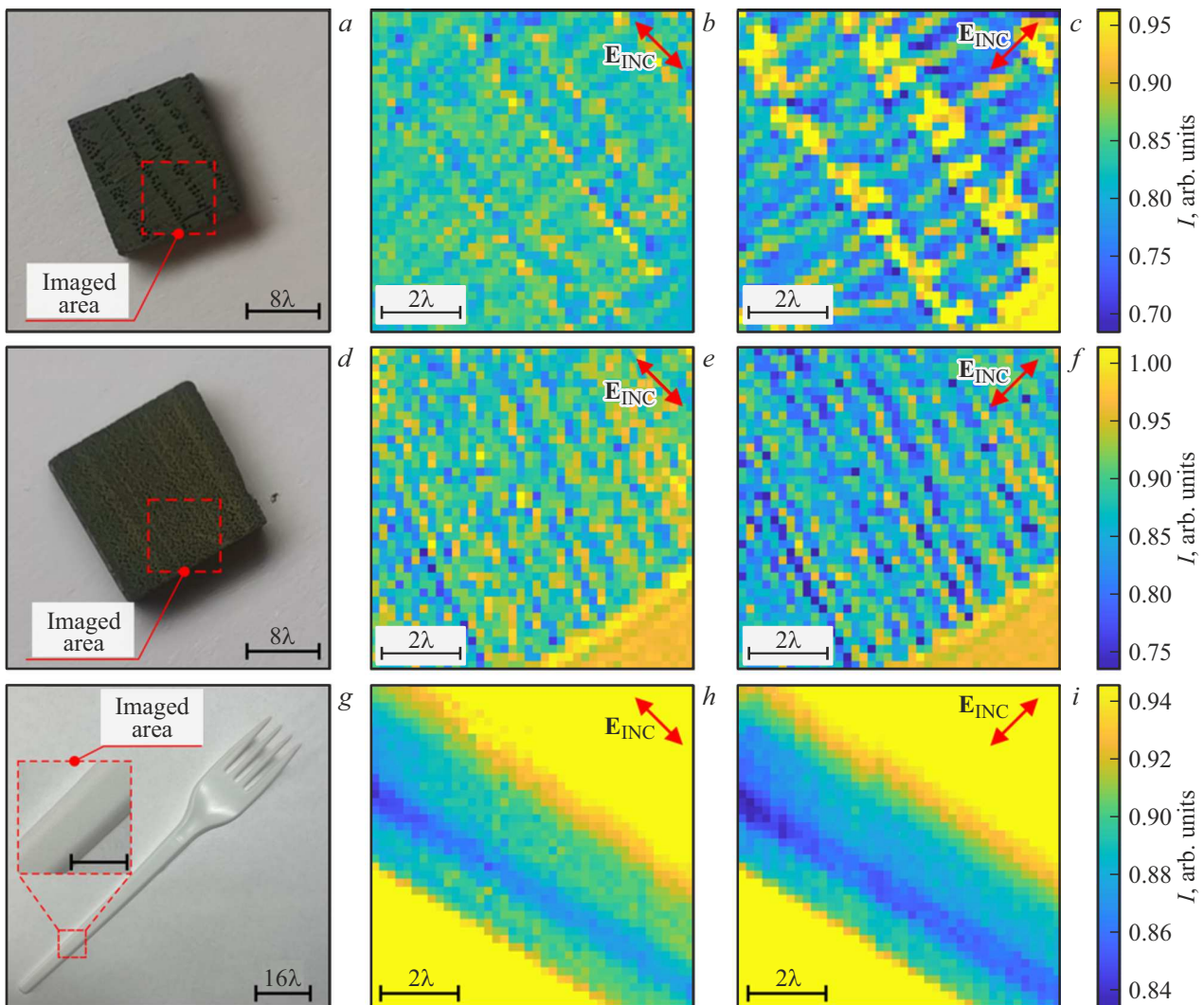


Рис. 3. ТГц поляризационно-чувствительная микроскопия на основе эффекта твердотельной иммерсии на частоте 0.6 THz ($\lambda = 500 \mu\text{m}$) тестовых объектов. (a–c) Фотография пористой биоморфной SiC керамики на основе древесины дуба, а также ТГц ко-поляризованные изображения для случаев, когда E_{INC} коллинеарна и ортогональна направлению волокон и каналов древесины. (d–f) и (g–i) Аналогичные наборы данных для пористой биоморфной SiC керамики на основе древесины березы и полимерного столового прибора. Красным квадратом обозначена область визуализации $4 \times 4 \text{mm}^2$.

мом и инфракрасном диапазоне для различных волокнистых тканей, образованных плотно упакованными и ориентированными цилиндрическими/эллиптическими рассеивателями [50]. Например, в инфракрасном диапазоне данный эффект обнаружен в мозолистом теле головного мозга (Corpus callosum), образованном пучками аксонов, соединяющими полушария мозга [51]. Однако в ТГц диапазоне этот эффект малоизучен и наблюдался только для рогового слоя кожи с помощью ТГц эллипсометрии [52]. Чтобы продемонстрировать двулучепреломление тканей в ТГц диапазоне с субволновым разрешением, разработанный ТГц микроскоп использован для исследования *ex vivo* свежесеченного интактного мозга крысы и, в частности, мозолистого тела.

Свежесеченный фронтальный срез мозга был помещен поверх HRFZ-Si окна микроскопа (рис. 1, a) таким образом, чтобы сторона разреза прилегала к окну. Его обратная сторона покрывалась тонкой полиэтиленовой пленкой для предотвращения гидратации/дегидратации ткани и, следовательно, искажений ТГц отклика во время измерений. После проведения измерений образец ткани фиксировался (на 48 h) в 4% растворе параформальдегида и затем помещался в парафиновый блок. Проводилось окрашивание срезов тканей толщиной $5 \mu\text{m}$ гематоксилином и эозином (Hematoxylin and Eosin — H&E), а их гистологическое исследование позволило идентифицировать и маркировать структуры головного мозга. На рис. 4, a, b показаны фотография свежесеченного интактного мозга крысы и соответствующая ему гистология, окрашенная H&E.

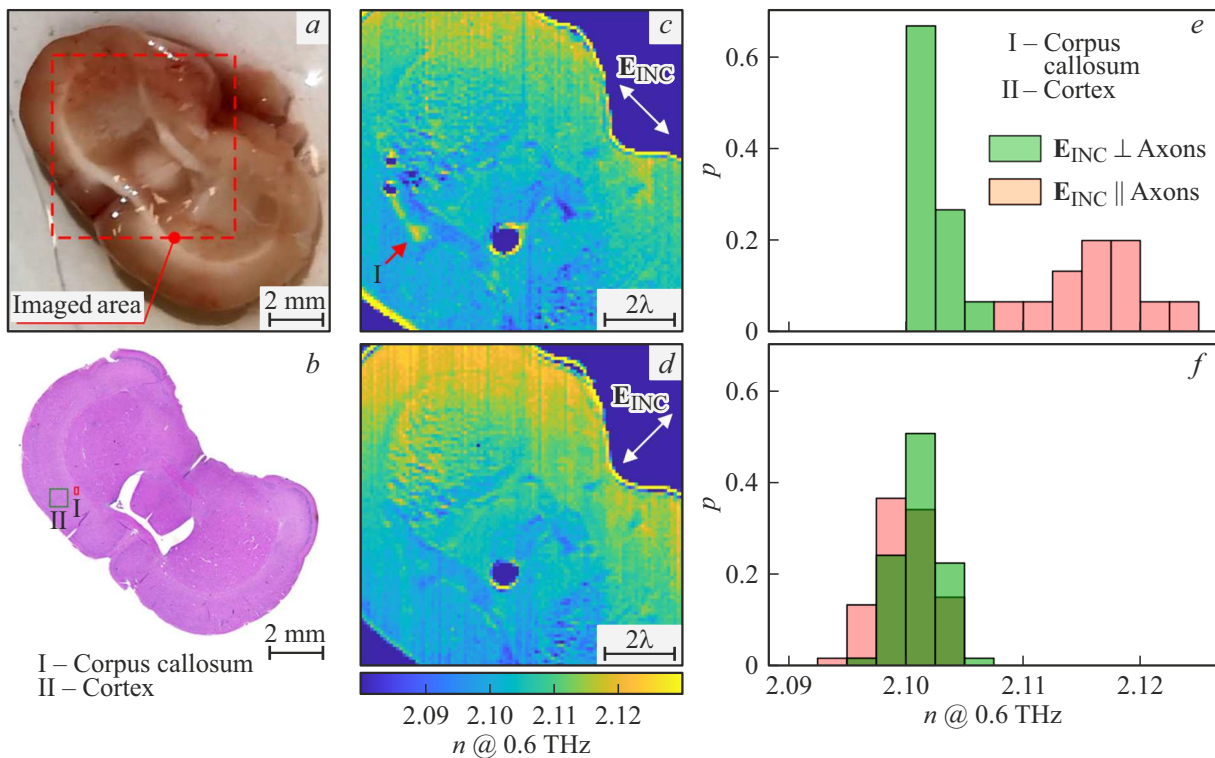


Рис. 4. Поляризационно-чувствительная микроскопия на основе эффекта твердотельной иммерсии мозга крысы *ex vivo* на частоте 0.6 THz ($\lambda = 500 \mu\text{m}$). (a, b) Фотография и гистологическое исследование мозга крысы с окрашиванием H&E, на которых отмечена область визуализации, а также две исследуемые области: Corpus callosum (I) и Cortex (II). (c, d) Пространственное распределение ТГц показателя преломления n для случаев, когда линейно поляризованное ТГц поле \mathbf{E}_{INC} в плоскости изображения ориентировано коллинеарно и ортогонально аксонам в мозолистом теле. (e, f) Гистограммы распределения ТГц показателей преломления в участках мозга I и II соответственно; на (e) показано значительное ТГц двулучепреломление Corpus callosum. Рисунок заимствован из работы [47], опубликованной в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY).

При регистрации ТГц изображений поляризация падающего ТГц пучка \mathbf{E}_{INC} сначала устанавливалась коллинеарно, а затем ортогонально пучку аксонов в мозолистом теле (они лежат в плоскости изображения). Регистрировались ТГц изображения участка мозга размером $10 \times 10 \text{ mm}^2$. Путем решения обратной задачи ТГц микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии, который подробно описан в работе [35], проведена количественная оценка пространственного распределения (по области изображения) показателя преломления ткани n на частоте 0.6 THz для двух ортогональных поляризаций (рис. 4, c, d). Разработанный ТГц микроскоп позволяет изучать отклик только поверхностных тканей, что обусловлено ограниченной глубиной резкости [34] и малой глубиной проникновения ТГц волн в ткани [19]; оба параметра составляют порядка $\approx 100 \mu\text{m}$. Наблюдаются существенные различия между ТГц изображениями и распределениями n для двух ортогональных поляризаций. На гистологическом срезе, окрашенном H&E (рис. 4, b), выделены две исследуемые области: (I) мозолистое тело (Corpus callosum) и (II) кора головного мозга (Cortex).

На рис. 4, e, f показаны нормированные статистические распределения показателя преломления ткани $p(n)$ для данных областей. Как ожидалось, на панели (e) наблюдается довольно высокое двулучепреломление для мозолистого тела (I), где n выше для \mathbf{E}_{INC} , поляризованного вдоль аксонов. В свою очередь на (f) кора головного мозга (II) практически не проявляет двулучепреломления из-за ее изотропной морфологии в масштабах ТГц длин волн. На рис. 4, c, d менее выраженная анизотропия наблюдается для других областей мозга, включая белое и серое вещество, однако детальный анализ их ТГц откликов является интересной темой будущей работы.

Обсуждение

Таким образом, продемонстрирована чувствительность ТГц поляризационно-чувствительной микроскопии к локальному упорядочению и ориентации структуры объекта. Однако для повышения чувствительности данного подхода необходимо зондирование объекта большим числом поляризаций при различной ориентации относительно объекта и углах падения. Кросс-

поляризованная составляющая рассеянного ТГц поля может стать источником дополнительной полезной информации [22] наряду с полученной ко-поляризованной. Данный подход может найти свое применение в изучении ТГц откликов биологических тканей, размеры структурных элементов которых в некоторых случаях сопоставимы с таковыми карбида кремния. ТГц двулучепреломление может наблюдаться в различных биологических тканях человека и животных (таких как фиброзные ткани мышц и сухожилий, капилляры и вены) [34,36] или даже растений (вены и капилляры) [34,53].

Поляризационно-чувствительная ТГц микроскопия на основе эффекта твердотельной иммерсии обладает потенциалом в различных областях медицинской визуализации, включая применение в офтальмологии (изучение патологий роговицы [54]), онкодиагностике (диагностика меланомы [55], базально-клеточной карциномы [56], рака легких [57], опухолей головного мозга [16] и т.д.), сердечно-сосудистых заболеваниях (изучение нарушений стенки мочевого пузыря [58], или диабетическая стопа [7]), нейронауки и другие.

Дополнительно повысить информативность данного метода можно, используя формализм матриц Мюллера [59,60], который использует матрицу 4×4 для описания преобразования поляризации электромагнитной волны при ее взаимодействии с рассеивающей средой. Разложение матрицы Мюллера позволяет оценить такие поляризационные параметры среды, как оптическое вращение и линейный фазовый сдвиг [61,62]. Предложены различные инструментальные реализации поляризационной микроскопии в видимом и инфракрасном диапазонах, включая классический подход (для оценки матрицы Мюллера 4×4 требуется 36 измерений с различными комбинациями поляризатора и анализатора) или подход с вращающимся замедлителем (он сокращает количество измерений до 24) [63]. Учитывая большое количество изображений, которые необходимо зарегистрировать для анализа матрицы Мюллера, следует необходимость повышения производительности системы микроскопии, скорости ее работы и чувствительности.

- Во-первых, необходимо оптимизировать время регистрации данных ТГц микроскопом на основе эффекта твердотельной иммерсии за счет использования более быстродействующего пироэлектрического детектора и системы растрового сканирования, использующей быстрые шаговые двигатели. Это может позволить сократить время одного сканирования до 2–3 min, что важно для поляриметрии Мюллера, требующей сбора десятков поляриметрических изображений.

- Во-вторых, оценка матрицы Мюллера требует не только линейной, но и эллиптической поляризации падающего ТГц пучка. Для реализации такого набора линейных и эллиптических поляризаций ТГц пучка можно либо использовать классические преобразователи поляризации, основанные на ТГц материалах с двулучепреломлением (кристаллический кварц, сапфир и т.д.),

либо прибегнуть к новым подходам, основанным на различных физических эффектах в графене [64], диоксиде ванадия [65], металлических проволочных решетках [66], многослойных метаматериалах [67], 3D-печатных проводящих полимерных структурах [68] и разделителях на основе параллельных пластин [69].

- В-третьих, в матричной поляриметрии Мюллера обычно рассматривается взаимодействие низкоапертурных пучков с образцом, тогда как в ТГц микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии используются широкоапертурные пучки с возбуждением эванесцентных волн на границе раздела кремниевой линзы и объекта. Чтобы объединить поляриметрию матриц Мюллера с ТГц микроскопией на основе эффекта твердотельной иммерсии, необходимо учитывать широкую апертуру пучка и, таким образом, модифицировать лежащие в основе физические модели.

Также стоит подчеркнуть преимущества реализации поляризационных измерений в ТГц диапазоне по сравнению с другими спектральными областями. Во-первых, изучаемые спектральные характеристики вещества (линии поглощения или полосы) различаются для различных спектральных диапазонов из-за различной энергии кванта излучения и, следовательно, различных механизмов взаимодействия электромагнитных волн с веществом. Во-вторых, изучаемые поляризационные эффекты связаны с рассеянием электромагнитных волн и, таким образом, определяются соотношением между длиной волны и размерами/формами структурных элементов объекта. Поэтому поляризационные измерения в различных спектральных диапазонах (включая ТГц) оценивают влияние неоднородностей объекта различных масштабов. Таким образом, ТГц спектроскопия и микроскопия оценивают уникальную информацию об исследуемом объекте, которая в некоторой степени дополняет данные спектроскопии и визуализации из других диапазонов. Как правило, чтобы лучше понять механизмы взаимодействия электромагнитного излучения с объектом и выбрать оптимальный спектральный диапазон для решения какой-либо конкретной прикладной задачи (например, неразрушающего контроля качества или медицинской диагностики), лучше сначала выполнить широкополосные измерения, а затем выбрать некоторые конкретные оптимальные спектральные диапазоны и длины волн.

В видимом и инфракрасном диапазонах широко применяются поляризационная микроскопия в режиме отражения или пропускания, а также эндоскопия с использованием оптических волокон [45]. Данные подходы могут быть реализованы в ТГц диапазоне, чтобы продемонстрировать поляризационные эффекты взаимодействия ТГц волн с объектом. Расширение информативности поляризационно-чувствительной ТГц микроскопии на основе эффекта твердотельной иммерсии, разработка новых методик сбора и анализа данных, а также изучение их приложений в биомедицине формируют многообещающее направление для дальнейших исследований.

Заключение

Разработан поляризационно-чувствительный ТГц микроскоп на основе эффекта твердотельной иммерсии с разрешением до 0.15λ , который работает на частоте 0.6 THz и позволяет изучать пространственное распределение анизотропных ТГц оптических свойств объекта. Показана возможность изучения с субволновым разрешением анизотропного ТГц отклика различных объектов с помощью нового метода. Продемонстрировано ТГц двулучепреломление свежееисеченного интактного мозга крысы *ex vivo* с наиболее выраженной анизотропией в мозолистом теле (*Corpus callosum*) — пучке плотно упакованных и ориентированных аксонов, соединяющих полушария головного мозга. Полученные результаты подчеркивают перспективы применения поляризационно-чувствительной ТГц микроскопии в оптике и биофотонике.

Соблюдение этических стандартов

Работа с лабораторными животными проводилась на экспериментальной базе Научно-исследовательского института Морфологии человека (Москва, Россия). Животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с „Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)“ СП N 1045-73, утвержденными МЗ СССР от 06.07.1973 года, а именно: крысы содержались на подстиле в индивидуальных клетках R-1 размерами $460 \times 300 \times 160$ mm, со стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. Животные получали воду *ad libitum*, соответствующую ГОСТ 2874-82 „Вода питьевая“. Животные получали *ad libitum* полнорационный корм „ПК-120-1760“. В качестве подстилки использовали опилки с ежедневной сменой во время осмотра и массометрии. Животные находились в условиях естественного светового режима при температуре 19–21°C и относительной влажности воздуха 60–75%. Содержание и все манипуляции с животными, а также выведение из эксперимента проводились в соответствии с „Правилами лабораторной практики в Российской Федерации“, утвержденными МЗ РФ (Приказ № 267 от 19.06.2003), Правилами биоэтики, утвержденными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986).

Финансирование работы

Работа поддержана Российским научным фондом (РНФ), проект № 22-79-10099.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] H. Guerboukha, K. Nallappan, M. Skorobogatiy. *Adv. Opt. Photon.*, **10** (4), 843–938 (2018). DOI: 10.1364/AOP.10.000843
- [2] N.V. Chernomyrdin, M. Skorobogatiy, D.S. Ponomarev, V.V. Bukin, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Appl. Phys. Lett.*, **120** (11), 110501 (2022). DOI: 10.1063/5.0085906
- [3] O.A. Smolyanskaya, N.V. Chernomyrdin, A.A. Konovko, K.I. Zaytsev, I.A. Ozheredov, O.P. Cherkasova, M.M. Nazarov, J.-P. Guillet, S.A. Kozlov, Yu. I. Kistenev, J.-L. Coutaz, P. Mounaix, V.L. Vaks, J.-H. Son, H. Cheon, V.P. Wallace, Yu. Feldman, I. Popov, A.N. Yaroslavsky, A.P. Shkurinov, V.V. Tuchin. *Prog. Quantum. Electron.*, **62**, 1–77 (2018). DOI: 10.1016/j.pquantelec.2018.10.001
- [4] Z. Yan, L.-G. Zhu, K. Meng, W. Huang, Q. Shi. *Trends Biotechnol.*, **40** (7), 816–830 (2022). DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.12.002
- [5] K. Zaytsev, I. Dolganova, N. Chernomyrdin, G. Katyba, A. Gavdush, O. Cherkasova, G. Komandin, M. Shchedrina, A. Khodan, D. Ponomarev, I. Reshetov, V.E. Karasik, M. Skorobogatiy, V. Kurlov, V. Tuchin. *J. Opt.*, **22**, 13001 (2020). DOI: 10.1088/2040-8986/ab4dc3
- [6] H. Lindley-Hatcher, R.I. Stantchev, X. Chen, A.I. Hernandez-Serrano, J. Hardwicke, E. Pickwell-MacPherson. *Appl. Phys. Lett.*, **118** (23), 230501 (2021). DOI: 10.1063/5.0055259
- [7] G.G. Hernandez-Cardoso, L.F. Amador-Medina, G. Gutierrez-Torres, E.S. Reyes-Reyes, C.A.B. Martínez, C.C. Espinoza, J.A. Cruz, I. Salas-Gutierrez, B.O. Murillo-Ortiz, E. Castro-Camus. *Sci. Rep.*, **12**, 3110 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-06996-w
- [8] H. Zhao, Y. Wang, L. Chen, J. Shi, K. Ma, L. Tang, D. Xu, J. Yao, H. Feng, T. Chen. *J. Biomed. Opt.*, **23** (3), 36015 (2018). DOI: 10.1117/1.JBO.23.3.036015
- [9] N. Bajwa, S. Sung, D.B. Ennis, M.C. Fishbein, B.N. Nowroozi, D. Ruan, A. Maccabi, J. Alger, M.A. St. John, W.S. Grundfest, Z.D. Taylor. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **64** (11), 2682–2694 (2017). DOI: 10.1109/TBME.2017.2658439
- [10] N. Bajwa, J. Au, R. Jarrahy, S. Sung, M. Fishbein, D. Riopelle, D. Ennis, T. Aghaloo, M. John, W. Grundfest, Z. Taylor. *Biomed. Opt. Express*, **8**, 460 (2017). DOI: 10.1364/BOE.8.000460
- [11] O.A. Smolyanskaya, I.J. Schelkanova, M.S. Kulya, E.L. Odlyanitskiy, I.S. Goryachev, A.N. Tsympkin, Ya.V. Grachev, Ya.G. Toropova, V.V. Tuchin. *Biomed. Opt. Express*, **9** (3), 1198–1215 (2018). DOI: 10.1364/BOE.9.001198
- [12] X. Ding, G. Costa, A.I. Hernandez-Serrano, R.I. Stantchev, G. Nurumbetov, D.M. Haddleton, E. Pickwell-MacPherson. *Biomed. Opt. Express*, **14** (3), 1146–1158 (2023). DOI: 10.1364/BOE.473097
- [13] J. Wang, Q. Sun, R.I. Stantchev, T.-W. Chiu, A.T. Ahuja, E. Pickwell-MacPherson. *Biomed. Opt. Express*, **10** (7), 3584–3590 (2019). DOI: 10.1364/BOE.10.003584
- [14] O.P. Cherkasova, D.S. Serdyukov, E.F. Nemova, A.S. Ratushnyak, A.S. Kucheryavenko, I.N. Dolganova, G. Xu, M. Skorobogatiy, I.V. Reshetov, P.S. Timashev, I.E. Spektor, K.I. Zaytsev, V.V. Tuchin. *J. Biomed. Opt.*, **26** (9), 90902 (2021). DOI: 10.1117/1.JBO.26.9.090902
- [15] H. Cheon, J.K. Hur, W. Hwang, H.-J. Yang, J.-H. Son. *Sci. Rep.*, **13**, 4930 (2023). DOI: 10.1038/s41598-023-31828-w
- [16] 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. Electron. Adv.*, **6** (5), 220071 (2023). DOI: 10.29026/oea.2023.220071

- [17] E. Pickwell, B.E. Cole, A.J. Fitzgerald, V.P. Wallace, M. Pepper. *Appl. Phys. Lett.*, **84** (12), 2190–2192 (2004). DOI: 10.1063/1.1688448
- [18] S. Yamaguchi, Y. Fukushi, O. Kubota, T. Itsuji, T. Ouchi, S. Yamamoto. *Phys. Med. Biol.*, **61** (18), 6808 (2016). DOI: 10.1088/0031-9155/61/18/6808
- [19] A.A. Gvdush, N.V. Chernomyrdin, G.A. Komandin, I.N. Dolganova, P.V. Nikitin, G.R. Musina, G.M. Katyba, A.S. Kucheryavenko, I.V. Reshetov, A.A. Potapov, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Biomed. Opt. Express*, **12** (1), 69–83 (2021). DOI: 10.1364/BOE.411025
- [20] A.S. Kucheryavenko, I.N. Dolganova, A.A. Zhokhov, V.M. Masalov, G.R. Musina, V.V. Tuchin, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gvdush, D.R. Il'enkova, S.V. Garnov, K.I. Zaytsev. *Phys. Rev. Appl.*, **20** (5), 054050 (2023). DOI: 10.1103/PhysRevApplied.20.054050
- [21] P. Doradla, K. Alavi, C.S. Joseph, R.H. Giles. *J. Biomed. Opt.*, **18** (9), 90504 (2013). DOI: 10.1117/1.JBO.18.9.090504
- [22] C.S. Joseph, R. Patel, V.A. Neel, R.H. Giles, A.N. Yaroslavsky. *J. Biophotonics*, **7** (5), 295–303 (2014). DOI: 10.1002/jbio.201200111
- [23] B. Fan, V.A. Neel, A.N. Yaroslavsky. *Las. Surg. Med.*, **49** (5), 319–326 (2017). DOI: 10.1002/lsm.22552
- [24] A. Yaroslavsky, C. Joseph, R. Patel, A. Muzikansky, V. Neel, R. Giles. *J. Biomed. Photon. Eng.*, **3** (1), 3170 (2017). DOI: 10.18287/JBPE17.03.010301
- [25] X. Chen, Q. Sun, J. Wang, H. Lindley-Hatcher, E. Pickwell-MacPherson. *Adv. Photon. Res.*, **2** (1), 2000024 (2021). DOI: 10.1002/adpr.202000024
- [26] X. Chen, E. Pickwell-MacPherson. *APL Photon.*, **7** (7), 71101 (2022). DOI: 10.1063/5.0094056
- [27] R. D'Antuono, J.W. Bowen. *J. Microsc.*, **288** (3), 207–217 (2022). DOI: 10.1111/jmi.13132
- [28] U. Schade, K. Holldack, P. Kuske, G. Wustefeld, H.-W. Hubers. *Appl. Phys. Lett.*, **84** (8), 1422–1424 (2004). DOI: 10.1063/1.1650034
- [29] C.-M. Chiu, H.-W. Chen, Y.-R. Huang, Y.-J. Hwang, W.-J. Lee, H.-Y. Huang, C.-K. Sun. *Opt. Lett.*, **34** (7), 1084–1086 (2009). DOI: 10.1364/OL.34.001084
- [30] Z. Li, Z. Zang, J. Wang, X. Lu, Z. Yang, H. Wang, H.-L. Cui, S. Yan. *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.*, **12** (5), 457–463 (2022). DOI: 10.1109/THZ.2022.3170010
- [31] K. Okada, K. Serita, Q. Cassar, H. Murakami, G. MacGrogan, J.-P. Guillet, P. Mounaix, M. Tonouchi. *J. Phys. Photon.*, **2** (4), 44008 (2020). DOI: 10.1088/2515-7647/abcbda
- [32] Z. Li, S. Yan, Z. Zang, G. Geng, Z. Yang, J. Li, L. Wang, C. Yao, H.-L. Cui, C. Chang, H. Wang. *Cell Prolif.*, **53** (4), e12788 (2020). DOI: 10.1111/cpr.12788
- [33] K. Okada, Q. Cassar, H. Murakami, G. MacGrogan, J.-P. Guillet, P. Mounaix, M. Tonouchi, K. Serita. *Opt. Contin.*, **1** (3), 527–537 (2022). DOI: 10.1364/OPTCON.448444
- [34] N.V. Chernomyrdin, A.S. Kucheryavenko, G.S. Kolontaeva, G.M. Katyba, I.N. Dolganova, P.A. Karalkin, D.S. Ponomarev, V.N. Kurlov, I.V. Reshetov, M. Skorobogatiy, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Appl. Phys. Lett.*, **113** (11), 111102 (2018). DOI: 10.1063/1.5045480
- [35] N.V. Chernomyrdin, M. Skorobogatiy, A.A. Gvdush, G.R. Musina, G.M. Katyba, G.A. Komandin, A.M. Khorokhorov, I.E. Spektor, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Optica*, **8** (11), 1471–1480 (2021). DOI: 10.1364/OPTICA.439286
- [36] N.V. Chernomyrdin, A.S. Kucheryavenko, E.N. Rimskaya, I.N. Dolganova, V.A. Zhelnov, P.A. Karalkin, A.A. Gryadunova, I.V. Reshetov, D.V. Lavrukhin, D.S. Ponomarev, V.E. Karasik, K.I. Zaytsev. *Opt. Spectrosc.*, **126** (5), 560–567 (2019). DOI: 10.1134/S0030400X19050059
- [37] A.S. Kucheryavenko, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gvdush, A.I. Alekseeva, P.V. Nikitin, I.N. Dolganova, P.A. Karalkin, A.S. Khalansky, I.E. Spektor, M. Skorobogatiy, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Biomed. Opt. Express*, **12** (8), 5272–5289 (2021). DOI: 10.1364/BOE.432758
- [38] G.R. Musina, N.V. Chernomyrdin, E.R. Gafarova, A.A. Gvdush, A.J. Shpichka, G.A. Komandin, V.B. Anzin, E.A. Grebenik, M.V. Kravchik, E.V. Istranova, I.N. Dolganova, K.I. Zaytsev, P.S. Timashev. *Biomed. Opt. Express*, **12** (9), 5368 (2021). DOI: 10.1364/BOE.433216
- [39] V.V. Tuchin. *J. Biomed. Opt.*, **21** (7), 71114 (2016). DOI: 10.1117/1.JBO.21.7.071114
- [40] A.N. Bashkatov, K. V. Berezin, K.N. Dvoretzkiy, M.L. Chernavina, E.A. Genina, V.D. Genin, V.I. Kochubey, E.N. Lazareva, A.B. Pravdin, M.E. Shvachkina, P.A. Timoshina, D.K. Tuchina, D.D. Yakovlev, D.A. Yakovlev, I.Y. Yanina, O.S. Zhernovaya, V.V. Tuchin. *J. Biomed. Opt.*, **23** (9), 91416 (2018). DOI: 10.1117/1.JBO.23.9.091416
- [41] S.-Y. Lu, R.A. Chipman. *J. Opt. Soc. Am.*, **13** (5), 1106–1113 (1996). DOI: 10.1364/JOSAA.13.001106
- [42] R. Ossikovski. *J. Opt. Soc. Am.*, **25** (2), 473–482 (2008). DOI: 10.1364/JOSAA.25.000473
- [43] R. Ossikovski. *J. Opt. Soc. Am.*, **26** (5), 1109–1118 (2009). DOI: 10.1364/JOSAA.26.001109
- [44] O. Arteaga, A. Canillas. *J. Opt. Soc. Am.*, **26** (4), 783–793 (2009). DOI: 10.1364/JOSAA.26.000783
- [45] S. Manhas, J. Vizet, S. Deby, J.-C. Vanel, P. Boito, M. Verdier, A. De Martino, D. Pagnoux. *Opt. Express*, **23** (3), 3047 (2015). DOI: 10.1364/OE.23.003047
- [46] D. Vala, M. Micica, D. Cvejn, K. Postava. *RSC Adv.*, **13** (10), 6582–6592 (2023). DOI: 10.1039/D3RA00101F
- [47] N.V. Chernomyrdin, D.R. Il'enkova, V.A. Zhelnov, A.I. Alekseeva, A.A. Gvdush, G.R. Musina, P.V. Nikitin, A.S. Kucheryavenko, I.N. Dolganova, I.E. Spektor, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Sci. Rep.*, **13** (1), 16596 (2023). DOI: 10.1038/s41598-023-43857-6
- [48] P. Greil, T. Lifka, A. Kaindl. *J. Eur. Ceram. Soc.*, **18** (14), 1961–1973 (1998). DOI: 10.1016/S0955-2219(98)00156-3
- [49] A.E. Ershov, S.L. Shikunov, V.N. Kurlov. *Tech. Phys.*, **62** (6), 903–910 (2017). DOI: 10.1134/S1063784217060093
- [50] C.R. Simovski, P.A. Belov, A.V. Atrashchenko, Y.S. Kivshar. *Adv. Mater.*, **24** (13), 4229–4248 (2012). DOI: 10.1002/adma.201200931
- [51] H. van de Hulst. *Wiley. Light Scattering by Small Particles* (John Wiley and Sons, New York, 1957). DOI: 10.1063/1.3060205
- [52] X. Chen, Q. Sun, J. Wang, H. Lindley-Hatcher, E. Pickwell-MacPherson. *Adv. Photon. Res.*, **2** (1), 2000024 (2021). DOI: 10.1002/adpr.202000024
- [53] A.V. Shchepetilnikov, A.M. Zarezin, V.M. Muravev, P.A. Gusikhin, I.V. Kukushkin. *Opt. Eng.*, **59** (6), 61617 (2020). DOI: 10.1117/1.OE.59.6.061617
- [54] E. Fariza, T. O'Day, A.E. Jalkh, A. Medina. *Arch. Ophthalmol.*, **107** (4), 608–610 (1989). DOI: 10.1001/archophth.1989.01070010622044
- [55] Z. Tannous, M. Al-Arashi, S. Shah, A.N. Yaroslavsky. *Las. Surg. Med.*, **41** (1), 10–16 (2009). DOI: 10.1002/lsm.20736
- [56] I. Ahmad, M. Ahmad, K. Khan, M. Ikram. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **14**, 134–141 (2016). DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.04.004
- [57] S. Shrestha, A. Deshpande, T. Farrahi, T. Cambria, T. Quang, J. Majeski, Y. Na, M. Zervakis, G. Livanos, G.C. Giakos.

- Biomed. Signal. Process. Control, **40**, 505–518 (2018).
DOI: 10.1016/j.bspc.2017.05.009
- [58] S. Alali, K.J. Aitken, A. Schröder, A. Gribble, D.J. Bagli, I.A. Vitkin. Biomed. Opt. Express, **5** (2), 621–629 (2014).
DOI: 10.1364/BOE.5.000621
- [59] H. Mueller, F. Melsheimer. Zeitschrift Für Technische Physik, **22**, 53–63 (1941).
- [60] J.L. Pezzaniti, R.A. Chipman. Opt. Eng., **34** (6), 1558–1568 (1995). DOI: 10.1117/12.206161
- [61] N. Ghosh, M.F.G. Wood, I.A. Vitkin. J. Biomed. Opt., **13** (4), 44036 (2008). DOI: 10.1117/1.2960934
- [62] J. Song, N. Zeng, H. Ma, V.V. Tuchin. IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., **29** (4), 1–9 (2023).
DOI: 10.1109/JSTQE.2022.3197599
- [63] D.H. Goldstein. Appl. Opt., **31** (31), 6676–6683 (1992).
DOI: 10.1364/AO.31.006676
- [64] Z. Chen, X. Chen, L. Tao, K. Chen, R. Zhang, M. Long, E. Pickwell-MacPherson, J. Xu. ACS Photon., **9** (11), 3633–3641 (2022). DOI: 10.1021/acsp Photonics.2c01128
- [65] X. Liu, X. Chen, E.P.J. Parrott, C. Han, G. Humbert, A. Crunteanu, E. Pickwell-MacPherson. APL Photon., **3** (5), 51604 (2018). DOI: 10.1063/1.5010940
- [66] X. Liu, X. Chen, E.P.J. Parrott, E. Pickwell-MacPherson. Photon. Res., **5** (4), 299 (2017).
DOI: 10.1364/PRJ.5.000299
- [67] C. Han, E.P.J. Parrott, E. Pickwell-MacPherson. IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., **23** (4), 1–6 (2017).
DOI: 10.1109/JSTQE.2016.2641581
- [68] A.I. Hernandez-Serrano, Q. Sun, E.G. Bishop, E.R. Griffiths, C.P. Purssell, S.J. Leigh, J. Lloyd-Hughes, E. Pickwell-MacPherson. Opt. Express, **27** (8), 11635 (2019).
DOI: 10.1364/OE.27.011635
- [69] A.I. Hernandez-Serrano, D.M. Mittleman, E. Pickwell-MacPherson. Opt. Lett., **45** (5), 1208 (2020).
DOI: 10.1364/OL.45.001208