

Фантом мягких тканей человека для терагерцовой визуализации и спектроскопии

© А.С. Кучерявенко¹, И.Н. Долганова¹, Н.В. Черномырдин², А.А. Гавдуш², Д.Р. Ильенкова², Д.Д. Рыбников², В.М. Масалов¹, В.В. Тучин^{3,4,5}, К.И. Зайцев²

¹ Институт физики твердого тела им. Ю.А. Осипьяна Российской академии наук, 142432 Черноголовка, Россия

² Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

³ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012 Саратов, Россия

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050 Томск, Россия

⁵ Институт проблем точной механики и управления Российской академии наук, ФИЦ „Саратовский научный центр Российской академии наук“, 410028 Саратов, Россия

e-mail: ans.kucher@mail.ru

Поступила в редакцию 01.02.2024 г.

В окончательной редакции 20.02.2024 г.

Принята к публикации 05.03.2024 г.

За последние десятилетия терагерцовое (ТГц) излучение нашло множество биомедицинских приложений, таких как безмаркерная диагностика злокачественных новообразований, мониторинг заживления ран, исследование патологий мозга, мониторинг жизнеспособности трансплантата и др. В большинстве этих приложений предполагается, что мягкие ткани оптически однородны в ТГц диапазоне длин волн, а маркером патологического процесса выступают различия в значениях комплексной диэлектрической проницаемости, полученной в рамках формализма теории эффективной среды. Между тем недавние достижения в области ТГц визуализации с субволновым пространственным разрешением позволили обнаружить пространственные неоднородности распределения комплексной диэлектрической проницаемости с размерами, сравнимыми с длиной волны ТГц диапазона в нервной, фиброзной, мышечной и других видах тканей. Наличие подобных контрастирующих включений может приводить к эффектам рассеяния ТГц волн на их границах. Это ставит задачу изучения явлений поглощения и рассеяния ТГц волн в мягких тканях. Для ее решения необходимо использование фантома с заранее известными параметрами. На данный момент для ТГц диапазона фантомы с рассеивающими свойствами отсутствуют. В интересах поставленной задачи в настоящей работе был предложен фантом, имитирующий ткань, который имеет форму желатиновой пластинки и представляет собой высокопоглощающую гидратную матрицу, в которую внедрены микросферы диоксида кремния (SiO_2) с более низким показателем преломления и коэффициентом поглощения, а также субволновыми или мезомасштабными диаметрами. ТГц изображения данного фантома схожи с изображениями ряда мягких тканей, что позволяет применять его в исследованиях новых методов ТГц визуализации и спектроскопии.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, фантом биологических тканей, терагерцовая визуализация, субволновое пространственное разрешение, дифракционный предел Аббе, эффект твердотельной иммерсии.

DOI: 10.61011/OS.2024.03.58152.40-24

Введение

В настоящее время терагерцовые (ТГц) технологии находят все больше применений [1,2], в том числе в различных отраслях биофотоники и медицины [3–5]. Особый интерес представляют возможности ТГц излучения проводить безмаркерную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований [6], осуществлять неинвазивный мониторинг уровня глюкозы в крови [7] и количественную оценку синдрома диабетической стопы [8], устанавливать степень и площадь травматических повреждений [9] и ожоговых ран [10], проводить мониторинг жизнеспособности трансплантата [11], заживления

рубцов [12] и трансдермальной доставки препаратов [13], исследовать степень гидратации роговицы и склеры в офтальмологии [14,15] а также патологии головного мозга в нейродиагностике и нейрохирургии [16]. Помимо этого показана возможность нетеплового воздействия на ткани интенсивных ТГц импульсов, что может быть использовано в терапии [17].

Большинство вышеупомянутых применений основывается на предположении, что ткани оптически изотропны и однородны в ТГц диапазоне [6,17]. ТГц отклик мягких тканей обычно описывается с помощью различных релаксационных моделей комплексной диэлектрической проницаемости в рамках формализма теории

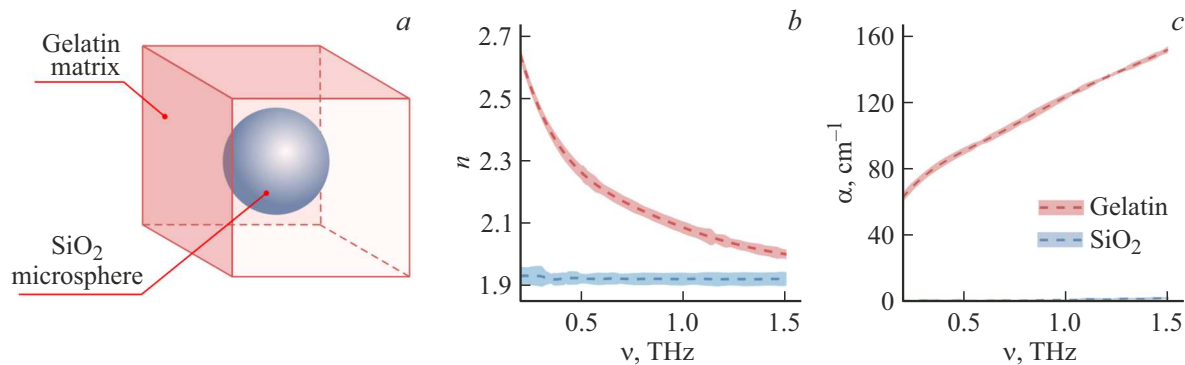


Рис. 1. (а) Схема строения фантома, (б) ТГц показатель преломления и (с) коэффициент поглощения (по амплитуде) для чистого желатина и аморфного SiO₂, полученные методом ТГц импульсной спектроскопии (из [47,48]).

эффективной среды (ТЭС) [18]. Энергия водородных связей, лежащих в основе всех биологических систем, сравнима с энергией ТГц кванта. Поэтому вода в тканях является доминирующим фактором для описания ТГц отклика мягких тканей из-за значительного поглощения излучения водой и высокого содержания воды в таких тканях [19]. Аналогично воде и водным растворам ТГц комплексная диэлектрическая проницаемость биологических тканей обычно описывается суперпозицией двух или более релаксационно подобных членов с разными временами релаксации [20]. Среди них наиболее широко применяется модель Дебая [21], тогда как модели Коула-Коула [22,23], Коула-Дэвидсона [24], Гавриляка-Негами [25] или передемпфированный осциллятор Лоренца [26] применяются редко.

ТЭС с использованием линейного спектрального разложения [27], модели Бруггемана [28] или других подходов дает надежные оценки содержания и состояния воды в тканях на основе ТГц диэлектрических спектров, что позволяет использовать свободные и связанные молекулы воды в роли основного эндогенного маркера, чувствительного к различным жизненно важным процессам, происходящим в живых тканях и клетках [18]. Это обуславливает возможность применения ТГц спектроскопии и визуализации для медицинской диагностики.

Изучение распространения ТГц волн в тканях, разработка теоретических моделей и апробация новых инструментальных подходов с использованием биологических тканей человека или модельных животных представляется сложной задачей из-за нескольких факторов. Поскольку контрасты между здоровыми и патологическими тканями в ТГц спектрах и изображениях обусловлены преимущественно разным содержанием воды в тканях, исследования тканей должны проводиться сразу после иссечения или в кратчайшие сроки, чтобы свести к минимуму обезвоживание, вызванное взаимодействием ткани с окружающей средой, а также дегенеративные изменения из-за прекращения кровотока. Помимо этого, при работе с тканями обычно приходится иметь дело с высокой изменчивостью диэлектрической проницаемо-

сти среды, а также размеров, формы и диэлектрической проницаемости тканевых включений, которые могут выступать в качестве рассеивателей. Эти параметры могут варьировать в зависимости от организма человека или животного или даже в пределах отдельного образца. Между тем комплексное исследование распространения ТГц волн в тканях должно включать очень большое количество образцов с хорошо известными заранее свойствами, которые остаются неизменными в течение эксперимента и могут воспроизводиться от одного эксперимента к другому.

Для решения данных проблем в биофотонике как в ТГц, так и в других спектральных диапазонах [18] достаточно распространено применение фантомов, т.е. искусственно созданных объектов, которые позволяют имитировать свойства тканей человеческого тела. Так, для моделирования слоистой структуры кожи, микроциркуляторного русла или для исследования частотно-зависимых интерференционных эффектов в ТГц импульсной визуализации был предложен гелеобразователь TX151 [29], в качестве моделей ткани молочной железы было предложено использовать двухкомпонентные (состоящие из эмульсий воды и липидов или воды и желатина) или трехкомпонентные (состоящие в основном из масла, желатина и воды) фантомы [30]. В качестве фантомов роговицы изучались контактные линзы [31]. В последнее время для ТГц диапазона также были разработаны различные фантомы на основе водных растворов, суспензий и смесей сильно субволновых частиц или порошков с размером частиц $\ll 0.1\lambda$, гидрогелей и других веществ [18,29,30,32–36]. Все вышеупомянутые фантомы однородны в ТГц диапазоне длин волн и предназначены для верификации методов исследования на основе ТЭС (анализ состава пробы, содержания и состояния тканевой воды и т.д.), но не могут быть применены в случае моделирования оптически неоднородных в ТГц диапазоне сред.

При этом все больше исследовательских работ обнаруживают неоднородности тканей (человека, животных и даже растений), размеры которых сравнимы с длинами

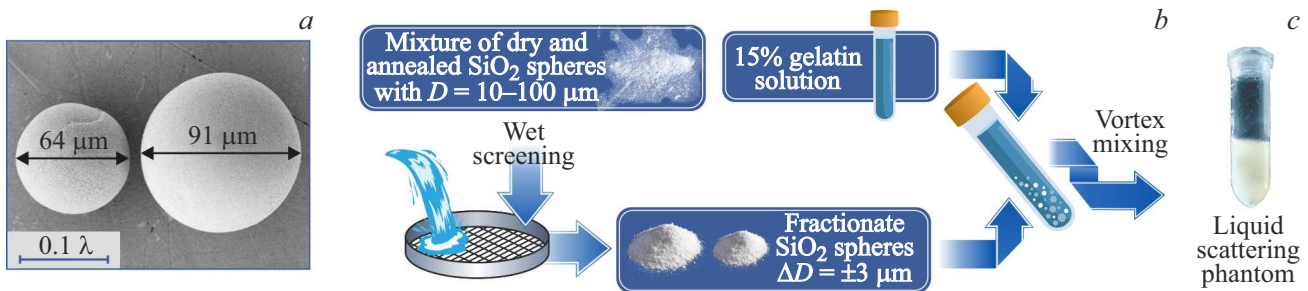


Рис. 2. (а) Сканирующая электронная микроскопия микросфер SiO_2 диаметром $d = 63$ и $93 \mu\text{m}$ соответственно, $\lambda = 500 \mu\text{m}$. (б) Схема изготовления рассеивающего фантома на основе пластинки желатина и микросфер SiO_2 . (в) Фотография жидкого фантома с объемной долей микросфер $f_v = 0.058$.

волн ТГц диапазона ($\sim \lambda$). Например, в [37–39] различные методы высокоразрешающей ТГц микроскопии применялись для визуализации субволновых ($< \lambda$) или мезомасштабных ($\sim \lambda$) структурных элементов в тканях, вплоть до отдельной клетки. Неоднородности различных тканей молочной железы, языка, перикарда и головного мозга (человека или модельных животных) [40–42] были обнаружены при помощи оригинального твердотельного иммерсионного (solid immersion — SI) микроскопа с разрешением 0.15λ . Данный микроскоп также применялся для количественной оценки распределения ТГц оптических свойств и содержания воды в поверхностных слоях тканей. В [39] для анализа гетерогенности неокрашенной комедо-протоковой карциномы была использована сканирующая точечная ТГц микроскопия. Число наблюдаемых субволновых и мезомасштабных неоднородностей тканей с появлением инновационных методов ТГц визуализации ежегодно увеличивается [43–45], однако исследования механизма рассеяния ТГц волн на наблюдаемых неоднородностях и его влияния на изображения и спектральные характеристики образцов находятся на начальной стадии и требуют разработки дополнительных методов и экспериментальных техник.

Учитывая все эти вопросы, было предложено разработать и изготовить фантом, имитирующий мягкие ткани. Он должен показывать воспроизводимый отклик на ТГц частотах и легко изготавливаться даже в большом количестве. Моделирование поглощения и рассеяния ТГц излучения в нем достигается благодаря включению частиц, диаметр и объемная доля которых является переменным параметром. Фантом имеет форму желатиновой пластинки — гидратированной коллагеновой матрицы (матричной среды) с высоким поглощением в ТГц диапазоне, в которую внедрены микросферы SiO_2 , играющие роль субволновых и мезомасштабных рассеивателей с гораздо меньшими по сравнению с матричной средой показателем преломления и коэффициентом ослабления. Максимальный исследуемый диаметр близок к глубине проникновения ТГц волн в мягкие ткани и дифракционному пределу разрешения ТГц оптики. Данный фантом исследовался методами оптической микроскопии и ТГц SI-микроскопии высокого разрешения. Оптическая мик-

роскопия показала однородность распределения микросфер по объему, незначительное количество пузырьков воздуха в суспензии и позволила убедиться в соответствии фантома теоретической модели. SI-микроскопия показала, что фантом имеет гетерогенный характер, при этом изменение характера визуализируемых неоднородностей зависит от объемной доли и диаметра включений, что позволяет считать данный фантом подходящим для имитации ряда тканей в ТГц диапазоне.

Разработка и изготовление фантома мягких тканей

В качестве моделируемого типа мягких тканей была выбрана соединительная ткань с одиночными включениями клеток жировой ткани, как наиболее простая в плане имитации и последующего теоретического анализа. ТГц спектры жировой и соединительной ткани [46] позволяют считать жировую ткань непоглощающей по сравнению с соединительной. Модель в таком случае будет иметь вид сферического одиночного непоглощающего рассеивателя диаметром $10\text{--}100 \mu\text{m}$ (что соответствует примерным размерам зрелой клетки жировой ткани), окруженного поглощающим матриксом, который в свою очередь является однородным для ТГц диапазона и схож по своим ТГц диэлектрическим свойствам с соединительной тканью.

Для изготовления данного фантома в качестве сферических рассеивателей были выбраны микросферы из диоксида кремния SiO_2 , ТГц оптические свойства которого представлены на рис. 1. Их изготовление проходило в три этапа. Первый этап заключался в синтезировании коллоидных наночастиц SiO_2 диаметром $\simeq 280 \text{nm}$ многостадийным методом [49], сочетающим два известных последовательных метода гидролиза тетраэтоксисилана: гетерогенный гидролиз в присутствии L-аргинина в качестве катализатора [50] и традиционный подход Штобера [51], при этом отклонение диаметра наночастиц SiO_2 составило менее 3%. Затем из концентрированной суспензии наночастиц SiO_2 методом распылительной сушки были сформированы микросферы SiO_2 в ви-

де опалоподобных агрегатных структур наночастиц с плотностью $\approx 1.2 \text{ g/cm}^3$ [52] и разбросом диаметров 10–110 μm . В качестве заключительного этапа выступил отжиг микросфер при температуре $\approx 1050^\circ\text{C}$ в течение 24 h для удаления остаточной воды и органических компонентов, а также повышения их прочности и плотности. Таким образом, в результате коллапса нанопор внутри наночастиц SiO_2 и исчезновения пор между ними плотность микросфер увеличилась до $\rho_{\text{SiO}_2} \approx 2.0 \text{ g/cm}^3$ [53], а их диаметр несколько уменьшился. При этом наночастицы все еще могут обладать остаточной внутренней пористостью в несколько процентов, включая некоторые закрытые поры, но их малое количество позволяет исключить влияние остаточной пористости на ТГц отклик микросфер из дальнейших рассуждений. Полученные микросферы SiO_2 диаметром $d = 63 \pm 3$ и $93 \pm 3 \mu\text{m}$ показаны на рис. 2, а.

В качестве фиброзного поглощающего матрикса для изготовления фантома был выбран 15% (по массе) водный раствор желатина, ТГц оптические свойства которого также представлены на рис. 1. Коэффициент поглощения матрикса в несколько раз превышает значение коэффициента поглощения сферических рассеивателей, что соответствует условиям модели, но незначительно превышает коэффициент поглощения соединительной ткани [46].

Схема изготовления фантома представлена на рис. 2, b. Сначала микросферы подвергают мокрому рассеиванию через набор сит с разными диаметрами отверстий. Затем микросферы, разделенные на фракции с отклонением диаметра внутри фракции $\pm 3 \mu\text{m}$, добавляют в 15% водный раствор желатина, предварительно нагретый до температуры 35–40°C. При смешивании используется соотношение массы микрочастиц и массы получаемой суспензии f_m , связанное с объемной долей f_v микросфер по формуле (1)

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

где $\rho_{\text{SiO}_2} \approx 2.0 \text{ g/cm}^3$ и $\rho_{\text{gelatin}} \approx 1.1 \text{ g/cm}^3$ — плотности микросфер SiO_2 и чистого желатина. Суспензию изолируют от воздуха, подвергают вихревому перемешиванию, не допуская вспенивания, а затем охлаждают. При охлаждении вязкость раствора желатина увеличивается, что препятствует быстрому оседанию микросфер. До застывания желатина суспензию переносят на предварительно охлажденное предметное окно ТГц-SI-микроскопа (рис. 3) с помощью пипетки, где суспензия быстро затвердевает и образует фантом. Объемная доля f_v микросфер в таком фантоме может достигать значений порядка 25%. Получение более высоких значений объемной доли микросфер в фантоме также возможно, но требует дополнительного контроля температуры и вязкости суспензии.

Гомогенное распределение микрочастиц по объему фантома дополнительно проверяется с помощью опти-

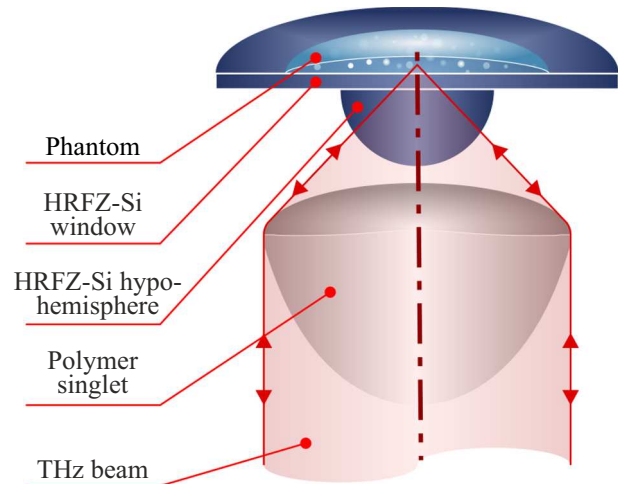


Рис. 3. Схема SI-линзы из HRFZ-Si с режимом отражения в микроскопе с разрешением 0.15λ и частотой 0.6 ТГц, сверху которого помещен фантом.

ческой микроскопии, результаты которой представлены на рис. 4, a, c, e, g. Полученный фантом имитирует мягкие ткани, образованные высокопоглощающей средой с включенными сферическими рассеивателями с гораздо более низким показателем преломления и потерями в ТГц диапазоне, прост в изготовлении и демонстрирует хорошую воспроизводимость свойств, таких как однородность по диаметру и типу рассеивателей, а также равномерности их распределения по объему среды.

Исследование рассеивающих фантомов методом ТГц SI-микроскопии

Для исследования распределения микросфер внутри фантома и сопоставления ТГц изображений фантома с наблюдаемыми в изображении неоднородностями свежесеченных тканей применяется оригинальный SI-микроскоп в режиме отражения с разрешением 0.15λ , конструкция и принципы работы которого подробно описаны в работах [28,40,54–56]. В качестве источника непрерывного излучения на частоте 0.6 THz (или длине волны $\lambda = 500 \mu\text{m}$) используется лампа обратной волны [57], в качестве приемника — ячейка Голея (оптоакустический приемник) [58].

На рис. 3 представлена схема основного элемента микроскопа — SI-линзы, которая состоит из трех ключевых элементов:

- широкоапертурной асферической линзы, выполненной из полиэтилена высокой плотности (high-density polyethylene — HDPE); собственное разрешение данной линзы составляет 0.55λ [59];
- гипополусферы, изготовленной из высокоомного кремния (high-resistivity float-zone silicon — HRFZ-Si) и расположенной перед фокальной плоскостью таким образом, что сферическая поверхность концентрична

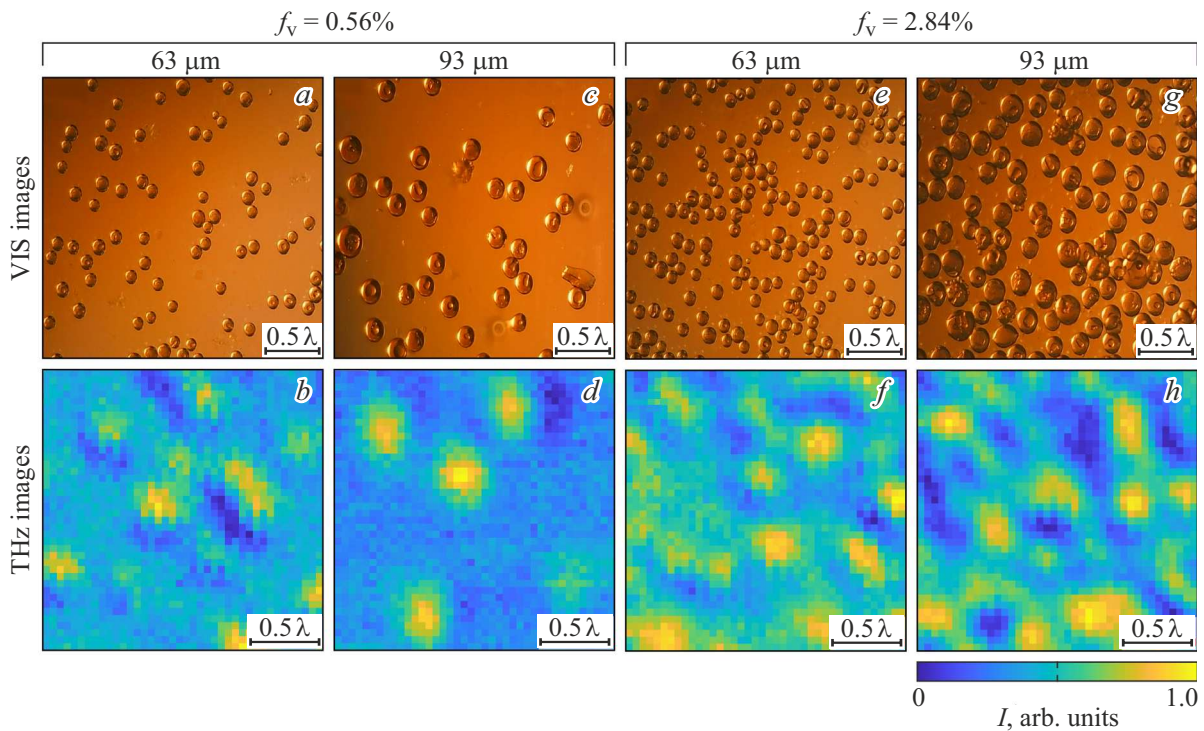


Рис. 4. ТГц СИ-микроскопия фантомов, имитирующих ткани, на частоте 0.6 THz ($\lambda = 500 \mu\text{m}$) с разрешением до 0.15λ . (a, b) Оптические и ТГц микроскопические изображения фантома с диаметром частиц $d = 63 \mu\text{m}$ и объемной долей $f_v = 0.0056$. (c, d) Данные для фантома с диаметром частицы $d = 93 \mu\text{m}$ и такой же объемной долей. (e, f) Оптические и ТГц микроскопические изображения фантома с диаметром частиц $d = 63 \mu\text{m}$ и объемной долей $f_v = 0.0284$. (g, h) Данные для фантома с диаметром частицы $d = 93 \mu\text{m}$ и такой же объемной долей.

сходящемуся волновому фронту, а плоская поверхность перпендикулярна оптической оси;

- плоскопараллельного окна из HRFZ-Si, которое соприкасается с гипополусферой, образуя единый оптический элемент.

Гипополусфера в сочетании с плоскопараллельным окном служит усилителем разрешения асферической линзы, повышая суммарное разрешение всей системы до 0.15λ [56]. Асферическая линза и гипополусфера жестко фиксированы, в то время как окно подвижно и крепится на механизм горизонтального перемещения. Такая составная конструкция позволяет визуализировать аморфные объекты и мягкие ткани, расположенные сверху окна путем их растрового сканирования сфокусированным ТГц пучком. Результирующее ТГц изображение имеет вид распределения интенсивности ТГц поля по плоскости изображения. Как подробно описано в [28], отражение ТГц луча на границе окно–объект имеет сложный характер из-за его широкой апертуры, большой длины когерентности и взаимодействия явлений обычного и полного внутреннего отражения. При этом количественная оценка анализируемого показателя преломления для неплоских рассеивателей, которые не находятся в тесном контакте с окном HRFZ-Si, остается сложной задачей и представляют цель для будущих исследований [28].

Для ТГц визуализации слегка нагретая жидкая суспензия микросфер SiO_2 в растворе желатина пипеткой переносится в окно HRFZ-Si (рис. 2, a). Капля толщиной $> 1 \text{mm}$ и с равномерным распределением микросфер быстро затвердевает, образуя фантом поверх окна для его дальнейшей визуализации. Было подготовлено несколько имитирующих ткани фантомов с разными диаметрами и объемными долями микросфер.

На рис. 4, a–h оптическая и ТГц микроскопия показаны для фантомов с объемной долей микросфер $f_v = 0.0056$ и 0.0284 (что соответствует массовым долям 1 и 5%) и диаметрами $d = 63$ и $93 \mu\text{m}$ соответственно. На оптических изображениях видно однородное распределение частиц по объему фантома для выбранных объемных концентраций. Также можно наблюдать пузырьки воздуха, которые находятся в толще фантома или на шероховатой поверхности микросфер, но вследствие крайне малого количества их вкладом в изменение ТГц оптических свойств фантома можно пренебречь. Отражательная способность фантома меняется в плоскости ТГц изображения в желаемом субволновом масштабе из-за включений SiO_2 . На рис. 4, b, f рассеивающие частицы несколько меньше разрешения ТГц микроскопа ($0.126\lambda < 0.15\lambda$), но наблюдаются изменения в интенсивности обратно рассеянного ТГц поля, вызванные каждой микросферой, и усиление неодно-

родности изображения при росте концентрации, тогда как на рис. 4, *d* можно четко различить отдельные SiO₂ микросферы большего диаметра ($0.186\lambda > 0.15\lambda$). С ростом объемной доли на изображении рис. 4, *h* отдельные частицы уже не визуализируются достаточно четко из-за наложения обратно рассеянных волн от микросфер, находящихся в объеме среды. Также можно отметить, что в случае объемной доли микросфер $f_v = 2.84\%$ размер неоднородностей, создаваемых частицами с диаметрами $63\ \mu\text{m}$ (рис. 4, *f*), несколько меньше, чем для микросфер диаметром $93\ \mu\text{m}$ (рис. 4, *h*), что дает предпосылки возможного решения обратной задачи, а именно установления истинных размеров тканевых включений по ТГц изображению.

Полученный фантом особенно важен для совершенствования технологий оптического просветления тканей в ТГц диапазоне [60,61], где необходимо тщательно анализировать эффекты рассеяния как в гидратированной, так и в обезвоженной (гиперосмотическим агентом) ткани. Гиперосмотические иммерсионные агенты, используемые для снижения поглощения ТГц волн в тканях, могут либо демаскировать процессы рассеяния, либо уменьшать диэлектрический контраст между матричной средой и рассеивателями и тем самым подавлять не только поглощение ТГц волн тканевой водой, но и эффективность рассеяния.

Поскольку при создании данного фантома используются материалы, создающие достаточно большой диэлектрический контраст (между поглощающей матрицей и одиночным рассеивателем), а также позволяющие варьировать параметры рассеивателя в широком диапазоне, то полученный фантом может имитировать различные мягкие ткани организма в ТГц диапазоне [6,17,18], например структуру молочной железы с дольками, а также одиночными жировыми клетками, которые окружены соединительной тканью [56]. Кроме того, в патологически измененных тканях могут формироваться мезомасштабные рассеиватели с формой, близкой к сферической, с меньшим ТГц показателем преломления и потерями, например при скоплении опухолевых клеток и некротических остатков в опухолях и травматических повреждениях головного мозга [9,28], накоплении жировых клеток при жировой болезни печени [62], агрегации бета-амилоида в нервных тканях при болезни Альцгеймера [63], агглютинации сперматозоидов [64] и др. Однако для некоторых из этих тканей следует учитывать отклонения от идеальной сферической формы для одиночного рассеивателя.

Следует подчеркнуть, что разработанный фантом имитирует лишь ограниченное количество мягких тканей в ТГц диапазоне. Можно представить ткани с совершенно другой геометрией (в том числе анизотропной), плотностью и упаковкой рассеивателей, а также другими значениями диэлектрического контраста между рассеивателями и матричной средой. Например, в случае создания фантома мышечной ткани следует принимать во внимание параллельность мышечных волокон в пучке,

что может приводить к ТГц двулучепреломлению или параметрическому резонансу в тканях [41,65].

В наших будущих исследованиях мы планируем разработать другие фантомы, имитирующие ткани, с широким набором параметров и различными режимами переноса излучения, а наша конечная цель — адаптировать разработанные подходы для описания взаимодействий ТГц волн с реальными мутными тканями.

Заключение

В настоящей работе был предложен фантом мягких тканей человека на основе пластинки желатина в качестве высокопоглощающей матрицы и микрочастиц SiO₂ в качестве диэлектрических рассеивателей. Диэлектрические параметры составных частей фантома схожи с параметрами жировой и соединительной ткани, при этом вариабельность диаметров и объемных концентраций рассеивающих микросфер позволяет имитировать ряд мягких тканей и их патологий. Полученные методами оптической и ТГц микроскопии изображения доказывают потенциал данного фантома как универсальной модельной среды для разработки и апробации новых экспериментальных методик ТГц микроскопии и спектроскопии.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 19-79-10212.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] S. Lepeshov, A. Gorodetsky, A. Krasnok, E. Rafailov, P. Belov. *Laser Photon Rev.*, **11**(1), 1600199 (2017). DOI: 10.1002/lpor.201600199
- [2] H. Guerboukha, K. Nallappan, M. Skorobogatiy. *Adv. Opt. Photonics*, **10**(4), 843 (2018). DOI: 10.1364/AOP.10.000843
- [3] X. Yang, X. Zhao, K. Yang, Y. Liu, Y. Liu, W. Fu, Y. Luo. *Trends Biotechnol.*, **34**(10), 810 (2016). DOI: 10.1016/j.tibtech.2016.04.008
- [4] 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
- [5] Z. Yan, L.-G. Zhu, K. Meng, W. Huang, Q. Shi. *Trends Biotechnol.*, **40**(7), 816 (2022). DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.12.002
- [6] K.I. Zaytsev, I.N. Dolganova, N. V. Chernomyrdin, G.M. Katyba, A.A. Gavdush, O.P. Cherkasova, G.A. Komandin, M.A. Shchedrina, A.N. Khodan, D.S. Ponomarev, I.V. Reshetov, V.E. Karasik, M. Skorobogatiy, V.N. Kurlov, V.V. Tuchin. *J. Optics*, **22**(1), 13001 (2019). DOI: 10.1088/2040-8986/ab4dc3

- [7] O. Cherkasova, M. Nazarov, A. Shkurinov. *Opt. Quantum Electron.*, **48**, 217 (2016). DOI: 10.1007/s11082-016-0490-5
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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 (2017). DOI: 10.1109/TBME.2017.2658439
- [11] N. Bajwa, J. Au, R. Jarrahy, S. Sung, M.C. Fishbein, D. Riopelle, D.B. Ennis, T. Aghaloo, M.A. St. John, W.S. Grundfest, Z.D. Taylor. *Biomed. Opt. Express*, **8**(1), 460 (2017). DOI: 10.1364/BOE.8.000460
- [12] J. Wang, Q. Sun, R.I. Stantchev, T.-W. Chiu, A.T. Ahuja, E. Pickwell-MacPherson. *Biomed. Opt. Express*, **10**(7), 3584 (2019). DOI: 10.1364/BOE.10.003584
- [13] 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 (2023). DOI: 10.1364/BOE.473097
- [14] E.N. Iomdina, G.N. Goltsman, S.V. Seliverstov, A.A. Siano-syan, K.O. Teplyakova, A.A. Rusova. *J. Biomed. Opt.*, **21**(9), 97002 (2016). DOI: 10.1117/1.JBO.21.9.097002
- [15] E.N. Iomdina, S.V. Seliverstov, K.O. Teplyakova, E.V. Jani, V.V. Pozdniakova, O.N. Polyakova, G.N. Goltsman. *J. Biomed. Opt.*, **26**(4), 43010 (2021). DOI: 10.1117/1.JBO.26.4.043010
- [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. Advances*, **6**, 220071 (2023). DOI: 10.29026/oea.2023.220071
- [17] 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
- [18] 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.V. 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 (2018). DOI: 10.1016/j.pquantelec.2018.10.001
- [19] U. Møller, D.G. Cooke, K. Tanaka, P.U. Jepsen. *J. Opt. Sci. Am. B*, **26**(9), A113 (2009). DOI: 10.1364/JOSAB.26.00A113
- [20] I. Popov, P.B. Ishai, A. Khamzin, Y. Feldman. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18**(20), 13941 (2016). DOI: 10.1039/C6CP02195F
- [21] E. Pickwell, B.E. Cole, A.J. Fitzgerald, V.P. Wallace, M. Pepper. *Appl. Phys. Lett.*, **84**(12), 2190 (2004). DOI: 10.1063/1.1688448
- [22] K.S. Cole, R.H. Cole. *J. Chem. Phys.*, **9**(4), 341 (2004). DOI: 10.1063/1.1750906
- [23] K.S. Cole, R.H. Cole. *J. Chem. Phys.*, **10**(2), 98 (2004). DOI: 10.1063/1.1723677
- [24] D.W. Davidson, R.H. Cole. *J. Chem. Phys.*, **18**(10), 1417 (2004). DOI: 10.1063/1.1747496
- [25] S. Havriliak, S. Negami. *Polymer (Guildf)*, **8**, 161 (1967). DOI: 10.1016/0032-3861(67)90021-3
- [26] A.A. Gavidush, 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 (2021). DOI: 10.1364/BOE.411025
- [27] 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
- [28] N.V. Chernomyrdin, M. Skorobogatiy, A.A. Gavidush, 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 (2021). DOI: 10.1364/OPTICA.439286
- [29] G.C. Walker, E. Berry, S.W. Smye, D.S. Brett. *Phys. Med. Biol.*, **49**(21), N363 (2004). DOI: 10.1088/0031-9155/49/21/N01
- [30] B.C.Q. Truong, A.J. Fitzgerald, S. Fan, V.P. Wallace, V.I.P.W. Allace, B.C.Q. Truong, A.J. Fitzgerald, S. Fan, V.P. Wallace. *Biomed. Opt. Express*, **9**(3), 1334 (2018). DOI: 10.1364/BOE.9.001334
- [31] A. Chen, O.B. Osman, Z.B. Harris, A. Abazri, R. Honkanen, M.H. Arbab. *Biomed. Opt. Express*, **11**(3), 1284 (2020). DOI: 10.1364/BOE.382826
- [32] G.C. Walker, E. Berry, S.W. Smye, N.N. Zinov'ev, A.J. Fitzgerald, R.E. Miles, M. Chamberlain, M.A. Smith. *Phys. Med. Biol.*, **49**(10), 1853 (2004). DOI: 10.1088/0031-9155/49/10/002
- [33] G.G. Hernandez-Cardoso, A.K. Singh, E. Castro-Camus. *Appl. Opt.*, **59**(13), D6 (2020). DOI: 10.1364/AO.382383
- [34] A. Tamminen, M. Baggio, I. Nefedova, Q. Sun, J. Anttila, J. Ala-Laurinaho, E.R. Brown, V.P. Wallace, E. Pickwell-MacPherson, T. Maloney, M. Salkola, S.X. Deng, Z.D. Taylor. *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.*, **11**(5), 538 (2021). DOI: 10.1109/TTHZ.2021.3088273
- [35] A. Tamminen, M. Baggio, I.I. Nefedova, Q. Sun, S.A. Presnyakov, J. Ala-Laurinaho, E.R. Brown, V.P. Wallace, E. Pickwell-MacPherson, T. Maloney, N.P. Kravchenko, M. Salkola, S.X. Deng, Z.D. Taylor. *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.*, **11**(6), 647 (2021). DOI: 10.1109/TTHZ.2021.3099058
- [36] A.A. Bakulina, G.R. Musina, A.A. Gavidush, Y.M. Efremov, G.A. Komandin, M. Vosough, A.I. Shpichka, K.I. Zaytsev, P.S. Timashev. *Soft Matter*, **19**(13), 2430 (2023). DOI: 10.1039/D2SM01504H
- [37] K. Okada, K. Serita, Q. Cassar, H. Murakami, G. MacGrogan, J.-P. Guillet, P. Mounaix, M. Tonouchi. *J. Phys.: Photonics*, **2**(4), 44008 (2020). DOI: 10.1088/2515-7647/abbceda
- [38] 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
- [39] K. Okada, Q. Cassar, H. Murakami, G. MacGrogan, J.-P. Guillet, P. Mounaix, M. Tonouchi, K. Serita. *Optics Continuum*, **1**(3), 527 (2022). DOI: 10.1364/OPTCON.448444
- [40] A.S. Kucheryavenko, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gavidush, 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 (2021). DOI: 10.1364/BOE.432758

- [41] N.V. Chernomyrdin, D.R. Ilenkova, V.A. Zhelnov, A.I. Alekseeva, A.A. Gavdush, G.R. Musina, P.V. Nikitin, A.S. Kucheryavenko, I.N. Dolganova, I.E. Spektor, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *Sci. Rep.*, **13**, 16596 (2023). DOI: 10.1038/s41598-023-43857-6
- [42] 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
- [43] F. Blanchard, A. Doi, T. Tanaka, H. Hirori, H. Tanaka, Y. Kadoya, K. Tanaka. *Opt. Express*, **19** (9), 8277 (2011). DOI: 10.1364/OE.19.008277
- [44] R.I. Stantchev, B. Sun, S.M. Hornett, P.A. Hobson, G.M. Gibson, M.J. Padgett, E. Hendry. *Sci. Adv.*, **2** (6), e1600190 (2016). DOI: 10.1126/sciadv.1600190
- [45] L. Olivieri, L. Peters, V. Cecconi, A. Cutrona, M. Rowley, J. Gongora, A. Pasquazi, M. Peccianti. *ACS Photonics*, **10** (6), 1726 (2023). DOI: 10.1021/acsp Photonics.2c01727
- [46] P.C. Ashworth, E. Pickwell-MacPherson, E. Provenzano, S.E. Pinder, A.D. Purushotham, M. Pepper, V.P. Wallace. *Opt. Express*, **17** (15), 12444 (2009). DOI: 10.1364/OE.17.012444
- [47] V.E. Ulitko, A.K. Zotov, A.A. Gavdush, G.M. Katyba, G.A. Komandin, I.E. Spektor, I.M. Shmytko, G.A. Emelchenko, I.N. Dolganova, M. Skorobogatiy, V.N. Kurlov, V.M. Masalov, K.I. Zaytsev. *Opt. Mater. Express*, **10** (9), 2100 (2020). DOI: 10.1364/OME.402185
- [48] 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, K.I. Zaytsev. *Phys. Rev. Appl.*, **20** (5), 054050 (2023). DOI: 10.1103/PhysRevApplied.20.054050
- [49] V.M. Masalov, N.S. Sukhinina, G.A. Emelchenko. *Phys. Solid State*, **53**, 1135 (2011). DOI: 10.1134/S1063783411060229
- [50] K.D. Hartlen, A.P.T. Athanasopoulos, V. Kitaev. *Langmuir*, **24**, 1714 (2008). DOI: 10.1021/la7025285
- [51] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn. *J. Colloid Interface Sci.*, **26** (1), 62 (1968). DOI: 10.1016/0021-9797(68)90272-5
- [52] A.A. Zhokhov, V.M. Masalov, N.S. Sukhinina, D.V. Matveev, P.V. Dolganov, V.K. Dolganov, G.A. Emelchenko. *Opt. Mater. (Amst)*, **49**, 208 (2015). DOI: 10.1016/j.optmat.2015.09.019
- [53] E.N. Samarov, A.D. Mokrushin, V.M. Masalov, G.E. Abrosimova, G.A. Emel'chenko. *Phys. Solid State*, **48**, 1280 (2006). DOI: 10.1134/S1063783406070109
- [54] N.V. Chernomyrdin, A.S. Kucheryavenko, E.N. Rimsкая, 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 (2019). DOI: 10.1134/S0030400X19050059
- [55] G.R. Musina, N.V. Chernomyrdin, E.R. Gafarova, A.A. Gavdush, 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
- [56] 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
- [57] G.A. Komandin, S.V. Chuchupal, S.P. Lebedev, Y.G. Goncharov, A.F. Korolev, O.E. Porodinkov, I.E. Spektor, A.A. Volkov. *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.*, **3** (4), 440 (2013). DOI: 10.1109/TTHZ.2013.2255914
- [58] M.J.E. Golay. *Rev. Sci. Instruments*, **18** (5), 347 (2004). DOI: 10.1063/1.1740948
- [59] N.V. Chernomyrdin, M.E. Frolov, S.P. Lebedev, I.V. Reshetov, I.E. Spektor, V.L. Tolstoguzov, V.E. Karasik, A.M. Khorokhorov, K.I. Koshelev, A.O. Schadko, S.O. Yurchenko, K.I. Zaytsev. *Rev. Sci. Instruments*, **88** (1), 14703 (2017). DOI: 10.1063/1.4973764
- [60] G.R. Musina, I.N. Dolganova, N.V. Chernomyrdin, A.A. Gavdush, V.E. Ulitko, O.P. Cherkasova, D.K. Tuchina, P.V. Nikitin, A.I. Alekseeva, N.V. Bal, G.A. Komandin, V.N. Kurlov, V.V. Tuchin, K.I. Zaytsev. *J. Biophotonics*, **13** (12), e202000297 (2020). DOI: 10.1002/jbio.202000297
- [61] *Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging*, ed. by V.V. Tuchin, D. Zhu, E.A. Genina (CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2022). DOI: 10.1201/9781003025252
- [62] Y.-Y. Chen, M.M. Yeh. *J. Formosan Medical Association*, **120** (1, Part 1), 68 (2021). DOI: 10.1016/j.jfma.2020.07.006
- [63] V. Lau, L. Ramer, M.E. Tremblay. *Nat. Commun.*, **14**, 1670 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-37304-3
- [64] G. Chen, B. Zheng. *Reproductive Biology & Endocrinology*, **19**, 38 (2021). DOI: 10.1186/s12958-021-00724-1
- [65] X. Chen, Q. Sun, J. Wang, H. Lindley-Hatcher, E. Pickwell-MacPherson. *Adv. Photonics Res.*, **2** (1), 2000024 (2021). DOI: 10.1002/adpr.202000024