

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ФУНДАМЕНТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕТОДОВ

© 2017 г. **В.И. Федоров*** **

*Институт лазерной физики СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13/3;

**Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий,
механики и оптики, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49

E-mail: vif41@mail.ru

Поступила в редакцию 16.05.16 г.

После доработки 28.07.16 г.

Представлен обзор литературы, посвященный экспериментальным исследованиям биологических эффектов терагерцового излучения, результаты которых стали основой для приложения лазерного терагерцового излучения в медицине. Описаны терапевтическое и диагностическое применения терагерцового излучения, базирующиеся на результатах предварительно проведенных фундаментальных исследований на организменном, клеточном и молекулярном уровнях. Подчеркивается значимость такого предварительного фундаментального исследования как еще одного направления в создании диагностических и лечебных методов, наряду с развитием диагностики, основанной на терагерцовом получении изображений и терагерцовой спектроскопии.

Ключевые слова: терагерцовые лазеры, терагерцовое излучение, биологические эффекты электромагнитного излучения, медицинская диагностика, лечение заболеваний.

В последнее время стало развиваться использование терагерцовой импульсной спектроскопии и получение изображений в терагерцовом диапазоне (0,1–10 ТГц) для диагностики различных заболеваний. В базе данных «PubMed» зарегистрированы уже свыше 230 статей, посвященных диагностике раковых, стоматологических, дерматологических и других заболеваний на основе терагерцовой визуализации, позволяющей получать как объемные изображения, так и срезы на различной глубине. Обзоры литературы по данной проблеме см. в работах [1,2].

Терагерцовая импульсная спектроскопия имеет два направления, относящиеся к диагностике: детектирование патологических изменений структуры биологической ткани (кожа [3,4], рогавица [5,6], слизистые ткани [7,8]) и анализ содержания различных составляющих в биологических образцах (цельная кровь [9–11], выдыхаемый воздух [12] и т.д) на основе исследования терагерцовых диэлектрических и терагерцовых оптических характеристик объекта и получения терагерцовых вращательных спектров поглощения исследуемых веществ. Принципы терагерцовой спектроскопии и томографии изложены в обзорах [13–15].

Наряду с этим существенный вклад в диагностику могут внести фундаментальные исследования биологических эффектов терагерцового излучения. Этот аспект недооценивается сообществом ученых, работающих с терагерцовым излучением. Результаты таких исследований не столь многочисленны, но уже создали предпосылки для разработки не только диагностических, но и терапевтических методов.

КРАТКИЙ ОБЗОР БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В различных лабораториях было показано, что терагерцовое излучение оказывает влияние на живые объекты на разных уровнях их организации: молекулярном, клеточном, организменном. Влияние на молекулярном уровне проявляется в иницировании конформационных переходов в биологических макромолекулах (ДНК, белки, пептиды, нуклеозидфосфаты). Отклик на излучение на клеточном уровне проявляется в изменении проницаемости клеточных мембран и активности генетической системы. На уровне целого организма показаны отклики бактерий, растений и животных (насекомых и млекопитающих), проявляющиеся в изменении

морфологических, физиологических, биохимических и генетических параметров и статуса регуляторных систем. С подробными обзорами литературы, посвященной этим вопросам, можно ознакомиться в работах [16–20]. Как и любое другое, электромагнитное излучение терагерцового диапазона может оказывать как позитивное, так и негативное действие на одни и те же объекты клеточного и организменного уровней в зависимости от времени экспозиции и плотности мощности излучения [16–20] и даже представлять биологическую опасность [19,21]. Таким образом, биологические эффекты терагерцового излучения являются дозозависимыми. Существуют и подпороговые дозы, при которых эффект излучения не проявляется.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ЛАЗЕРА НА ОСНОВЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ПРОВЕДЕННЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ

Результаты исследований, проведенных на организменном уровне, позволили впервые в мире применить терагерцовое излучение в качестве лечебного фактора. В Институте радиофизики и электроники НАН Украины им. А.Я. Усикова (Харьков) еще в советское время стали разрабатываться газоразрядные субмиллиметровые лазеры [22] (справедливости ради следует отметить, что в содружестве с биологами там были проведены и первые в мире эксперименты по исследованию биологических эффектов терагерцового излучения [23–25]). Развитие этого направления привело к созданию терагерцовых установок для биомедицинских исследований [26]. Основу установки, получившей терапевтическое применение, составляет монохроматический газоразрядный лазер на синильной кислоте, с накачкой переменным током и генерированием излучения на частоте 0,89 ТГц (длина волны 337 мкм). Поскольку в терагерцовом диапазоне не существует гибких лучеводов, лазерная установка снабжена уникальным пантографом-манипулятором, выполненным на квазиоптической лучеводной элементной базе [26] и предназначенным для подведения излучения в любую точку облучаемой зоны без перемещения лазера. Детальное описание лазера дано в работе [27].

Совместно с сотрудниками Харьковского НИИ ортопедии и травматологии им. М.И. Ситенко этот лазер был использован в серии экспериментов на лабораторных крысах для изучения влияния терагерцового излучения на активность иммунной системы и ее эндокринную

регуляцию [28–30]. Исследование показало дозозависимое влияние на массу вилочковой железы, уровень кортикостероидных гормонов и процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови. Так, при 15-минутном облучении при плотности мощности 125 мкВт/см^2 влияние терагерцового излучения на эти параметры не обнаружено. Двукратное облучение (с интервалом в двое суток) в течение 15 мин при плотности мощности 400 мкВт/см^2 привело к увеличению массы вилочковой железы, уровня кортикостероидных гормонов в сыворотке крови и процентного содержания лимфоцитов в крови. При однократном 15-минутном облучении при плотности мощности 800 мкВт/см^2 получен противоположный эффект. При этом наблюдали увеличение массы селезенки и надпочечников и процентного содержания нейтрофилов в крови. Облучение не влияло на показатели красной крови [28].

В другом эксперименте обнаружено дозозависимое влияние терагерцового излучения на миграционную способность иммунокомпетентных клеток селезенки в присутствии корпускулярного стафилококкового антигена. Было показано, что при плотности мощности излучения 60 мкВт/см^2 и времени облучения 30 мин или при плотности мощности 125 мкВт/см^2 и времени экспозиции 15 мин происходит ускорение миграции иммунокомпетентных клеток селезенки, имеющих исходно низкий индекс миграционной способности, и торможение миграции при исходно повышенном значении индекса. Увеличение плотности мощности до 250 мкВт/см^2 при времени экспозиции 15 мин приводит к нормализации проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа. При увеличении плотности мощности до 400 мкВт/см^2 и том же времени облучения снижается продукция фактора торможения миграции лейкоцитов. Однако при плотности мощности излучения 20 мВт/см^2 и экспозиции 15 мин происходит торможение миграции лейкоцитов [29].

В третьем эксперименте исследовали влияние терагерцового излучения на продукцию клетками селезенки антител, специфических к предъявляемому антигену (эритроциты барана). Было обнаружено дозозависимое влияние на способность иммунокомпетентных клеток селезенки к выработке гемолизирующих антител. Облучение в течение 15 мин при низких плотностях мощности (60 и 125 мкВт/см^2) привело к достоверному увеличению продукции антител, пропорционально плотности мощности. Однако увеличение плотности мощности до 250 мкВт/см^2 вызвало при 15-минутном облучении снижение продукции антител до уровня ниже исходного. При увеличении экспозиции до 30 мин снижение продукции антител было

еще более выраженным. Более высокие дозы облучения ($600\text{--}2000\text{ мкВт/см}^2$ в течение 15 мин) вызывали угнетение первичного иммунного ответа (как клеточного, так и гуморального) иммуннокомпетентных клеток селезенки [30].

Таким образом, были установлены условия и режим облучения, способствующие стимуляции активности иммунной системы. Наряду с этим было показано дозозависимое влияние терагерцового излучения на стадии регенерации костной ткани после создания экспериментального дефекта бедренной кости у крыс и установлен режим облучения, способствующий ускорению процесса регенерации. Эксперимент проводили при плотности мощности 400 и 800 мкВт/см^2 и времени экспозиции 15 мин. Было произведено от одного до трех сеансов облучений. Эксперимент показал, что терагерцовое излучение вызывает стимуляцию репаративного процесса на стадии формирования костного регенерата (более эффективно при 400 мкВт/см^2), выражающуюся в ускорении остеогенеза и укорочении сроков минерализации костного регенерата. Облучение на стадии минерализации вызывает замедление репаративного процесса, а на стадии сформированного регенерата не влияет на перестройку костного регенерата [31].

Результаты этих исследований позволили применить терагерцовое излучение как физиотерапевтический фактор, вызывающий позитивный эффект при травматических и дегенеративных поражениях костной и хрящевой тканей, а также механическом повреждении кожного покрова. Эффект обусловлен стимуляцией активности иммунной системы под влиянием терагерцового излучения.

При экспериментальном механическом повреждении кожного покрова у крыс с нарушением целостности семикратное воздействие (через сутки) терагерцового излучения продолжительностью 15 мин с интенсивностью 400 мкВт/см^2 привело к ускорению заживления раны: площадь раны уменьшилась в десять раз, тогда как у необлученных животных за тот же период времени – только в четыре раза. Ускоренное заживление сопровождалось активизацией восстановительных процессов в пораженной коже (фибриллогенез, коллагенизация, ангиогенез, эпидермизация) [32].

В случае инфицирования раны золотистым стафилококком такой режим облучения способствует очищению гнойной раны от гнойно-некротического слоя, переходу течения раневого процесса от вторичного к первичному типу заживления. При этом происходит нормализация числа клеток (нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов) в раневом экссу-

дате, вырастает показатель фагоцитарной активности нейтрофилов [33].

Терагерцовое излучение было применено для лечения пациентов (добровольцев) с послеоперационными и посттравматическими механическими поражениями кожи. Был применен следующий режим облучения: семь ежедневных экспозиций с плотностью мощности 400 мкВт/см^2 и продолжительностью 15 мин каждая. Лечение вызвало стимуляцию регенераторной способности, что привело к усилению контракции пораженной кожи, ускорению заживления ран, снижению обсемененности ран золотистым стафилококком, предотвращению нагноения послеоперационных и посттравматических ран, восстановлению нормального соотношения разных форм лейкоцитов периферической крови, повышению фагоцитарной и секреторной активности нейтрофилов и макрофагов [34].

Лечение добровольцев, страдающих остеохондрозом позвоночника, проводили облучением двух акупунктурных точек (G1.4 на руке и E36 на ноге). Были проведены три ежедневных экспозиции продолжительностью 15 мин при плотности мощности 1 мВт/см^2 . Лечение привело к исчезновению болевого синдрома и полной или почти полной нормализации показателей, характеризующих процессы обмена веществ в хрящевой ткани, таких как содержание хондроитинсульфатов, сиаловых кислот, гликозаминогликанов, гликопротеинов [35].

Наряду с лечением заболеваний соединительной ткани (кожа, хрящи), проведено экспериментальное лечение опухолей на лабораторных белых крысах. Установленный авторами факт стимуляции активности иммунной системы под влиянием терагерцового излучения индуцировал изучение возможности его применения при опухолевых процессах. Исследование показало, что при подобранном режиме терагерцового облучения (две экспозиции с интервалом в двое суток при плотности мощности $1,44\text{ Дж/см}^2$) привитой опухоли Герена (перевиваемый малодифференцированный рак) размер опухоли достоверно уменьшается почти в той же степени, что и после рентгеновского облучения. Через 20 суток после второй экспозиции отмечено снижение роста опухоли на 26,5 и 36,2% соответственно [36]. Отличие в двух видах облучения состоит в том, что рентгеновское излучение разрушает как опухолевые, так и нормальные клетки, попадающие в зону облучения, тогда как терагерцовое излучение стимулирует иммунную систему, что приводит к избирательному поражению только опухолевых клеток.

Следует отметить, что все примененные режимы облучения (вплоть до плотности мощности 20 мВт/см^2) являются нетепловыми и от-

носятся к слабым воздействиям. Гигиенические нормативы на воздействие терагерцового излучения еще не созданы ни в России, ни в зарубежных странах. В исследовании биологических эффектов источниками терагерцового излучения до сих пор являются лабораторные макеты. Развитое промышленное производство терагерцовых источников еще не сформировано. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.2.4.1191-03 ограничиваются частотой 300 ГГц. Официально разрешенное терапевтическое применение КВЧ-генераторов в диапазоне частот 30–300 ГГц проводится при плотности мощности не выше 10 мВт/см². Таким образом, выбранные режимы для терапевтического применения терагерцового излучения не превышают допустимых значений.

ВОЗМОЖНОЕ ЛЕЧЕБНОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ЛАЗЕРА НА ОСНОВЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ПРОВЕДЕННЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Сотрудниками отделений физики и биологии Университета провинции Альберта в г. Эдмонтон (Канада) проведено совместное исследование влияния терагерцового излучения на активность генов клеток реконструированной модели кожи человека, содержащей клетки эпидермиса кератиноциты и клетки дермы фибробласты. Генерацию терагерцового излучения получали популярным в настоящее время способом преобразования импульсного излучения фемтосекундного лазера кристаллом LiNbO₃. Клетки подвергали десятиминутной экспозиции широкополосным (0,2–1,5 ТГц) излучением с длительностью импульса 1,7 пс и частотой повторения 1 кГц, с мощностью в импульсе 1 мкДж. Результаты показали, что терагерцовое излучение вызывает избирательное изменение активности 442 генов и экспрессии соответствующих белков, в том числе генов, связанных с развитием таких болезней кожи, как псориаз, atopический дерматит, другие воспалительные заболевания, многие типы рака, а также генов белков, регулирующих активность других генов, и генов, связанных с апоптозом клеток [37].

Что касается генов канцерогенеза, было показано, что терагерцовое излучение подавляет активность генов белков, усиливающих пролиферацию опухолевых клеток, запускающих рост опухоли и метастазов [38], и стимулирует экспрессию белков, подавляющих рост опухоли [37].

На основе этих результатов авторы предлагают использовать терагерцовое излучение в терапевтических целях для нормализации экспрессии генов, связанных с развитием болезней кожи. По мнению автора обзора, для этого необходимо широкое фундаментальное исследование влияния терагерцового излучения на генетическую активность клеток здоровой и патологически измененной кожи для создания такого терапевтического подхода.

Таким образом, исследование биологических эффектов терагерцового излучения не только на уровне целого организма, но и на клеточном уровне может привести к созданию принципиально новых методов лечения.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории совместно с Институтом клинической иммунологии СО РАМН, показали, что терагерцовое излучение может быть с успехом применено и для диагностики патологических состояний, причем как имеющих клиническое выражение, так и на досимптомном этапе.

Следует отметить, что современная медицина нуждается в методических принципах, которые позволили бы создать превентивный подход к здоровью, базирующийся на донозологическом выявлении факторов риска различных заболеваний [39]. В США и странах Европы получила развитие первичная профилактика наиболее распространенных внутренних болезней. Тенденция к ее развитию имела место и в СССР, но с началом перестройки появились иные медицинские приоритеты.

Для создания системы первичной профилактики необходимо иметь диагностические тесты для идентификации бессимптомного периода. Основной принцип здесь таков: если физиологические или биохимические параметры у практически здоровых лиц имеют нормальные значения, но состояние клеток или состояния регуляторных систем организма неустойчиво, не исключено наличие фактора/факторов риска.

Особую роль здесь играет провоцирующий фактор, который выводит систему из состояния равновесия. В случае если оно неустойчиво, т.е. при наличии фактора риска, будет зарегистрировано отклонение от первоначального состояния, существенно отличающееся от характерного для практически здоровых лиц. Таким провоцирующим фактором может быть терагерцовое излучение.

При отсутствии факторов риска состояние организма характеризуется нормальными значениями физиологических и биохимических параметров, что связано с нормальным протеканием процессов в клетках. Такое состояние можно определить как здоровое. При появле-

нии фактора/факторов риска значения физиологических и биохимических параметров некоторое время могут находиться в пределах нормы, но на клеточном уровне происходят процессы, приводящие к неустойчивому состоянию клеток. Еще одной причиной может быть нарушение физиологической или биохимической регуляции, вызываемое факторами риска. Это бессимптомный период болезни. Индивидуум, находящийся в этом периоде, считается практически здоровым. Бессимптомный период можно диагностировать с помощью провоцирующего фактора.

В нашей лаборатории было проведено исследование влияния терагерцового излучения на осмотическую устойчивость эритроцитов человека и лабораторных крыс. Оказалось, что после облучения терагерцовым лазером с оптической накачкой на частоте 3,68 ТГц при длительности экспозиции 30 мин и средней мощности 20 мВт спонтанный выход гемоглобина из эритроцитов не отличается от исходного уровня. Однако при помещении эритроцитов в среду с пониженным содержанием хлористого натрия терагерцовое излучение вызывает более выраженное, чем в необлученных пробах увеличение выхода гемоглобина из эритроцитов, индуцируемого гипоосмотической средой [40]. При этом уже на уровне минимальной осмотической резистентности выход гемоглобина увеличен более чем в два раза по сравнению с необлученными пробами [41]. Достижение полного осмотического гемолиза происходит в течение долей секунды, тогда как в необлученных пробах это занимает до 30 с [40].

Результаты этих опытов могут быть основой создания диагностического теста на устойчивость эритроцитарной мембраны у практически здоровых лиц для распознавания ранней стадии различных гематологических, нефрологических, эндокринных и других заболеваний, которые сопровождаются нарушением состояния мембраны эритроцитов.

Нам удалось с помощью терагерцового излучения создать алгоритм выявления практически здоровых лиц, являющихся носителями фактора/факторов риска иммунной недостаточности. Опыты проводили с помощью терагерцового лазера с оптической накачкой на частоте 3,6 ТГц при средней мощности 20 мВт и времени экспозиции 30 мин.

При исследовании влияния терагерцового излучения на пролиферацию лимфоцитов человека, индуцированную растительным аналогом иммуноглобулина G, было обнаружено, что пролиферативный индекс (отношение числа клеток после и до стимуляции иммуноглобулином) у облученных клеток был в 1,3 раза выше, чем у необлученных. При этом среди

практически здоровых лиц с исходным типичным пролиферативным индексом (в среднем 81,4) встречались индивидуумы с низким индексом (в среднем 25,6). После облучения у части таких лиц пролиферативный индекс резко увеличивался (до 256,8), у остальных не менялся [40].

Выраженная потенциальная пролиферативная способность лимфоцитов при низком исходном уровне свидетельствует о нарушении регуляции иммунной системы. Отсутствие потенциальной пролиферативной способности указывает на нарушения в самой иммунной системе.

Таким образом, применение терагерцового излучения как провоцирующего фактора позволяет определить потенциальную способность к пролиферативной активности лимфоцитов и выявить тенденцию к недостаточности иммунной системы у практически здоровых лиц с дифференцировкой интегральной причины такой недостаточности.

На основании этих результатов может быть создан диагностический тест для оценки способности лимфоцитов к пролиферации. Такой тест может быть полезен для определения у практически здоровых лиц наличия фактора/факторов риска недостаточности иммунной системы. Он может оказаться информативным в досимптоматическом периоде и на ранней стадии развития различных заболеваний, индуцируемых иммунной недостаточностью, а это все заболевания внутренних органов, онкологические и аутоиммунные заболевания, а также различные гематологические заболевания и другие болезни, при которых интенсивность пролиферативного процесса изменена.

В экспериментах с лимфоцитами человека мы показали также, что терагерцовое излучение влияет на жизнеспособность клеток. После терагерцового облучения при инкубации клеток в присутствии красителя, проникающего только в нежизнеспособные клетки (метиленовый синий), в цитоплазме части клеток (до 10% от общего числа) краситель обнаруживался. Выраженность эффекта увеличивалась пропорционально времени облучения [40].

На основании этих результатов можно создать диагностический тест для идентификации потенциально нежизнеспособных лимфоцитов и использовать его для выявления у практически здоровых лиц ранних стадий различных гематологических заболеваний, различных вариаций предпатологии иммунной системы и других болезней, которые приводят к подобному нарушению.

В нашей лаборатории было показано также, что терагерцовое излучение влияет на межкле-

точное взаимоотношение. Известно, что моноциты являются регуляторами активности лимфоцитов, и что эта регуляция осуществляется специальными сигнальными веществами цитокинами.

Эксперименты показали, что одновременное облучение и совместная инкубация лимфоцитов и моноцитов, совместная инкубация лимфоцитов и моноцитов после раздельного облучения, инкубация облученных лимфоцитов с необлученными моноцитами и инкубация облученных моноцитов с необлученными лимфоцитами по-разному влияют на пролиферативный индекс лимфоцитов. Он наивысший при совместной инкубации лимфоцитов и моноцитов после раздельного облучения (99,2) и минимальный при инкубации облученных лимфоцитов с необлученными моноцитами (69,6). По-видимому, эти различия обусловлены, прежде всего, статусом моноцитов, поскольку облученные моноциты влияют даже на необлученные лимфоциты и повышают пролиферативный индекс последних в среднем до 83,2 [40].

Моноциты влияют и на степень жизнеспособности лимфоцитов. Так, при совместном облучении лимфоцитов и моноцитов, полученных из одной пробы крови, процент лимфоцитов, неокрашенных метиленовым синим, снижается по сравнению с контролем, а при раздельном облучении – повышается. Повышение отмечено и при инкубации облученных лимфоцитов с необлученными моноцитами. Если же инкубировать облученные моноциты с необлученными лимфоцитами, процент неокрашенных лимфоцитов снижен [40].

Эти феномены, а также данные о разной выраженности реакции лимфоцитов на иммуноглобулин в зависимости от контакта с моноцитами могут служить предпосылкой к созданию диагностического теста для оценки статуса иммунной системы на досимптомном этапе различных иммунных заболеваний и других болезней, сопровождающихся или обусловленных изменением этого статуса.

Таким образом, результаты опытов, проведенных в нашей лаборатории, свидетельствуют о том, что терагерцовое излучение вызывает специфическое состояние клеток, и его можно использовать как провоцирующий фактор, позволяющий выявить морфологические или функциональные отклонения, которые не диагностируются традиционным путем.

Из изложенного в данном разделе следует, что фундаментальное исследование биологических эффектов терагерцового излучения на клеточном уровне создает предпосылки к созданию принципиально новых методов диагностики и лечения.

ВОЗМОЖНОЕ ЛЕЧЕБНОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ЛАЗЕРА НА ОСНОВЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ПРОВЕДЕННЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Многочисленными исследованиями показано, что терагерцовое излучение инициирует конформационные переходы в биологических макромолекулах. Этот феномен получен в экспериментах с ДНК [42,43], фосфатнуклеозидами [44], белками [45–48].

Наиболее широко исследован глобулярный транспортный белок бычий сывороточный альбумин. Конформационный переход в молекуле этого вещества, инициируемый терагерцовым излучением, продемонстрирован с помощью различных методов регистрации конформационных переходов (спектрофотометрия в УФ- и ИК-областях спектра [49], круговой дихроизм [42], спектрофлуоресценция [49], ЭПР-спектроскопия в присутствии спинового зонда [50], анализ количественного состава α -спирали [46]) и с помощью оценки функциональной активности молекулы (изменение степени связывающей способности бычьего сывороточного альбумина с природным лигандом [45,49] и спиновым зондом [51]).

Эффект, выражающийся в конформационном переходе в молекуле бычьего сывороточного альбумина, является стабильным [42] и проявляется при облучении на различных частотах терагерцового диапазона. На сегодняшний день это показано при импульсном облучении на частотах 0,1–1 ТГц [52], 0,5–3 ТГц [53], 0,87 ТГц [54], 3,33 ТГц [46] и при непрерывном облучении на частотах 1,15 [45] и 3,68 ТГц [49,50]. Эффект имеет дозозависимый и частотно-зависимый характер.

Наряду с этим с помощью высокочувствительного рентгеноструктурного кристаллографического метода, позволяющего визуализировать низкочастотные вибрационные моды, показано, что терагерцовое излучение индуцирует тонкое продольное сжатие α -спирали в лизоциме куриного яйца [55].

В сложных молекулах (гемоглобин) и в межмолекулярных комплексах (антиген–антитело) терагерцовое излучение меняет степень комплексообразования составляющих компонентов [47,48].

Способность терагерцового излучения влиять на конформационное состояние биомолекул, вызывая стойкие его изменения, может быть использована для создания принципиально нового поколения лекарственных препаратов

и компонентов для диагностикумов в качестве ингибиторов активности ферментов, селективных блокаторов клеточных рецепторов, адресных препаратов для избирательного угнетения роста и распространения опухолевых клеток. Последний аспект весьма принципиален. Дело в том, что адресная доставка лекарств, несмотря на теоретические и лабораторные успехи, имеет пока много проблем с реализацией этих заделов [56]. В последнее время возлагаются надежды на белковые наночастицы как средство доставки лекарств и препаратов для получения изображения тканей [57].

Свойство терагерцового излучения инициировать конформационный переход в биомолекуле может быть использовано также для получения компонентов, применяемых в гибридных нанотехнологиях. Облучение биомолекулы в присутствии наночастиц может облегчить их комплексообразование по мере изменения конформации.

Автор полагает, что результаты исследования биологических эффектов терагерцового излучения могут быть применены в медицине не только в диагностике и лечении, но и во всех других основных ее направлениях – этиологии и патогенезе, реабилитации, профилактике.

Работа выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации (субсидия 074-у01).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Z. D. Taylor, R. S. Singh, D. B. Bennett, et al., IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. **1** (1), 201 (2011).
- N. Qi, Z. Y. Zhang, and Y. H. Xiang, Spectroscopy and Spectral Analysis (China) **33** (8), 2064 (2013).
- C. Herman, Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. **5** (12), 195 (2012).
- К. И. Зайцев, Н. В. Черномырдин, К. Г. Кудрин и др., Оптика и спектроскопия **119** (3), 430 (2015).
- А. А. Езерская, О. А. Смолянская, С. Е. Парахуда и др., Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики, № 2(78), 33 (2012).
- Z. D. Taylor, J. Garritano, S. Sung, et al., IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. **5** (2), 170 (2015).
- Y. B. Ji, C. H. Park, H. Kim, et al., Biomed. Opt. Express **6** (4), 1398 (2015).
- L. Rong, T. Latychevskaia, C. Chen, et al., Sci. Rep. **5** (2), 8445 (2015).
- О. П. Черкасова, М. М. Назаров, А. А. Ангелуц и А. П. Шкуринов, Оптика и спектроскопия **120** (1), 55 (2016).
- C. B. Reid, G. Reese, A. P. Gibson, and V. P. Wallace, IEEE J. Biomed. Health Inform. **17** (4), 774 (2013).
- K. Jeong, Y. M. Huh, S. H. Kim, et al., J. Biomed. Opt. **18** (10), 107008 (2013).
- В. Л. Вакс, Е. Г. Домрачева, Е. А. Собакинская и др., Журн. радиоэлектроники, № 1, 1 (2014).
- V. G. Bespalov, J. Opt. Technol. **73** (11), 764 (2006).
- C. Yu, S. Fan, Y. Sun, and E. Pickwell-Macpherson, Quant. Imaging Med. Surg. **2** (1), 33 (2012).
- K. Ajito, IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. **5** (6), 1140 (2015).
- В. И. Федоров и С. С. Попова, Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 2, 3 (2006).
- В. И. Федоров, Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 3, 5 (2011).
- A. Ramundo Orlando and G.-P. Gallerano, J. Infrared, Millimeter and Terahertz Waves **30** (12), 1308 (2009).
- G. J. Wilmink and J. E. Grundt, J. Infrared, Millimeter and Terahertz Waves **32** (10), 1074 (2011).
- P. Weightman, Phys. Biol. **9** (5), 053001 (2012).
- В. И. Федоров, Биомедицинская радиоэлектроника, № 1, 34 (2014).
- С. Ф. Дюбко, Р. А. Валитов и В. А. Свич, Письма в ЖЭТФ **6** (3), 567 (1967).
- Н. П. Залюбовская, Автореф. дис. ... канд. биол. наук (Днепропетровский госуниверситет, Днепропетровск, 1970).
- Н. П. Залюбовская, Р. И. Киселев, Р. А. Валитов и др., в сб. *Вопросы экспериментальной и клинической радиологии* (Киев, 1970), вып. 6, сс. 202–205.
- Н. П. Залюбовская, Л. М. Чепель и В. Г. Шахбазов, Вестн. Харьк. гос. ун-та, сер. биол., № 39 (2), 42 (1970).
- В. К. Киселев, С. В. Мизрахи и В. П. Радионов, Фотобиология і фотомедицина **1** (2), 110 (2010).
- В. К. Киселев, Е. М. Кулешов, В. П. Радионов и др., Радиофизика и электроника **7** (1), 133 (2002).
- В. К. Киселев, Е. М. Кулешов, Ю. Е. Каменев и др., в сб. *Применение радиоволн миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов* (Харьков, 1994), сс. 117–120.
- Ю. П. Делевский, В. К. Киселев, Ю. Е. Каменев и др., в сб. *Материалы 1-го Украинского симпозиума «Физика и техника миллиметровых и субмиллиметровых радиоволн»* (Харьков, 1991), ч. 2, сс. 110–111.
- В. К. Киселев, Е. М. Кулешов, Ю. Е. Каменев и др., в сб. *Радиотехнические системы миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов волн* (Харьков, 1991), сс. 176–181.
- В. К. Киселев, Е. М. Кулешов, Ю. Е. Каменев и др., в сб. *Техника миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов радиоволн* (Харьков, 1993), сс. 73–78.
- В. И. Маколинец, Т. Н. Гращенко, Б. Н. Шевцов и др., Арх. клин. и эксперим. мед. **12** (2), 58 (2003).
- С. В. Малишкіна, Б. М. Шевцов, Г. В. Иванов и З. М. Данишук, Украпнський медичний альманах **5** (4), 67 (2002).
- В. И. Маколинец и Б.Н. Шевцов, в сб. *Матеріали наук.-практ. конф. «Нові технології оздоровлення природними та переформованими факторами»* (Харьків, 2002), сс. 123–124.
- В. И. Маколинец, Вестн. физиотерапии и курортологии, № 1, 13 (1999).
- V. K. Kiseliyov, V. I. Makolinet, N. A. Mitryaeva, and V. P. Radionov, in *Abstr. Book of the 2nd Intern. Conf. "Terahertz and Microwave Radiation: Generation, Detection and Applications"* (M., 2012), p. 133.
- L. V. Titova, A. K. Ayesheshim, A. Golubov, et al., Sci. Rep. **3** (8), 2363 (2013).

38. L. V. Titova, A. K. Ayesheshim, A. Golubov, et al., Proc. SPIE **8585**, 85850Q-1 (2013).
39. В. И. Федоров, Успехи физиол. наук **38** (3), 86 (2007).
40. В. И. Федоров, В. М. Клементьев, А. Г. Хамоян и др., Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 1–2, 88 (2009).
41. В. И. Федоров, В. А. Вечканов и О. В. Папафилова, Биомед. радиоэлектроника, № 5, 39 (2014).
42. В. И. Федоров, Биомед. радиоэлектроника, № 2, 17 (2011).
43. B. S. Alexandrov, V. Gelev, A. R. Bishop, A. Usheva, and K. Ø. Rasmussen, Phys. Lett. A **374** (10), 1214 (2010).
44. E. F. Nemova, K. A. Kondratenko, O. A. Bentsyan, and N. A. Nikolaev, в сб. Тезисы молодежного конкурса-конференции «Фотоника и оптические технологии – 2014» (Новосибирск, 2014), с. 65.
45. А. В. Капралова и А. С. Погодин, Вестн. НГУ. Сер. Физика **5** (4), 190 (2010).
46. V. M. Govorun, V. E. Tretiakov, N. N. Tulyakov, et al., Int. J. Infrared and Millimeter Waves **12** (12), 1469 (1991).
47. С. А. Ильина, Г. Ф. Бакаушина, В. И. Гайдук и др., Биофизика **24** (3), 513 (1979).
48. A. Homenko, B. Kapilevich, R. Kornstein, and M. A. Firer, Bioelectromagnetics **30** (3), 167 (2009).
49. О. П. Черкасова, В. И. Федоров, Е. Ф. Немова и А. С. Погодин, Оптика и спектроскопия **107** (4), 565 (2009).
50. Е. Ф. Немова и В. И. Федоров, Вестн. НГУ. Сер. Физика **5** (4), 173 (2010).
51. В. И. Федоров, Е. Ф. Немова, и Г. Г. Дульцева, Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 3, 35 (2011).
52. В. И. Федоров, А.С. Погодин, В. Г. Беспалов и др., Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 3, 50 (2009).
53. E. F. Nemova, in *Digest reports of Intern. Symp. "Terahertz Radiation: Generation and Application"* (Novosibirsk, 2010), p. 81.
54. В. И. Федоров, А. С. Погодин и Ю. К. Калынов, Миллиметровые волны в биологии и медицине, № 3, 27 (2011).
55. I. V. Lundholm, H. Rodilla, W. Y. Wahlgren, et al., Struct. Dynamics **2**, 054702 (2015).
56. G. Tarun, R. Goutam, and A. K. Goyal, Drug Delivery **22** (8), 969 (2015).
57. A. B. Ghisaidoobe, and S. J. Chung, Nanomedicine (Lond.) **10** (24), 3579 (2015).

Study of Biological Effects of THz Laser Radiation as a Fundamental Premise for Creating Diagnostic and Treatment Methods

V.I. Fedorov* **

*Institute of Laser Physics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavrentyeva 13/3, Novosibirsk, 630090 Russia

**St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics,
Kronverkskii pr. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

The article is a literature review on experimental research of the biological effects of terahertz radiation, the results of which became the basis for application of laser terahertz radiation in medicine. Here we describe therapeutic and diagnostic uses of laser terahertz radiation using the results of the preliminary carried out fundamental investigations at the organismal, cellular and molecular levels. The article emphasizes the significance of such a preliminary fundamental study as another direction in the creation of diagnostic and therapeutic techniques, along with terahertz imaging and spectroscopy.

Key words: terahertz lasers, terahertz radiation, biological effects of electromagnetic radiation, medical diagnostics, treatment of diseases

| | | | |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Сдано в набор 16.12.2016 | Подписано к печати 15.02.2017 | Дата выхода в свет 23.03.2017 | Формат 60x88 ¹ / ₈ |
| Цифровая печать | Усл. печ. л. 26,0 | Усл. кр.-отт. 3,2 тыс. | Уч.-изд. л. 26,0 |
| | Тираж 111 экз. | Зак. 32 | Цена свободная |

Учредители:
Российская академия наук,
Институт биофизики клетки РАН

Издатель: Российская академия наук. Издательство «Наука»
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

Отпечатано в типографии «Наука», 121099, Москва, Шубинский пер., 6