

Механизмы влияния терагерцового излучения на клетки (обзор)

© О.П. Черкасова^{1,2,3}, Д.С. Сердюков^{1,4}, А.С. Ратушняк⁵, Е.Ф. Немова¹, Е.Н. Козлов⁶, Ю.В. Шидловский^{6,7}, К.И. Зайцев^{2,8}, В.В. Тучин^{9,10}

¹ Институт лазерной физики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, Россия

² Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 117942 Москва, Россия

³ Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН — филиал Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника», 140700 Шатура, Россия

⁴ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, Россия

⁵ Институт вычислительных технологий Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, Россия

⁶ Институт биологии гена РАН, 119334 Москва, Россия

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119146 Москва, Россия

⁸ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, 195251 Москва, Россия

⁹ Саратовский государственный университет, 410012 Саратов, Россия

¹⁰ Институт проблем точной механики и управления РАН, 410028 Саратов, Россия

e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

Поступила в редакцию 23.12.2019 г.

В окончательной редакции 05.02.2020 г.

Принята к публикации 28.04.2020 г.

В настоящей обзорной работе рассмотрено современное состояние исследований в области воздействия терагерцового (ТГц) излучения на клетки в связи с актуальным вопросом биобезопасности ТГц излучения для организма человека.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, биологические эффекты, клетки, нетепловое воздействие, безопасные дозы облучения.

DOI: 10.21883/OS.2020.06.49420.51-20

1. Электромагнитное излучение терагерцового диапазона

Терагерцовая (ТГц) область электромагнитного спектра расположена между инфракрасной (ИК) и микроволновой областями шкалы электромагнитных волн и охватывает диапазон частот от 0.1 до 10.0 THz, что соответствует длинам волн от 30 μm до 3 mm соответственно [1–4]. Интенсивное освоение данного диапазона наблюдается в последние десятилетия, что связано с развитием новых методов генерации и детектирования ТГц излучения [5–7]. В настоящий момент область ТГц технологий является одной из наиболее быстро развивающихся, что хорошо иллюстрируется анализом патентных данных, приведенных в работе [8]. С 2006 по 2015 гг. наблюдается возрастание числа патентных документов в три раза. Некоторый спад патентной

активности в 2016 г. авторами работы не анализируется. На наш взгляд, это может быть связано с некоторым насыщением новых технологических решений в ТГц диапазоне частот (рис. 1).

Интерес к ТГц излучению и его активное внедрение в различные сферы человеческой деятельности обусловлены рядом особенностей, которые важны для практического применения [9–13]:

– ТГц излучение является неионизирующим и не повреждает биологические молекулы, что определяется малой энергией фотона (0.04–0.004 eV) по сравнению с энергией ионизации, приводящей к диссоциации атомов и молекул;

– хорошо проникает сквозь многие диэлектрические материалы, такие как дерево, бумага, ткань, пластмасса, керамика;

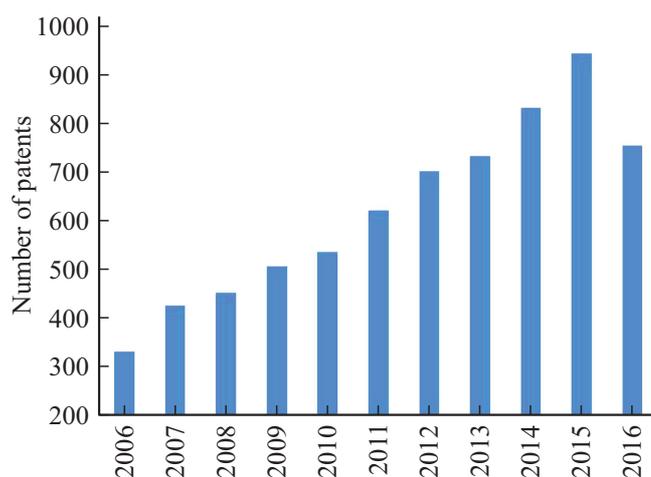


Рис. 1. Динамика роста числа поданных патентных документов за период с 2006 г. по 2016 г. [8].

- активно поглощается полярными веществами, в том числе водой;

- с различной интенсивностью поглощается разными биологическими тканями;

- на энергетической шкале соответствует энергии водородных связей и ван-дер-ваальсовых сил межмолекулярного взаимодействия;

- в форме молекулярных кристаллов молекулы имеют характеристический набор резонансных частот в спектрах поглощения;

- в отличие от видимого и ИК диапазонов для ТГц излучения характерен релеевский режим рассеяния ($1/\lambda^4$) в мутных и мелкодисперсных средах, нано- и микропористых системах, а также в биологических тканях, что позволяет пренебрегать эффектами рассеяния Ми, при этом для описания взаимодействия ТГц излучения с такими средами могут применяться теории эффективной среды и различные модели диэлектрического отклика.

Перечисленные особенности ТГц излучения открывают перспективы его широкого применения в задачах обеспечения безопасности [14,15], связи нового поколения [16], медицинской диагностики и терапии [17,18].

2. Проблемы применение ТГц излучения в медицинской диагностике — ТГц дозиметрия

Биомедицинские приложения ТГц излучения в большей степени развиваются в направлениях неинвазивной, малоинвазивной и интраоперационной диагностики. Из-за простоты измерений одним из первых типов биотканей для исследования в ТГц области спектра были выбраны кожа человека *in vivo* и *in vitro*, а также злокачественные новообразования кожи различного типа [19–26]. Описано применение ТГц излучения для оценки степени повреждения тканей при ожогах [27],

контроля заживления и рубцевания ран без снятия гипса и бинтов [28], обнаружения кариеса [29], неинвазивной диагностики диабета [30,31]. Обнаружены различия между ТГц оптическими характеристиками здоровых тканей и злокачественных новообразований различной нозологии и локализации [2,13,32,33]. Описано применение ТГц излучения для диагностики офтальмологических заболеваний [34].

Активное освоение ТГц диапазона и внедрение ТГц техники в повседневную практику всё в большей степени вызывает воздействие данного излучения на человека, что вызывает беспокойство по поводу возможных рисков для здоровья на фоне недостаточно хорошо изученных биологических эффектов, связанных с этим типом излучения. В связи с этим возникает вопрос о зависимости реакции живых объектов от физических параметров ТГц излучения и оценке границ безопасности его применения [35]. Существующие в настоящий момент санитарные нормы ограничиваются спектральным диапазоном от 300 до 300 GHz [36,37]. В нашей стране для электромагнитного излучения с частотой, не превышающей 300 GHz, безопасным уровнем плотности потока энергии (ППЭ) или интенсивности является величина $200 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ за час облучения для работающего персонала [36] и $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ для населения (при круглосуточном облучении) [38]. Международная комиссия по защите от неионизирующей радиации (ICNIRP) ограничивает безопасную интенсивность облучения населения в диапазоне частот от 2 до 300 GHz в течение 6 min величиной $1 \text{mW}/\text{cm}^2$ [39]. Этот предел безопасности основан на проверенных тепловых эффектах, с которыми связывают воздействие в этом диапазоне частот. Выше 300 GHz установленных ограничений для общего облучения населения не существует. Ограничения применяются только к лазерному излучению, где пределы безопасности находятся в диапазоне от 1 до $100 \text{mW}/\text{cm}^2$ в зависимости от типа излучения лазера [40]. Хотя и существуют экстраполяции данных из соседних областей электромагнитного спектра, они не могут быть использованы для установления научно обоснованных норм [35,39].

Важно отметить, что установление предельно допустимых доз облучения невозможно без знания механизмов взаимодействия ТГц излучения с биологическими объектами. В настоящее время существует две наиболее распространенные гипотезы.

- Во-первых, считают, что воздействие ТГц излучения связано с нагревом облучаемых объектов вследствие сильного его поглощения водой, что в основном наблюдается при использовании непрерывных источников излучения [10,41–43].

- Во-вторых, рассматривают нетепловые механизмы взаимодействия ТГц излучения с биологическими системами. Так, несмотря на низкую энергию и благодаря этому малую вероятность разрыва химических связей, возможно резонансное, линейное или нелинейное взаимодействие ТГц излучения с ДНК. При определенных

условиях это существенно меняет динамику молекулы и может привести к образованию локальных разрывов водородных связей в цепях ДНК и к изменению экспрессии генов [44,45]. Это утверждение особенно применимо при использовании мощного импульсного ТГц излучения [46]. В то время как средняя мощность пикосекундных ТГц импульсов обычно довольно низкая (μW или mW), пиковые мощности могут достигать 1 MW и выше [47], что достаточно для прохождения ТГц излучения сквозь цитоплазматическую и ядерную мембраны [48,49].

Для объяснения нетеплового характера взаимодействия излучения с биологическими системами привлекают теорию Г. Фрелиха, который в 70–80-х гг. XX века высказал гипотезу, что ТГц излучение играет важную роль в формировании особых когерентных состояний, так называемых „фрелиховских конденсатов“, в биологической материи [50,51]. Их наличие не означает, что они могут взаимодействовать с излучением как свободные осцилляторы при резонансном совпадении частот. Фрелих утверждал, что действие излучения аналогично триггеру, при переключении которого изменяется кинетика биохимических процессов в организмах [51]. При таком подходе для объяснения действия излучения недостаточно указать на колебания с частотами, близкими к частотам излучения, действие которого исследуется. Необходимо исследовать кинетику всей совокупности процессов, вовлечённых во взаимодействие электромагнитного излучения с биологическими объектами [52,53].

К настоящему времени в ряде обзорных статей показано влияние ТГц излучения на всех уровнях организации биологической материи — от влияния на конформацию биополимеров (белки и ДНК) [2,4,10,54–57] до воздействия на уровне целого организма [10,55,56]. Последнее иллюстрируется следующими примерами. При облучении мышей ТГц лазером с частотой 3.68 THz и интенсивностью 40 mW/cm^2 в течение 30 min показано неблагоприятное воздействие излучения на поведение животных, вызывающее реакцию избегания, смещение двигательной активности и состояние тревожности, не исчезающее через сутки после облучения [58]. При облучении дрозофил импульсным ТГц излучением (спектральный диапазон $0.1–2.2\text{ THz}$; длительность импульса 1 ps ; пиковая мощность 8.5 mW ; частота повторения импульсов 76 MHz , продолжительность облучения 30 min) установлено, что оно влияет на следующие параметры:

- продолжительность жизни взрослых особей и потомства первого поколения;
- длительность периода достижения взрослого состояния у потомства первого поколения;
- соотношение численности особей мужского и женского пола.

Полученные факты свидетельствуют об изменении признаков системного характера. В этот процесс могут быть вовлечены эпигенетическая геновая регуляция и различные сигнальные межклеточные пути [59–61].

Проблему изучения влияния ТГц излучения и широкое его использование в диагностике и терапии можно разделить на несколько вопросов:

– безопасность использования ТГц излучения при проведении диагностических процедур, для этого необходимо разработать стандартизированные условия для определения границ применимости источников ТГц излучения в системах медицинской диагностики в течение достаточного для этого времени (например, $10–20\text{ min}$), в этом направлении удобно работать с клетками и клеточными культурами;

– возможность участия ТГц излучения в программировании роста и развития клеток, его влияния на функциональное состояние, пролиферацию и межклеточные взаимодействия, что может быть актуальным при выращивании тканеинженерных конструкций, при проведении таких исследований необходимо исключить повреждающее воздействие на генетический аппарат клеток;

– проблема воздействия на функции сложного многоклеточного организма, изучение долговременных последствий такого воздействия.

В данной обзорной работе особое внимание уделяется биологическому влиянию ТГц излучения на клеточном уровне. Этот вопрос важен, так как позволяет выявить именно специфические клеточные реакции, которые могут быть нивелированы при системном ответе многоклеточного организма.

3. Влияние ТГц излучения на клетки крови

К настоящему времени уже накоплено достаточное количество данных, описывающих оптические характеристики крови и ее компонентов в ТГц диапазоне частот [13,62,63]. Следует отметить, что при проведении спектроскопических исследований на стандартных ТГц импульсных спектрометрах (спектральный диапазон $0.1–3.2\text{ THz}$, средняя мощность 100 nW , продолжительность измерения $1–5\text{ min}$) изменений в спектральных и морфологических характеристиках клеток крови не происходит [5,62,63].

В то же время в литературе имеются данные о влиянии ТГц излучения на клетки крови. Показано, что при облучении суспензии эритроцитов монохроматическим излучением лампы обратной волны с перестраиваемой выходной частотой (частота от 0.18 до 0.33 THz , интенсивность 3 mW/cm^2 , продолжительность облучения 180 min) снижается их осмотическая резистентность, которую оценивали по выходу гемоглобина из эритроцитов [64]. При облучении суспензии эритроцитов непрерывным ТГц излучением (частота 3.68 THz , интенсивность 40 mW/cm^2 , продолжительность воздействия 60 min) выход гемоглобина из эритроцитов при добавлении воды в соотношении $1:2$ увеличивался

в 24 раза по сравнению с необлученными эритроцитами [65]. Жизнеспособность эритроцитов после воздействия широкополосным ТГц излучением (спектральный диапазон 0.1–1.75 THz, продолжительность воздействия 60 min) снижается в большей степени по сравнению с контрольными пробами при помещении эритроцитов в раствор NaCl с концентрациями от 0.54 до 0.48% [66]. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием красителя трипанового синего, который проникает в клетки при нарушении ее мембраны. Использование в качестве источника ТГц излучения Новосибирского лазера на свободных электронах (пиковая мощность до 1 MW, частота следования импульсов 5.6 MHz) показало, что облучение эритроцитов на длине волны 130–146 μm со средней интенсивностью 10 W/cm² в течение 5 s не приводит к видимым изменениям морфологии клеток и количества агрегированных эритроцитов. Увеличение времени экспозиции до 10–15 s приводит к снижению числа эритроцитов в составе агрегатов. Авторы предположили, что наблюдаемый эффект связан с прохождением мощных ультразвуковых волн через облучаемую среду на частоте следования импульсов лазера 5.6 MHz [67]. В качестве контроля использовали нагревание эритроцитов до температуры тела и воздействие ультразвуком, при которых подобные эффекты не наблюдались. Экспозиция в течение более 25 s привела к лизису эритроцитов. Все продемонстрированные факты свидетельствуют об изменении проницаемости мембран эритроцитов под действием ТГц излучения.

В работе [68] проведено исследование по определению границ биологически безопасных энергетических порогов ТГц излучения для целого ряда ТГц импульсных систем, включавшее оценку повреждающего действия на ДНК лейкоцитов крови с помощью метода ДНК-комет [69]. Проведены расчеты изменения температуры при выбранных режимах облучения. Показано, что воздействие импульсного ТГц излучения (спектральный диапазон 0.1–6.5 THz, продолжительность облучения 20 min) на лейкоциты крови не вызывает повреждений ДНК вплоть до средней интенсивности 200 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. При этом нагрев облучаемого образца не превышает 1°C. Для сравнения в работах [70,71] показано, что при облучении образцов крови здоровых доноров импульсным ТГц излучением (спектральный диапазон 0.12–0.13 THz, средняя интенсивность 30–250 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, продолжительность облучения 20 min) не наблюдаются генетические изменения в лейкоцитах крови, нет влияния на кинетику клеточного цикла, тогда как увеличение интенсивности импульсного ТГц излучения до 2 mW/cm² способно приводить к индукции повреждений ДНК [72]. Облучение непрерывным источником ТГц излучения (частота 3.68 THz, интенсивность 40 mW/cm², что существенно превышает предельно допустимые дозы, продолжительность облучения 30 min) приводило к снижению числа жизнеспособных клеток, а через 90 min облучения число таких клеток увеличивалось почти в 2 раза [65]. В то же время воздействие непрерывного

излучения (частота 0.1 THz, интенсивность 31 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, продолжительность облучения 120 и 1440 min (24 h)) на лимфоциты крови человека приводило к увеличению анеуплоидии хромосом 11 и 17 при делении клеток, что вызывает нестабильность генома и может привести к развитию рака [73].

Облучение культуры человеческих Т-лимфоцитов ТГц излучением (частота 2.52 THz, интенсивность 636 mW/cm², продолжительность облучения 30–50 min) сопровождалось нагреванием образцов на 3°C [74]. Проведено сравнение эффектов ТГц излучения и нагревания до соответствующей температуры. Показано, что при ТГц облучении активизируются 75% генов, кодирующих (среди прочих) белки плазматической мембраны и белки внутриклеточных путей передачи сигнала, в то время как при простом нагревании активизируются только 55% генов. Этими же авторами показано, что через 240 min после облучения повышена экспрессия генов белков теплового шока, транскрипционных регуляторов, клеточных ростовых факторов, противовоспалительных цитокинов [75]. Авторами сделан вывод, что ТГц излучение может оказывать влияние на экспрессию генов, причем это влияние не связано с повышением температуры клеток при облучении [76].

Таким образом, эксперименты по воздействию ТГц излучения на клетки крови демонстрируют увеличение проницаемости клеточной мембраны; влияние на морфологию, пролиферацию и агрегацию клеток; гено- и цитотоксические эффекты (табл. 1). Как видно из табл. 1, влияние ТГц излучения на клетки крови проявляется при интенсивности, превышающей предельно установленные уровни, либо при значительном времени облучения.

4. Влияние ТГц излучения на клетки кожи

В докладе комитета по потенциальным эффектам воздействия электромагнитных полей на здоровье человека отмечено, что, учитывая ожидаемое в XXI веке увеличение использования ТГц технологий, рекомендуется обратить особое внимание на исследование воздействия ТГц излучения на кожу (долгосрочная, низкоуровневая экспозиция) и роговицу (высокая интенсивность, кратковременное воздействие) [35]. В соответствии с этими рекомендациями одними из наиболее часто используемых для исследований клеток являются фибробласты. Например, в работе [77] культуры человеческих фибробластов кожи облучались непрерывным ТГц излучением (частота 2.52 THz, интенсивность 84.8 mW/cm², продолжительность облучения 5–80 min), а в качестве контроля выступали клетки, нагретые до 40°C, и клетки, подвергнутые воздействию УФ излучения (длина волны 254 nm, мощность 38 W, продолжительность облучения 3 min). Показано, что облучение в течение 5, 10 или 20 min не приводит к уменьшению числа живых клеток.

Таблица 1. Влияние ТГц излучения на клетки крови

Клетки	Частота, THz/тип	Интенсивность, mW/cm ²	Время экспозиции, min	Эффекты	Источник
Jurkat cells (культура человеческих Т-лимфоцитов)	2.52 (cw)	636	30–50	Активируются гены внутриклеточных путей передачи сигнала; повышена экспрессия генов белков теплового шока, клеточных ростовых факторов, противовоспалительных цитокинов	74
			240		75
Jurkat cells	2.52 (cw)	227	20–40	Гибель клеток	76
Эритроциты	2.3 (p)	10000	0.42	Лизис	67
Лимфоциты крови человека	3.68 (cw)	40	30 90	Снижение жизнеспособности клеток	65
Эритроциты	3.68 (cw)	40	60	Снижение осмотической резистентности	65
Лимфоциты крови человека	0.1 (cw)	0.031	120 1440	Увеличение анеуплоидии хромосом 11 и 17 при делении клеток	73
Лимфоциты крови человека	0.13 (p)	2 5	20	Повреждение ДНК	72
Эритроциты	0.18 (cw) 0.33 (cw)	3	180	Снижение осмотической резистентности	64
Стандарт	0.002–0.3	1	30	Нет	39
Стандарт	≤ 0.3	0.2	60	Нет	36
Лейкоциты крови человека	0.5–6.5 (p)	0.008	20	Нет	68
Лейкоциты крови человека	0.1–2.0 (p)	0.125	20	Нет	68
Лейкоциты крови человека	0.1–1.0 (p)	0.2	20	Нет	68
Лимфоциты крови человека	0.12–0.13 (p)	0.03–0.25	20	Нет	70
Лимфоциты крови человека	0.1 (cw)	0.031	60	Нет	73

При увеличении продолжительности облучения до 40 и 80 min отмечено незначительное (не более 10%) снижение их числа, при этом наблюдается усиление клеточной пролиферации, а влияния на транскрипционную активность ДНК не отмечено. При облучении в течение 240 min отмечено повышение экспрессии генов белков теплового шока, которое имело динамику, отличную от таковой для „температурного“ контроля [78]. В то же время при ТГц облучении не наблюдалось изменений экспрессии генов, служащих маркерами повреждения ДНК, которые вызываются воздействием УФ облучения [77,78]. Авторы показали, что при увеличении интенсивности ТГц излучения до 227 mW/cm² начинают акти-

визироваться гены стрессового ответа. Также проведены теоретические оценки и экспериментальное измерение температуры в динамике облучения. Авторы связали наблюдаемые эффекты с увеличением температуры клеток на 3°C [79]. Облучение фибробластов человека источником непрерывного ТГц излучения (частота 0.14 THz, интенсивность 20–200 mW/cm², продолжительность облучения 20 min) не привело к статистически значимым отличиям в пролиферации, миграционной активности и продукции оксида азота [80]. Маркеры повреждения ДНК не исследовались.

С привлечением целого ряда генетических и цитологических методов исследовалось влияние импульсного

ТГц излучения (спектральный диапазон 0.1–0.15 THz, средняя интенсивность 0.4 mW/cm², продолжительность облучения 20 min) на культуру фибробластов человека (HFFF2), при этом облучение проводили при температуре 16°C. По теоретическим оценкам увеличение температуры при облучении составило 0.3°C. Авторы не наблюдали индукции повреждения ДНК, оцененной с помощью метода ДНК-комет, фосфорилирования гистонного белка H2AX или модуляции теломер. Также не наблюдалось индукции апоптоза и изменений в специфических сигнальных белках. Результаты свидетельствуют, что ТГц излучение может вызывать анеугенические, а не кластогенные эффекты, что, возможно, приводит к потере хромосомы. Кроме того, увеличение полимеризации актина, наблюдаемое с помощью ультраструктурного анализа после ТГц облучения, подтверждает гипотезу о том, что аномальная сборка белков веретена деления может привести к наблюдаемому нарушению расхождения хромосом при делении клеток. Принимая во внимание, что такие факты, как хромосомные перегруппировки и анеуплоидия, являются признанными признаками рака, авторы отмечают, что понимание влияния ТГц излучения на геном будет иметь фундаментальное значение из-за растущего применения этого типа неионизирующего излучения [81].

С использованием перестраиваемого в диапазоне частот 70–300 GHz непрерывного источника изучено воздействие ТГц излучения на культуру клеток фибробластов кожи человека (NB1RBG) [82]. Облучение проводили в специальном инкубаторе с контролируемой температурой ($37 \pm 0.2^\circ\text{C}$), интенсивность ТГц излучения составила 1.27 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ на частоте 0.1 THz и 0.38 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ на частоте 0.3 THz, время облучения варьировало от 180 до 5640 min (94 h). Авторы не обнаружили каких-либо изменений в пролиферации и клеточной активности, а также не выявили признаков цитотоксичности.

Культуры человеческих кератиноцитов облучали непрерывным ТГц излучением на трех частотах: 1.4, 2.52 и 3.11 THz в течение 20 min, при этом интенсивность излучения была одинаковой — 44.2 mW/cm² [83]. Проведенный через 240 min анализ мРНК показал, что экспрессируемые гены оказались очень специфичными для той или иной частоты. Авторы сделали вывод, что облучение культур клеток разными ТГц частотами может приводить к уникальным биохимическим и клеточным реакциям. Из этого следует, что необходимо проводить тщательный отбор частоты при использовании ТГц излучения в качестве потенциального инструмента для стимуляции проявления специфических свойств клеток [83].

В работах [84–86] человеческие эпидермальные кератиноциты и дермальные фибробласты в составе искусственной многослойной кожной ткани человека облучали импульсным ТГц излучением (спектральный диапазон 0.1–2.5 THz, интенсивность 5.7 и 57 mW/cm², продолжительность облучения 10 min). В качестве сравнения клетки также подвергали воздействию импульс-

ного УФ излучения (длина волны 400 nm, продолжительность облучения 2 min). Результаты исследования показали, что ТГц излучение вызывает избирательное уменьшение экспрессии генов, связанных с развитием таких болезней кожи, как псориаз, атопический дерматит и другие воспалительные заболевания, а также генов белков, участвующих в апоптозе [84]. Что касается генов канцерогенеза, то показано, что ТГц излучение подавляет активность генов белков, усиливающих пролиферацию опухолевых клеток, рост опухоли и метастазов, и стимулирует экспрессию белков, подавляющих рост опухоли [84–86]. При этом активность тех же белков при УФ облучении имела динамику, отличную от таковой при ТГц воздействии. Основываясь на этих результатах, авторы предлагают использовать ТГц излучение в терапевтических целях для нормализации работы генов, связанных с развитием раковых и воспалительных заболеваний кожи.

Мышечные кератиноциты в составе дорсальной кожи облучали *in vivo* импульсным ТГц излучением (спектральный диапазон 0.1–2.6 THz, интенсивность 0.32 mW/cm², продолжительность облучения 60 min) [87]. Через 1440 min (24 h) после облучения выявлена активация 149 генов, связанных с такими биологическими функциями, как заживление, тканевый рост, органогенез, клеточная миграция и др. При этом паттерн генной экспрессии в облученных ТГц излучением клетках был отличен от паттерна, характерного для воздействия УФ или нейтронного излучения [87]. Авторы предположили, что при ТГц облучении уменьшается гидратация кожи, и это приводит к изменению активности внутриклеточных сигнальных путей.

Данные по влиянию ТГц излучения на клетки кожи представлены в табл. 2. Можно отметить, что однозначной зависимости эффектов ТГц излучения от интенсивности ТГц источников, как это наблюдалось для клеток крови, в данном случае не отмечено. Возможно, это связано с используемыми для оценки эффектов методами. Так, методы оценки пролиферации, миграции, функциональной активности [80,82] являются менее чувствительными, чем методы молекулярной биологии, позволяющие определять как повреждения ДНК клетки, так и анализировать экспрессию определённых генов и синтез соответствующих белков [78,79,83–87]. В то же время в большинстве работ, в которых наблюдалось влияние ТГц излучения, интенсивность источников значительно превышала безопасный уровень.

Влияние ТГц излучения на нервные клетки

На изолированных нейронах надпочечного ганглия прудовика *Lymnea stagnalis* изучалось влияние непрерывного лазерного ТГц излучения (частоты 0.71, 1.63, 2.45, 2.56, 3.68 и 4.28 THz; интенсивность 2–20 mW/cm²; продолжительность облучения 60 min) [88]. Эффекты

Таблица 2. Влияние ТГц излучения на клетки кожи

Клетки	Частота, THz/тип	Интенсивность, mW/cm ²	Время экспозиции, min	Эффекты	Источник
Фибробласты кожи человека	2.52 (cw)	84.8	40 80	Снижение числа живых клеток на 10%; Усиление пролиферации; Повреждения ДНК нет Активизация воспалительных цитокинов, стрессового ответа	78
		227	1, 2		79
Кератиноциты человека	1.4 2.52 3.11 (cw)	44.2	20	Экспрессируемые гены специфичны для каждой частоты	83
Искусственная кожа человека	0.1–2.5 (p)	5.7	10	Уменьшение экспрессии генов, связанных с псориазом, атопическим дерматитом, стимулирует экспрессию белков, подавляющих рост опухоли	84
		57			85 86
Мышечные кератиноциты	0.1–2.6 (p)	0.32	60	Активация генов, связанных с заживлением ткани и др.	87
Стандарт	0.002–0.3	1	30	Нет	39
Культура фибробластов человека	0.1–0.15 (p)	0.4	20	Повреждения ДНК нет, увеличение полимеризации актина	81
Фибробласты кожи человека	0.07–0.3 (cw)	<0.001	180, 4200, 5760	Нет	82
Фибробласты кожи человека	0.14 (cw)	20–200	20	Нет	80

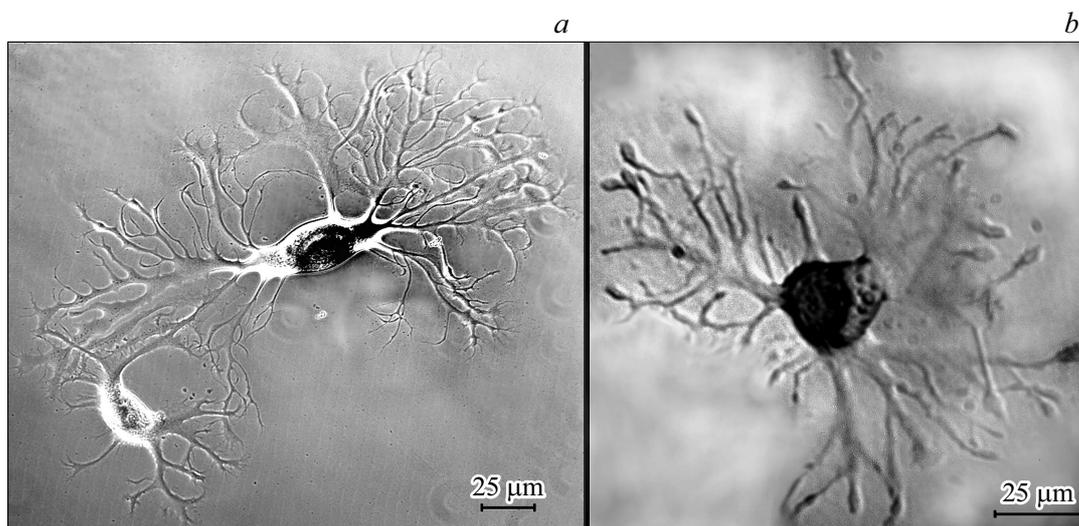


Рис. 2. Влияние непрерывного излучения с частотой 3.68 ТГц на изолированные нейроны, находящиеся на стадии формирования нейронной сети: *a* — пример формирования сети, *b* — пример образования утолщений в ростовой зоне нейритов и прекращение их роста после ТГц воздействия. Облучение вызывает нарушение в ростовой зоне нейритов и прекращение их дальнейшего роста, что приводит к нарушению образования межнейронных связей. Масштаб 25 μm.

наблюдались на частотах 3.68 и 0.71 THz (табл. 3). На частоте 0.71 THz изменялись адгезивные свойства мембран и нарушались контакты нервных клеток с

подложкой. При облучении частотой 3.68 THz происходили структурные изменения соматической мембраны, аксонов и конуса роста. Эффект оказался отсроченным

Таблица 3. Влияние ТГц излучения на нервные клетки

Клетки	Частота, THz/тип	Интенсивность, mW/cm ²	Время экспозиции, min	Эффекты	Источник
Культура глиальных клеток	0.12–0.18 (cw)	3.2	1	Увеличение клеток на стадии апоптоза в 1.5 раза	92
			5	Увеличение клеток на стадии апоптоза в 2.4 раза	
Нейроны прудовика	0.71(cw)	10–20	60	Изменение адгезивных свойств мембран	88, 89
	1.63 (cw)	2–20	60	Нет	88, 89
	2.0 (p)	2–20	60	Нет	90
	2.14 (p)	0.3	1	Гибель клеток через 60 min	89
	2.3 (p)	30 3 0.3	1	Гибель клеток (120 min)	89
			1	Гибель клеток (180 min)	
			1	Изменение мембраны	
	2.3 (p)	2–20	0.6	Обратимая проницаемость мембраны	90, 91
2.45 (cw)	2–20	60	Нет	88, 89	
2.56 (cw)	2–20	60	Нет	88, 89	
3.68 (cw)	2–5 10–20	60	Нет	88, 89	
			Структурные изменения соматической мембраны, аксонов и конуса роста		
4.28 (cw)		60	Нет	88, 89	

и проявился через 2400–3000 min (40–50 h) после облучения. В этот период происходило перераспределение пигментных гранул, мембрана становилась гетерогенной. Затем происходило образование аномальных отросткоподобных структур, имеющих произвольную направленность. При этом рост классических нейритов не наблюдался [88]. В этом же эксперименте показано, что на разных стадиях одного и того же процесса реакция мембраны клетки на излучение не одинакова. Вышеописанный эффект имел место у клеток, находящихся на начальном этапе регенерации нейронной сети (до формирования нейронных отростков). У нейронов, находящихся в процессе формирования нейронной сети и имеющих сформированные отростки, наблюдались другие явления: нарушение в ростовой зоне нейритов и прекращение их дальнейшего роста, что приводило к нарушению образования межнейронных связей [88,89] (рис. 2).

На этом же биологическом объекте — изолированные нейроны прудовика *Lymnea stagnalis* — исследовано влияние высокоинтенсивного импульсного ТГц излучения лазера на свободных электронах (длительность импульсов 30–100 ps, частота повторения импульсов 5.6–11.2 MHz). При облучении на частоте 2.3 THz в течение 60 s со средней интенсивностью 30 mW/cm² наблюдается постепенное падение мембранного потенциа-

ла, сопровождающееся морфологическими нарушениями мембранных и внутриклеточных структур, а также гибель клеток в течение 120 min (2 h) после облучения. При уменьшении средней интенсивности в 10 раз — до 3 mW/cm² — гибель клеток происходит в течение 180 min (3 h) после облучения. При дальнейшем уменьшении средней интенсивности излучения до 0.3 mW/cm² число клеток, остающихся жизнеспособными, стабилизируется через 120 min (2 h) после облучения. Однако при облучении в течение 60 s на частоте 2.14 THz даже при низкой средней интенсивности излучения 0.3 mW/cm² жизнеспособных клеток через 60 min (1 h) после облучения не было обнаружено [89].

Исследовались изменения барьерных свойств мембраны нейронов под действием излучения Новосибирского лазера на свободных электронах (ЛСЭ) на частоте 2.3 THz при средней интенсивности от 0.5 до 20 mW/cm². Показано, что такое облучение приводит к дозозависимому нарушению неспецифической проницаемости клеточной мембраны, проявляющемуся в появлении в цитоплазме клетки витального красителя трипанового синего. Краситель распределялся в цитоплазме неравномерно, локализуясь в отдельных регионах. Авторы предположили, что повреждение выражается в индуцируемом ТГц излучением образовании сквозных гидрофильных пор, так как только через такие поры

краситель, вероятно, может проникать в клетку. Эффект обратим, поскольку через одни сутки после облучения мембранный потенциал и функциональные реакции таких клеток не отличались от нормальных значений [90]. При облучении на частоте 2.0 THz при тех же параметрах экспозиции у большинства клеток не отмечены значимые изменения. Только единичные нейроны были равномерно окрашены, а их мембранный потенциал был пониженным или нулевым. Их количество не отличалось от значений в контрольных экспериментах. Контроль температуры раствора в рабочей камере с нейронами не показал значимых изменений в период воздействия излучения при всех описанных режимах облучения [90].

Контроль восстановления мембраны после повреждения был проведен с использованием красителя BCECF-AM (7'-Bis(2-carboxyethyl)-5(6)-carboxyfluorescein acetoxymethyl ester). Этот краситель может проникать через неповрежденную плазматическую мембрану и внутриклеточными эстеразами живых нейронов преобразовывается в его флуоресцентную форму BCECF. Была обнаружена флуоресценция не окрашенных клеток и некоторых клеток, захвативших трипановый синий. Это свидетельствует о том, что их мембрана может восстанавливаться после повреждения и способна удерживать флуоресцентные зонды, имеющие отрицательный заряд внутри клеток [90].

Для проверки предположения о возникновении под действием излучения гидрофильных липидных пор и выявления механизмов этого процесса в солевой раствор, окружающий нейроны, перед облучением лазером кроме красителя (люцифера желтого), не проникающего через интактные мембраны, вводили антиоксиданты. Обнаружено, что фенольный антиоксидант гистохром значительно снижает проникновение в клетку красителя. Это может свидетельствовать, что образующиеся в клеточной мембране гидрофильные поры возникают в результате свободнорадикальных процессов, блокируемых антиоксидантами [91]. Установлено, что ТГц излучение может вызвать обратимые нарушения барьерных свойств мембраны и служить индуктором направленной доставки в клетки биологически активных соединений, а антиоксиданты могут являться модуляторами этого процесса и служить защитой от неблагоприятного действия электромагнитных волн в этом диапазоне частот [91].

Облучение культуры глиальных клеток непрерывным излучением (частота 0.12–0.18 THz, интенсивность 3.2 mW/cm², длительность облучения 1 min) приводит к увеличению числа клеток на ранней стадии развития апоптоза в 1.5 раза, при этом увеличение времени экспозиции (до 5 min) приводит к увеличению числа таких клеток в 2.4 раза [92]. По предположению авторов нагревание образцов не превышало 0.1°C. Авторы делают заключение, что данный результат подтверждает концепцию биологической опасности ТГц излучения [93].

Таким образом, при изучении эффектов ТГц излучения на нервные клетки (табл. 3) отмечается избирательность действия при определенных частотах. Так, при

облучении на низких частотах непрерывным источником ТГц излучения наблюдается изменение адгезивных свойств мембран и развитие апоптоза. При облучении с частотой 3.68 ТГц наблюдается образование новой нервной сети. Интенсивность излучения при этом превышает предельно допустимые значения [35–39]. В то же время излучение ЛСЭ, имеющее высокую пиковую интенсивность при низкой средней (0.3 mW/cm²), приводит либо к обратимой проницаемости мембран при облучении на частоте 2.3 ТГц, либо к гибели клеток при облучении с частотой 2 ТГц.

5. Влияние ТГц излучения на стволовые клетки

Показано ускорение дифференцировки мышечных мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты под влиянием сверхширокополосного импульсного ТГц излучения (спектральный диапазон 1–30 THz с максимумом на 10 THz, средняя интенсивность 1–3 mW/cm², продолжительность облучения 540 min или 9 h). В то же время кратковременное облучение непрерывным источником ТГц излучения (частота 2.52 THz, интенсивность 1–3 mW/cm², продолжительность воздействия 120 min или 2 h), наоборот, способствует поддержанию плюрипотентности [94–96]. Облучение проводили при 26–27°C, увеличение экспрессии белков теплового шока при этом не наблюдалось, что позволило сделать заключение о нетепловом характере ТГц воздействия. Авторы предположили, что повышенная экспрессия генов обусловлена строением промоторов, благодаря чему возможно образование специфических структур под воздействием ТГц излучения, облегчающих транскрипцию. Авторы сделали заключение, что применение ТГц излучения в качестве внешнего стимула, способного влиять на экспрессию генов и программирование клеток, может иметь большое практическое значение в регенеративной медицине [96].

При облучении культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток импульсным источником (центральная частота 2.3 THz, средняя интенсивность 0.4 W/cm², продолжительность облучения 60 min (1 h), температура 36.5–37.5°C) увеличивается транскрипция 1% генов, связанных с работой митохондрий [97]. Результаты работы косвенно подтверждают выводы работы [96] — восприимчивость генов к ТГц излучению зависит от свойств их промоторов. В то же время авторы не наблюдали генотоксического влияния ТГц излучения, так же как и его влияния на морфологию клеток и митотический индекс.

6. Механизмы влияния ТГц излучения на клетки

Таким образом, приведенные данные показывают, что ТГц излучение оказывает разнообразное влияние на

клетки, которое проявляется в нарушении свойств мембран клеток, образовании пор, изменении жизнеспособности и пролиферации. Возможные механизмы, которые обуславливают реакцию клеток на это излучение, могут быть следующими:

- изменение конформации мембранных белков, запускающее внутриклеточный каскад регуляторов генетической и ферментативной систем и проницаемости клеточных мембран для различных веществ;

- изменение конформации мембранных белков, воспринимающих внешние регуляторные сигналы;

- изменение конформации мембранных белков, являющихся насосами или каналами транспорта различных веществ в клетку и из клетки;

- перераспределение электрического заряда на мембране клетки;

- возбуждение резонансных колебаний макромолекул, входящих в состав клеточной мембраны, и цитоскелета в целом.

Рядом авторов показано цитотоксическое влияние ТГц излучения, влияние на генетический аппарат клетки, которое носит достаточно специфический характер и зависит от параметров источника облучения и дизайна эксперимента [98,99]. Однако в настоящее время в научном сообществе не сложилось единого мнения, оказывает ли ТГц излучение повреждающее воздействие на биологические объекты различного уровня организации [100–102]. Это связано прежде всего с тем, что отсутствуют стандартизированные процедуры при проведении исследований, нет должного разнообразия используемых ТГц источников, а также имеется нехватка в инструментарии, который позволяет достаточно точно анализировать исходное функциональное состояние изучаемого биологического объекта. Соответственно адекватная оценка специфичности биологического эффекта ТГц излучения требует учёта каждого из перечисленных выше аспектов. Вариации указанных параметров могут оказаться крайне существенными, вплоть до получения противоположных биологических эффектов при незначительных изменениях в том или ином параметре. При самом анализе биологических откликов использование тех или иных аналитических методов, имеющих разную чувствительность, также напрямую определяет результат эксперимента (например, чувствительность метода может оказаться недостаточной, и результат окажется отрицательным). Все эти факторы создают ограничения, которые приводят к тому, что специфичные ответы на излучение часто детектируются с трудом, сами эксперименты обладают не всегда достаточной воспроизводимостью, а сопоставление данных от разных экспериментов может оказаться некорректным.

Финансирование работы

Работа поддержана Российским научным фондом (РНФ), грант № 18-12-00328.

Соблюдение этических стандартов

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] Lee Y.-S. Principles of Terahertz Science and Technology. USA: Springer-Verlag, 2009. doi 10.1007/978-0-387-09540-0
- [2] Yang X., Xiang Zhao X., Yang K., Liu Y., Liu Y., Fu W., Luo Y. // Trends in Biotechnology. 2016. V. 34. P. 810. doi 10.1016/j.tibtech.2016.04.008
- [3] Федоров В.И. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2011. № 2. С. 17
- [4] Ангелуц А.А., Балакин А.В., Евдокимов М.Г., Есаулов М.Н., Назаров М.М., Ожередов И.А., Сапожников Д.А., Солянкин П.М., Черкасова О.П., Шкуринов А.П. // Квант. электрон. 2014. Т. 44. № 7. С. 614.
- [5] Yachmenev A.E., Lavrukhin D.V., Glinskiy I.A., Zenchenko N.V., Goncharov Y.G., Spektor I.E., Khabibullin R.A., Otsuji T., Ponomarev D.S. // Optical Engineering. 2019. V. 59(6). P. 061608. doi 10.1117/1.OE.59.6.061608
- [6] Komandin G, Anzin V., Ulitko V., Gavdush A., Mukhin A., Goncharov Y., Porodinkov O., Spektor I. // Optical Engineering. 2019. V. 59. N 6. P. 061603. doi 10.1117/1.OE.59.6.061603
- [7] Chernomyrdin N., Zhelnov V., Kucheryavenko A., Dolganova I., Katyba G., Karasik V., Reshetov I., Zaytsev K. // Optical Engineering. 2019. V. 59. N 6. P. 061605. doi 10.1117/1.OE.59.6.061605
- [8] Усанов Д.А., Романова Н.В., Салдина Е.А. // Экономика науки. 2017. Т. 3. № 3. С. 189. doi 10.22394/2410-132X-2017-3-3-189-202
- [9] Бецкий О.В., Козьмин А.С., Яременко Ю.Г. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2008. № 3. С. 48.
- [10] Wilmlink G.J., Grundt J.E. // J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. 2011. V. 32. N 10. P. 1074. doi 10.1007/s10762-011-9794-5
- [11] Назаров М.М., Шкуринов А.П., Кулешов Е.А., Тучин В.В. // Квант. электрон. 2008. Т. 38. № 7. С. 647. doi 10.1070/QE2008v038n07ABEH013851
- [12] Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майборodin А.В., Тупикин В.Д. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2003. № 12. С. 3.
- [13] Smolyanskaya O.A., Chernomyrdin N.V., Konovko A.A., Zaytsev K.I., Ozheredov I.A., Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Guillet J.P., Kozlov S.A., Kistenev Yu.V., Coutaz J.-L., Mounaix P., Vaks V.L., Son J.-H., Cheon H., Wallace V.P., Feldman Yu., Popov I., Yaroslavsky A.N., Shkurinov A.P., Tuchin V.V. // Progress in Quantum Electronics. 2018. V. 62. P. 1. doi 10.1016/j.pquantelec.2018.10.001
- [14] Federici J., Schulkin B., Huang F., Gary D., Barat R., Oliveira F., Zimdars D. // Semicond. Sci., Technol. 2005. N 20. S. 266. doi 10.1088/0268-1242/20/7/018
- [15] Guerboukha H., Nallappan K., Skorobogatiy M. // Advances in Optics & Photonics. 2018. V. 10. N 4. P. 843. doi 10.1364/AOP.10.000843

- [16] *Piesiewicz R., Jacob M., Koch M., Schoebel J., Kürner T.* // IEEE J. Selected Topics in Quantum Electronics. 2008. V. 14. N 2. P. 421. doi 10.1109/JSTQE.2007.910984
- [17] *Федоров В.И.* // Биофизика. 2017. Т. 62. № 2. С. 409; *Fedorov V.I.* // Biophysics. 2017. V. 62. N 2. P. 324. doi 10.1134/S0006350917020075
- [18] *Свистунов А.А., Цымбал А.А., Лутвицкий П.Ф., Будник И.А.* // Вестник РАМН. 2017. Т. 72. № 5. С. 365. doi 10.15690/vramn817
- [19] *Wallace V.P., Taday P.F., Fitzgerald A.J., Woodward R.M., Cluff J., Pye R.J., Arnone D.D.* // Faraday Discussions. 2004. V. 126. P. 255. doi 10.1039/B309357N
- [20] *Zaytsev K.I., Kudrin K.G., Karasik V.E., Reshetov I.V., Yurchenko S.O.* // Appl. Phys. Lett. 2015. V. 106. P. 053702. doi 10.1063/1.4907350
- [21] *Zaytsev K.I., Gavdush A.A., Chernomyrdin N.V., Yurchenko S.O.* // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. 2015. V. 5. N 5. P. 817. doi 10.1109/TTHZ.2015.2460677
- [22] *Pickwell E., Wallace V.P.* // J. Phys. D: Appl. Phys. 2006. V. 39. N 17. P. R301. doi 10.1088/0022-3727/39/17/R01
- [23] *Woodward R.M., Cole B.E., Wallace V.P., Pye R.J., Arnone D.D., Linfield E.H., Pepper M.* // Physics in Medicine & Biology. 2002. V. 47. P. 3853. doi 10.1088/0031-9155/47/21/325
- [24] *Echchgadda I., Grundt J.A., Tarango M., Ibey B.L., Tongue T.D., Liang M., Xin H., Wilmink G.J.* // J. Biomedical Optics. 2013. V. 18. N 12. P. 120503. doi 10.1117/1.JBO.18.12.120503
- [25] *Зайцев К.И., Черномырдин Н.В., Кудрин К.Г., Решетов И.В., Юрченко С.О.* // Опт. и спектр. 2015. Т. 119. № 3. С. 430. doi 10.7868/S0030403415090305; *Zaitsev K.I., Chernomyrdin N.V., Kudrin K.G., Reshetov I.V., Yurchenko S.O.* // Opt. Spectrosc. 2015. V. 119. N 3. P. 404. doi 10.1134/S0030400X1509026X
- [26] *Zaytsev K.I., Kudrin K.G., Koroleva S.A., Fokina I.N., Volodarskaya S.I., Novitskaya E.V., Perov A.N., Karasik V.E., Yurchenko S.O.* // J. Physics: Conference Series. 2014. V. 486. N 1. P. 012014. doi 10.1088/1742-6596/486/1/012014
- [27] *Mittleman D.* THz imaging, in sensing with THz radiation. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2003. P. 117–153. doi 10.1007/978-3-540-45601-8
- [28] *Woodward R., Wallace V., Cole B., Pye R., Arnone D., Linfield E., Pepper M.* // Proc. SPIE. 2002. V. 4625. P. 160. doi 10.1117/12.469785
- [29] *Pickwell E., Wallace V.P., Cole B.E., Ali S., Longbottom C., Lynch R.J., Pepper M.* // Caries Res. 2007. V. 41. P. 49. doi 10.1159/000096105
- [30] *Cherkasova O., Nazarov M., Shkurinov A.* // Opt. and Quant. Electron. 2016. V. 48. N 3. P. 1. doi 10.1007/s11082-016-0490-5
- [31] *Hernandez-Cardoso G.G., Rojas-Landeros S.C., Alfaro-Gomez M., Hernandez-Serrano A.I., Salas-Gutierrez I., Lemus-Bedolla E., Castillo-Guzman A.R., Lopez-Lemus H.L., Castro-Camus E.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. Article number 42124. doi 10.1038/srep42124
- [32] *Sun Q., He Y., Liu K., Fan S., Parrott E.P.J., Pickwell-MacPherson E.* // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2017. V. 7. P. 345. doi 10.21037/qims.2017.06.02
- [33] *Gavdush A.A., Chernomyrdin N.V., Malakhov K.M., Beshplav S.-I.T., Dolganova I.N., Kosyrkova A.V., Nikitin P.V., Musina G.R., Katyba G.M., Reshetov I.V., Cherkasova O.P., Komandin G.A., Karasik V.E., Potapov A.A., Tuchin V.V., Zaytsev K.I.* // J. Biomedical Optics. 2019. V. 24. N 2. P. 027001. doi 10.1117/1.JBO.24.2.027001
- [34] *Ozheredov I., Prokopchuk M., Mischenko M., Safonova T., Solyankin P., Larichev A., Angeluts A., Balakin A., Shkurinov A.* // Laser Phys. Lett. 2018. V. 15. P. 055601. doi 10.1088/1612-202X/aaac76
- [35] Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF), Health effects of EMF — 2015. 01. 20 (1–288 pp).
- [36] Об утверждении Санитарных (санитарно-эпидемиологических) правил и норм (СанПиН) 2.2.4.3359-16 „Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах“. Постановление от 21 июня 2016 г. № 81, URL: < <http://docs.cntd.ru/document/420362948> > On approval of the Sanitary (Sanitary and Epidemiological) Rules and Norms (SanPiN) 2.2.4.3359-16 „Sanitary and Epidemiological Requirements for the Physical Factors at Workplaces“. Decree dated June 21, 2016 N 81, URL: <<http://docs.cntd.ru/document/420362948>> [in Rus]
- [37] IEEE Standard for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz. IEEE Std C95.1. 2005.
- [38] *Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б.* Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения. М.: Физматлит, 2008. 183 с.
- [39] ICNIRP guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). // Health Phys. 1998. V. 74. P. 494.
- [40] *Kleine-Ostmann T., Jastrow C., Baaske K., Heinen B., Schwerdtfeger M., Kärst U., Hintzsche H., Stopper H., Koch M., Schrader T.* // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. 2014. V. 4. N 1. P. 12. doi 10.1109/TTHZ.2013.2293115
- [41] *Ramundo-Orlando A., Gallerano G.P.* // J. Infrared, Millimeter and Terahertz Waves. 2009. V. 30. N 12. P. 1308. doi 10.1007/s10762-009-9561-z
- [42] *Berry E., Walker G.C., Fitzgerald A.J., Zinov'ev N.N., Chamberlain M., Smye S.W., Miles R.E., Smith M.A.* // J. Laser Appl. 2003. V. 15. N 3. P. 192. doi 10.2351/1.1585079
- [43] *Kristensen T.T.L., Withayachumnankul W., Jepsen P.U., Abbott D.* // Opt. Express. 2010. V. 18. P. 4727. doi 10.1364/OE.18.004727
- [44] *Alexandrov B.S., Gelev V., Bishop A.R., Usheva A., Rasmussen K.Ø.* // Phys. Lett. A. 2010. V. 374. N 10. P. 1214. doi 10.1016/j.physleta.2009.12.077
- [45] *Chitanvis S.M.* // J. Polymer Science Part B: Polymer Physics. 2006. V. 44 (18). P. 2740. doi 10.1002/polb.20910
- [46] *Alexandrov L.B., Rasmussen K.Ø., Bishop A.R., Alexandrov B.S.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 9731. doi 10.1038/s41598-017-09537-y
- [47] *Kulipanov G.N., Choporova Y.Y., Knyazev B.A., Popik V.M., Skrinsky A.N., Vinokurov N.A.* // IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology. 2015. V. 5. N. 5. P. 798. doi 10.1109/TTHZ.2015.2453121
- [48] *Titova L., Hegmann F.A., Kovalchuk O.* In: Joo-Hiuk Son (Eds.), Terahertz Biomedical Science and Technology. CRC Press/Taylor & Francis Group. 2014. P. 241. doi 10.1201/b17060-16
- [49] *Weightman P.* // Physical Biology. 2012. V. 9. N 5. P. 053001. doi 10.1088/1478-3975/9/5/053001

- [50] Fedorov V.I., Popova S.S., Pisarchik A.N. // International J. Infrared and Millimeter Waves. 2003. V. 24. N 8. P. 1235. doi 10.1023/A:1024801304083
- [51] Frohlich H. // Adv. Electronics and Electron Physics. 1980. V. 53. P. 85. doi 10.1016/S0065-2539(08)60259-0
- [52] Preto J. // Chaos. 2016. V. 26. P. 123116-1. doi 10.1063/1.4971963
- [53] Weightman P. // Proceedings of SPIE. The International Society for Optical Engineering. 2014. V. 8941. P. 89411F. doi 10.1117/12.2057397
- [54] Черкасова О.П., Федоров В.И., Немова Е.Ф., Погодин А.С. // Опт. и спектр. 2009. Т. 107. № 4. С. 566; Cherkasova O.P., Fedorov V.I., Nemova E.F., Pogodin A.S. // Opt. Spectrosc. 2009. V. 107. N 4. P. 534. doi 10.1134/S0030400X09100063
- [55] Romanenko S., Begley R., Harvey A.R., Hool L., Wallace V.P. // J. R. Soc. Interface. 2017. V. 14. N 137. P. 20170585. doi 10.1098/rsif.2017.0585
- [56] Hintzsche H., Stopper H. // Crit. Rev. Environ. Sci. Technol. 2012. V. 42. P. 2408.
- [57] Yamazaki S., Harata M., Idehara T., Konagaya K., Yokoyama G., Hoshina H., Ogawa Y. // Sci. Rep. 2018. V. 8. P. 9990. doi 10.1038/s41598-018-28245-9
- [58] Бондарь Н.П., Коваленко И.Л., Августинович Д.Ф., Хамоян А.Г., Кудрявцева Н.Н. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145. № 4. С. 378; Bondar N.P., Kovalenko I.L., Avgustinovich D.F., Khatoyan A.G., Kudryavtseva N.N. // Bulletin of Experimental Biology & Medicine. 2008. V. 145. N 4. P. 401. doi 10.1007/s10517-008-0102-x
- [59] Fedorov V.I., Weisman N.Ya., Nemova E.F., Nikolaev N.A. // Biophysics. 2014. V. 59. N 3. P. 458. doi 10.1134/S0006350914030063
- [60] Fedorov V.I., Weisman N.Ya. // Biophysics. 2015. V. 60. N 5. P. 835. doi 10.1134/S0006350915050048
- [61] Федоров В.И., Вайсман Н.Я. // Биофизика. 2017. Т. 62. № 3. С. 570; Fedorov V.I., Weisman N.Ya. // Biophysics. 2017. V. 62. N 3. P. 460. doi 10.1134/S0006350917030046
- [62] Черкасова О.П., Назаров М.М., Ангелуц А.А., Шкуринюв А.П. // Опт. и спектр. 2016. Т. 120. № 1. С. 59; Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Angeluts A.A., Shkurinov A.P. // Opt. Spectrosc. 2016. V. 120. N 1. P. 50. doi 10.1134/S0030400X16010069
- [63] Cherkasova O.P., Nazarov M.M., Shkurinov A.P. // EPJ Web of Conferences. 2018. V. 195. doi 10.1051/epjconf/201819510003
- [64] Ильина С.А., Бакаушина Г.Ф., Гайдук В.И., Храпко А.М., Зиновьева Н.Б. // Биофизика. 1979. Т. 24. № 3. С. 513.
- [65] Fedorov V.I., Khatoyan A.G., Shevela E.Ya., Chernykh E.R. // Proc. of SPIE. International Conference on Lasers, Applications, and Technologies. 2007. Laser Technologies for Medicine / Ed. by Vladislav Panchenko, Andrey Larichev, George Zheltov. 2007. V. 6734. P. 673404-1. doi 10.1117/12.753111
- [66] Федоров В.И., Вечканов В.А., Папафилова О.В. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. Т. 5. С. 39.
- [67] Мунзарова А.Ф., Зеленцов Е.Л., Козлов А.С. // Вестник НГУ. Сер. Физика. 2013. Т. 8. № 2. С. 117.
- [68] Ангелуц А.А., Ганеев А.Б., Есаулков М.Н., Косарева О.Г., Матюгин С.Н., Назаров М.М., Пашовкин Т.Н., Солянкин П.М., Черкасова О.П., Шкуринюв А.П. // Квант. электрон. 2014. Т. 44. № 3. С. 247. doi 10.1070/QE2014v044n03ABEH015337
- [69] Ганеев А.Б., Романова Н.А., Чемерис Н.К. // Биофизика. 2011. Т. 56. № 4. С. 688; Ganeyev A.B., Romanova N.A., Chemeris N.K. // Biophysics. 2011. V. 56. N 4. P. 672. doi 10.1134/S0006350911040087
- [70] Zeni O., Gallerano G.P., Perrotta A., Romano M., Sannino A., Sarti M., Arienzo M.D., Doria A., Giovenale E., Lai A., Messina G., Scarf M.R. // Health Phys. 2007. V. 92. P. 349. doi 10.1097/01.HP.0000251248.23991.35
- [71] Scarfi M.R., Romano M., Di Pietro R., Zeni O., Doria A., Gallerano G.P., Giovenale E., Messina G., Lai A., Campurra G., Coniglio D., D'Arienzo M. // J. Biol. Phys. 2003. V. 29. P. 171. doi 10.1023/A:1024440708943
- [72] Doria A., Gallerano G.P., Giovenale E., Messina G., Lai A., Ramundo-Orlando A., Sposato V., Arienzo M.D., Perrotta A., Romano M., Sarti M., Scarfi M.R., Spassovsky I., Zeni O. // Infrared Physics & Technology. 2004. V. 45. P. 339. doi 10.1016/j.infrared.2004.01.014
- [73] Korenstein-Ilan A., Barbul A., Hasin P., Eliran A., Gover A., Korenstein R. // Radiat Res. 2008. V. 170 (2). P. 224. doi 10.1667/RR0944.1
- [74] Wilmink G.J., Grundt J.I., Cerna C., Roth C.C., Kuipers M.A., Lipscomb D., Echchgadda I., Ibey B.L. // Proc. of the Infrared, Millimeter and Terahertz Waves Conference (IRMMW-THz). 2011. Paper Number 12442107. doi 10.1109/irmmw-THz.2011.6104966
- [75] Grundt J.E., Cerna C., Roth C.C., Ibey B.L., Lipscomb D., Echchgadda I., Wilmink G.J. // Proceedings of the Infrared, Millimeter and Terahertz Waves Conference (IRMMW-THz). 2011. Paper Number 12442108 (2011). doi 10.1109/irmmw-THz.2011.6104967
- [76] Echchgadda I., Grundt J.E., Cerna C.Z., Roth C.C., Ibey B.L., Wilmink G.J. // Proc. of the Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves Conference (IRMMW-THz). 2014. Paper Number 14770846. doi 10.1109/IRMMW-THz.2014.6956140
- [77] Wilmink G.J., Rivest B.D., Ibey B.L., Roth C.L., Bernhard J., Roach W.P. // Proc. of SPIE. Optical Interactions with Tissues and Cells XXI / Ed. by Jansen E.D., Thomas R.J. 2010. V. 7562. P. 75620L. doi 10.1117/12.844916
- [78] Wilmink G.J., Rivest B.D., Roth C.C., Ibey B.L., Payne J.A., Cundin L.X., Grundt J.E., Peralta X., Mixon D.G., Roach W.P. // Lasers in Surgery and Medicine. 2011. V. 43. N 2. P. 152. doi 10.1002/lsm.20960
- [79] Wilmink G.J., Ibey B.L., Roth C.L., Vincelette R.L., Rivest B.D., Horn C.B., Bernhard J., Roberson D., Roach W.P. // Proc. of SPIE. Optical Interactions with Tissues and Cells XXI / Ed. by Jansen E.D., Thomas R.J. 2010. V. 7562. P. 75620K. doi 10.1117/12.844917
- [80] Cherkasova O., Surovtseva M., Lykov A., Kazakov O., Kabakov A., Poveshchenko O., Poveshchenko A., Serdyukov D., Kuznetsov S., Letyagin A. // AIP Conference Proc. 2019. V. 2098. P. 020004. doi 10.1063/1.5098148
- [81] De Amicis A., Sanctis S.D., Cristofaro S.D., Franchini V., Lista F., Regalbuto E., Giovenale E., Gallerano G.P., Nenzi P., Bei R., Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Coluzzi E., Cicia C., Sgura A. // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015. V. 793. P. 150. doi 10.1016/j.mrgentox.2015.06.003
- [82] Yaekashiwa N., Otsuki S., Hayashi S., Kawase K. // J. Radiation Research. 2018. V. 59. N 2. P. 116. doi 10.1093/jrr/rrx075
- [83] Echchgadda I., Cernab C.Z., Sloan M.A., Elamc D.P., Ibeya B.L. // Proc. of the SPIE. 2015. V. 9321. doi 10.1117/12.2082542

- [84] Titova L.V., Ayesheshim A.K., Golubov A., Rodriguez-Juarez R., Woycicki R., Hegmann F.A., Kovalchuk O. // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. N 2363. P. 1–6. doi 10.1038/srep02363
- [85] Titova L.V., Ayesheshim A.K., Golubov A., Rodriguez-Juarez R., Kovalchuk A., Hegmann F.A., Kovalchuk O. // *Proc. of SPIE.* 2013. V. 8585. P. 85850Q. doi 10.1117/12.2004998
- [86] Titova L.V., Ayesheshim A.K., Golubov A., Fogen D., Rodriguez-Juarez R., Hegmann F.A., Kovalchuk O. // *Biomed. Opt. Express.* 2013. V. 4. N 4. P. 559–56815. doi 10.1364/BOE.4.000559
- [87] Kim K.-T., Park J., Jo S.J., Jung S., Kwon O.S., Gallerano G.P., Park W.-Y., Park G.-S. // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. 2296. doi 10.1038/srep02296
- [88] Olshevskaya J.S., Ratushnyak A.S., Petrov A.K., Kozlov A.S., Zapara T.A. // *Proc. of the International Conference in Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering „IEEE Region 8 SIBIRCON 2008“*, 21–25 July 2008. Novosibirsk: Novosibirsk Scientific Center, 2008. P. 210. doi 10.1109/SIBIRCON.2008.4602607
- [89] Ольшевская Ю.С., Козлов А.С., Петров А.К., Запара Т.А., Ратушняк А.С. // *Журн. высш. нервн. деятельности.* 2009. Т. 59. № 3. С. 353.
- [90] Ольшевская Ю.С., Козлов А.С., Петров А.К., Запара Т.А., Ратушняк А.С. // *Вестник НГУ. Сер. Физика.* 2010. Т. 5. № 4. С. 177.
- [91] Zapara T.A., Treskova S.P., Ratushniak A.S. // *J. Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques.* 2015. V. 9. N 5. P. 869. doi 10.1134/S1027451015050195
- [92] Borovkova M., Serebriakova M., Fedorov V., Sedykh E., Vaks V., Lichutin A., Salnikova A., Khodzitsky M. // *Biomed. Opt. Express.* 2017. V. 8. N 1. P. 273. doi 10.1364/BOE.8.000273
- [93] Fedorov V.I. // *Biomedical Radioelectronics.* 2014. V. 1. P. 34.
- [94] Bock J., Fukuyo Y., Kang S., Phipps M.L., Alexandrov L.B., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Rosen E.D., Martinez J.S., Chen H.T., Rodriguez G., Alexandrov B.S., Usheva A. // *PLoS One.* 2010. V. 5. N 12. P. e15806. doi 10.1371/journal.pone.0015806
- [95] Alexandrov B.S., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Usheva A., Alexandrov L.B., Chong S., Dagon Y., Booshehri L.G., Mielke C.H., Phipps M.L., Martinez J.S., Chen H.T., Rodriguez G. // *Biomed. Opt. Express.* 2011. V. 2. N 9. P. 2679. doi 10.1364/BOE.2.002679
- [96] Alexandrov B.S., Phipps M.L., Alexandrov L.B., Booshehri L.G., Erat A., Zabolotny J., Mielke C.H., Chen H.T., Rodriguez G., Rasmussen K.O., Martinez J.S., Bishop A.R., Usheva A. // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. N 1184. doi 10.1038/srep01184.
- [97] Bogomazova A.N., Vassina E.M., Goryachkovskaya T.N., Popik V.M., Sokolov A.S., Kolchanov N.A., Lagarkova M.A., Kiselev S.L., Peltek S.E. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. N 7749. P. 1. doi 10.1038/srep07749
- [98] Федоров В.И., Сердюков Д.С., Черкасова О.П., Попова С.С., Немова Е.Ф. // *Оптический журнал.* 2017. Т. 84. № 8. С. 9; Fedorov V.I., Serdyukov D.S., Cherkasova O.P., Popova S.S., Nemova E.F. // *J. Optical Technology.* 2017. V. 84. N 8. P. 509. doi 10.1364/JOT.84.000509
- [99] Zaytsev K.I., Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V., Katyba G.M., Gavdush A.A., Cherkasova O.P., Gennady Komandin G.A., Shchedrina M.A., Khodan A.N., Ponomarev D.S., Reshetov I.V., Karasik V.E., Skorobogatiy M., Kurlov V.N., Tuchin V.V. // *J. Optics.* 2020. V. 22. N 1. P. 013001. doi 10.1088/2040-8986/ab4dc3
- [100] Mattsson M.-O., Zeni O., Simkó M. // *J. Infrared Milli Terahz Waves.* 2018. doi 10.1007/s10762-018-0483-5
- [101] Ilina I., Sitnikov D.S., Agranat M.B. // *High Temperature.* 2018. V. 56. N 5. P. 789. doi 10.1134/S0018151X18050127
- [102] Sitnikov D.S., Ilina I.V., Pronkin A.A. // *Optical Engineering.* 2020. V. 59. N 6. P. 061613. doi 10.1117/1.OE.59.6.061613