

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ (ОБЗОР)

## РЕЗЮМЕ

Заболотный А.Г.<sup>1,2</sup>,  
Гейко И.А.<sup>1</sup>,  
Балагов Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Краснодарский филиал ФГАУ  
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
имени академика С.Н. Фёдорова»  
Минздрава России (350012, г. Краснодар,  
ул. Красных Партизан, 6, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России (350063, г. Краснодар,  
ул. Митрофана Седина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Заболотный  
Александр Григорьевич,**  
e-mail: nok@mail.ru

Терагерцовое (ТГц) излучение – одна из новых, интенсивно исследуемых междисциплинарных областей научных знаний, включая медицину, первых десятилетий XXI века. В начале настоящей статьи (обзора) в краткой форме изложены базовые положения о ТГц-излучении, его основные параметры и свойства; рассматриваются современные ТГц-технологии биофотоники, применяемые в биологии и медицине: ТГц-рефлектометрия, методы ТГц-спектроскопии. Затем приводится ряд направлений и примеров возможного использования ТГц-технологий в биологии и медицине, включая фармацевтику. В основной части обзора представлены прогресс экспериментальных исследований и перспективы клинического применения медицинских технологий ТГц-спектроскопии, ТГц-визуализации в офтальмологии при изучении морфофункционального состояния структур глазной поверхности, диагностике, медицинском тестировании и лечении офтальмопатологии глазной поверхности. Завершает статью обзор экспериментальных исследований по безопасности применения волн ТГц-диапазона для медицинской диагностики и лечения офтальмопатологии. В заключительной части рассмотрены основные проблемы и перспективы внедрения медицинских ТГц-технологий в клиническую практику офтальмолога.

**Ключевые слова:** терагерцовое излучение, ТГц-рефлектометрия, ТГц-спектроскопия, офтальмология, глазная поверхность, роговица, слёзная плёнка, биобезопасность

Статья поступила: 03.09.2021  
Статья принята: 07.12.2021  
Статья опубликована: 28.12.2021

**Для цитирования:** Заболотный А.Г., Гейко И.А., Балагов Л.М. Применение терагерцового излучения в офтальмологии (обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 168-180. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.20

## TERAHERTZ RADIATION IN OPHTHALMOLOGY (REVIEW)

Zabolotniy A.G.<sup>1,2</sup>,  
Geiko I.A.<sup>1</sup>,  
Balagov L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov  
Eye Microsurgery Federal State  
Institution (Krasnykh Partizan str. 6,  
Krasnodar 350012, Russian Federation)

<sup>2</sup> Kuban State Medical University  
(Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar  
350063, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Alexander G. Zabolotniy**,  
e-mail: nok@mail.ru

### ABSTRACT

---

*Terahertz (THz) radiation is one of the new, intensively studied interdisciplinary fields of scientific knowledge, including medicine, in the first decades of the 21st century. At the beginning of this article (review), in a brief form, the basic statements on THz radiation, the main parameters and properties are presented; the modern THz biophotonics technologies used in biology and medicine are considered – THz reflectometry, THz spectroscopy methods. Then a number of directions and examples of possible use of THz technologies in biology and medicine, including pharmaceuticals, are given. The main part of the review presents the progress of experimental research and the prospects for the clinical application of medical technologies of THz spectroscopy, THz imaging, in ophthalmology in the study of the morphological and functional state of the ocular surface structures, diagnosis, medical testing, and treatment of ophthalmopathology of the ocular surface. The article concludes with a review of experimental studies on the safety of using THz waves for medical diagnostics and treatment of ophthalmopathology. In the final part, the main problems and prospects of introducing medical THz technologies into the clinical practice of an ophthalmologist are considered.*

**Key words:** terahertz radiation, THz reflectometry, THz spectroscopy, ophthalmology, ocular surface, cornea, tear film, biosafety

Received: 03.09.2021  
Accepted: 07.12.2021  
Published: 28.12.2021

**For citation:** Zabolotniy A.G., Geiko I.A., Balagov L.M. Terahertz radiation in ophthalmology (review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 168-180. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.20

**ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

К одной из новых, интенсивно исследуемых междисциплинарных областей научных знаний, включая медицину, двух первых десятилетий XXI века, вне всякого сомнения, можно отнести терагерцовое (ТГц) излучение прежде мало известной основному медицинскому сообществу, в том числе врачам-офтальмологам, части электромагнитного спектра (ЭМС). ТГц-диапазон занимает субмиллиметровую зону ЭМС между оптическим инфракрасным (ИК) и микроволновым диапазонами ЭМС [1].

В настоящее время однозначного стандартного определения области ТГц-диапазона не существует. Одни авторы располагают ТГц-диапазон между инфракрасной и микроволновой частями ЭМС с частотой от 0,1 до 10 ТГц и соответствующими длинами волн – от 3 мм до 30 мкм [2, 3]. Другие авторы [4], также отводя место в области ЭМС между длинноволновым инфракрасным и высокочастотным микроволновыми диапазонами, но уже с расширенной частотой – от 0,5 до 20 ТГц. При этом его называют субмиллиметровым, или дальним инфракрасным, диапазоном. Третьи авторы отводят ТГц-диапазону интервал от 0,3 до 10 ТГц, т. е. от  $0,3 \times 10^{12}$  до  $10 \times 10^{12}$  Гц (длина волны – от 1 мм до 30 мкм), частотой от 10 мкм до 3 мм; 0,1–30 ТГц. Следует отметить, что декада ТГц-диапазона 10–30 Гц захватывает уже среднюю часть ИК-диапазона, перекрывая дальний ИК-диапазон. Таким образом, ТГц-технологии соответственно локализации ТГц-спектра в электромагнитном спектре размещены между электроникой и фотоникой, областью оптических технологий.

В окружающем нас мире естественный источник ТГц-излучения – реликтовое космическое излучение. С энергетическим диапазоном воздействия 0,0012–0,04 эВ (эВ), 1 ТГц = 4,1 МэВ, ТГц-излучение – неионизирующее биологически безвредное для человеческого организма излучение из-за малой энергии фотонов (порядка 1–12 meV), недостаточной для ионизации, диссоциации атомов и молекул в биологических тканях, значительно поглощаемое полярными веществами, водой, биоматериалами; ТГц-волны в 36 млн раз слабее рентгеновских лучей [5]. Работающие в диапазоне ТГц-излучения технологии характеризуются высоким пространственным разрешением (0,3 мм для 1 ТГц). Совокупность приведенных свойств волн ТГц-диапазона определяет перспективность практического применения ТГц-излучения в медицинской диагностике и терапии.

При малой интенсивности ТГц-излучения с плотностью потока менее 10 мВт/см<sup>2</sup> (доли – единицы мкВт/см<sup>2</sup>) в ходе экспериментов были определены биологические эффекты от воздействия на биообъекты различного уровня организации, при этом зарегистрированный нагрев биотканей составлял не более 0,1 °С. После окончания ТГц-облучения сохраняется биохимическая активность воды, обуславливая эффект «памяти» воды [5–7]. В то же время вода, обладая свойством крайне интенсивного поглощения ТГц-излучения, препятствует глубокому проникновению волн ТГц-диапазона в ткани, что сужает область его применения для поверхностей тканей.

На предшествующем этапе знаний и технологических возможностей получения ТГц-излучения последнее определяли как «длинноволновую окраину» диапазона инфракрасного излучения с длиной волны ( $\lambda$ ) 50–2000 мкм. Так, например, Н.Т. Баграев и соавт. (2015) описывают положенный в основу медицинской технологии, использованной при разработке медицинского прибора «ИК-Диполь», излучающего как в ближней, так и в дальней ИК-областях (от 1 до 700 мкм), принцип ТГц-модуляции всего генерируемого спектра ИК-излучения как симбиоз областей ИК-излучения – коротковолновой области с длинноволновой (ТГц-излучением) [8]. А.С. Реуков и соавт. (2016) в процессе комплексного лечения больных с острым ишемическим инсультом на практике применяли инфракрасное излучение с ТГц-модуляцией [9].

С продолжающимся развитием лазерных технологий, увеличением доступности в широкой мировой научной среде фемтосекундных лазеров как генераторов сверхкоротких импульсов ТГц-частотного диапазона, ТГц-зондирование – импульсная спектроскопия биологических тканей в ТГц-диапазоне, измерение частотных спектров отражения, информативно более насыщенных, и/или спектров поглощения – стало одним из перспективных направлений ТГц-импульсной визуализации, детектирования морфологических и метаболических состояний, патологических изменений в биологических тканях и органах [5, 10, 11]. Возбуждение межмолекулярных, внутримолекулярных колебаний при воздействии ТГц-излучения на молекулярные и биомолекулярные системы обуславливает поглощение ТГц-лучей.

ТГц-спектроскопия во временной области (ТГц-TDS, THz time domain spectroscopy), использование широкополосных когерентных ТГц-импульсов позволяют идентифицировать различные молекулы на основе устанавливаемых характерных для каждой из них спектральных особенностей, выделять аминокислоты и тем самым получать информацию о структуре белков, необходимую для изучения биопроцессов в объектах разного уровня организации – изолированной клетке, фрагменте биологической ткани и живом организме в целом [12]. Во многом это обусловлено нахождением колебательных переходов в простых биомолекулах и незначительным рассеиванием неоднородности при размере менее 0,1 мм в ТГц-диапазоне [10] и ранее не достижимой степенью точности при анализе на молекулярном уровне [13].

В работе J.H. Son (2013) [14] изложены основы и характеристики технологии – дифференциальное измерение ТГц-волнами изменений оптических свойств воды в биологических клетках при повышении чувствительности измерений поверхностными плазмонами [15], индуцированными вокруг наночастиц на используемых зондах. Применение зондов с наночастицами с целью усиления колебаний в ТГц-диапазоне значительно повышает чувствительность ТГц-молекулярной визуализации в сравнении с традиционной ТГц-визуализацией. Приведены примеры по определению онкопатологии и визуализации процесса доставки лекарств с наночастицами.

За последнее десятилетие актуальным вопросом ТГц-науки и техники стало определение направлений разви-

тия технологий ТГц-спектроскопии и ТГц-визуализации при медицинском тестировании, диагностике и лечении заболеваний наряду с обсуждением технологических и адаптивных проблем при внедрении разрабатываемых и разработанных ТГц-методик в клиническую практику [16, 17], включая ТГц-видение с использованием ТГц-эндоскопов и интрасосудистых катетеров [12].

Определение методом ТГц-рефлектометрии диэлектрических свойств водосодержащих биологических систем, где превалирующая составляющая состояний тканевой воды – свободная вода, при высокой чувствительности ТГц-волн к гидратации, уровню оводнения, степени колебаний концентрации  $H_2O$ , ответной реакции на внешние и внутренние стимулы в таких биологических тканях, как кожа, наружная глазная поверхность, стало перспективным направлением в ТГц-биофотонике, новой области знаний, в экспериментальных исследованиях отражающих спектральных систем посредством ТГц-визуализации [18]. В дерматологии ТГц-визуализация применяется при ожогах кожи, поверхностных и субдермальных новообразованиях, в кожной пластике (для оценки жизнеспособности лоскута по содержанию воды в тканях, отёку кожи, определяемому при неинвазивной ТГц-визуализации) [19]; в офтальмологии – для изучения состояния роговой оболочки глаза, слёзной плёнки в норме и при заболеваниях, когда измеряемая дельта концентрации воды отображается на экранах приборов в виде контрастного ТГц-изображения [20]; в стоматологии – при комплексном лечении пародонтита, выявлении кариеса и полостей в зубе по специфичным линиям поглощения при ТГц-спектрометрии [21].

Область медицинских технологий – одно из пяти направлений, где в течение последнего пятилетия активно и стабильно патентуются технические решения с применением ТГц-излучения [22], при этом остальные четыре области знаний – полупроводниковая и измерительная техника, оптика и телекоммуникации – теоретически и практически интегрируются в биомедицину.

Фармацевтическая область использования ТГц-импульсной спектроскопии и ТГц-импульсной визуализации определяется такими направлениями, как химическое картирование, количественная характеристика покрытий таблетированных форм лекарственных средств, гранул и таблеток, анализ трансформации твёрдых, плёночных форм и их растворение в динамике, ТГц-спектроскопическая визуализация в онлайн, поточном или автономном режимах [23, 24]. K.W. Kim et al. (2012) в эксперименте установили возможность отслеживания распределения и проникновения фармакологических средств методом динамической ТГц-визуализации в коже мышей в режиме реального времени [25]. Достигнутый результат определяет научно-практический интерес к проведению аналогичного фармако-клинических исследования с применением ТГц-визуализации по изучению проникновения и распространения лекарственных средств, например, внутри роговой оболочки.

Современные ТГц-технологии биофотоники, применяемые в биологии и медицине (ТГц-рефлектометрия,

методы ТГц-спектроскопии, включая ТГц-спектроскопию во временной области и ТГц-спектроскопию высокого разрешения; ТГц-визуализация, в том числе с субволновым разрешением, с применением основ теории цветового зрения, фазового анализа и томографии), контекстные с ТГц-излучением вопросы диэлектрических свойств и функций биологических жидкостей и тканей, инновационные подходы анализа результатов ТГц-спектроскопии, основанные на принципах машинного обучения, например, распознавания образов и др., достаточно исчерпывающе представлены, описаны, рассмотрены, проанализированы в многоцелевом обзорном исследовании группы учёных под руководством О.А. Смолянской [18].

L.A. Sterczewski et al. (2019) в эксперименте продемонстрировали возможность получения гиперспектрального ТГц-изображения размером  $81 \times 53$  пикселя при использовании ТГц-полупроводниковых квантовых каскадных лазеров в масштабе чипа, с двойными частотными гребёнками излучателей – генераторов когерентного ТГц-излучения (полоса пропускания – 220 ГГц при 3,4 ТГц с  $\sim 10$  мкВт на линию), в виде «контрольной «пилюли»». Одно из направлений возможного использования технологии в фармацевтическом производстве – определение нарушений в процессе смешивания активного ингредиента в таблетке при неразрушающем ТГц-контроле качества лекарственных средств [26].

## ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

В данном разделе рассмотрены направления научного изучения ТГц-излучения и возможного практического приложения ТГц-технологий с научно-исследовательской, диагностической и лечебной целями для определения текущего морфофункционального состояния органа зрения, анатомических структур и отделов, его придаточного аппарата и орбиты в норме и при заболеваниях.

Фиброзная, наружная оболочка глаза, разделяемая на роговицу и склеру, обеспечивает функционирование оптической системы глаза и является структурным остовом для сосудистой, средней, и сетчатой, внутренней, оболочек глазного яблока. Сохранность уникальных свойств роговицы, части системы глазной поверхности,  $1/6$  площади поверхности глаза ( $1,3 \text{ см}^2$ ) (Bit V.B., 2003) [27], прозрачность, зеркальность, сферичность и высокая чувствительность поддерживаются качественным морфологическим состоянием 5 слоёв роговой оболочки, био-, физико-химическим составом и свойствами слезы, покрывающей роговицу слёзной плёнкой, анатомофункциональным состоянием век, мейбомиевых и добавочных слёзных желёз, желёз Цейса и Молля.

Прозрачность стромы роговицы (9/10 общей толщины роговицы) обусловлена целым рядом морфологических структурных особенностей составляющих её компонентов – стромальных пластин, коллагеновых фибрилл, кератоцитов (2,4–5,0 % объёма стромы роговицы), химическим составом основного вещества – проте-

огликанов, типом гликозаминогликанов, определяющих уровень гидратации стромы (до 80–90 % воды) [27–29] за счёт притяжения диполя молекулы воды с положительным зарядом к отрицательно заряженным гликозаминогликановым цепочкам. Количественное и качественное состояние гидратации роговицы обеспечивается в том числе гигроскопичными свойствами гликозаминогликанов, управляющими объемом поступления воды сквозь роговичный эпителий из слезной пленки в строму, что, оказывая влияние на топографическое взаиморасположение коллагеновых волокон стромы роговицы, определяет важнейшее свойство роговицы – прозрачность [18].

### Гидратация роговицы

Определение отклонений от нормальных величин степени гидратации стромы роговицы рассматривается отечественными и зарубежными авторами как значимый критерий констатации здорового состояния роговой оболочки глаза, установления возможного развития патологических изменений, а также мониторинга клинического течения различных заболеваний роговицы – заболеваний дегенеративного и дистрофического генеза, послеоперационных осложнений при трансплантационной хирургии роговицы (болезнь трансплантата, его отторжение) и хирургии хрусталика (эпителиально-эндотелиальная дистрофия), а также при лазерной рефракционной хирургии, одной из самых массовых по частоте исполнения.

Водосодержащие биологические среды и ткани, как и нативная вода, обладая значительной способностью к поглощению ТГц-лучей, ограничивают глубину ТГц-зондирования от нескольких сотен до нескольких десятков микрометров. При этом степень – коэффициент спектрального поглощения – статистически значимо коррелирует с видом биологической ткани и частотой ТГц-излучения. ТГц-спектроскопия делает возможным получение уникальной для изучаемого образца ТГц-спектрограммы [30]. Возможная область и место применения ТГц-рефлектометрии в офтальмологии – определение состояний и текущих изменений при исследованиях наружных биологических жидкостей, слезы, и наружной глазной поверхности, роговицы, конъюнктивы *in vivo*, исключительно на основе анализа регистрируемых волн ТГц-диапазона.

Так, в начальных экспериментальных научных исследованиях зарубежные авторы, основываясь на *неионизирующей энергии фотонов и высокой чувствительности к содержанию воды*, изучили возможность использования ТГц-зондирования при диагностической ТГц-визуализации роговичной ткани. Изображения и спектры ТГц были получены с помощью двух ТГц-систем [31]. Параметры ТГц-излучения для получения ТГц-изображения при применении компактной системы формирования изображений, в которой используется фотопроводящий переключатель, накачиваемый волоконным лазером с синхронизацией мод с длиной волны 780 нм, шириной импульса 230 фс, частотой повторения импульсов 20 МГц и средней мощностью 7,5 мкВт. Ис-

пользуются следующие параметры ТГц-спектроскопии с использованием коммерческой системы спектроскопии, запатентованного фотопроводящего приёмопередатчика, накачиваемого лазером с синхронизацией мод на Ti: Sapphire: ширина импульса – 90 фс, частота повторения импульсов – 80 МГц, средняя мощность – 280 мкВт.

С помощью ТГц-рефлектометрии были получены изображения, которые использовались для демонстрации обнаружения гидратации ткани при постоянных остальных факторах; данные спектроскопии – для количественной оценки чувствительности к концентрации воды в ТГц-спектре. На основе количественной оценки взаимосвязи между гидратацией роговицы и ТГц-отражательной способности в перспективе рассматривалось определение гидратации роговицы в клинической офтальмологии при отторжении трансплантата роговицы, дистрофии Фукса или, например, при лазерной рефракционной хирургии – встроенное в лазерную систему дистанционное ТГц-зондирование с достаточной чувствительностью к гидратации роговицы с помощью ТГц-рефлектометрии, обеспечивающее через обратную связь с хирургической лазерной системой измерение толщины роговицы.

В продолженных исследованиях авторы (Taylor Z.D. et al., 2015) впервые в то время *in vivo* достигли эталонного эффекта ТГц-зондирования по определению взаимосвязи степени гидратации роговицы и её толщины в центральных отделах на фоне посмертного отёка роговицы усыпленного кролика [32]. Последнее определяет уникальность ТГц-зондирования гидратации роговичной ткани среди всех предлагаемых применений ТГц-медицинской визуализации [33].

Одной из первых отечественных экспериментальных работ (Заболотный А.Г., Смолянская О.А. и соавт., 2012) в области исследования взаимодействия ТГц-излучения с глазной поверхностью – фиброзной оболочкой глазного яблока, роговицей и склерой – было направленное измерение спектров пропускания и спектров отражения импульсного ТГц-излучения в диапазоне 0,05–2 ТГц образцами – компонентами кадаверных свиных глаз. Использовали 4 нативных образцов и 10 консервированных в питательной среде Борзенка – Мороз с целью их приближения к естественному анатомо-физиологическому состоянию. Генератором ТГц-излучения служил фемтосекундный Yb:KYW лазер Solar FL-1, использовались ТГц-спектрограф TS-5 и рефлектометрический спектрограф с мощностью ТГц-излучения 48 и 30 мкВт соответственно. Использовались следующие частоты: повторения – 75 МГц, модуляции – 433 Гц, импульсов пикосекундной (пс) длительности. По результатам исследования были установлены оптимальные параметры мощности ТГц-излучения, пропускаемые склерой (30–40 мкВт), и требуемая величина мощности для прохождения ТГц-излучения через роговую оболочку ( $\geq 60$  мкВт), необходимые для изучения морфофункционального состояния склеры и цилиарного тела, роговицы и хрусталика в норме и патологии [34].

Об определении диэлектрической проницаемости роговичной ткани в эксперименте на установке THz-TDS

в режиме отражения с применением тканевого фантома из наноструктурированного оксигидроксида алюминия, высокопористого прозрачного в ТГц-диапазоне материала [35], спрессованного в виде гранул, внешне подражающего сферичной форме яблока человека, сообщают О.А. Смолянская и соавт. (2018). Авторами констатировано, что главной причиной изменения ТГц-отражения дегидратированной роговицы является снижение объёма несвязанной воды в роговичной матрице [18].

Практически в один временной период, в конце второго десятилетия XXI века, в ведущих российских федеральных научно-исследовательских институтах (НИИ) глазных болезней выполняются исследовательские работы изучению возможностей ТГц-излучения – ТГц-сканирования применительно к офтальмологии.

Группы научных сотрудников под руководством Е.Н. Иомединой в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России [36] и Т.Н. Сафоновой – в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минобрнауки России [37] работают над созданием экспериментальных установок для исследования ТГц-спектров пропускания и отражения роговицы и склеры с целью разработки неинвазивного способа определения степени гидратации глазной поверхности, роговицы. На основании интегрального анализа результатов ТГц-спектрометрии – регистрации коэффициента отражения непрерывного ТГц-излучения – определяется уровень гидратации роговичной ткани; выявлено, что только 1%-е понижение содержания воды влечёт за собой 13%-е изменение отражённого ТГц-сигнала в сторону уменьшения [36]. Замер спектра отражения целого глаза выполнялся в диапазоне 0,1–0,32 ТГц.

Т.Н. Сафонова и соавт. для экспериментальной модели – ТГц-рефлектометра – также использовали непрерывное ТГц-излучение, генерируемое полупроводниковыми лазерами; диапазон – от 0,04 до 0,4 ТГц. Работы на основе модели эффективной среды выполнялись в двух направлениях: изучали (*in vitro* и *in vivo*) гидратацию роговичной ткани и состояние, стабильность слёзной плёнки, изменения толщины слёзной плёнки в динамике [38, 39]. В процессе исследования получено объективное графическое отображение гидратации в динамике. Созданная установка позволила её создателям прижизненно определять характер гидратации передних слоёв – эпителия роговицы. Результаты группы исследователей по изучению слёзной плёнки представлены в подразделе обзора «Слёзная плёнка».

На сложности проведения ТГц-визуализации и трудности интерпретации получаемых при этом данных вследствие затруднений в месте контакта жёстких диэлектрических окон, применяемых для выравнивания поля изображения, с поверхностью роговицы указывают S. Sung et al. (2018) в серии работ [40, 41]. Для устранения данного фактора авторами была предложена обновлённая система визуализации, включающая угловые, нормальные развёртки фокусированного луча в сочетании с реконструкцией сферических изображений, аналогичных сферической поверхности роговицы. С этой

целью в прототип системы были технологически включены источник-мультипликатор (фотоэлектронный умножитель) 650 ГГц с детектором диода Шоттки; методологически применены квазиоптическая теория для анализа теоретического разрешения, включая профиль интенсивности поля изображения, с помощью кода анализа физической оптики, для вычисления распределения электрического поля. Выполненные опыты как на фантомах роговицы, так и на роговицах *ex vivo* показали должную чувствительность предложенной бесконтактной системы ТГц-визуализации по определению гидратации исследуемых объектов с верным измерением степени обводнения роговичной ткани. Продолжение работы направлено на оптимизацию проектирования дизайна системы ТГц-визуализации на основе квазиоптических методов для применения в клинике.

В развитии направления перспективной ТГц-технологии исследования гидратации роговичной ткани вышеописанный способ ТГц-спектроскопии во временной области (time domain) J. Yao et al. (2020) был методологически расширен дополнительным введением нового оценочного индикатора для характеристики гидратации роговой оболочки – «характеристического отношения» (CR, characteristic ratio) суммированных значений низкочастотных спектральных интенсивностей (0,2–0,7 ТГц) и спектральных интенсивностей высокой частоты (0,7–1,0 ТГц). Расчёт CR выполняется в реальном режиме по ТГц-спектрам отражения образцов стромы роговицы человека *ex vivo*, зарегистрированных во время обезвоживания при естественных условиях окружающей среды:  $t = 22,4 \pm 0,3$  °C, относительная влажность –  $20,0 \pm 3$  %. Выполненный авторами сравнительный анализ данных линейной подгонки и аналогичного эксперимента, размещённого в доступной научной печати, позволил обозначить перспективным данное направление по регистрации уровня гидратации роговицы в естественных условиях [42].

Продолжающееся инновационное развитие ТГц-технологий в офтальмологии на новом качественном уровне с целью исследования гидратации роговицы на основе изучения временных и поглощающих ТГц-спектров роговицы человека, сфокусированных на эпителии и строме на разных стадиях отёка роговицы, позволило L. Ke et al. (2021) получить «первый отчёт» по результатам применения высокочувствительной ТГц-широкополосной спектроскопии «...для неинвазивной характеристики подслоёв роговицы».

С целью ТГц-спектроскопического анализа по ходу распространения ТГц-волн собирались отражённые ТГц-сигналы из прямого отражения и четырёх других точек сбора. Результаты показали барьерную роль переднего эпителия, его качественного состояния в сохранении уровня гидратации стромы, что рассматривается авторами как возможность для определения и прогнозирования, например, уровня отёчности роговицы при мониторинге прогрессирования её отёка. Параллельно авторами подтверждена корреляция получаемых данных ТГц-спектров поглощения стромы роговицы с результатами изменений толщины последней с помощью

передней оптической когерентной томографии (ОКТ) [43]. Продолжение исследования *in vivo* в большем масштабе, уже на восьми роговицах четырёх кроликов, где один глаз был предметом исследования с искусственно вызванным отёком роговицы, а другой монитировался в качестве контроля, подтвердило информативность предлагаемого метода ТГц-спектроскопии в получении данных от отдельных слоёв роговой оболочки глаза [44].

О.А. Смолянковой и соавт. (2018) было изучено гидратационное воздействие глицерина на нативные и диабетические ткани животных методами ТГц-TDS и ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Одним из результатов работы было установление потенцирующего действия на проникновение ТГц-излучения в роговичную ткань, обработанную раствором глицерина – «оптической очистки», следствием чего являлась трансформация оптических и диэлектрических характеристик последней. Степень «оптической очистки» образцов здоровых роговиц животных была выше в сравнении с диабетическими образцами, что, по мнению авторов, обусловлено соотношением свободной и связанной воды, определяемым в ходе параллельно выполняемого эксперимента [45]. Полученные данные будут востребованы в ТГц-биофотонике [46], а также в офтальмологии – по нашему мнению, при разработке методик с использованием ТГц-излучения, включающих в себя мониторинг изменений гидратации (толщины роговицы), с диагностической и технологической целями, например, в лазерной рефракционной хирургии. Также представляет интерес изучение влияния выявленного фактора при воздействии ТГц-излучения на переднюю глазную поверхность с лечебной целью.

### Слёзная плёнка

Трудно переоценить стандартно определяемое тремя основными функциями (метаболической, защитной, в том числе антибактериальной, и оптической) значение слёзной плёнки в обеспечении и сохранении практически всех свойств роговицы – прозрачности, зеркальности, сферичности, высокой чувствительности. Структурно в слёзной плёнке в настоящее время выделяют два слоя: наружный (липидный), более тонкий (0,03–0,5 мкм), и внутренний (водно-муциновый). Равномерность толщины слёзной плёнки ( $\delta = 6\text{--}12$  мкм), биологической жидкости с более чем 90%-м водным объёмом и коэффициентом преломления 1,33 оказывают значимое влияние на волновой фронт оптической системы глаза. Это позволяет некоторым исследователям определять её как часть системы глазной поверхности [47]. Морфометрическое состояние слёзной плёнки – полноценность и стабильность – один из определяющих факторов гомеостаза глазной поверхности, согласно определению синдрома сухого глаза, данному в 2017 году Международным обществом экспертов по изучению слёзной плёнки и глазной поверхности, II международной рабочей группой по «сухому глазу» [48]. Это определяет актуальность разработки инновационных неинвазивных, максимально ареактивных и объективных диагностических методов фиксации и оценки состояния слёз-

ной плёнки – протоколируемой визуализации и исследования время разрыва, скорости испарения, дисфункций прероговичной слёзной плёнки.

Вторым по объёму научных публикаций, перспективным и клинически востребованным направлением в офтальмологии на протяжении последнего десятилетия отечественными и зарубежными авторами рассматривается ТГц-рефлектометрия с помощью опытных систем ТГц-спектроскопии и импульсной визуализации для исследования состояния прероговичной слёзной плёнки, оценки её толщины и стабильности, времени разрыва – как альтернативный вариант одного из ключевых методов, пробы Норна [37, 48]; для исследования био-, физико-химического состава слезы при диагностике «синдрома сухого глаза» [18, 37, 49] – одной из распространённых офтальмопатологий в урбанизированных странах (Бржеский В.В. и соавт., 2016), включая Российскую Федерацию [50], с непрерывной экспонентой роста.

Группой авторов (Сафонова Т.Н., Ожередов И.А., Сикач Е.И. и соавт., 2020) [38, 39] параллельно описанным выше исследовательским работам по разработке на базе ТГц-рефлектометрии экспериментальной модели аппарата по изучению гидратации роговицы с количественной оценкой её степени (*in vivo*) выполнялись исследования с применением непрерывных ТГц-рефлектометров по изучению слёзной плёнки, в частности динамики испарения на основе регистрируемой отражённой компоненты. В качестве генераторов ТГц-излучения в диапазоне от 0,04 до 0,4 ТГц в устройстве служили два полупроводниковых лазерных источника. Отмечено, что ТГц-зондирование наиболее информативно в определении стабильности слёзной плёнки на частотах 0,4 ТГц. Воздействие ТГц-излучения кратно пониженной частоты (0,04 ТГц) приводит к аналогичной динамике коэффициента отражения, но уже от поверхностных слоёв роговой оболочки глаза, в наибольшей степени формирующих спектр отражения. По суммарным результатам работ авторами определена перспективность неинвазивного диагностического способа определения и регистрации состояния глазной поверхности на основе ТГц-рефлектометрии. На разработанное устройство в 2020 году создателями получен патент РФ (RU 196588 U1).

### ПРИМЕНЕНИЕ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ

Разработка медицинских технологий с лечебной целью на основе воздействия ТГц-излучения на органы и системы организма человека – актуальное направление применения ТГц-излучения в медицине, наряду с научно-исследовательским и диагностическим. Это относится и к офтальмологии. Востребованы исследовательские работы по определению ключевых параметров излучения ТГц-диапазона, мощности, частоты, продолжительности воздействия как импульсного, так и непрерывного ТГц-излучения на орган зрения, в первую очередь с офтальмопатологией глазной

поверхности; на I этапе – в эксперименте на глазах животных, в последующем – в формате пред- и клинических исследований.

Логичным продолжением совместных экспериментальных работ группы авторов (Смолянская О.А., Заболотный А.Г., Гейко И.А. и соавт., 2015) с ТГц-диапазоном ЭМС и роговицей стало изучение влияния ТГц-излучения на процесс заживления поверхностных повреждений роговицы. Был установлен положительный эффект воздействия низкоинтенсивного (26 нВт) ТГц-излучения (0,1–2,0 ТГц) на скорость эпителизации предварительно скарифицированной роговицы кроликов (длина насечки – 2,5 мм), наиболее инициированной в первые часы после ТГц-облучения, с превышением на 10 % в сравнении с необлученной роговицей (контролем). Также было определено, что усиление ТГц-воздействия на роговицу при подъеме мощности ТГц-излучения до 60,8 нВт замедляет эпителизацию роговицы в первые часы, но без изменения общего времени – сроков полной эпителизации роговицы [51, 52].

В одной из последних экспериментальных работ, выполняемых Е.Н. Иомдиной и соавт. (2021), изучалась корреляция регистрируемых в динамике (через 1 день после первичного воздействия, на 5-й и 30-й дни) параметров ТГц-сканирования роговичной ткани глаз кроликов с изменениями в роговице, обусловленными предварительным облучением последней ультрафиолетовым (УФ) излучением В-диапазона. Исследование проводилось на экспериментальной установке, обеспечивающей бесконтактную регистрацию и оценку коэффициента отражения роговицы кролика *in vivo*. Из морфофункциональных негативных изменений констатировались отёк роговицы и интенсивность слёзопродукции, увеличивающие толщину (на 17,6–18,2 %) и объём роговицы (на 17,6 %), ухудшение оптических свойств. Коэффициент отражения ТГц-излучения изменённой роговицей возрос к 5-му дню от дня УФ-воздействия в 1,8 раза, к 30-му дню наблюдения снизился незначительно. Основным выводом: предложенный методологический подход может быть применён в оценке гидратации роговицы [53].

## ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Первостепенное значение при разработке новых как диагностических, так и лечебных медицинских методов с использованием энергетических технологий, в частности ТГц-излучения, при всех параметрах, мощности и продолжительности его воздействия, включая минимальные, на взгляд исследователей, величины, занимает определение и установление уровня безопасности для организма в целом, его систем и отдельных органов, биоконпонентов по отдельности.

Направленные научные исследования по изучению биологической реакции органа зрения с целью определения степени безопасности воздействия излучения ТГц-диапазона в процессе многократного ТГц-сканирования тканей глаза единичны.

В работе, выполненной в 2012 г. и ранее рассмотренной в подразделе о применении ТГц-излучения в офтальмологии с лечебной целью, было установлено отсутствие обезболивающего эффекта излучения в диапазоне 0,1–2,0 ТГц при мощности 26 нВт и 60,8 нВт. Измеряемая чувствительность роговицы в глазах, исследуемых *in vivo*, кроликов опытной группы до ТГц-воздействия и после была неизменна и сопоставима с чувствительностью роговиц в парных глазах тех же кроликов и глазах кроликов контрольной группы. Чувствительность роговицы обеспечивается обширной сетью нервных окончаний роговицы, параллельно выполняющих роль регулятора обменных процессов в роговичной ткани. Сохранность чувствительности роговицы свидетельствует о стабильности метаболизма в роговице. Изменений глазной поверхности, включая эпителий роговицы, токсического и аллергического характера не отмечалось [51].

Представляет интерес экспериментальная, рандомизированная по дизайну работа S. Kouyama et al. (2016) по исследованию реакции изолированных эпителиальных клеток роговицы человека при длительном, в течение суток, воздействии на них ТГц-излучения в диапазоне 0,12 ТГц с плотностью мощности 5 мВт/см<sup>2</sup>. Проявления генеотоксичности ТГц-воздействия, значимых морфологических изменений, роста частоты микроядер и существенной экспрессии белков «теплового шока» в продолжительно облученных ТГц-излучением клетках эпителия роговицы человека установлено не было [54].

Y.C. Liu et al. за рубежом и Т.Н. Сафонова и соавт. в России практически одновременно опубликовали в текущем, 2021 году итоговые результаты исследований, выполненных их коллективами в этом направлении за период 2018–2021 гг.

С целью многоуровневого установления профиля безопасности ТГц-сканирования глаз на клеточном и тканевом, функциональном и структурном уровнях Y.C. Liu et al. выполняли продолжительное 4-часовое воздействие на 16 глазах животных (кроликов) непрерывным ТГц-излучением мощностью 40 мкВт с частотой 0,3 ТГц [55]. Возможное патогенное влияние ТГц-излучения на структуры глаза отслеживалось в течение 1 недели, через 1 и 4 часа и на 7-й день. Выполнялись: биомикроскопия, передняя оптическая когерентная томография (помутнение роговицы, хрусталика), конфокальная микроскопия *in vivo* (активность кератоцитов, жизнеспособность эндотелия), ТГц-рефлектометрия (оптический коэффициент пропускания роговицы), просвечивающая электронная микроскопия (межфибрилярные расстояния стромы роговицы), термография (тепловой эффект), электроретинография (реакция сетчатки), иммуногистохимический анализ (воспалительные (CD11b), фиброзные (фибронектин и  $\alpha$ -гладкомышечный актин), стресс- (HSP-47) и апоптотические (анализ TUNEL) реакции), биохимический анализ (экспрессия мРНК белка теплового шока (HSP90AB1), индуцируемого повреждением ДНК транскрипта 3 (DDIT3) и реакции раннего роста (EGR1)). Итоговый результат: существенных морфофункциональных, биохимических и иммуногистохимических изменений не установлено.

Углублённое исследование безопасности воздействия излучения ТГц-диапазона с параметрами: 0,3–0,4 ТГц, плотность мощности  $\leq 30$  нВт/см<sup>2</sup>, частота до 0,1 ТГц, – на роговицу глаз кроликов, включающее высокотехнологичные методы обследования роговицы (лазерную конфокальную микроскопию), морфологические исследования (электронную микроскопию полутонких срезов), проводилось Т.Н. Сафоновой и соавт. Определены незначительные и обратимые изменения морфологии переднего эпителия роговицы. По заключению исследователей, выполнение аппаратной ТГц-рефлектометрии роговицы в границах приведённых параметров безопасно [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материалы выполненного обзора, по нашему мнению, обогатят врачей-офтальмологов, врачей других специальностей новыми знаниями о ТГц-излучении, расширят их компетенции в смежных с биологией и медициной технических областях, биофотонике – ТГц-рефлектометрии, ТГц-визуализации, ТГц-спектроскопии. Представленные в обзоре положительные результаты экспериментальных исследований в офтальмологии, выполненные за последнее десятилетие, будут востребованы при дальнейших разработках и совершенствовании уже смонтированных экспериментальных ТГц-установок, стендов, для продолжения изучения морфофункционального состояния глазной поверхности в норме и при офтальмопатологии.

Несомненно, базисом для создания диагностических и лечебных аппаратов, использующих энергию волн ЭСМ ТГц-диапазона, станут представленные в статье ТГц-установки, на которых ТГц-визуализация, ТГц-спектроскопия выполнялись *in vivo*.

Отсутствие доступных и эффективных портативных ТГц-устройств, источников ТГц-излучения, модуляторов и детекторов, не требующих специальных термальных условий при их эксплуатации, определяет ограничения в предложении инновационных медицинских ТГц-технологий клинического уровня. Научно-практические исследования с использованием излучения ТГц-диапазона, экспериментально проводимые на доклиническом этапе, по-прежнему единичны, и степень готовности метода к использованию в практических устройствах не так близка, даже без учёта медико-экономической рентабельности применения последних.

В то же время общая совокупность результатов научно-исследовательских работ, рассмотренных в обзоре, определяет перспективность сравнительно нового многообещающего научного направления – изучения и применения ТГц-излучения в офтальмологии, разработку диагностических и лечебных медицинских ТГц-технологий и создание медицинских ТГц-аппаратов.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lee YS. *Principles of terahertz science and technology*. NY: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-09540-0
2. Shumyatsky P, Alfano RR. Terahertz sources. *J Biomed Opt*. 2011; 16(3): 033001. doi: 10.1117/1.3554742
3. Guerboukha H, Nallappan K, Skorobogatiy M. Toward real-time terahertz imaging. *Adv Opt Photon*. 2018; 10: 843-938. doi: 10.1364/AOP.10.000843
4. Майская В. Освоение терагерцевой щели. Полупроводниковые приборы вторгаются в субмиллиметровый диапазон. *Электроника: Наука, технология, бизнес*. 2011; 8: 74-87.
5. Ramundo-Orlando A, Gallerano GP. Terahertz radiation effects and biological applications. *J Infrared Milli Terahz Waves*. 2009; 30: 1308-1318. doi: 10.1007/s10762-009-9561-z
6. Бецкий О.В. Пионерские работы по миллиметровой электромагнитной биологии, выполненные в ИРЭ РАН. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2003; 8: 11-20.
7. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор). *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2015; 1: 31-47.
8. Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко А.М., Новиков Б.А. Применение кремниевых источников терагерцевого излучения в медицине. *Биотехносфера*. 2015; 41(5): 64-79.
9. Реуков А.С., Наймушин А.В., Симаков К.В., Морозкин В.С., Козленок А.В., Преснухина А.П. Применение инфракрасного излучения, модулированного терагерцевыми частотами, в комплексной терапии больных острым ишемическим инсультом. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(1): 94-102.
10. Назаров М.М., Шукуринов А.П., Кулешов Е.А., Тучин В.В. Терагерцевая импульсная спектроскопия биологических тканей. *Квантовая электроника*. 2008; 38(7): 647-654.
11. Hwang Y, Ahn J, Mun J, Bae S, Jeong YU, Vinokurov NA, Kim P. *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy. *Opt Express*. 2014; 22(10):11465-11475. doi: 10.1364/OE.22.011465
12. Гареев Г., Лучинин В. Применение терагерцевого излучения в биологии и медицине. *Наноиндустрия*. 2014; 52(6): 34-44.
13. Dabouis V, Chancerelle Y, Crouzier D, Debouzy JC. A la frontière onde-lumière: Que peuvent apporter les techniques térahertz (THz) dans le domaine de la santé? [What's new in biomedical applications for terahertz (THz) technology]. *Med Sci (Paris)*. 2009; 25(8-9): 739-743. [In French]. doi: 10.1051/medsci/2009258-9739
14. Son JH. Principle and applications of terahertz molecular imaging. *Nanotechnology*. 2013; 24(21): 214001. doi: 10.1088/0957-4484/24/21/214001
15. Жижин Г.Н., Никитин А.К., Логинов А.П., Головцов Н.И., Рыжова Т.А. Разработка метода спектроскопии поверхностных плазмонов терагерцевого диапазона. *Discrete and Continuous Models and Applied Computational Science*. 2008; (1): 54-65.
16. Pickwell-MacPherson E, Wallace VP. Terahertz pulsed imaging – A potential medical imaging modality? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009; 6(2): 128-134. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.07.002
17. Qi N, Zhang ZY, Xiang YH. [Application of terahertz technology in medical testing and diagnosis]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2013; 33(8): 2064-2070. [In Chinese].
18. Smolyanskaya O, Chernomyrdin N, Konovko A, Zaytsev K, Ozheredov I, Cherkasova O, et al Terahertz biophotonics as a tool

for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog Quantum Electron.* 2018; 62: 1-77.

19. Bajwa N, Au J, Jarrahy R, Sung S, Fishbein MC, Riopelle D, et al. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment. *Biomed Opt Express.* 2016; 8(1): 460-474. doi: 10.1364/BOE.8.000460

20. Tewari P, Taylor ZD, Bennett D, Singh RS, Culjat MO, Kealey CP, et al. Terahertz imaging of biological tissues. *Stud Health Technol Inform.* 2011; 163: 653-657.

21. Езерская А.А., Романов И.В., Смолянская О.А., Грачев Я.В. Ранняя диагностика кариеса твердых тканей зубов с помощью лазерного излучения терагерцового диапазона. *Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики.* 2011; 76(6): 92-97.

22. Усанов Д.А., Романова Н.В., Салдина Е.А. Перспективы и тенденции развития терагерцовых технологий: патентный ландшафт. *Экономика науки.* 2017; 3(3): 189-202.

23. Shen YC. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *Int J Pharm.* 2011; 417(1-2): 48-60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.012

24. Haaser M, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coatings – A review. *Int J Pharm.* 2013; 457(2): 510-520. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.053

25. Kim KW, Kim KS, Kim H, Lee SH, Park JH, Han JH, et al. Terahertz dynamic imaging of skin drug absorption. *Opt Express.* 2012; 20(9): 9476-9484. doi: 10.1364/OE.20.009476

26. Sterczewski LA, Westberg J, Yang Y, Burghoff D, Reno J, Hu Q, et al. Terahertz hyperspectral imaging with dual chip-scale combs. *Optica.* 2019; 6: 766-771. doi: 10.1364/OPTICA.6.000766

27. Віт В.В. *Будова здорової системи людини.* Одеса: Астропринт; 2003.

28. Ozheredov I, Prokopchuk M, Mischenko M, Safonova T, Solyankin P, Larichev A, et al. *In vivo* THz sensing of the cornea of the eye. *Laser Phys. Lett.* 2018; 15: 055601. doi: 10.1088/1612-202X/aaac76

29. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетоной Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. *Заболевания роговицы и склеры.* В: Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

30. Зайцев К.И., Долганова И.Н., Черномырдин Н.В., Командин Г.А., Лаврухин Д.В., Решетов И.В., и др. Применение терагерцовых технологий в биофотонике. Часть 1: Методы терагерцовой спектроскопии и визуализации тканей. *Фотоника.* 2019; 13(7): 680-687. doi: 10.22184/1992-7296.FRos.2019.13.7.680.687

31. Bennett DB, Taylor ZD, Tewari P, Singh RS, Culjat MO, Grundfest WS, et al. Terahertz sensing in corneal tissues. *J Biomed Optics.* 2011; 16(5): 057003. doi: 10.1117/1.3575168

32. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: *In vivo* sensing and imaging results. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 184-196. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392628

33. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: Electromagnetic modeling and analysis. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 170-183. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392619

34. Заболотный А.Г., Сахнов С.Н., Парахуда С.Е., Смолянская О.А., Езерская А.А., Гейко И.А. Изучение взаимодействия

терагерцового излучения с глазной поверхностью – фиброзной оболочкой глазного яблока, роговицей и склерой, в эксперименте. *Вестник ОГУ.* 2012; 148(12): 50-54.

35. Ангелуц А.А., Балакин А.В., Евдокимов М.Г., Есаулов М.Н., Назаров М.М., Ожередов И.А., и др. Характерные отклики биологических и наноразмерных систем в терагерцовом диапазоне частот. *Квантовая электроника.* 2014; 44(7): 614-632. doi: 10.1070/QE2014v044n07ABEH015565

36. Иомдина Е.Н., Селиверстов С.В., Сианосян А.А., Теплякова К.О., Русова А.А., Гольцман Г.Н. Терагерцовое сканирование для оценки содержания воды в роговице и склере. *Современные технологии в медицине.* 2018; 4: 143-150. doi: 10.17691/stm2018.10.4.17

37. Сафонова Т.Н., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Современные методы исследования стабильности слезной пленки. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135(5): 92-98. doi: 10.17116/oftalma201913505192

38. Кекконен Э.А., Коновко А.А., Ли Ю.С., Ли И.М., Ожередов И.А., Парк К.Х., и др. Оценка степени гидратации тканей глазной поверхности методом терагерцовой рефлектометрии. *Квантовая электроника.* 2020; 50(1): 61-68.

39. Сикач Е.И., Сафонова Т.Н., Ожередов И.А., Прокопчук М.Н., Мищенко М.Д., Листопадская Ю.В. Непрерывная терагерцовая рефлектометрия: возможности и перспективы нового метода оценки степени гидратации роговицы. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020; 4: 126. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-104-105

40. Sung S, Dabironezare S, Llombart N, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, et al. Optical system design for noncontact, normal incidence, THz imaging of *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 1-12. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2771754

41. Sung S, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, Nowroozi B, Garritano J, et al. THz imaging system for *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 27-37. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2775445

42. Yao J, Ma J, Zhao J, Qi P, Li M, Lin L, et al. Corneal hydration assessment indicator based on terahertz time domain spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(4): 2073-2084. doi: 10.1364/BOE.387826

43. Ke L, Wu QYS, Zhang N, Yang Z, Teo EPW, Mehta JS, et al. Terahertz spectroscopy analysis of human corneal sublayers. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043011. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043011

44. Ke L, Zhang N, Wu QYS, Gorelik S, Abdelaziem A, Liu Z, et al. *In vivo* sensing of rabbit cornea by terahertz technology. *J Biophotonics.* 2021; e202100130. doi: 10.1002/jbio.202100130

45. Smolyanskaya OA, Schelkanova IJ, Kulya MS, Odlyanitskiy EL, Goryachev IS, Тсупкин AN, et al. Glycerol dehydration of native and diabetic animal tissues studied by THz-TDS and NMR methods. *Biomed Opt Express.* 2018; 9(3): 1198-1215. doi: 10.1364/BOE.9.001198

46. Musina GR, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Gavdush AA, Ulitko VE, Cherkasova OP, et al. Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics. *J Biophotonics.* 2020; 13(12): e202000297. doi: 10.1002/jbio.202000297

47. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Система глазной поверхности. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(1): 96-103. doi: 10.17116/oftalma2015131196-102

48. Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001

49. Ozheredov I, Prokopchuk M, Safonova T, Sikach E, Solyankin P, Angeluts A, et al. Application of THz radiation for in situ control of eye cornea hydration level. *EPJ Web of Conferences*. 2018; 195: 10009. doi: 10.1051/epjconf/201819510009
50. Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Распространенность синдрома «сухого глаза» в России. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2021; 21(2): 96-102. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
51. Geyko IA, Smolyanskaya OA, Sulatskiy MI, Parakhuda SE, Sedykh EA, Zabolotniy AG, et al. Impact of terahertz radiation on the epithelialization rate of scarified Cornea. In: Lilge LL, Sroka R (eds). *Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII: Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics*. 2015; 9542: 954. doi: 10.1117/12.2183866
52. Zabolotniy AG. The study of interaction of terahertz radiation with the cornea in experiment *in vivo*. *J Clin Exp Ophthalmol* 2017; 8: 4. doi: 10.4172/2155-9570-C1-065
53. Iomdina EN, Seliverstov SV, Teplyakova KO, Jani EV, Pozdnyakova VV, Polyakova ON, et al. Terahertz scanning of the rabbit cornea with experimental UVB-induced damage: *In vivo* assessment of hydration and its verification. *J Biomed Opt*. 2021; 26(4): 043010. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043010
54. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 793. doi: 10.3390/ijerph13080793
55. Liu YC, Ke L, Yang SWQ, Nan Z, Teo EPW, Lwin NC, et al. Safety profiles of terahertz scanning in ophthalmology. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2448. doi: 10.1038/s41598-021-82103-9
56. Сафонова Т.Н., Федоров А.А., Сурнина З.В., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Экспериментальное обоснование безопасности применения терагерцового излучения для анализа изменений гидратации роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(3): 58-67. doi: 10.17116/oftalma202113703158
8. Bagraev NT, Klyachkin LE, Malyarenko AM, Novikov BA. Terahertz silicon sources in medicine. *Biotekhnosfera*. 2015; 41(5): 64-79. (In Russ.).
9. Reukov AS, Naimushin AV, Simakov KV, Moroshkin VS, Kozlenok AV, Presnukhina AP. Use of infrared radiation modulated by terahertz frequencies in complex therapy of patients with acute ischemic stroke. *Arterial Hypertension*. 2016; 22(1): 94-102. (In Russ.).
10. Nazarov MM, Shkurinov AP, Kuleshov EA, Tuchin VV. Terahertz time-domain spectroscopy of biological tissues. *Quantum Electronics*. 2008; 38(7): 647-654. (In Russ.).
11. Hwang Y, Ahn J, Mun J, Bae S, Jeong YU, Vinokurov NA, Kim P. *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy. *Opt Express*. 2014; 22(10):11465-11475. doi: 10.1364/OE.22.011465
12. Gareev G, Luchinin V. Application of terahertz radiation in biology and medicine. *Nanoindustry*. 2014; 52(6): 34-44. (In Russ.).
13. Dabouis V, Chancerelle Y, Crouzier D, Debouzy JC. A la frontière onde-lumière: Que peuvent apporter les techniques térahertz (THz) dans le domaine de la santé? [What's new in biomedical applications for terahertz (THz) technology]. *Med Sci (Paris)*. 2009; 25(8-9): 739-743. [In French]. doi: 10.1051/medsci/2009258-9739
14. Son JH. Principle and applications of terahertz molecular imaging. *Nanotechnology*. 2013; 24(21): 214001. doi: 10.1088/0957-4484/24/21/214001
15. Zhizhin GN, Nikitin AK, Loginov AP, Golovtsov NI, Ryzhova TA. Elaboration of THz surface plasmon spectroscopy method. *Discrete and Continuous Models and Applied Computational Science*. 2008; (1): 54-65. (In Russ.).
16. Pickwell-MacPherson E, Wallace VP. Terahertz pulsed imaging – A potential medical imaging modality? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009; 6(2): 128-134. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.07.002
17. Qi N, Zhang ZY, Xiang YH. [Application of terahertz technology in medical testing and diagnosis]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2013; 33(8): 2064-2070. [In Chinese].
18. Smolyanskaya O, Chernomyrdin N, Konovko A, Zaytsev K, Ozheredov I, Cherkasova O, et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog Quantum Electron*. 2018; 62: 1-77.
19. Bajwa N, Au J, Jarrahy R, Sung S, Fishbein MC, Riopelle D, et al. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment. *Biomed Opt Express*. 2016; 8(1): 460-474. doi: 10.1364/BOE.8.000460
20. Tewari P, Taylor ZD, Bennett D, Singh RS, Culjat MO, Kealey CP, et al. Terahertz imaging of biological tissues. *Stud Health Technol Inform*. 2011; 163: 653-657.
21. Ezerskaya AA, Romanov IV, Smolyanskaya OA, Grachev YaV. Early caries diagnosis of teeth hard tissues by terahertz range laser radiation. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. 2011; 76(6): 92-97. (In Russ.).
22. Usanov DA, Romanova NV, Saldina EA. Prospects and trends in the development of terahertz technologies: Patent landscape. *The Economics of Science*. 2017; 3(3): 189-202. (In Russ.).
23. Shen YC. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *Int J Pharm*. 2011; 417(1-2): 48-60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.012
24. Haaser M, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coat-

## REFERENCES

1. Lee YS. *Principles of terahertz science and technology*. NY: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-09540-0
2. Shumyatsky P, Alfano RR. Terahertz sources. *J Biomed Opt*. 2011; 16(3): 033001. doi: 10.1117/1.3554742
3. Guerboukha H, Nallappan K, Skorobogatiy M. Toward real-time terahertz imaging. *Adv Opt Photon*. 2018; 10: 843-938. doi: 10.1364/AOP.10.000843
4. Maiskaya V. Mastering the terahertz gap. Semiconductors are invading the submillimeter range. *Electronics: Science, Technology, Business*. 2011; 8: 74-87. (In Russ.).
5. Ramundo-Orlando A, Gallerano GP. Terahertz radiation effects and biological applications. *J Infrared Milli Terahz Waves*. 2009; 30: 1308-1318. doi: 10.1007/s10762-009-9561-z
6. Betsky OV. Pioneering work on millimeter electromagnetic biology carried out at the IRE RAS. *Biomedical Radioelectronics*. 2003; 8: 11-20. (In Russ.).
7. Betsky OV, Lebedeva N.N. Biological effects of low intensity millimeter waves (review). *Biomedical Radioelectronics*. 2015; 1: 31-47. (In Russ.).

- ings – A review. *Int J Pharm.* 2013; 457(2): 510-520. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.053
25. Kim KW, Kim KS, Kim H, Lee SH, Park JH, Han JH, et al. Terahertz dynamic imaging of skin drug absorption. *Opt Express.* 2012; 20(9): 9476-9484. doi: 10.1364/OE.20.009476
  26. Sterczewski LA, Westberg J, Yang Y, Burghoff D, Reno J, Hu Q, et al. Terahertz hyperspectral imaging with dual chip-scale combs. *Optica.* 2019; 6: 766-771. doi: 10.1364/OPTICA.6.000766
  27. Vit VV. *The structure of a healthy human system.* Odessa: Astroprint; 2003. (In Russ.).
  28. Ozheredov I, Prokopchuk M, Mischenko M, Safonova T, Solyankin P, Larichev A, et al. *In vivo* THz sensing of the cornea of the eye. *Laser Phys. Lett.* 2018; 15: 055601. doi: 10.1088/1612-202X/aaac76
  29. Avetisova SE, Egorova EA, Moshetova LK, Neroeva VV, Takhchidi KhP. Diseases of the cornea and sclera. In: *Ophthalmology: national guidelines.* Moscow.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
  30. Zaytsev KI, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Komandin GA, Lavrukhin DV, Reshetov IV, et al. Application of terahertz technologies in biophotonics. Part 1: Methods of terahertz spectroscopy and imaging of tissues. *Photonics Russia.* 2019; 13(7): 680-687. (In Russ.). doi: 10.22184/1992-7296.FRos.2019.13.7.680.687
  31. Bennett DB, Taylor ZD, Tewari P, Singh RS, Culjat MO, Grundfest WS, et al. Terahertz sensing in corneal tissues. *J Biomed Optics.* 2011; 16(5): 057003. doi: 10.1117/1.3575168
  32. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: *In vivo* sensing and imaging results. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 184-196. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392628
  33. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: Electromagnetic modeling and analysis. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 170-183. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392619
  34. Zabolotny AG, Sakhnov SN, Parakhuda SE, Smolyanskaya OA, Yezerskaya AA, Geyko IA. Study of the terahertz beam interaction with the eye surface – Fibrous tunic of eyeball, cornea and sclera in experiment. *Vestnik of Orenburg State University.* 2012; 148(12): 50-54. (In Russ.).
  35. Angeluts AA, Balakin AV, Evdokimov MG, Esaulkov MN, Nazarov MM, Ozheredov IA, et al. Characteristic responses of biological and nanoscale systems in the terahertz frequency. *Quantum Electronics.* 2014; 44(7): 614-632. (In Russ.). doi: 10.1070/QE2014v-044n07ABEH015565
  36. Iomdina EN, Seliverstov SV, Sianosyan AA, Teplyakova KO, Rusova AA, Goltsman GN. Terahertz scanning for evaluation of corneal and scleral hydration. *Modern Technologies in Medicine.* 2018; 4: 143-150. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2018.10.4.17
  37. Safonova TN, Sikach EI, Ozheredov IA. Current methods of the tear film stability assessment. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019; 135(5): 92-98. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913505192
  38. Kekkonen EA, Konovko AA, Li YuS, Li IM, Ozheredov IA, Park KKh, et al. Assessment of the degree of hydration of ocular surface tissues using THz reflectometry. *Quantum Electronics.* 2020; 50(1): 61-68. (In Russ.).
  39. Sikach EI, Safonova TN, Ozheredov IA, Prokopchuk MN, Mishchenko MD, Listopadskaya YuV. Continuous terahertz reflectometry: Possibilities and prospects of a new method for assessing the degree of corneal hydration. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020; 4: 126. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-104-105
  40. Sung S, Dabironezare S, Llombart N, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, et al. Optical system design for noncontact, normal incidence, THz imaging of *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 1-12. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2771754
  41. Sung S, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, Nowroozi B, Garritano J, et al. THz imaging system for *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 27-37. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2775445
  42. Yao J, Ma J, Zhao J, Qi P, Li M, Lin L, et al. Corneal hydration assessment indicator based on terahertz time domain spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(4): 2073-2084. doi: 10.1364/BOE.387826
  43. Ke L, Wu QYS, Zhang N, Yang Z, Teo EPW, Mehta JS, et al. Terahertz spectroscopy analysis of human corneal sublayers. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043011. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043011
  44. Ke L, Zhang N, Wu QYS, Gorelik S, Abdelaziem A, Liu Z, et al. *In vivo* sensing of rabbit cornea by terahertz technology. *J Biophotonics.* 2021; e202100130. doi: 10.1002/jbio.202100130
  45. Smolyanskaya OA, Schelkanova IJ, Kulya MS, Odlyanitskiy EL, Goryachev IS, Tsyarkin AN, et al. Glycerol dehydration of native and diabetic animal tissues studied by THz-TDS and NMR methods. *Biomed Opt Express.* 2018; 9(3): 1198-1215. doi: 10.1364/BOE.9.001198
  46. Musina GR, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Gavdush AA, Ulitko VE, Cherkasova OP, et al. Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics. *J Biophotonics.* 2020; 13(12): e202000297. doi: 10.1002/jbio.202000297
  47. Safonova TN, Pateiuk LS. Ocular surface system integrity. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2015; 131(1): 96-103. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2015131196-102
  48. Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001
  49. Ozheredov I, Prokopchuk M, Safonova T, Sikach E, Solyankin P, Angeluts A, et al. Application of THz radiation for *in situ* control of eye cornea hydration level. *EPJ Web of Conferences.* 2018; 195: 10009. doi: 10.1051/epjconf/201819510009
  50. Onufriichuk ON, Kuroyedov AV. Prevalence of dry eye disease in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2021; 21(2): 96-102. (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
  51. Geyko IA, Smolyanskaya OA, Sulatskiy MI, Parakhuda SE, Sedykh EA, Zabolotny AG, et al. Impact of terahertz radiation on the epithelialization rate of scarified Cornea. In: Lilje LL, Sroka R (eds). *Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII: Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics.* 2015; 9542: 954. doi: 10.1117/12.2183866
  52. Zabolotny AG. The study of interaction of terahertz radiation with the cornea in experiment *in vivo.* *J Clin Exp Ophthalmol* 2017; 8: 4. doi: 10.4172/2155-9570-C1-065
  53. Iomdina EN, Seliverstov SV, Teplyakova KO, Jani EV, Pozdniakova VV, Polyakova ON, et al. Terahertz scanning of the rabbit cornea with experimental UVB-induced damage: *In vivo* assessment of hydration and its verification. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043010. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043010
  54. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes,

or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 793. doi: 10.3390/ijerph13080793

55. Liu YC, Ke L, Yang SWQ, Nan Z, Teo EPW, Lwin NC, et al. Safety profiles of terahertz scanning in ophthalmology. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2448. doi: 10.1038/s41598-021-82103-9

56. Safonova TN, Fedorov AA, Surnina ZV, Sikach EI, Ozheredov IA. Experimental investigation of the safety of terahertz radiation in corneal hydration assessment. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021; 137(3): 58-67. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113703158

#### Сведения об авторах

**Заболотный Александр Григорьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научного отдела, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6022-1708>

**Гейко Ирина Александровна** – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: geiko.irina@mail.ru

**Балагов Латмир Мухамедович** – аспирант кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: latmir.temirka@yandex.ru

#### Information about the authors

**Alexander G. Zabolotniy** – Cand Sc. (Med.), Docent, Chief Research Officer, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Kuban State Medical University, e-mail: nok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6022-1708>

**Irina A. Geiko** – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: geiko.irina@mail.ru

**Latmir M. Balagov** – Postgraduate at the Department of Eye Diseases Kuban State Medical University, e-mail: latmir.temirka@yandex.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».