

Исследование повреждений ДНК в лейкоцитах крови человека под действием терагерцевого излучения

А.А.Ангелуц, А.Б.Гапеев, М.Н.Есаулков, О.Г.Косарева, С.Н.Матюнин, М.М.Назаров, Т.Н.Пашовкин, П.М.Солянкин, О.П.Черкасова, А.П.Шкуринов

Проведены исследования по оценке воздействия терагерцевого излучения на молекулы ДНК лейкоцитов крови человека. Выполнено генотоксическое тестирование терагерцевого излучения в трех разных режимах генерации при облучении лейкоцитов крови здоровых доноров в течение 20 мин при средней интенсивности 8–200 мкВт/см² в диапазоне частот 0.1–6.5 ТГц. С использованием метода «комета-тест» показано, что такое излучение в выбранных режимах не приводит к индукции прямых повреждений ДНК в жизнеспособных лейкоцитах крови человека.

Ключевые слова: терагерцевое излучение, лейкоциты крови человека, генотоксическое действие, метод «комета-тест», предельно допустимые дозы.

1. Введение

Развитие в последние десятилетия техники генерации и детектирования терагерцевого излучения, а также уникальные особенности электромагнитного излучения (ЭМИ) в диапазоне частот 0.1–10.0 ТГц открывают перспективы его широкого использования в системах безопасности, связи, медицинской диагностики и терапии. В связи с этим возникает вопрос о зависимости биологических эффектов от физических параметров ЭМИ терагерцевого диапазона и оценке границ безопасности его применения. Однако существующие в настоящий момент санитарные нормы, регламентирующие использование источников электромагнитного излучения у нас в стране [1] и за рубежом [2], ограничиваются диапазоном частот до 0.3 ТГц. В то же время в научном сообществе не сложилось единого мнения, оказывает ли ЭМИ терагерцевого диапазона повреждающее действие на биологические объекты различного уровня организации [3–6]. По данным обзорной статьи, в которой проведен анализ работы 37 научно-исследовательских групп во всем мире начиная с семидесятых годов прошлого столетия, показано, что в 43% исследований не было обнаружено каких-либо эф-

фектов, в 29% – эффекты носили негативный характер, в 14% – положительный характер и в 14% – наблюдались разнонаправленные эффекты при исследовании одного и того же биологического объекта [7]. Такое разнообразие данных объясняется различными типами использованных источников облучения (импульсный или непрерывный), временем экспозиции, уровнем организации и исходным функциональным состоянием изучаемого биологического объекта.

В настоящее время существуют две наиболее распространенные гипотезы взаимодействия лазерного излучения этого диапазона с биологическими объектами. В первой из них считается, что воздействие терагерцевого излучения на биологические ткани и клетки связано с их нагреванием вследствие сильного поглощения этого излучения водой [3, 8–10]. Если тепло при проведении эксперимента не отводится специальным образом, то тепловыделение может привести к возникновению неопределенностей в других измеряемых в эксперименте параметрах. Расчет увеличения температуры в данном веществе в зависимости от мощности и частоты падающего излучения может быть сделан с помощью численного решения уравнения теплопроводности [11] для диска, радиус которого соответствует радиусу пучка терагерцевого излучения, падающего перпендикулярно на облучаемый объект, а толщина соответствует глубине проникновения излучения. Результаты численного решения уравнения теплопроводности при фокусировке терагерцевого излучения в пятно диаметром 0.5 мм показали, что при непрерывном облучении увеличение температуры на милливатт поглощаемой мощности составляет всего 1.8 °С, что ставит под сомнение тепловой характер воздействия излучения на биологические ткани при мощности менее 1 мВт.

В рамках второй гипотезы, несмотря на низкую энергию терагерцевых квантов и, благодаря этому, малую вероятность разрыва химических связей, возможно резонансное взаимодействие терагерцевого излучения с молекулами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которое при определенных условиях существенно изменяет динамику молекул и может привести к образованию разрывов в цепях ДНК [12–14]. Разрывы цепи ДНК могут

А.А.Ангелуц, М.Н.Есаулков, О.Г.Косарева, П.М.Солянкин, А.П.Шкуринов. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы, 1, Международный учебно-научный лазерный центр МГУ им. М.В.Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы, 1; e-mail: esaulkov_mich@mail.ru, andrew_aa@inbox.ru, alex@lasmed.phys.msu.ru

А.Б.Гапеев, Т.Н.Пашовкин. Институт биофизики клетки РАН, Россия, Московская обл., 142290 Пущино, ул. Институтская, 3; e-mail: a_b_g@mail.ru

М.М.Назаров. Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Россия, Московская обл., 140700 Шатура, ул. Святоозерская, 1

С.Н.Матюнин. Секция прикладных проблем при Президиуме РАН, Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

О.П.Черкасова. Институт лазерной физики СО РАН, Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 13/3

приводить к нарушениям экспрессии генов, репликации ДНК и, как следствие, к необратимым изменениям в клетках живых организмов, возникновению мутаций и канцерогенеза. Поэтому критически важным является определение пороговых значений энергетических параметров терагерцевого излучения, в пределах которых воздействие оказывается обратимым и безопасным для дальнейшей жизнедеятельности биологических объектов.

Цель настоящей работы состояла в определении границ биологически безопасных энергетических порогов терагерцевого излучения по оценке повреждающего действия на ДНК лейкоцитов крови человека. Важная роль в изучении эффектов воздействия терагерцевого излучения принадлежит новым геномным технологиям, позволяющим определять как повреждения ДНК клетки, так и анализировать экспрессию определенных генов и синтез специфических белков [15]. Наиболее простым в исполнении и оперативным методом, позволяющим обнаружить повреждения и изменения структуры ДНК клеток, является экспресс-метод молекулярной генотоксикологии «комета-тест» (метод ДНК-комет или электрофорез индивидуальных клеток в геле агарозы). Этот метод рекомендован ВОЗ для проведения анализов на генотоксичность, сертифицирован и широко применяется во многих странах [15, 16].

2. Техника эксперимента

Эксперименты выполнены с использованием общей фракции лейкоцитов цельной крови здоровых доноров в возрасте 24 ± 4 года. Образцы периферической крови забирались из пальцев восьми доноров в пробирки, содержащие фосфатный буфер с добавлением 1 мМ ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для приготовления препаратов использовали цельную кровь, разведенную в 10 раз. Из каждого образца крови готовили по семь микроскопных агарозных слайдов, из которых шесть использовали для изучения воздействия терагерцевого излучения, а седьмой – для контроля. Контрольные образцы подвергали процедуре имитации воздействия, для чего их помещали в рабочую зону включенных установок, но излучение на объекте отсутствовало. Облучение препаратов проводилось во влажной камере (чашки Петри со смоченной в воде медицинской ватой) для исключения высыхания.

Анализ уровня повреждений ДНК в клетках проводили с использованием щелочного варианта «комета-теста» с некоторыми модификациями [17]. Метод основан на анализе картины электрофореза индивидуальных клеток, ДНК которых окрашена флуоресцентным красителем [18]. Учитывая малую глубину проникновения терагерцевого ЭМИ в водосодержащие среды, микроскопные слайды готовили из двух слоев 0.5%-ной легкоплавкой агарозы (Sevva, Германия) с клетками, иммобилизованными в верхний слой, толщина которого составляла 50 мкм. Клетки в составе агарозных слайдов подвергали воздействию терагерцевого излучения одного из трех типов источников. Непосредственно после облучения слайдов проводилась процедура лизиса в течение не менее 1 ч при комнатной температуре в темноте. Далее слайды транспортировали во влажной камере и подвергали процедурам «комета-теста» согласно протоколу *in vitro* [16, 17]. Величина поврежденности ДНК оценивалась по процентному содержанию ДНК в «хвосте кометы». В качестве индикатора конденсации или деконденсации хроматина использовался радиус нуклеоида – структуры, образующей-

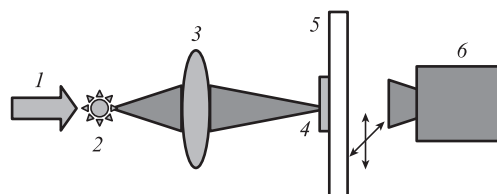


Рис.1. Схема экспериментальной установки:

1 – излучение фемтосекундного лазера; 2 – генератор терагерцевого излучения; 3 – фокусирующий элемент; 4 – кювета с образцом; 5 – держатель кюветы на двухкоординатном трансляторе; 6 – детектор (ячейка Голея).

ся в результате лизиса эукариотической клетки и состоящей из белков ядерного матрикса, к которым прикреплены петли ДНК. На каждом слайде регистрировали по 40–60 изображений нуклеоидов, по которым рассчитывали средний уровень указанных величин. Средние значения и стандартные ошибки среднего для каждого из условий воздействия вычисляли по результатам независимых экспериментов (доноров). Статистический анализ данных проводился по критерию Манна–Уитни ($p < 0.05$).

Исследования по оценке воздействия терагерцевого излучения на ДНК лейкоцитов крови человека проводились на трех экспериментальных установках, различающихся параметрами терагерцевого излучения: спектральным диапазоном и спектральной яркостью, а также уровнями средней и пиковой мощности. Это позволило реализовать наиболее часто встречающиеся на практике экспериментальные условия.

Все экспериментальные установки были построены по одной схеме, представленной на рис.1. Излучение фемтосекундного лазера 1 служило источником накачки для генератора терагерцевого излучения 2, которое фокусировалось параболическим зеркалом или линзой 3 на поверхность кюветы 4. Кювета была установлена на держателе 5, способном перемещаться в плоскости, перпендикулярной оптической оси. Мощность терагерцевого излучения контролировалась ячейкой Голея 6 при выведенной из пучка кюветы 4. Спектры терагерцевого излучения для всех экспериментальных установок показаны на рис.2.

В первой установке для генерации терагерцевого излучения использовалась плазма газового пробоя фемтосекундными импульсами. Установка подробно описана в работе [19]. В отличие от других установок исследуемый образец помещался на некотором расстоянии от фокальной плоскости параболического зеркала 3, где диаметр

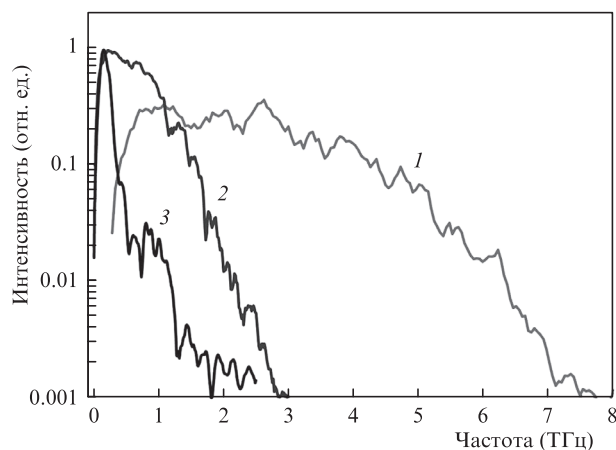


Рис.2. Спектры терагерцевого излучения, используемого в экспериментах (номера кривых соответствуют номерам установок).

Табл.1. Характеристики используемых источников терагерцевого излучения.

Установка	$\Delta\nu$ (ТГц)	f (МГц)	τ_p (пс)	W_p (пДж)	d (мм)	P_{av} (мВт)	I_{av} (мкВт/см ²)	P_{max} (Вт)	I_{max} (Вт/см ²)
1	0.5–6.5	0.001	~1	550	3	0.55	8	550	7800
2	0.1–2.0	75	1	0.013	1 (сканирование)	1	125	0.013	1.6
3	0.1–1.0	82	2	0.5	5	40	200	0.25	1.3

Примечания: $\Delta\nu$ – спектральный диапазон; f – частота следования импульсов; τ_p – длительность импульса; W_p – энергия терагерцевого импульса; d – диаметр пятна на образце; P_{av} – средняя мощность; I_{av} – средняя интенсивность излучения на поверхности образца; P_{max} – пиковая мощность; I_{max} – пиковая интенсивность излучения на поверхности образца.

пучка составлял приблизительно 3 мм. Во второй установке для генерации терагерцевого излучения использовалась фотопроводящая антенна с накачкой излучением волоконного лазера Femtolite FX-100i мощностью 100 мВт с длиной волны 805 нм. Применение такого источника накачки позволило реализовать более компактную схему измерений. Кроме того, в этом случае исследуемый образец был закреплен на автоматизированной двухкоординатной подвижке. Это позволило существенно увеличить площадь воздействия путем перемещения образца по заданной траектории на площади 8×4 мм, что упростило последующий анализ результатов воздействия. Время прохода траектории составило 2 мин.

В третьей установке источником терагерцевого излучения служила многоэлементная фотопроводящая антенна с накачкой излучением фемтосекундного лазера на кристалле титан-сапфира. От других установок она отличалась относительно высокой средней мощностью и самым узким спектром терагерцевого излучения.

Все экспериментальные установки были собраны на базе терагерцевых спектрометров, принципы работы которых описаны в работе [20]. Параметры терагерцевого излучения для всех использованных в работе установок приведены в табл.1. Длительность экспозиции при проведении экспериментов составляла 20 мин.

3. Результаты и их обсуждение

В настоящей работе проведено генотоксическое тестирование терагерцевого ЭМИ в трех разных режимах генерации. Исследования выполнены с использованием модели облучения *in vitro* и метода молекулярной генотоксикологии «комета-тест». Этот метод, предложенный Остлингом и Йохансоном в 1984 г. [18], предназначен для выявления повреждений ДНК клеток тканей живых организмов и растений, вызванных широким спектром повреждающих агентов химической, физической и биологической природы. Метод основан на использовании микроэлектрофореза ДНК нуклеоидов индивидуальных клеток, при этом фрагменты поврежденной ДНК мигрируют в сторону анода. После окрашивания люминесцентным красителем ДНК образует картину электрофореза, напоминающую кометы с компактным флуоресцирующим «ядром» (неповрежденная ДНК) и распущенным «хвостом»; этим сходством и объясняется название метода «комета-тест». По геометрическим параметрам и интенсивности флуоресценции окрашенной ДНК в «хвосте кометы» количественно оценивают степень повреждения ДНК. Метод позволяет выявлять одиночные и двойные разрывы цепи ДНК, щелочеллабильные сайты, сшивки между ДНК и белками, а в сочетании с ферментативной обработкой препаратов окисленные пуриновые и пиримидиновые основания. Метод также позволяет оценивать

эффективность функционирования систем репарации ДНК в клетках тканей различных организмов.

На рис.3 показаны микрофотографии нуклеоидов клеток после облучения терагерцевым ЭМИ трех типов источников (установки 1–3). В контрольных препаратах наблюдаются нуклеоиды сферической формы нормального для лейкоцитов крови человека размера. Все изображения характеризуются отсутствием «хвоста», который свидетельствовал бы о наличии повреждений ДНК. Отсутствие «комет» на всех препаратах указывает на отсутствие прямых повреждений ДНК в клетках под воздействием терагерцевого излучения в использованных режимах. Оценка изменения температуры в нашем исследовании показала, что при выбранных условиях облучения нагрев составил менее 1 °С. Таким образом, воздействие излучения во всех трех режимах облучения образцов не приводит к индукции прямых повреждений ДНК (в том числе одно- и двухнитевых разрывов цепи ДНК и щелочеллабильных сайтов) в жизнеспособных лейкоцитах цельной крови человека и в нуклеоидах предварительно лизированных клеток, полученных от здоровых доноров (данные не представлены).

Подобные результаты были получены в рамках проекта THz-Bridge, при этом также изучалось действие терагерцевого излучения на лейкоциты крови человека [21–23]. Для этого образцы крови здоровых доноров подвергали воздействию терагерцевого излучения с частотами 120 и 130 ГГц в течение 20 мин. Для оценки повреждений ДНК был использован щелочной вариант «комета-теста», как и в нашем исследовании. В результате авторы пришли к выводу, что терагерцевое излучение с используемыми параметрами не приводит ни к токсическим, ни

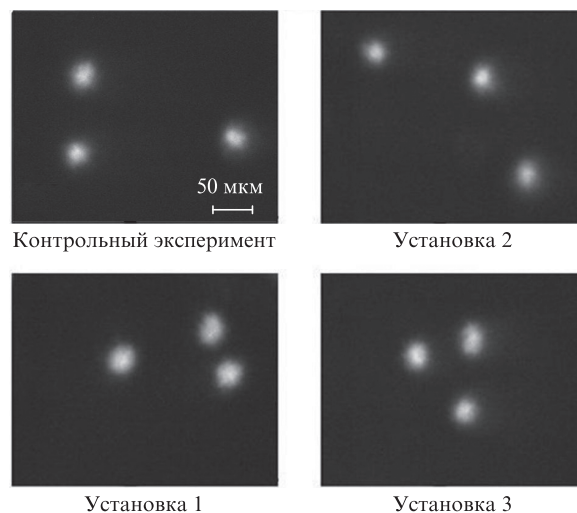


Рис.3. Характерные микрофотографии контрольных нуклеоидов клеток и нуклеоидов после воздействия терагерцевого излучения.

к генетическим изменениям в лейкоцитах крови и не влияет на кинетику клеточного цикла. Следует отметить, что изменения температуры, как рассчитанные, так и измеренные, не превышали 1 °С.

Противоположные эффекты наблюдались при воздействии на лимфоциты крови человека непрерывного излучения с частотой 0.1 ТГц в течение 2 и 24 ч [24]. С помощью флуоресцентного метода зафиксировано увеличение анеуплоидии хромосом 11 и 17 при делении клеток, что вызывает нестабильность генома и может привести к развитию рака. Значительное снижение жизнеспособности клеток было обнаружено при воздействии на лимфоциты крови человека непрерывного излучения с частотой 3.68 ТГц в течение 90 мин [25]. У лимфоцитов, находящихся в той же пробе и оставшихся жизнеспособными после облучения, наблюдалось усиление клеточного деления. По мнению авторов работ [3, 8] данный эффект связан с увеличением температуры в процессе облучения. По расчетам температура среды увеличивалась на 1.5 °С [3].

В нашем исследовании воздействие терагерцевого ЭМИ различных источников не приводило к значимым изменениям в размерах нуклеоидов (рис.4). На гистограмме распределения нуклеоидов по размерам не обнаружено существенного отличия от контрольного распределения (рис.5). Смещение гистограммы влево или вправо, т. е. в сторону меньшего или большего радиуса нуклеоида, свидетельствовало бы о конденсации или деконденсации хроматина соответственно. В данном случае распределения близки к нормальным, и достоверное смещение их по оси абсцисс относительно контрольного распределения отсутствует. Таким образом, конденсации или деконденсации хроматина при выбранных условиях облучения не наблюдается.

По данным проведенного исследования и литературных источников в табл.2 систематизированы биологически безопасные энергетические параметры терагерцевого излучения. Эффекты воздействия излучения на клетки крови зависят от множества факторов: как от параметров воздействующего излучения, таких как средняя и пиковая

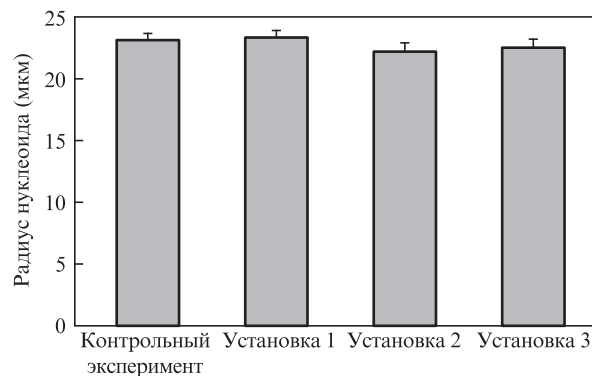


Рис.4. Размеры контрольных нуклеоидов клеток и нуклеоидов после воздействия терагерцевого излучения.

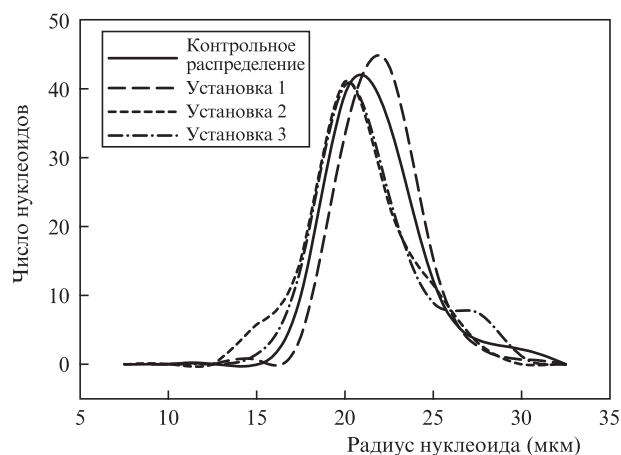


Рис.5. Гистограммы распределения по размерам контрольных нуклеоидов и нуклеоидов после воздействия на них терагерцевого излучения (число нуклеоидов $n = 180-200$).

мощности, интенсивность излучения в облучаемой области, длительность и периодичность воздействия, так и от метода оценки результатов воздействия и состояния самого облучаемого объекта.

Табл.2. Влияние терагерцевого излучения на лейкоциты крови человека при различных параметрах используемых источников ((и) – импульсный источник излучения, (н) – непрерывный).

Частота (ТГц)	Интенсивность (мкВт/см ²)	Экспозиция (мин)	ΔT (°С)	Эффекты	Литература
0.5–6.5 (и)	8	20	<1	нет	
0.1–2.0 (и)	125	20	<1	нет	
0.1–1.0 (и)	200	20	<1	нет	
0.12 (и)	50	20	<0.3	нет	[22]
0.13 (и)	30				
0.12 (и)	50	20	0.35	нет	[21]
0.13 (и)	30; 160; 230				
0.13 (и)	150	20	0.3	нет	[23]
	250				
0.13 (и)	2000	20	0.3	да ¹	[23]
	5000				
0.1 (н)	31	60	<0.3	нет	[24]
		120		да ²	
		1440		да ³	
3.68 (н)	39800	30	<1.5 ²	да ⁴	[25]
		90		да ⁵	
0.0003–0.3	200	60			[1]
0.003–0.3	10000				[2]

Примечания: ΔT – увеличение температуры за время облучения; ¹ – повреждения ДНК; ² – увеличение асинхронной репликации на 40%; ³ – увеличение асинхронной репликации на 50%; ⁴ – уменьшение жизнеспособности клеток на 10%; ⁵ – уменьшение жизнеспособности клеток на 50%.

Согласно существующим санитарным нормам [1] для ЭМИ с частотой, не превышающей 300 ГГц, безопасным уровнем интенсивности является величина 200 мкВт/см² за 1 ч облучения. Наши исследования показали, что воздействие импульсного пикосекундного терагерцевого излучения в диапазоне частот 0.1–6.5 ТГц на лейкоциты крови человека не приводит к индукции повреждений ДНК при длительности облучения 20 мин вплоть до средней интенсивности 200 мкВт/см² и пиковой интенсивности 7.8 кВт/см². При этом нагрев облучаемого образца не превышает 1°C. Таким образом, при воздействии на лейкоциты периферической крови здоровых доноров указанные энергетические параметры импульсного терагерцевого излучения можно считать безопасными при длительности экспозиции не более 20 мин. Однако следует иметь в виду, что увеличение интенсивности импульсного излучения способно приводить к индукции повреждений ДНК [23]. При переходе к непрерывному режиму излучение мощностью 20 мВт и интенсивностью около 40 мВт/см² становится заведомо небезопасным для живых организмов [25], поскольку поглощенная энергия при этом может существенно превышать предельно допустимые дозы.

В настоящей работе обсуждались в основном вопросы, связанные с энергетическими параметрами ЭМИ терагерцевого диапазона, и сделан вывод о наличии некоторого порогового значения интенсивности излучения, выше которого его воздействие может быть неблагоприятным. В этой связи необходимо отметить, что немаловажная роль в индукции биологических эффектов может принадлежать другим параметрам излучения, включая длительность экспозиции, спектр несущих частот и частот модуляции. Возможность разрыва водородных связей в двойной спирали ДНК под действием низкоинтенсивных ЭМИ с частотами, близкими к частотам естественных фоновых мод в ДНК (т. е. в терагерцевой области), теоретически проанализирована в работе [13]. Предполагается, что терагерцевое ЭМИ может оказывать резонансное влияние на собственное динамическое поведение молекулы ДНК, внося изменения на уровне процессов экспрессии генов и репликации ДНК [12]. Таким образом могут индуцироваться функциональные модификации активности ДНК и, как следствие, изменения целого ряда функциональных особенностей клетки в целом. Основываясь на результатах работ по биологическому действию ЭМИ крайне высоких частот, логично предположить, что биологические эффекты терагерцевого ЭМИ могут сильно зависеть от функционального состояния облучаемого объекта, т. е. воздействие излучения с одними и теми же физическими параметрами может быть безопасно для здорового организма и небезопасно при воздействии на организм, находящийся в измененном функциональном состоянии, например в результате болезни или при совокупном действии различных физико-химических факторов.

Следует уделить отдельное внимание вопросам, связанным с сильным поглощением ЭМИ терагерцевого диапазона водосодержащими средами. В связи с этим необходимо создание специальных условий, обеспечивающих доступность клеток и тканей непосредственному воздействию терагерцевого ЭМИ, и наличие четкого дозиметрического контроля поглощения ЭМИ. В наших экспериментах облучению подвергались клетки, иммобилизован-

ные в слой агарозы толщиной 50 мкм, т. е. создавались условия минимально возможного ослабления ЭМИ при облучении клеток. При обсуждении результатов других экспериментов необходимо учитывать особенности поглощения терагерцевого ЭМИ и оценивать, какая часть энергии излучения непосредственно достигает исследуемого биологического объекта.

4. Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что использованные источники терагерцевого излучения в диапазоне частот 0.1–6.5 ТГц с интенсивностью 8–200 мкВт/см² не вызывают генотоксических эффектов на уровне прямых повреждений ДНК лейкоцитов крови человека. Изучению зависимостей биологического воздействия терагерцевого ЭМИ от других параметров, таких как длительность экспозиции, спектр несущих частот и частоты модуляции, определению точного энергетического порога воздействия должны быть посвящены отдельные детальные исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (госконтракт № 14.512.11.0022).

1. *Физические факторы производственной среды 1996–08–05. СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96* (М.: Госкомсан-эпиднадзор, 1996).
2. *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).
3. Wilmink G., Grundt J. *J. Infrared, Millimeter, Terahertz Waves*, **32**, 1074 (2011).
4. Hintzsche H., Jastrow C., et. al. *Radiation Research*, **179**, 38 (2012).
5. Федоров В.И. *Биомедицинская радиоэлектроника*, №2, 17 (2011).
6. Fedorov V.I., Popova S.S., Pisarchik A.N. *Intern. J. Infrared and Millimeter Waves*, **24** (8), 1235 (2003).
7. Hintzsche H., Stopper H. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **42**, 2408 (2012).
8. Wilmink G.J., Rivest B.D., Roth C.C., et. al. *Lasers in Surgery and Medicine*, **43**, 152 (2010).
9. Berry E., Walker G.C., Fitzgerald A.J., et. al. *J. Laser Appl.*, **15**, 192 (2003).
10. Ramires M.L.V., Nieto de Castro C.A., Nagasaka Y., et. al. *J. Phys. Chem.*, **24**, 1377 (1995).
11. Kristensen T.T.L., Withayachumnankul W., Jepsen P.U., Abbott D. *Opt. Express*, **18**, 4727 (2010).
12. Alexandrov B.S., Gelev V., Bishop A.R., et. al. *Phys. Lett. A*, **374**, 1214 (2010).
13. Chitanvis S.M. *J. Polymer Sci B: Polymer Phys.*, **44** (18), 2740 (2006).
14. Zhuang W., Feng Y., Prohofsky E.W. *Phys. Rev. A*, **41**, 7033 (1990).
15. Gun-Sik Park et. al. *Convergence of Terahertz Sciences in Biomedical Systems* (Dordrecht: Springer, 2012).
16. Tice R.R., Agurell E., Anderson D., et. al. *Environ. Mol. Mutagen.*, **35**, 206 (2000).
17. Гапеев А.Б., Романова Н.А., Чемерис Н.К. *Биофизика*, **56** (4), 688 (2011).
18. Ostling O., Johanson K.J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 291 (1984).
19. Borodin A.V., Esaulkov M.N., Kuritsyn I.I., et. al. *J. Opt. Soc. Am. B*, **29**, 1911 (2012).
20. Назаров М.М., Шкуринов А.П., Кулешов Е.А., Тучин В.В. *Квантовая электроника*, **38**, 647 (2008).
21. Zeni O., Gallerano G.P., Perrotta A., et. al. *Health Phys.*, **92**, 349 (2007).
22. Scarfi M.R., Romano M., Di Pietro R., et. al. *J. Biol. Phys.*, **29**, 171 (2003).
23. Doria A., Gallerano G.P., Giovenale E., et. al. *Infrared Physics & Technology*, **45**, 339 (2004).
24. Korenstein-Ilan A., Barbul A., Hasin P., et. al. *Radiat Res.*, **170** (2), 224 (2008).
25. Федоров В.И., Клементьев В.М., Хамоян А.Г. и др. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*, №102 (53–54), 88 (2009).