

## Управление процессом оксигенации крови под действием THz-излучения

© Н.Т. Баграев,<sup>1</sup> Л.Е. Клячкин,<sup>1</sup> А.М. Маляренко,<sup>1</sup> Н.И. Руль,<sup>1</sup> К.Б. Таранец<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
195251 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: rul.nicolai@mail.ru

Поступило в Редакцию 16 февраля 2024 г.

В окончательной редакции 19 июня 2024 г.

Принято к публикации 19 июня 2024 г.

Проведено исследование возможности управления процессом оксигенации крови под действием инфракрасного излучения, модулированного терагерцовым диапазоном частот от 1.25 до 3.25 THz. Экспериментальные результаты увеличения уровня гемоглобина и уменьшения уровня глюкозы в крови исследуемых пациентов, полученные путем регулярного забора крови при непрерывном облучении, продемонстрировали пересечение характерных значений постоянных времени  $\tau$  с доверительной вероятностью 68%, позволяя утверждать о наличии взаимосвязи между анаболическими процессами в организме человека при воздействии THz-модулированного излучения. Хотя процесс оксигенации крови является быстровременным процессом, зарегистрированная средняя постоянная времени  $\tau$ , равная 22.5 min, указывает на важную роль как коллективных возбуждений в биологических системах, так и туннельного фактора, сопровождающего захват—эмиссию молекулы кислорода в процессе оксигенации, удовлетворяя общим результатам предложенной модели.

**Ключевые слова:** оксигенация крови, THz-модулирование, туннельный фактор, равновесная термодинамика.

DOI: 10.61011/JTF.2024.09.58681.38-24

### Введение

Исследование и изучение биологических систем с точки зрения законов равновесной термодинамики, областью которой является описание либо равновесных процессов, либо процессов, достаточно медленно меняющихся по сравнению с характерными временами релаксации системы, оказывается сложной задачей. В отличие от однородных неорганических объектов, биологические системы являются сильно неоднородными не только пространственно, но и во времени. Последнее обусловлено наличием большого количества, казалось бы, разных времен релаксации ключевых биологических процессов. Учитывая конечность скоростей протекания биологических процессов, возможность применимости квазиравновесных представлений к биологическим системам, в рамках которых систему можно считать равновесной, следует рассматривать для каждого из интересующих процессов по отдельности.

К сожалению, распространенным является мнение о том, что классическая термодинамика, а вместе с ней и статистическая физика оказываются неприменимыми к биологическим системам в связи с тем, что последние являются открытыми. Эта точка зрения не является состоятельной в связи с тем, что трудности в классическом описании биологических систем связаны вовсе не с их „открытостью“, а с упомянутой неоднородно-

стью, приводящей к тому, что биологические системы в общем и живые организмы в частности (человек не исключение) представляют собой неравновесные системы. Указанная неравновесность, как известно, может поддерживаться энергией, представленной в разных формах и поступающей извне. Характерных скорости протекания важнейших процессов, равно как и взаимосвязь между ними, оказываются исключительно значимыми в случае изучения биологических объектов. Хотя, как известно из курса общей физики, суммарная энтропия любой системы с учетом окружающей ее среды всегда возрастает, достигая своего максимума при наступлении термодинамического равновесия, энтропия самой исследуемой системы может и уменьшаться. Биологические системы не являются исключением. Последнее обеспечивается большим по сравнению с самой системой увеличением энтропии окружающей систему среды. В связи с этим все процессы, протекающие в живых организмах, вообще говоря, относятся к категории необратимых процессов [1].

Известно, что неравновесные процессы переноса энергии во всех ее формах и проявлениях изучаются статистической термодинамикой необратимых процессов [1], сформулированной в первой половине XX в. пионером этой области Л. Онзагером [2,3] и конкретизированной в дальнейшем работами нобелевского лауреата И. Пригожина [4]. Используя методы

статистической физики, рассматривающей равновесные состояния малых систем, обменивающихся энергией при определенных постоянных условиях [1,4], „классическая“ неравновесная термодинамика, основанная на концепции локального равновесия, позволяет описать кинетику химических реакций в однородных средах, т. е. закономерность протекания химических реакций во времени в зависимости от внешних условий и факторов, стимулирующих эту реакцию и влияющих на скорость как всего процесса, так и всех промежуточных стадий реакции.

Вопрос о применимости к биологическим процессам и системам результатов неравновесной термодинамики до сих пор является не только открытым, но и в большей степени деликатным. Тем не менее некоторые качественные утверждения касательно этой возможности могут быть высказаны в настоящей работе.

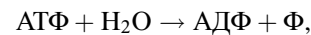
## 1. Содержание работы и постановка задачи

В реальных исследуемых системах всегда присутствует иерархия времен релаксации: существуют как быстрые „степени свободы“, релаксирующие на нашем временном масштабе, так и медленные, релаксация которых требует относительно большого количества времени. Возможность выделения таких слабо релаксирующих процессов, описываемых коллективными возбуждениями, такими как экситоны, фононы и, например, солитонами, в неживой природе позволила объяснить огромное число экспериментальных наблюдений в твердых телах и иных системах. Сказанное имеет отношение и к биологическим системам. Так, многие жизненно важные процессы связаны с изменением выделенных коллективных степеней свободы. Последние обладают большими временами релаксации вследствие их слабой взаимосвязи с другими степенями свободы системы [1]. Именно изменение таких коллективных степеней свободы относится к категории неравновесных процессов.

Известно, что неравновесные состояния в биологических системах возникают при действии на систему или какую-то из ее частей внешних возмущений [1], к примеру, физических полей или излучения. Такие воздействия приводят к качественным биохимическим изменениям, например, протеканию определенных химических реакций. Классическая неравновесная термодинамика утверждает, что при оценке результатов реакций достаточно, вообще говоря, знать только начальное и конечное состояния системы. Если эти состояния близки к равновесным, то происходящие изменения будут определяться выражениями классической равновесной термодинамики независимо от промежуточных стадий реакции. К сожалению, в рамках таких оценок исследователь будет лишен возможности сказать что-либо как о скорости происходящих изменений и явлений, так и о механизмах последних.

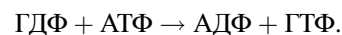
Вернемся к описанию неравновесных состояний биологических систем. Из общей физики известно, что во всех необратимых процессах, проходящих при постоянных температуре и давлении, при наступлении термодинамического равновесия в целях достижения минимума уменьшается термодинамический потенциал Гиббса. Указанное позволяет определить направление протекания исследуемого процесса. Однако процессы синтеза сложных биологических молекул из простых исходных соединений являются термодинамически невыгодными: изменением термодинамического потенциала Гиббса положительно. Тем не менее протекание подобных реакций оказывается возможным в случаях, когда последние сопровождаются реакциями с большим отрицательным изменением термодинамического потенциала [5,6]. В качестве примера можно рассмотреть реакцию гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ).

Все биологические молекулы функционируют в водной среде, в связи с чем соответствующие химические преобразования молекул следует рассматривать с учетом их водного окружения. Так, реакция гидролиза АТФ, результатом которой является выделение энергии величиной порядка 0.54 eV, а продуктами — аденозиндифосфат (АДФ) и отделенный неорганический фосфат (Ф):



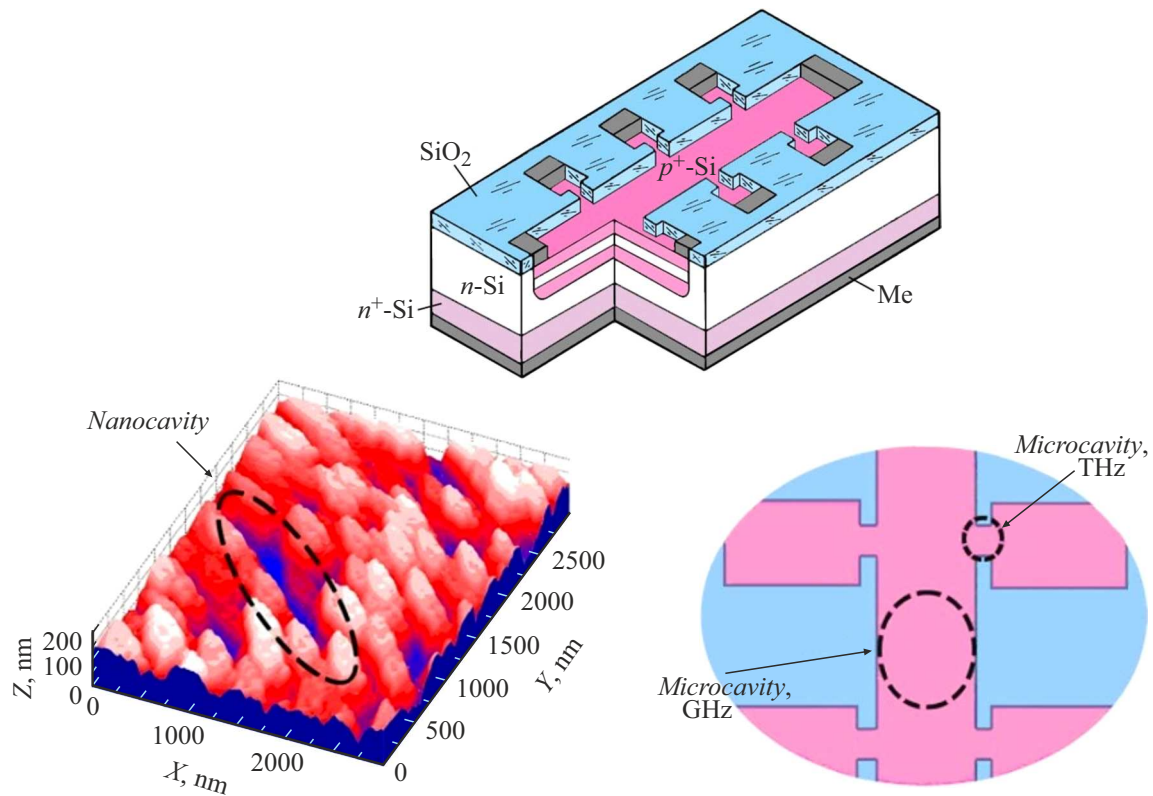
сопровождает большинство „невыгодных“ химических реакций в живом организме. Обратная реакция восстановления оказывается, на первый взгляд, возможной лишь за счет потребления энергии от внешнего источника. Это может быть как химическая энергия, так и, к примеру, энергии солнечного света в случае фотосинтеза или, в общем случае, энергия поступающего извне электромагнитного излучения.

Хотя гидролиз АТФ является термодинамически выгодной реакцией [5], АТФ оказывается необходим для синтеза гуанозинтрифосфата (ГТФ):



Значимость представленной реакции обусловлена тем, что наличие ГТФ в достаточном количестве обеспечивает как внутриклеточный транспорт белков между мембранами, так и транспорт белков между клетками [6,7]. Важно, что присоединение фосфатной группы к гуанозиндифосфату в указанной реакции стимулируется под действием одного из самых значимых ферментов в человеческом организме — инсулина. В случае недостаточного количества инсулина транспорт белков затрудняется, приводя к неспособности сахара проникать в клетки с последующим накоплением в крови, что в медицинской практике диагностируется как один из признаков сахарного диабета II типа.

Помимо синтеза ГТФ к анаболическим процессам следует также отнести и процесс оксигенации крови. Проведенные ранее исследования продемонстрировали [6],



**Рис. 1.** Кремниевая наносандвич-структура, обладающая нано- (на поверхности  $p^+$ -Si) и микрорезонаторами, настроенными на выбранные длины волн спектрального диапазона, и используемая в качестве ИК излучателя с THz-модуляцией. Изображение поверхности  $p^+$ -Si получено методом сканирующей туннельной микроскопии (СТМ).

что облучение живых организмов ИК излучением способно не только активировать указанные анаболические реакции в связи с возможностями клеток использовать энергию квантов излучения вместо энергии гидролиза АТФ, сохраняя аденозинтрифосфат для последующего синтеза ГТФ, но и в случае наличия THz-модуляции, по-видимому, эффективно воздействовать на процессы восстановления АТФ. В связи с указанным в настоящей работе в целях демонстрации взаимосвязи между, казалось бы, разными с точки зрения времен релаксации анаболическими биологическими процессами в крови предлагается использовать результаты исследования воздействия на биологические объекты ИК излучения, модулированного в THz-диапазоне.

## 2. Источник THz-модулированного ИК излучения

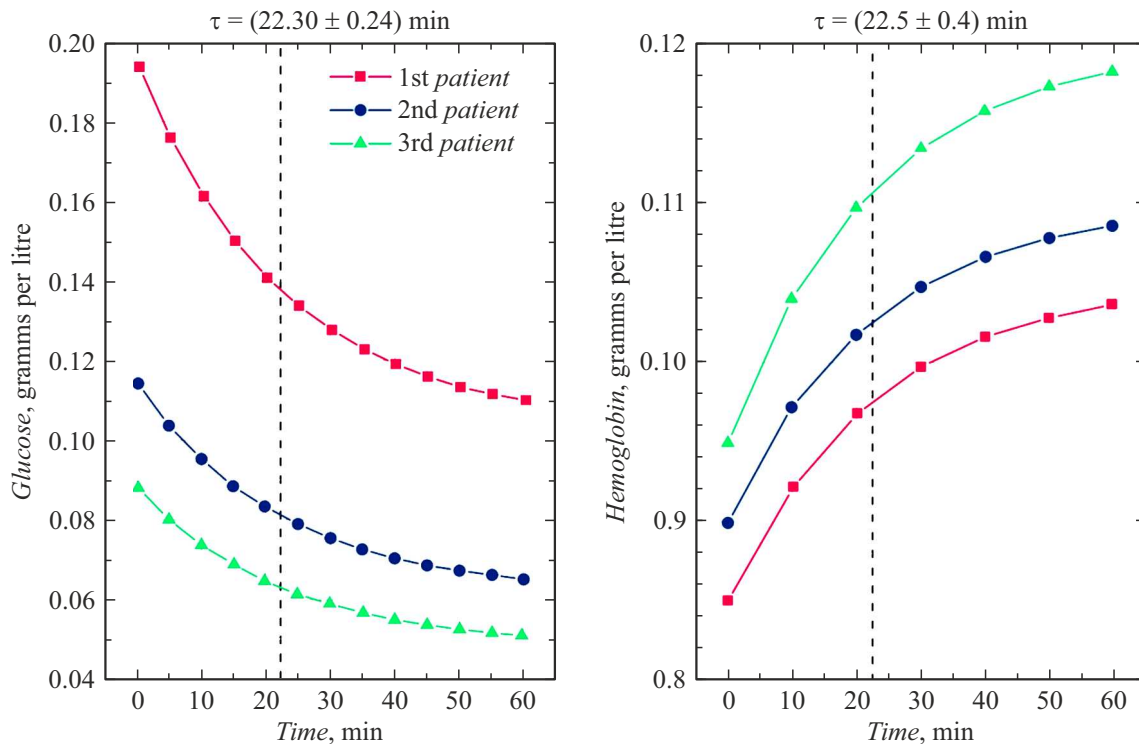
В качестве источника ИК излучения, модулированного в необходимом THz-диапазоне, использовалась кремниевая наносандвич-структура (КНС) (рис. 1). Было показано, что наличие тригональных дипольных центров бора с отрицательной корреляционной энергией приводит к эффективному уменьшению электрон-электронного взаимодействия между находящимися внутри краевых каналов КНС носителями тока [8]. По-

следние формируют цепочки квантовых гармонических осцилляторов, генерирующих THz- и GHz-излучение [8]. Величина корреляционной щели  $2\Delta = 44 \text{ meV}$  соответствует частоте модуляции 10.64 THz.

В ходе процесса получения подобных квантово-размерных структур с помощью планарной кремниевой нанотехнологии можно сформировать систему фрактальных микрорезонаторов, встроенных в наноструктуру [9]. Система микрорезонаторов, настроенных на частоты, характерные для ИК диапазона электромагнитных волн, позволяет усилить интенсивность их излучения [9]. Отработанная нанотехнология легирования бором, приводящая к формированию дельта-барьеров, ограничивающих указанные ранее сверхузкие кремниевые квантовые ямы, возникающие в представленных наноструктурах, позволяет использовать данные структуры в качестве генераторов электромагнитного излучения терагерцового (THz) и гигагерцового (GHz) диапазонов [8,9].

## 3. Экспериментальные результаты

Представлены экспериментальные результаты (рис. 2), демонстрирующие снижение уровня сахара и увеличение уровня гемоглобина в крови трех пациентов в процессе облучения ИК излучением, модулированным в THz-диапазоне частот 1.25–3.25 THz. Указанные



**Рис. 2.** Кинетические зависимости уровней глюкозы и гемоглобина в крови трех исследуемых пациентов в процессе облучения предплечья правой руки ИК излучением, модулированным в ТНз-диапазоне частоты 1.25–3.25 ТНз.

частоты охватывают спектральный диапазон оптической стимуляции как реакции синтеза ГТФ, так и оксигенации крови. В процессе облучения в целях измерения уровня сахара и гемоглобина был обеспечен регулярный забор крови пациентов.

Зависимости уровней сахара (глюкозы) в крови исследуемых пациентов от времени облучения могут быть описаны аналитическими выражениями вида:

$$G(t) = G_0 - \Delta G(1 - e^{-\beta t}),$$

где  $\Delta G = G_0 - G_{res}$  — есть разность между начальным ( $G_0$ ), измеренным перед облучением, и установившимся ( $G_{res}$ ) уровнями сахара в крови каждого из пациентов, а  $\tau = 1/\beta$  — характерная постоянная времени процесса снижения сахара.

Более того, временная зависимость уровня гемоглобина каждого из пациентов, полученная при тех же условиях, имеет аналогичный вид:

$$H(t) = H_0 - \Delta H(1 - e^{-\beta t}),$$

где  $\Delta H = H_0 - H_{res}$  — соответствует разности между начальным ( $H_0$ ) и установившимся ( $H_{res}$ ) уровнями гемоглобина в крови пациентов.

Результаты обработки приведенных экспериментальных зависимостей позволили определить характерные постоянные времени как для процесса снижения уровня сахара,  $\tau = (22.3 \pm 0.3) \text{ min}$ , так и в процессе увеличения уровня гемоглобина,  $\tau = (22.5 \pm 0.4) \text{ min}$ , полученные с доверительной вероятностью 68%.

Как известно, оксигенация крови представляет собой временное и обратимое присоединение молекулы кислорода  $O_2$  к иону железа  $Fe^{2+}$  в гемоглобине и миоглобине при средней энергии процесса 55 meV. Обнаруженное усиление процесса оксигенации наблюдается в течение среднего времени облучения, равного 22.5 min. Оказалось, что аналогичное значение постоянной времени  $\tau$  с учетом погрешности соответствует уменьшению уровня сахара в крови в ходе отмеченного облучения, что позволяет утверждать о наличии определенной взаимосвязи между соответствующими анаболическими процессами оксигенации крови и снижения сахара при непрерывном воздействии ТНз-излучения. Тем не менее ответ на вопрос о длительности жизни таких коллективных возбуждений требует более детального рассмотрения.

Для оценки постоянной времени процесса оксигенации может быть использовано энергетическое соотношение  $\Delta E/\Delta\Phi = e/\tau_0$ , представляющее собой аналог закона электромагнитной индукции Фарадея, где  $\Delta E$  — средняя энергия процесса захвата кислорода, а  $\Delta\Phi = B\Delta S$  — магнитный поток, пронизывающий сечение эритроцита площадью  $\sim 50 \mu m^2$  в магнитном поле Земли. Данное соотношение напрямую взаимосвязано с соотношением Гейзенберга  $\tau_0 \sim h/\Delta E$ . Принимая во внимание величины использованных параметров, оксигенация является быстро-временным процессом, протекающим во временах порядка  $10^{-13} \text{ s}$ , соответствующих общепринятому туннелированию через энергетический барьер реакции.

Тем не менее зарегистрированный длинно-временной процесс оксигенации указывает на важную роль туннельного фактора, сопровождающего захват и эмиссию молекулы кислорода при взаимодействии с ионом железа:  $K = \tau/\tau_0 \approx 2.7 \cdot 10^{16}$ . Следует, однако, разделять указанные понятия общепринятого туннелирования и приведенного туннельного фактора. Последний напрямую связанный с характерным параметром времени 22.5 min, отражает вероятностную природу процесса оксигенации, связанную с влиянием локальных фононных мод на осуществление захвата молекулы кислорода на ион железа, сопровождаемого изменением спинового состояния последнего с последующей структурной подстройкой окружения. Проведенная оценка туннельного фактора при наличии соответствующего энергического барьера в магнитном поле Земли удовлетворяет общим результатам.

## Заключение

Полученные значения постоянных времени  $\tau$  процессов снижения уровня сахара и увеличения уровня гемоглобина, по-видимому, свидетельствуют о важной роли коллективных возбуждений в биологических системах: солитона, возникающего в кольце аденозина, с одной стороны, и, с другой стороны, экситона, возбуждаемого внешним облучением внутри порфиринового кольца гема с последующим возникновением аналогичного солитона.

Зарегистрированный длинно-временной процесс оксигенации указывает на важную роль туннельного фактора, сопровождающего захват и эмиссию молекулы кислорода при взаимодействии с ионом железа, в связи с чем длинно-временная компонента процесса оксигенации крови предположительно может быть связана с интерференцией в цепочках гемоглобина, отражая вероятностную природу процесса оксигенации.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] А.С. Давыдов. *Биология и квантовая механика* (Наук. Думка, Киев, 1979)
- [2] L. Onsager. *Phys. Rev.*, **37**, 405 (1931). DOI: 10.1103/PhysRev.37.405
- [3] L. Onsager. *Phys. Rev.*, **38**, 2265 (1931). DOI: 10.1103/PhysRev.38.2265
- [4] I. Prigogine. *Introduction of Thermodynamics of Irreversible Processes* (Interscience, NY, 1961)
- [5] Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, Б.А. Новиков. *Инновации*, **10** (156), 105 (2011).
- [6] Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, Б.А. Новиков. *Биотехносфера*, **5** (41), 64 (2015).
- [7] J.E. Rothman, L. Orci. *Sci. Amer.*, **274** (3), 70 (1996).
- [8] Н.И. Руть, П.А. Головин, Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*, **14** (4), 9 (2021). DOI: 10.18721/JPM.14401 [N.I. Rul', P.A. Golovin, N.T. Bagraev, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko. *St. Petersburg Polytechnical State University J. Phys. Mathemat.*, **14** (4), 9 (2021). DOI: 10.18721/JPM.14401]
- [9] Р.В. Кузьмин. Автореф. канд. дисс. (ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН, СПб., 2011)