

УДК 537.86

## ИЗУЧЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЛИОБЛАСТОМЫ МОЗГА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

Р.О. Григорьев<sup>а</sup>, М.К. Ходзицкий<sup>а</sup>, Тяньмяо Чжан<sup>а</sup>, П.С. Демченко<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

Адрес для переписки: romagrig95@gmail.com

### Информация о статье

Поступила в редакцию 13.06.18, принята к печати 25.07.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-736-743

Язык статьи – русский

**Ссылка для цитирования:** Григорьев Р.О., Ходзицкий М.К., Чжан Тяньмяо, Демченко П.С. Изучение оптических свойств и спектральных характеристик глиобластомы мозга и аденокарциномы легкого человека // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2018. Т. 18. № 5. С. 736–743. doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-736-743

### Аннотация

**Предмет исследования.** Проведен качественный анализ возможности использования метода импульсной терагерцовой спектроскопии в целях диагностики онкологических изменений клеточных линий при помощи измерения их оптических свойств и спектральных характеристик. С этой целью проведено культивирование двух онкологических клеточных линий U-251 (глиобластома мозга) и A549 (аденокарцинома легкого), получены дисперсии их показателя преломления, коэффициента поглощения и диэлектрической проницаемости. Проведено сравнение оптических свойств опухолевых клеток с оптическими свойствами здоровых клеток соединительной ткани. Опухолевые клетки, по сравнению со здоровыми, содержат большее количество ОН-соединений. Терагерцовое излучение характеризуется сильным поглощением водой, в результате чего спектры здоровых и онкологических клеток различаются. **Метод.** Для изучения оптических свойств и получения спектральных характеристик исследуемых объектов применен метод импульсной терагерцовой спектроскопии в режиме «на пропускание». Исследуемые клеточные линии культивировались *in vitro*. Оптические свойства образцов рассчитывались с помощью метода тонких пленок, а спектральные характеристики определялись с помощью Фурье-преобразования. **Основные результаты.** Показаны различия между дисперсиями диэлектрических проницаемостей, показателей преломления и коэффициентов поглощения онкологических клеточных линий U-251, A549 и здоровых клеток соединительной ткани в частотном диапазоне 0,2–1 ТГц. Выявлено, что онкологические клетки имеют более высокие значения показателя преломления и коэффициента поглощения, чем здоровые клетки соединительной ткани. У глиобластомы мозга (U-251) обнаружен пик пропускания на частоте 0,24 ТГц. **Практическая значимость.** Полученные результаты могут лечь в основу метода интраоперационной диагностики рака мозга и легкого с помощью импульсной терагерцовой спектроскопии, а также быть полезны в иных исследованиях, например, в создании фантомов биотканей в терагерцовом диапазоне частот.

### Ключевые слова

терагерцовая импульсная спектроскопия, диагностика онкологии, клеточные линии, метод тонких пленок, оптические свойства, спектральные характеристики, биофотоника

## STUDY OF OPTICAL PROPERTIES AND SPECTRAL CHARACTERISTICS OF BRAIN GLIOBLASTOMA AND LUNG ADENOCARCINOMA

R.O. Grigorev<sup>а</sup>, M.K. Khodzitsky<sup>а</sup>, Tianmiao Zhang<sup>а</sup>, P.S. Demchenko<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

Corresponding author: romagrig95@gmail.com

### Article info

Received 13.06.18, accepted 25.07.18

doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-736-743

Article in Russian

**For citation:** Grigorev R.O., Khodzitsky M.K., Tianmiao Zhang, Demchenko P.S. Study of optical properties and spectral characteristics of brain glioblastoma and lung adenocarcinoma. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 736–743 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2018-18-5-736-743

**Abstract**

**Subject of Research.** The paper presents qualitative analysis of terahertz time-domain spectroscopy application for cancer diagnosis by measurement of the optical properties and spectral characteristics of cancer cells. For this purpose, the cultivation of two cancer cells, U-251 (glioblastoma brain) and A549 (lung adenocarcinoma), were carried out, then their refractive index, absorption coefficient and dielectric constant were measured, and the optical properties of tumor cells were compared with the optical properties of healthy cells (fibroblasts). Tumor cells contain more OH-components in comparison with healthy cells. Since terahertz radiation is heavily absorbed by water, there are differences in the spectra of healthy and oncological cells. Because of the demand for rapid and effective diagnostics of oncology (including intraoperative), the obtained results show that terahertz time-domain spectroscopy can be used for this purpose in the present time. **Method.** To obtain the optical properties and spectral characteristics of the researched objects, a terahertz time-domain spectroscopy method in the transmission mode was used. The researched cell lines were cultured in vitro. Optical properties and spectral characteristics of the samples were calculated by the thin film method and Fourier transform. **Main Results.** The results show the differences of refractive index, absorption coefficient and dielectric permittivity between the oncological cell lines U-251, A549 and the healthy cells in the frequency range 0.2-1 THz. It was found that cancer cells have higher values of refractive indices and absorption coefficients than those of healthy cells. Brain glioblastoma (U-251) has a transmission peak at the frequency of 0.24 THz. **Practical Relevance.** The results obtained in this work can form the basis for the intraoperative diagnosis of brain and lung cancer with the use of terahertz time-domain spectroscopy, and it is also useful in the other studies, for example, the development of biotissue phantoms in the THz frequency range.

**Keywords**

terahertz spectroscopy, cancer diagnosis, cell lines, thin film method, optical properties, spectral characteristics, biophotonic

**Введение**

Число диагностируемых заболеваний рака мозга и легких растет с каждым годом. Согласно статистике за 2016 год, в Российской Федерации выявлено 599348 случаев злокачественных новообразований (в том числе 273585 и 325763 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2015 годом составил 1,7%, а за 10 лет, с 2006 года, абсолютное число больных увеличилось на 123916 человек (на 26%) [1]. Рак легких в настоящий момент является одним из самых частых злокачественных опухолевых заболеваний, которое в общемировой статистике занимает лидирующее место наравне с раком предстательной железы у мужчин и раком груди у женщин [2]. Глиомы являются опухолевыми клетками глиальной ткани головного мозга человека. Это наиболее распространенные опухолевые клетки мозга, а глиобластомы являются самой опасной и частой их разновидностью. Смертность от глиобластомы составляет более 50% для любых возрастных групп [3].

При проведении операций удаления злокачественных образований необходимо дифференцировать участки опухолевых и здоровых тканей. На данный момент для этого используется преимущественно функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) [4]. Также распространены такие методы, как лазерная спектроскопия с использованием флуоресцентных меток [5] и ультразвуковая диагностика [6]. Терагерцовая (ТГц) спектроскопия, являющаяся новым методом визуализации в медицинских приложениях [7], с каждым годом привлекает все больше внимания ввиду своей неинвазивности, неионизируемости (под действием ТГц излучения молекулы вещества не меняют свой заряд, т.е. не становятся ионами), относительной безвредности по отношению к живым организмам и наличию характерных пиков поглощения различных биологических молекул в ТГц диапазоне частот. Более того, по сравнению с обычной магнитно-резонансной томографией (МРТ) и методом визуализации с использованием флуоресцентных меток, технология формирования ТГц изображения позволяет более четко различать границу между опухолью и здоровой тканью [8]. В последние десятилетия метод импульсной терагерцовой спектроскопии и визуализации активно используется в различных применениях биофотоники, в частности, для выявления опухолей на коже [9], в молочной железе [10], толстой кишке [11], мозге [12, 13], печени [14] и других биологических объектах [15–17]. Все результаты показывают, что метод импульсной ТГц спектроскопии обладает потенциалом для безопасного выявления различных заболеваний. По сравнению с нормальными тканями органов человека, онкологические клетки увеличивают ядерную атипичность, митотическую активность, пролиферацию и некроз тканей, а также содержат большое количество жидкости [18]. Данные факторы изменяют спектральные свойства ТГц импульса, проходящего через объект. Следовательно, ТГц спектры онкологических линий будут отличаться от спектров нормальных тканей.

Целью данного исследования является выявление различий в оптических свойствах и спектральных характеристиках опухолевых и здоровых клеток в ТГц диапазоне частот. Для этого был проведен эксперимент на импульсном ТГц спектрометре с выращенными *in vitro* онкологическими клеточными линиями мозга и легкого человека и рассчитаны их оптические свойства и спектральные характеристики (показатель преломления, коэффициент поглощения и комплексная диэлектрическая проницаемость). На основании полученных результатов анализируется возможность идентификации опухолевых клеток центральной нервной системы и легких и перспективы применения метода импульсной ТГц спектроскопии для интраоперационного анализа патологий.

### Исследуемые образцы

Клеточные линии глиобластомы (U-251) и аденокарциномы легкого (A549) человека получены в Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия). U-251 и A549 размораживались и поддерживались в модифицированной питательной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с добавлением 10% бычьей сыворотки при 37°C в инкубаторе. Процедура пересева представляла собой снятие клеток со дна сосуда (понижение адгезионных свойств), используя трипсин 0,25%: версен 0,02% (1:3), кратность рассева 1:4<sup>1,2</sup>. Клетки культивировались на протяжении 2 недель до образования конфлюэнтного монослоя, затем производился пересев в пластиковые чашки Петри. Через 2 дня после пересева образцы были готовы к проведению эксперимента. Время нахождения образцов вне инкубационной среды составляло не более 4 часов, вне питательной среды – не более 20 минут. Всего было подготовлено по 2 чашки Петри с каждым типом клеток.

### Экспериментальные и численные методы исследования

В данном исследовании использован импульсный ТГц спектрометр в режиме «на пропускание» (рис. 1). В качестве генератора ТГц излучения служит полупроводниковый кристалл InAs, а в качестве детектора – кристалл CdTe. В установке используется фемтосекундный Yb:KYW-лазер (Solar) мощностью 1,1 Вт, который работает с частотой повторения 70 МГц и генерирует лазерные импульсы длительностью 200 фс с центральной длиной волны 1040 нм.

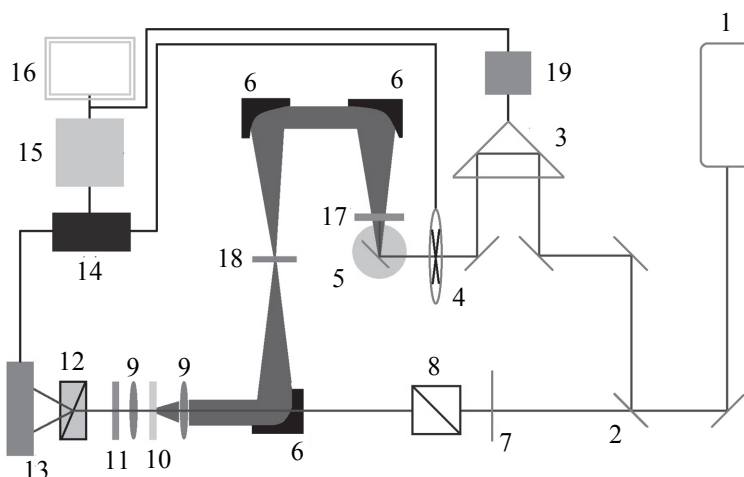


Рис. 1. Схема импульсного ТГц спектрометра: 1 – фемтосекундный лазер; 2 – светоделитель; 3 – линия задержки; 4 – модулятор; 5 – кристалл InAs; 6 – параболические зеркала; 7 – полуволновая пластинка; 8 – призма Глана; 9 – собирающие линзы; 10 – кристалл CdTe; 11 – четвертьволновая пластинка; 12 – призма Волластона; 13 – балансный детектор; 14 – синхронный усилитель; 15 – аналого-цифровой преобразователь; 16 – персональный компьютер; 17 – фильтр; 18 – объект; 19 – цифро-аналоговый преобразователь

Выходное излучение разделяется на пучок накачки и зондирующий пучок с помощью светоделителя. Пучок накачки необходим для генерации ТГц излучения, а зондирующий – для временного сканирования ТГц импульса. Отражаясь от зеркал, пучок накачки попадает на линию задержки, которая представляет собой призму на механической подвижке. Она нужна для изменения оптического пути одного пучка относительно другого и, соответственно, сдвига фемтосекундного импульса по временной шкале. Это позволяет прописывать временную форму ТГц импульса с помощью более короткого зондирующего пучка. Электрооптический модулятор модулирует инфракрасное (ИК) излучение на частоте, не кратной 50 Гц, тем самым удаляя сетевые шумы. Это необходимо для увеличения соотношения сигнал/шум с помощью синхродетектора. Далее пучок попадает на полупроводниковый кристалл под углом 45°. Возбуждаются электронно-дырочные пары. За счет эффекта Дембера подвижность электронов оказывается на порядок выше, чем подвижность дырок, и они устремляются вглубь полупроводника под углом за счет искривления внешним магнитным полем траектории движения носителей заряда, затем возникает осциллирующий диполь. Таким образом, происходит генерация ТГц излучения, которое отражается, проходит через ИК фильтр и коллимируется параболическими зеркалами. Затем оно фокусируется на образец, а далее на детектор (кристалл CdTe). На детекторе происходит взаимодействие ТГц и зондирующего пучка.

<sup>1</sup> CLS Product Information: U-251 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://clsgmbh.de/pdf/u-251-mg.pdf>, свободный. Яз. англ. (дата обращения 04.04.2018).

<sup>2</sup> CLS Product Information: A-549 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://clsgmbh.de/pdf/a-549.pdf>, свободный. Яз. англ. (дата обращения 04.04.2018).

ков. Зондирующий пучок имеет линейную поляризацию благодаря полуволновой пластинке и призме Глана. За счет эффекта Погкельса наводится анизотропия для инфракрасного пучка, и он изменяет поляризацию с линейной на эллиптическую. С помощью четвертьволновой пластинки изменяется коэффициент эллиптичности, призма Волластона делит инфракрасный пучок с эллиптической поляризацией на два пучка с линейными ортогональными поляризациями. Эти два пучка падают на балансный детектор, где фиксируется разность их интенсивностей. Далее с балансного детектора сигнал поступает на синхронный усилитель, сравнивается с промодулированным сигналом на частоте модулятора. При совпадении частоты модуляции конечный сигнал усиливается и поступает через аналого-цифровой преобразователь на персональный компьютер.

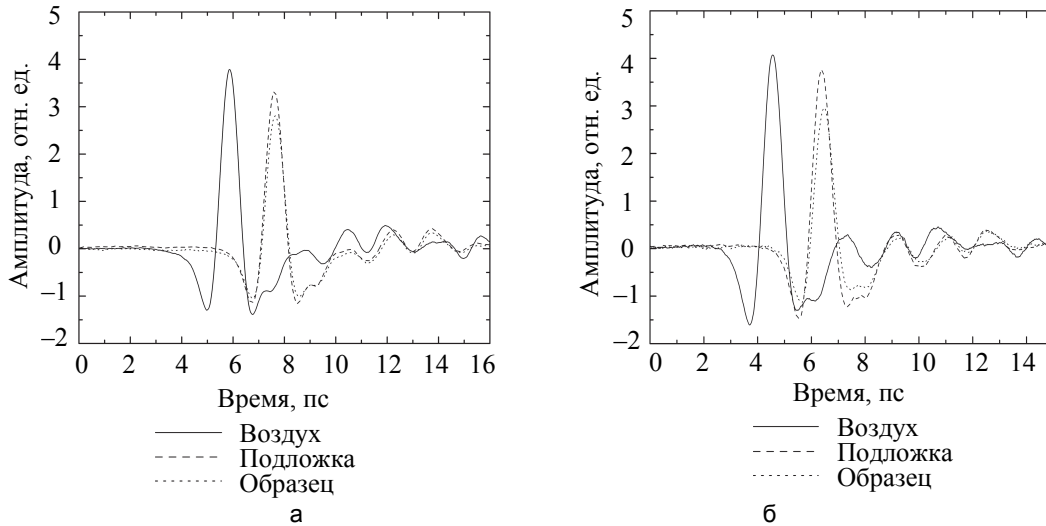


Рис. 2. Временные формы сигналов, прошедших через образцы U-251 (а) и A549 (б)

Для получения спектров пропускания образцов измерялись: импульс, проходящий через воздух; опорный сигнал подложки в отсутствии образца; объектный сигнал образца на подложке (рис. 2). Во время записи временных форм производилось по 200 измерений в каждой точке с последующим усреднением для увеличения соотношения сигнал/шум. Всего выполнялось по три записи временных форм с усреднением для каждого объекта (воздух, подложка, образцы). Затем для получения значений фазы и амплитуды импульса использовалось быстрое преобразование Фурье, и рассчитывался коэффициент пропускания (рис. 3). Данный коэффициент представляет собой соотношение амплитуд объектного и опорного сигналов. У клеток глиобластом заметен ярко выраженный пик пропускания на низких частотах (0,25–0,3 ТГц).

Для расчета показателя преломления, коэффициента поглощения и диэлектрической проницаемости образцов был выбран метод тонких пленок, так как он позволяет вычислить данные параметры исходя из проводимости исследуемого объекта, а это дает более точный результат, чем другие методы, которые основаны на расчете показателя преломления объекта из соотношения показателей преломления подложки и эффективной среды – «образец + подложка» [19]. Чтобы считаться тонкой пленкой, исследуемая структура должна обладать толщиной на порядок меньше длины волны того излучения, которым она облучается. Так как толщина исследуемых клеток не превышает 10 мкм, а минимальная длина волны ТГц излучения на исследуемом частотном диапазоне составляет 0,3–3 мм, монослой из таких клеток может считаться тонкой пленкой.

Расчет дисперсии комплексной проводимости пленки производился по следующей формуле:

$$\hat{\sigma}(f) = \frac{[\hat{n}_{\text{под}}(f+1) \times \hat{E}_o(f) - \hat{n}_{\text{под}}(f) - 1]}{Z_0 \hat{E}(f)},$$

где  $f$  – частота излучения;  $\hat{n}_{\text{под}}(f)$  – комплексный показатель преломления подложки;  $\hat{E}_o(f)$  и  $\hat{E}(f)$  – комплексные амплитуды электрического поля ТГц волны, прошедшей через подложку и эффективную среду соответственно;  $Z_0 = 377 \text{ Ом}$  – волновое сопротивление вакуума.

Из полученного значения комплексной проводимости можно вычислить все требуемые оптические характеристики образцов. Комплексная диэлектрическая проницаемость рассчитывалась по формуле

$$\hat{\epsilon}_{\text{обр}}(f) = 1 + i \times \frac{\hat{\sigma}_{\text{пл}}(f)}{2 \times \pi \times f \times \epsilon_0 \times d_{\text{обр}}},$$

где  $\epsilon_0 = 8,85 \times 10^{-12} \text{ Ф} \cdot \text{м}^{-1}$  – диэлектрическая постоянная;  $d_{\text{обр}}$  – толщина образца.

Показатель преломления рассчитывается следующим образом:

$$\hat{n}_{\text{обр}} = \sqrt{\hat{\epsilon}_{\text{обр}}(\omega)}.$$

Коэффициент поглощения составляет

$$\alpha_{\text{обр}} = \frac{4\pi \times n_{\text{обр}}''}{\lambda},$$

где  $n_{\text{обр}}''$  – мнимая часть показателя преломления;  $\lambda$  – длина волны излучения.

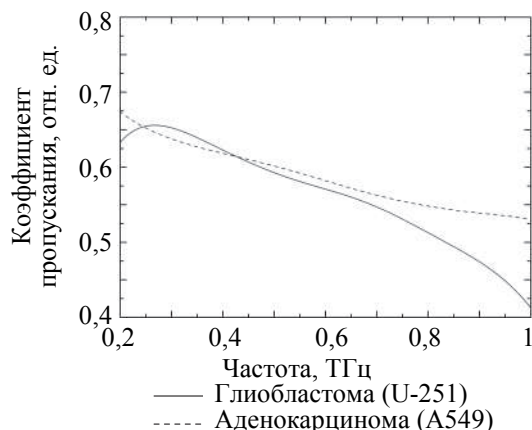


Рис. 3. Спектры коэффициентов пропускания клеточных линий U-251 и A549 в ТГц диапазоне частот

При проведении эксперимента каждый из монослоев исследуемых клеток размещался на чашке Петри. Толщина чашек Петри составляла 838 мкм. Время одного измерения, включающего в себя запись и усреднение трех временных форм, для каждого образца составляло 18–20 мин, что соответствует времени жизни клеток вне питательной среды.

### Результаты

Рассчитанные дисперсии оптических свойств исследуемых онкологических клеток сравнивались с аналогичными характеристиками здоровых клеток. В качестве объектов сравнения были выбраны здоровые клетки соединительной ткани (фибробласты), потому что здоровые клетки глиальной и легочной тканей крайне тяжело культивировать (ввиду их маленьких темпов роста и ограниченного числа делений). Фибробласты по своему происхождению не относятся к эпителиальным, однако они непосредственно взаимодействуют с последними (например, через базальный слой) и входят в состав любых тканей организма человека, поэтому их можно использовать для сравнения с опухолевыми клетками. Например, в работе [20] проводился эксперимент с последующим сравнением спектральных характеристик фибробластов и опухолевых клеток шейки матки с помощью метода импульсной ТГц спектроскопии. Онкологическая клеточная линия HeLa, используемая в данной работе, имеет эпителиальное происхождение [21]. Авторы работы получили различие в спектрах фаз и амплитуд образцов.

Сравнение полученных в ходе нашей работы данных проводилось с взятыми из [22] дисперсиями показателя преломления и коэффициента поглощения фибробластов. Работа [22] посвящена исследованию оптических свойств кожи человека с использованием импульсной ТГц спектроскопии. В частности, одна из целей авторов заключалась в нахождении зависимости оптических свойств искусственно созданного коллагенового геля от концентрации в нем фибробластов. В исследовании фигурировали три гелиевые структуры с различным содержанием фибробластов (100000, 300000 и 500000 клеток). Для сравнения с опухолевыми клетками нами была выбрана структура с наибольшим числом фибробластов толщиной 200 мкм.

Проведен анализ оптических свойств воды в ТГц диапазоне частот [23, 24]. За основу были взяты данные, рассчитанные по модели Дебая из [23] для тонкого слоя воды толщиной несколько нанометров. Сравнение образцов с водой дает более наглядную картину того, насколько большой вклад в изменение оптических свойств и спектральных характеристик образца вносит содержание в нем жидкости. Найденные в вышеуказанных работах дисперсии показателей преломления и коэффициентов поглощения фибробластов и воды были оцифрованы и представлены вместе с соответствующими дисперсиями исследуемых опухолевых клеток на рис. 4.

Полученные значения показателей преломления и коэффициентов поглощения U-251 и A549 выше, чем у воды и фибробластов. Причем показатель преломления фибробластов существенно меньше, чем у остальных рассматриваемых объектов, и составляет в среднем 1,1–1,2 в диапазоне 0,35–1 ТГц. Данное значение близко к значению показателя преломления воздуха. Исходя из этого, можно утверждать, что фибробласты имеют специфичную морфологию и малое содержания воды, а их структуры толщиной в несколько сотен микрометров характеризуются более высокой степенью прозрачности для

ТГц излучения, чем монослой онкологических клеток. Оптические характеристики U-251 и A549 обнаруживают более высокие значения, чем у тонкого слоя воды, особенно в области низких частот (0,2–0,7 ТГц). Так, показатель преломления аденокарциномы легкого максимален по сравнению с другими объектами на всем частотном диапазоне и убывает с 3,23 до 2,43. У глиобластомы убывание показателя преломления более интенсивно: от 3,27 до 2,07 на всем частотном диапазоне, причем наиболее резкий спад (от 3,27 до 2,6) присутствует в диапазоне 0,2–0,35 ТГц.

За поглощение ТГц излучения в опухолях отвечают два механизма: повышенное содержание ОН-соединений и измененная конформация молекул по сравнению со здоровыми клетками [25]. Исходя из этого, U-251 и A549 поглощают ТГц излучение интенсивнее, чем 200 мкм слой фибробластов и тонкий слой воды. У U-251 заметен выраженный пик пропускания на частоте 0,24 ТГц. С повышением частоты коэффициент поглощения возрастает, достигая значения  $467,2 \text{ см}^{-1}$  на частоте 1 ТГц. Образцы A549 демонстрируют увеличенное поглощение сигнала на промежутке 0,75–0,8 ТГц, которое варьируется в пределе от  $261,2 \text{ см}^{-1}$  до  $262,2 \text{ см}^{-1}$ .

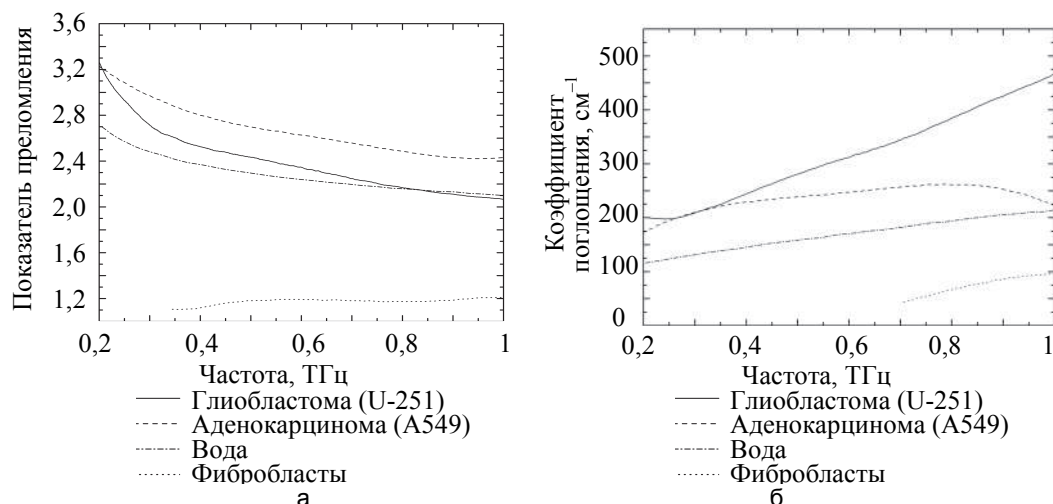


Рис. 4. Сравнение дисперсий показателей преломления (а) и коэффициентов поглощения (б) клеточных линий U-251, A549, фибробластов кожи и воды

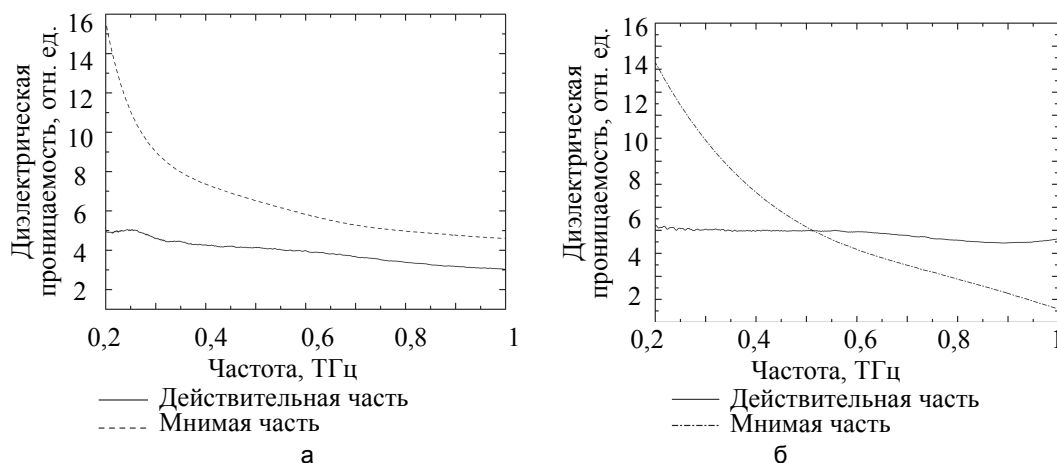


Рис. 5. Действительные и мнимые части дисперсий диэлектрических проницаемостей клеточных линий U-251 (а) и A549 (б)

Комплексная диэлектрическая проницаемость (рис. 5) подчиняется закону Дебая, так как имеет место спад ее действительной и мнимой частей на всем частотном диапазоне для обоих образцов. Сами значения диэлектрических проницаемостей у образцов различны. Клетки глиобластомы характеризуются более высокой мнимой частью диэлектрической проницаемости, но более низкой действительной частью. У аденокарциномы обнаружены более стабильные значения действительной части диэлектрической проницаемости – значения этого параметра в частотном диапазоне 0,2–1 ТГц изменяются не более, чем на 0,5.

Различия в оптических свойствах и спектральных характеристиках здоровых и опухолевых тканей мозга и легкого уже исследовались ранее и были продемонстрированы в работах [8, 12, 13]. Дисперсии показателей преломления и коэффициентов поглощения опухолевых клеток, полученные в ходе нашего

исследования, выше, чем в указанных работах. Это может быть объяснено различными типами образцов (монослой клеток и опухолевые ткани), а также разными методами обработки сигналов. На основании данных, рассмотренных в ходе аналитического обзора статей и полученных в настоящем исследовании, можно сделать вывод, что оптическая плотность опухолевых клеток выше, чем у здоровых, а значит, ТГц спектроскопия имеет потенциал применения в интраоперационной диагностике рака.

### Заключение

В представленной работе были изучены оптические свойства и спектральные характеристики монослоев онкологических клеток мозга (U-251) и легкого (A549) человека в частотном диапазоне 0,2–1,0 ТГц. Показано, что каждая клеточная линия имеет свою собственную дисперсию показателя преломления, коэффициента поглощения и диэлектрической проницаемости. Наибольший показатель преломления обнаружен у A549, а U-251 характеризуется высоким поглощением с пиком пропускания на частоте 0,24 ТГц. Аналитическое сравнение полученных результатов с данными, взятыми из работ [24, 25], показывает, что монослой клеточных линий U-251 и A549 обладают значительно более высокими дисперсиями показателей преломления и коэффициентов поглощения, чем образец толщиной 200 мкм, состоящий из 5000000 клеток фибробластов, и тонкий слой воды. Из полученных результатов можно сделать вывод, что оптические свойства данных клеток обладают уникальными отличительными особенностями – сильным поглощением ТГц излучения специфичными областями с наиболее сильным и слабым поглощением. Таким образом, обнаружено, что в связи с более высокими, чем у здоровых клеток, поглощением и оптической плотностью исследуемые онкологические клетки можно идентифицировать в ТГц диапазоне частот. Следовательно, метод импульсной ТГц спектроскопии может быть успешно использован для интраоперационной диагностики рака мозга и легких.

### Литература

1. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015. V. 65. N 2. P. 87–108. doi: 10.3322/caac.21262
3. Walker D., Bendel A., Stiller C. et al. Central nervous system tumors / In: *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Springer, 2017. P. 335–381. doi: 10.1007/978-3-319-33679-4\_14
4. Sherman J.H., Hoes K., Marcus J. et al. Neurosurgery for brain tumors: update on recent technical advances // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011. V. 11. N 3. P. 313–319. doi: 10.1007/s11910-011-0188-9
5. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012. Т. 76. № 5. С. 3–12.
6. Unsgaard G., Ommedal S., Muller T. et al. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection // *Neurosurgery*. 2002. V. 50. N 4. P. 804–812. doi: 10.1097/00006123-200204000-00022
7. Siegel P.H. Terahertz technology in biology and medicine // *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 2004. V. 52. N 10. P. 2438–2447. doi: 10.1109/TMTT.2004.835916
8. Xu X., Wu Y., He T. et al. Metamaterials-based terahertz sensor for quick diagnosis of early lung cancer // *Chinese Optics Letters*. 2017. V. 15. N 11. P. 111703. doi: 10.3788/COL201715.111703
9. Pickwell E., Fitzgerald A.J., Cole B.E. et al. Simulating the response of terahertz radiation to basal cell carcinoma using ex vivo spectroscopy measurements // *Journal of Biomedical Optics*. 2005. V. 10. N 6. Art. 064021. doi: 10.1117/1.2137667
10. Ashworth P.C., Pickwell-MacPherson E., Provenzano E. et al. Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer // *Optics Express*. 2009. V. 17. N 15. P. 12444–12454. doi: 10.1364/OE.17.012444
11. Goryachuk A., Simonova A., Khodzitsky M., Borovkova M., Khamid A. Gastrointestinal cancer diagnostics by terahertz time domain spectroscopy // *Proc. IEEE Int. Symposium on Medical Measurements and Applications*. Rochester, USA, 2017. P. 134–137. doi: 10.1109/MeMeA.2017.7985863
12. Oh S.J., Huh J.M., Kim S.H. et al. Terahertz pulse imaging of fresh brain tumor // *Proc. 36<sup>th</sup> Int. Conf. on Infrared, Millimeter*

### References

1. Kaprin A.D. et al. *Malignant Neoplasms in Russia in 2016 (Morbidity and Mortality)*. Moscow, MNIОI im. P.A. Gertsena, 2018, 250 p. (in Russian)
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 87–108. doi: 10.3322/caac.21262
3. Walker D., Bendel A., Stiller C. et al. Central nervous system tumors. In *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Springer, 2017, pp. 335–381. doi: 10.1007/978-3-319-33679-4\_14
4. Sherman J.H., Hoes K., Marcus J. et al. Neurosurgery for brain tumors: update on recent technical advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 313–319. doi: 10.1007/s11910-011-0188-9
5. Potapov A.A. et al. Intraoperative fluorescent visualization and laser spectroscopy in intrinsic brain tumor surgery. *Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko*, 2012, vol. 76, no. 5, pp. 3–12. (in Russian)
6. Unsgaard G., Ommedal S., Muller T. et al. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 804–812. doi: 10.1097/00006123-200204000-00022
7. Siegel P.H. Terahertz technology in biology and medicine. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, 2004, vol. 52, no. 10, pp. 2438–2447. doi: 10.1109/TMTT.2004.835916
8. Xu X., Wu Y., He T. et al. Metamaterials-based terahertz sensor for quick diagnosis of early lung cancer. *Chinese Optics Letters*, 2017, vol. 15, no. 11, pp. 111703. doi: 10.3788/COL201715.111703
9. Pickwell E., Fitzgerald A.J., Cole B.E. et al. Simulating the response of terahertz radiation to basal cell carcinoma using ex vivo spectroscopy measurements. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, vol. 10, no. 6, art. 064021. doi: 10.1117/1.2137667
10. Ashworth P.C., Pickwell-MacPherson E., Provenzano E. et al. Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer. *Optics Express*, 2009, vol. 17, no. 15, pp. 12444–12454. doi: 10.1364/OE.17.012444
11. Goryachuk A., Simonova A., Khodzitsky M., Borovkova M., Khamid A. Gastrointestinal cancer diagnostics by terahertz time domain spectroscopy. *Proc. IEEE Int. Symposium on Medical Measurements and Applications*. Rochester, USA, 2017, pp. 134–137. doi: 10.1109/MeMeA.2017.7985863
12. Oh S.J., Huh J.M., Kim S.H. et al. Terahertz pulse imaging of

- and Terahertz Waves. Houston, USA, 2011. 2 p. doi: 10.1109/irmmw-THz.2011.6105230
13. Meng K., Chen T.N. et al. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma // *Journal of Biomedical Optics*. 2014. V. 19. N 7. P. 077001. doi: 10.1117/1.JBO.19.7.077001
  14. Enatsu T., Kitahara H., Takano K., Nagashima T. Terahertz spectroscopic imaging of paraffin-embedded liver cancer samples // *Proc. 32<sup>nd</sup> Int. Conf. on Infrared and Millimeter Waves, and 15<sup>th</sup> Int. Conf. on Terahertz Electronics*, 2007. P. 557–558. doi: 10.1109/ICIMW.2007.4516627
  15. Guseva V.A., Gusev S., Demchenko P., Sedykh E., Khodzitsky M. Optical properties of human nails in THz frequency range // *Journal of Biomedical Photonics and Engineering*. 2016. V. 2. N 4. Art. 040306. doi: 10.18287/jbpe16.02.040306
  16. Reid C.B., Reese G., Gibson A.P., Wallace V.P. Terahertz time-domain spectroscopy of human blood // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2013. V. 3. N 4. P. 363–367. doi: 10.1109/TTHZ.2013.2267414
  17. Png G.M., Choi J.W., Ng B.W. et al. The impact of hydration changes in fresh bio-tissue on THz spectroscopic measurements // *Physics in Medicine and Biology*. 2008. V. 53. N 13. P. 3501–3517. doi: 10.1088/0031-9155/53/13/007
  18. Wesseling P., Kros J.M., Jeuken J.W.M. The pathological diagnosis of diffuse gliomas: towards a smart synthesis of microscopic and molecular information in a multidisciplinary context // *Diagnostic Histopathology*. 2011. V. 17. N 11. P. 486–494. doi: 10.1016/j.mpdhp.2011.08.005
  19. Jnawali G., Rao Y., Yan H., Heinz T.F. Observation of a transient decrease in terahertz conductivity of single-layer graphene induced by ultrafast optical excitation // *Nano Letters*. 2013. V. 13. N 2. P. 524–530. doi: 10.1021/nl303988q
  20. Fukuda H., Minami T., Kawase K. Tissue characterization by using phase information of terahertz time domain spectroscopy // *Proc. SPIE*. 2017. V. 10103. Art. 1010319. doi: 10.1117/12.2249659
  21. HeLa Kyoto EGFP-EB3 growing [Электронный ресурс]. CLS. Режим доступа: [http://clsgmbh.de/p1340\\_HeLa\\_Kyoto\\_EB3-EGFP\\_growing.html](http://clsgmbh.de/p1340_HeLa_Kyoto_EB3-EGFP_growing.html), свободный. Яз. англ. (дата обращения 04.07.2018).
  22. Chopra N. et al. Fibroblasts cell number density based human skin characterization at THz for in-body nanonetworks // *Nano Communication Networks*. 2016. V. 10. P. 60–67. doi: 10.1016/j.nancom.2016.07.009
  23. Mittleman D.M., Nuss M.C., Colvin V.L. Terahertz spectroscopy of water in inverse micelles // *Chemical Physics Letters*. 1997. V. 275. N 3-4. P. 332–338. doi: 10.1016/S0009-2614(97)00760-4
  24. Xu J., Plaxco K.W., Allen S.J. Collective dynamics of lysozyme in water: terahertz absorption spectroscopy and comparison with theory // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2006. V. 110. N 47. P. 24255–24259. doi: 10.1021/jp064830w
  25. *Terahertz Biomedical Science and Technology* / Ed. Son J.H. CRC Press, 2014. 337 p.
- fresh brain tumor. *Proc. 36<sup>th</sup> Int. Conf. on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves*. Houston, USA, 2011, 2 p. doi: 10.1109/irmmw-THz.2011.6105230
13. Meng K., Chen T.N. et al. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, vol. 19, no. 7, p. 077001. doi: 10.1117/1.JBO.19.7.077001
  14. Enatsu T., Kitahara H., Takano K., Nagashima T. Terahertz spectroscopic imaging of paraffin-embedded liver cancer samples. *Proc. 32<sup>nd</sup> Int. Conf. on Infrared and Millimeter Waves, and 15<sup>th</sup> Int. Conf. on Terahertz Electronics*, 2007, pp. 557–558. doi: 10.1109/ICIMW.2007.4516627
  15. Guseva V.A., Gusev S., Demchenko P., Sedykh E., Khodzitsky M. Optical properties of human nails in THz frequency range. *Journal of Biomedical Photonics and Engineering*, 2016, vol. 2, no. 4, art. 040306. doi: 10.18287/jbpe16.02.040306
  16. Reid C.B., Reese G., Gibson A.P., Wallace V.P. Terahertz time-domain spectroscopy of human blood. *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 363–367. doi: 10.1109/TTHZ.2013.2267414
  17. Png G.M., Choi J.W., Ng B.W. et al. The impact of hydration changes in fresh bio-tissue on THz spectroscopic measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 2008, vol. 53, no. 13, pp. 3501–3517. doi: 10.1088/0031-9155/53/13/007
  18. Wesseling P., Kros J.M., Jeuken J.W.M. The pathological diagnosis of diffuse gliomas: towards a smart synthesis of microscopic and molecular information in a multidisciplinary context. *Diagnostic Histopathology*, 2011, vol. 17, no. 11, pp. 486–494. doi: 10.1016/j.mpdhp.2011.08.005
  19. Jnawali G., Rao Y., Yan H., Heinz T.F. Observation of a transient decrease in terahertz conductivity of single-layer graphene induced by ultrafast optical excitation. *Nano Letters*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 524–530. doi: 10.1021/nl303988q
  20. Fukuda H., Minami T., Kawase K. Tissue characterization by using phase information of terahertz time domain spectroscopy. *Proc. SPIE*, 2017, vol. 10103, art. 1010319. doi: 10.1117/12.2249659
  21. *HeLa Kyoto EGFP-EB3 growing*. CLS. Available at: [http://clsgmbh.de/p1340\\_HeLa\\_Kyoto\\_EB3-EGFP\\_growing.html](http://clsgmbh.de/p1340_HeLa_Kyoto_EB3-EGFP_growing.html) (accessed 04.07.2018).
  22. Chopra N. et al. Fibroblasts cell number density based human skin characterization at THz for in-body nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 2016, vol. 10, pp. 60–67. doi: 10.1016/j.nancom.2016.07.009
  23. Mittleman D.M., Nuss M.C., Colvin V.L. Terahertz spectroscopy of water in inverse micelles. *Chemical Physics Letters*, 1997, vol. 275, no. 3-4, pp. 332–338. doi: 10.1016/S0009-2614(97)00760-4
  24. Xu J., Plaxco K.W., Allen S.J. Collective dynamics of lysozyme in water: terahertz absorption spectroscopy and comparison with theory. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, vol. 110, no. 47, pp. 24255–24259. doi: 10.1021/jp064830w
  25. *Terahertz Biomedical Science and Technology*. Ed. Son J.H. CRC Press, 2014, 337 p.

### Авторы

**Григорьев Роман Олегович** – студент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-9986-1745, [romagrig95@gmail.com](mailto:romagrig95@gmail.com)

**Ходзицкий Михаил Константинович** – кандидат физико-математических наук, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 16444444600, ORCID ID: 0000-0001-7261-8350, [khodzitskiy@yandex.ru](mailto:khodzitskiy@yandex.ru)

**Тяньмяо Чжан** – аспирант, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0003-2223-6578, [tmzhang91@gmail.com](mailto:tmzhang91@gmail.com)

**Демченко Пётр Сергеевич** – студент, инженер, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 57194214776, ORCID ID: 0000-0003-4948-2023, [petr.s.demchenko@gmail.com](mailto:petr.s.demchenko@gmail.com)

### Authors

**Roman O. Grigorev** – student, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-9986-1745, [romagrig95@gmail.com](mailto:romagrig95@gmail.com)

**Mikhail K. Khodzitsky** – PhD, Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 16444444600, ORCID ID: 0000-0001-7261-8350, [khodzitskiy@yandex.ru](mailto:khodzitskiy@yandex.ru)

**Tianmiao Zhang** – postgraduate, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-2223-6578, [tmzhang91@gmail.com](mailto:tmzhang91@gmail.com)

**Petr S. Demchenko** – engineer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 57194214776, ORCID ID: 0000-0003-4948-2023, [petr.s.demchenko@gmail.com](mailto:petr.s.demchenko@gmail.com)