

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ

**Бутикова Е.А.^{1,2},
Разумов И.А.^{1,3},
Повещенко О.В.²,
Каныгин В.В.¹**

¹ Новосибирский Государственный Университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, Россия)

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, Россия)

³ Институт цитологии и генетики СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бутикова Екатерина Алексеевна,
e-mail: katabutikova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Терагерцовое излучение (ТГцИ) занимает диапазон 0.1–10 ТГц и долгое время было малоизученным из-за сложности создания источников и детекторов. Недавние достижения в полупроводниках и нанотехнологиях способствовали развитию ТГц-технологий в связи, медицине и безопасности, но возникают вопросы о возможном воздействии на здоровье и окружающую среду.

Цель. Обобщить текущее состояние исследований в области клеточных эффектов, возникающих при воздействии ТГцИ. Особое внимание уделено применению омиксных технологий, в частности метаболомики, протеомики, транскриптомики для изучения воздействия ТГцИ на живые системы. Обзор также направлен на анализ ключевых паттернов биологических эффектов, вызванных ТГцИ, и оценку перспектив дальнейших исследований и применения ТГцИ в биомедицинских и биотехнологических контекстах, а также особенности организации экспериментов по изучению влияния ТГцИ. Для написания обзора был произведен поиск научных публикаций с использованием источников PubMed, Google Scholar, Scopus, IEEE Xplore за период с 2000 по 2024 годы.

Обсуждение. Исследования ТГцИ показывают нетепловые эффекты на клетки, включая генотоксичность и изменение экспрессии генов, но результаты разнятся. Большинство данных получено *in vitro* на разных клеточных линиях, где эффекты зависят от параметров излучения. Для эпителиальных клеток и фибробластов цитотоксичность мала до 1 ТГц, но возможны генотоксические эффекты. ТГцИ может снижать метилирование ДНК опухолевых клеток, что перспективно для диагностики. Омиксные технологии помогают изучать молекулярные механизмы воздействия, но требуется стандартизация методов для точного разграничения тепловых и нетепловых эффектов.

Заключение. Обзор подчеркивает актуальность исследований ТГцИ и его влияние на живые системы, но существующие данные ограничены и разрознены. Для понимания механизмов нетеплового воздействия необходимы более детализированные экспериментальные исследования, включая метаболомные подходы для анализа биохимических реакций на ТГц-излучение.

Ключевые слова: ТГц-излучение, клеточная биология, терагерцовое излучение, омиксные технологии, ТГцИ, ТГц

Статья поступила: 22.06.2024
Статья принята: 17.03.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Бутикова Е.А., Разумов И.А., Повещенко О.В., Каныгин В.В. Современное состояние и проблемы изучения биологических эффектов ТГц-излучения. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 33–47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.4

THE CURRENT STATE AND PROBLEMS OF STUDYING THE BIOLOGICAL EFFECTS OF THz IRRADIATION

**Butikova E.A.^{1,2},
Razumov I.A.^{1,3},
Poveshchenko O.V.²,
Kanygin V.V.¹**

¹ Novosibirsk State University
(Pirogova str., 2, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS, (Timakova Str., 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

³ Institute of Cytology and Genetics SB RAS
(Acad. Lavrentiev Ave., 10, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina A. Butikova,
e-mail: katabutikova@gmail.com

RESUME

Background. Terahertz radiation (THz), which occupies the frequency range from 0.1 to 10 THz, has been a topic of limited research for a long time due to the difficulty in creating sources and detecting it. Recent advancements in semiconductor and nanotechnology, however, have led to the development of THz technologies in areas such as communications, medicine, and safety. Nevertheless, there are concerns about the potential health and environmental effects of these technologies.

The aim. Summarize the current state of research in the field of cellular effects arising from exposure to THz. Special attention is paid to the use of omics technologies, in particular metabolomics, proteomics, transcriptomics to study the effects of THz on living systems. The review also aims to analyze key patterns of biological effects caused by THz and assess the prospects for further research and application of THz in biomedical and biotechnological direction and also features of the experiment organization by research influence of THz. To write the review, a search for scientific publications was carried out using PubMed, Google Scholar, Scopus, IEEE Xplore sources for the period from 2000 to 2024.

Discussion. THz studies have shown non-thermal effects on cells, including genotoxicity and changes in gene expression. However, the results vary depending on the study conditions and cell types used. Most of the research has been conducted in vitro on various cell lines, and the effects depend on radiation parameters such as wavelength and intensity. For epithelial cells and fibroblasts, the cytotoxicity is generally low at 1 THz, although genotoxic effects cannot be ruled out. THz has also been shown to reduce DNA methylation in tumor cells, which could be useful for diagnosis. Omics technologies are helping to study the molecular mechanisms underlying these effects, but standardizing methods is crucial to accurately differentiate between thermal and non-thermal mechanisms.

Conclusion. The review emphasizes the importance of THz research and its impact on living systems. However, the available data is limited and dispersed. To comprehend the mechanisms of non-thermal effects, further detailed experimental investigations are required, including metabolomics approaches for analyzing biochemical responses to THz radiation.

Key words: THz irradiation, cell biology, THz, omics technologies

Received: 22.06.2024
Accepted: 17.03.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Butikova E.A., Razumov I.A., Poveshchenko O.V., Kanygin V.V. The current state and problems of studying the biological effects of THz irradiation. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 33-47. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.4

ВВЕДЕНИЕ

Терагерцовое излучение (субмиллиметровое излучение, Т-лучи, Т-волны, ТГцИ) находится между микроволновой и инфракрасной областями электромагнитного спектра, диапазон которого определяется от частот 100 ГГц до 10 ТГц (соответственно длины волн 3 мм–30 мкм) [1].

В связи с этим исследования данного диапазона начались лишь в 60-е года двадцатого века с предположения о том, что электромагнитное излучение данного диапазона способно оказывать влияние на клеточные структуры и внутриклеточные процессы. Предположение заключалось в том, что биологические системы имеют собственные колебательные моды в частотном диапазоне между 10^{11} – 10^{12} Гц [2]. Т-лучи являются частью электромагнитного излучения и могут быть испущены любым веществом, имеющим ненулевую температуру по шкале Кельвина [3]. Помимо этого, в середине прошлого века было открыто реликтовое излучение (космическое широкополосное фоновое тепловое излучение, обладающее очень низкой интенсивностью). Реликтовое излучение равномерно заполняет вселенную и его происхождение объясняется в рамках теории Большого взрыва. Оно преимущественно распространяется в частотном диапазоне терагерцового излучения и достигает плотности максимума потока при частоте около 0.16 ТГц. Кроме того, ТГцИ испускается Солнцем и некоторыми другими астрономическими объектами [4].

ТГцИ практически полностью поглощается атмосферой, что предполагает отсутствие контакта живых систем с ним и выработанных в процессе эволюции защитных механизмов, поэтому изучение воздействия ТГц-излучения на биологические системы является важным вопросом для безопасной разработки и использования большого числа его практических приложений.

Научные исследования и технологические инновации, за последние несколько лет позволили разработать как новые источники, так и их приёмники, что позволило использовать эту область спектра в таких областях, как ТГц-визуализация [5], системы гражданской безопасности [6], фармацевтика [7] и передача данных нового поколения связи 6G [8].

Первым масштабным проектом, направленным на изучение биологических эффектов ТГцИ, был проект «THz-BRIDGE» (*Tera-Hertz radiation in Biological Research, Investigation on Diagnostics and study of potential Genotoxic Effects*), закончившийся в 2004 году. Результатом данного проекта стало заключение, что ТГц-излучение условно безопасно для человека [9]. В 2015 году было опубликовано заключение о потенциальных последствиях электромагнитного излучения на здоровье человека научным комитетом по возникающим и вновь выявленным рискам для здоровья (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)*). В данном документе сообщали о росте использования ТГц-излучения в различных сферах жизни человека, а также рекомендовали

сделать акцент влияния ТГцИ на клетки кожи и роговицы, так как они являются барьерными тканями и поглощают данный вид излучения [10].

В данном обзоре описываются результаты, которые иллюстрируют эффекты воздействия ТГцИ на клетки с акцентом на выявление эффектов непосредственно ТГц-излучения, а не его теплового воздействия за счет его высокого поглощения водой. В частности, генотоксический эффект, а также влияние ТГцИ на клеточную пролиферацию. Несмотря на то, что большинство представленных результатов не показали существенного изменения в клетках из-за ТГцИ, в некоторых исследованиях [11–13] были обнаружены доказательства генотоксических эффектов и воздействия на клеточные мембраны. Таким образом для лучшего понимания биоэффектов терагерцового излучения необходимо разрабатывать и совершенствовать методологию постановки эксперимента и проводить дальнейшие молекулярно-биологические исследования. Поиск научных публикаций был проведен с использованием источников *PubMed*, *Google Scholar*, *Scopus*, *IEEE Xplore* за период с 2000 по 2024 годы. Широкий временной диапазон выбран в связи с прерывистым характером исследований ТГцИ, а также значительным вкладом крупных научных проектов, сосредоточенных на изучении его биологических эффектов. Для поиска использовались ключевые слова: «терагерцовое излучение», «ТГц», «клеточные эффекты ТГц», «ТГц-спектроскопия». Отобранные работы освещают воздействие ТГцИ на барьерные ткани и опухолевые клетки, а также использование омиксных технологий в исследованиях ТГцИ.

ТИПЫ ИСТОЧНИКОВ, ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ

Терагерцовое излучение обладает рядом уникальных преимуществ в сравнении с другими электромагнитными диапазонами, такими как рентгеновское, инфракрасное или микроволновое излучение. В ТГц-диапазоне доминирует молекулярный резонанс, поэтому это единственная область в электромагнитном спектре, которая помогает идентифицировать молекулярные колебания и вращения.

Для изучения воздействия ТГцИ на биологические объекты необходимо учитывать параметры источника и облучения. Основными параметрами, которые должны учитываться при воздействии ТГцИ на биологическую ткань – это продолжительность воздействия, интенсивность, пространственное распределение энергии, размер пятна, средняя мощность и спектральная характеристика излучения.

Источники ТГц-излучения можно условно разделить на три основные категории.

Представителями первой категории являются мощные CO₂-лазеры для накачки, возбуждающие колебательные уровни молекул газов, таких как метанол. Метанол имеет переходы в ТГц-диапазоне, и для их генерации часто используется нелинейное

преобразование частоты или разностная частотная генерация, основанная на работе CO₂-лазеров в инфракрасном диапазоне. Данные установки работают в дальнем инфракрасном диапазоне и обладают рядом достоинств, как генерация когерентного и монохроматического излучения в диапазоне от 10 ТГц и средней мощностью около 100 мВт. Источники данного типа были использованы в работах [14–16].

Во вторую категорию источников входят электронные устройства, генерирующие непрерывное излучение средней мощности в частотном диапазоне менее 1 ТГц. Данные системы имеют довольно сложное строение и обладают рядом преимуществ, такие как компактность и надежность. На них также был проведен ряд работ [17–19].

Третья категория объединяет источники ТГцИ на основе ускорения электронов, такие как лазеры на свободных электронах (ЛСЭ). Эти устройства используют механизм замедления электронов в электромагнитном поле [20]. Лазеры на свободных электронах обладают возможностью работы, как в непрерывном, так и в импульсном режимах, и способны перестраиваться в широком частотном диапазоне, однако их высокая стоимость является значительным недостатком. Экспериментальные исследования воздействия ТГцИ на биологические системы, как *E. Coli* [21–23], *Geobacillus icigianus* [24], эмбриональные стволовые клетки человека [25] активно ведутся в Институте ядерной физики им Г.И. Будкера СО РАН в Новосибирске. Воздействию терагерцового излучения могут подвергаться сотрудники лабораторий, космонавты, а также широкие слои населения, особенно в связи с развитием новых стандартов связи 6G.

Кроме того, на данный момент проведено множество исследований, использующих уникальные характеристики ТГц-излучения для разработки ТГц-биомедицинских технологий. ТГц-спектроскопия во временной области (THz-TDS) является оптическим, не инвазивным и не требующим меток и реагентов, методом, который может быть использован для обнаружения и идентификации живых клеток [26]. Различные биомолекулы могут быть успешно идентифицированы и описаны на основе их уникальных спектроскопических характеристик, полученных с помощью спектрального анализа. ТГц-спектроскопия обладает явными преимуществами по сравнению с другими методами. ТГц-спектры могут выявлять трехмерную молекулярную организацию молекул и их характерное низкочастотное поглощение [27].

ТГц-спектроскопия при частоте 1.65 ТГц может быть использована для снижения степени аномального метилирования, которое обнаруживается в раковых клетках [28, 29]. ТГц-излучение диссоциирует связи метил-ДНК, что приводит к снижению степени метилирования [30]. При терагерцовом деметилировании метильные группы удаляются из молекул ДНК с использованием резонансной энергии, связанной с мощным ТГц-излучением [29].

Также с помощью систем THz-TDS возможна детекция *in vitro* аминокислот, углеводов и других

метаболитов, которые можно определять и дифференцировать с высокой скоростью и микромолярной чувствительностью [31]. В работе [32] наблюдалось изменение спектров аминокислот в терагерцовом и субтерагерцовом диапазонах частот. Например, в работе [33] был разработан метод визуализации, который может быть использован для обнаружения количества определённого вещества в лекарственной форме.

Одним из свойств ТГц-излучения является то, что оно поглощается полярными молекулами, такими как молекулы воды. Это делает ТГц-волны чувствительными к содержанию и состоянию воды в изучаемом объекте, но именно это свойство ограничивает глубину проникновения ТГцИ в биологическую ткань сотнями или даже десятками микрон, в зависимости от частоты излучения и типа ткани. По сравнению с длиной волны инфракрасного или видимого излучения длина волны терагерцового излучения значительно больше, следовательно, ТГц-излучение меньше рассеивается в биологической ткани.

ТГц-технологии применяются в разработке медицинских устройств, в частности, используются для диагностики заболеваний крови *in vitro*, например, в поиске маркеров глиобластомы [34]. Помимо этого, ТГцИ может быть использовано в качестве технологии для клинического применения и помогать при диагностике сахарного диабета. Был представлен метод тестирования образцов плазмы крови пациентов с сахарным диабетом, в диапазоне частот 0.2–1.4 ТГц [35].

Наиболее распространенным биомедицинским применением ТГц-технологии, использующим свойства данного излучения, является выявление отличий тканей по содержанию воды, что успешно может применяться в тканесохраняющей хирургии [36]. В нескольких других работах были разработаны субтерагерцовые и терагерцовые биосенсоры для определения концентраций глюкозы, альбумина и анализа клеточных компонентов крови в биологических жидкостях организма (моче и плазме крови) для диагностики таких заболеваний, как рак предстательной железы, рак щитовидной железы и рак кожи [37–39]. С помощью ТГцИ в [40] были оценены иссеченные ткани молочной железы для оценки стадии рака молочной железы (РМЖ) и в сравнении с гистопатологическими данными удалось классифицировать РМЖ с точностью до 92 %, а также были разработаны ТГц-зонды для интраоперационной оценки и проходят клинические исследования [41]. THz-TDS также была проведена на тканях толстой кишки человека. Данный метод демонстрировал 82 % чувствительности и 77 % специфичности при отличии здоровой ткани от опухолевой, и 89 % чувствительности и 71 % специфичности при отличии диспластической ткани от здоровой.

В настоящее время ТГц-визуализация успешно применяется в диагностике меланомы и рака полости рта. Благодаря высокой способности терагерцового излучения к поглощению воды, этот метод демонстрирует эффективность и быстроту, становясь перспективным инструментом для диагностики данных заболеваний.

С помощью ТГц-визуализации, можно обнаружить *in vivo* развивающуюся базалиому, скрытую верхними слоями эпидермиса. Данная технология была апробирована в клиническом исследовании пациентов с базальноклеточной карциномой [42]. Показано, что применение ТГц в установке терагерцового пульсирующего сигнала (TPI) может быть использована для определения структуры зубов вместо рентгенографии. Это имеет преимущества в разрешающей способности и снижению лучевой нагрузки на пациента [43].

Ведется разработка терагерцовых эндоскопов (бронхоскоп, отоскоп, лапароскоп). Была представлена конструкция системы ТГц-визуализации в виде одноканального источника непрерывной волны, и была протестирована возможность его использования при эндоскопии тканей толстой кишки [44]. Например, был разработан терагерцовый отоскоп, который диагностирует средний отит и потенциально может иметь клиническое применение [45].

Таким образом, главные преимущества ТГц включают:

1. ТГц – это неионизирующее излучение. Оно испускает фотоны с низкой энергией, которые не вызывают повреждения от ионизации. Это излучение идеально подходит для медицинской визуализации, поскольку позволяет проводить диагностику *in vivo* в режиме реального времени без ионизации тканей;
2. Длины волн ТГц (30–1000 мкм) намного длиннее длин волн видимого (0.38–0.75 мкм) и ближнего и среднего инфракрасного света (0.75–3 мкм), что приводит к минимальным потерям при рассеивании в биологических тканях;
3. Методы ближнепольной спектроскопии, основанные на пространственно-временной динамике ТГц-излучения, обеспечивают пространственное разрешение в несколько микрометров и временное разрешение от субпикосекунд до пикосекунды. Эта особенность ТГц-спектроскопии позволяет с беспрецедентной чувствительностью изучать коллективные моды колебаний биомолекул в растворе с временным разрешением;
4. Конформационные колебания биомолекул лежат в терагерцовой области, следовательно, спектральные сигнатуры ТГц-частоты используются для идентификации биомолекул путем измерения их характерных движений;
5. Терагерцовый диапазон частот может быть использован для выявления материала, который непрозрачен в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне, но прозрачен в терагерцовой области. Благодаря этому свойству ТГц-излучения, опасное вещество можно легко обнаружить без вскрытия упаковки;
6. Сильное поглощение в ТГц-диапазоне наблюдается в полярных молекулах, таких как вода. Это позволяет отличить определенные виды опухолей как аденокарциномы от нормальных благодаря различному содержанию в них воды. Кроме того,

терагерцовое излучение позволяет быстро и легко определять уровни гидратации микроорганизмов, используя характерные полосы поглощения [46].

Независимо от того факта, что население не подвергается интенсивному воздействию ТГц-излучения, необходима разумная оценка потенциальной опасности и последствий для здоровья в результате профессионального использования и воздействия на население в целом.

ТЕПЛОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ И МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТГц С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ТКАНЯМИ

Молекулы воды образуют водородные связи со своими соседями, образуя водную сеть с предполагаемой тетраэдрической структурой. Очевидно, что как высокая плотность центров водородных связей, так и равное количество доноров и акцепторов протонов делают воду уникальной среди всех жидкостей [47]. Особое значение имеет взаимодействие молекул воды с растворенными в ней биологическими молекулами. В настоящее время воду можно разделить на свободную воду и связанную воду, таким образом, в растворе значительная часть молекул воды находится в виде гидратационной оболочки [48, 49]. THz-TDS охватывает спектральный диапазон отклика водородных связей воды [50], хотя сильное поглощение затрудняет его измерение. Все известные процессы в полярных растворах с частотой ниже десятков ТГц имеют широкополосные отклики, поэтому важно комбинировать несколько экспериментальных методов, каждый из которых для своего собственного спектрального диапазона, чтобы получать спектры во многих диапазонах. Специфической особенностью ТГц-спектроскопии растворов является очень сильное поглощение и диспергирование самим растворителем (полярной жидкостью).

Стоит заметить, что ТГц-диапазон примыкает к высокочастотной части ИК-диапазона. Это позволяет использовать теорию эффективной среды для описания взаимодействия ТГц с тканями. С другой стороны, многочисленные структурные компоненты ткани сравнимые с длинами волн ТГц-диапазона становятся источником рассеяния Ми. Это создает сложную проблему подходящих моделей ТГц-волн взаимодействия с биологической тканью [46].

В общем случае необходимо использовать приближение эффективной среды для всего спектра. В более упрощенном случае следует учитывать объемные доли трех компонентов раствора с различными спектральными характеристиками:

1. Молекулы растворенного вещества, не подверженные интенсивным процессам релаксации, которые обычно сопровождаются значительным увеличением диэлектрической проницаемости на низких частотах;
2. Связанная вода, формирующая гидратную оболочку вокруг каждой молекулы растворенного вещества;

3. Оставшаяся свободная вода, сохраняющая исходные свойства – её вклад в терагерцовый спектр раствора остается доминирующим даже при высокой концентрации растворенного вещества [51].

Безусловно, вследствие того, что ТГцИ может взаимодействовать с биологической тканью несколькими физическими способами встает вопрос о его высоком поглощении водой. Данная особенность ставит остро вопрос возникновения теплового эффекта ТГц-излучения.

Например, в работе [14] было показано, что при воздействии ТГцИ в определенных режимах повышение температуры клеток достигало 3°C, при этом сохранялась их жизнеспособность на уровне выше 90 %. Уровни экспрессии белков теплового шока были сопоставимы с контрольной группой клеток, инкубированной при 40°C. Анализ экспрессии мРНК не выявил изменений в экспрессии генов, ассоциированных с тепловым шоком, в экспериментальных группах [43]. Согласно результатам работы [12], не наблюдалось статистически значимых изменений при оценке генотоксичности, морфологии клеток и экспрессии белков теплового шока. ТГцИ не вызывало стрессовых реакций, таких как изменение экспрессии HSP70, хотя клетки демонстрировали высокую чувствительность к ультрафиолетовому излучению и тепловому шоку [17]. В эпителиальных клетках роговицы человека (*HCE-T*) также не было выявлено изменений в экспрессии белков теплового шока (*HSP 27*, *HSP 70*, *HSP 90a*) [52]. Проведенные исследования показали, что появление очагов фосфорилирования гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ не связано с тепловым воздействием терагерцового излучения [53].

Таким образом, тепловые эффекты ТГцИ возникают из-за поглощения энергии ТГцИ молекулами воды, что может вызывать нагрев, особенно в тканях, содержащих большое её количество. Нетепловые же эффекты связаны с изменением клеточных функций и структур, а именно ТГц может влиять на клеточную мембрану и процессы, происходящие в ДНК. Не смотря на высокий коэффициент поглощения ТГц излучения водой, в ряде данных работ было показано, что при заранее заданных параметрах ТГц не индуцируется тепловой шок. В представленных ранее работах был проведен температурный контроль и это, отчасти, объясняет отсутствие активации теплового шока. В работах по ТГц излучению критически важно соблюдать оптимальную температуру для исследуемого объекта, чтобы четко и достоверно дифференцировать эффекты терагерцового излучения от тепловых эффектов, а также сохранять оптимальные условия для модельного объекта облучения.

Разграничение тепловых и нетепловых эффектов является одной из наиболее сложных задач в исследовании ТГц-излучения. Природа терагерцового диапазона связана с низкоэнергетическими квантами, которые могут вызывать колебания молекул без явного повышения температуры (нетепловые эффекты). Эти квантовые колебания способны напрямую воздействовать на внутримолекулярные связи и структуры, особенно

в крупных биомолекулах, таких как ДНК и белки, влияя на их конформационные состояния. Тем не менее, даже низкие интенсивности ТГц-излучения могут частично преобразовываться в тепло за счёт микроскопических резонансов и трения внутри клеточных структур. Для отделения этих эффектов мы используем методики с четким контролем температуры и оптимизацией параметров мощности.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТАНОВКИ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТГЦИ НА КЛЕТКИ

Для изучения биологических эффектов воздействия ТГц-излучения на живые системы необходимо правильно спланировать эксперимент и интерпретировать результаты эксперимента.

Отмечается критика постановки экспериментов при изучении ТГц-излучения в ряде работ. Установлено, что в работах по данной тематике допущены ошибки в постановке эксперимента, такие как отсутствие контроля температуры [15] и положительного контроля [52, 54]. Остается актуальной проблемой наличия отрицательного контроля, так как установки для облучения и используемые линии клеток сильно разнятся в экспериментах. Также в некоторых работах при пересчете средней плотности мощности данные расчета и данные, заявленные авторами, не совпадают, что вызывает сомнения в достоверности результатов.

При проведении эксперимента необходимо:

1. Управлять и контролировать параметры ТГц-излучения;
2. Управлять и контролировать температуру исследуемых образцов;
3. Учитывать, что глубина проникновения ТГц-излучения в биологических жидкостях составляет не более сотни микрон и зависит от длины волны;
4. Лабораторная посуда для экспериментов с ТГц-излучением должна быть прозрачной в ТГц-диапазоне. Например, для облучения клеток используются чашки Петри или культуральные матрасы, проверенные в ТГц-диапазоне на проницаемость излучения;
5. Облучение объекта должно осуществляться в естественной для них среде. Например, клетки необходимо облучать в питательной среде с максимальным приближением условий содержания клеток к нормальным.

Для правильной интерпретации результатов:

1. Необходим положительный контроль для ТГц-облучения. Применение агентов / субстанций для активации каких-либо функций клеток, которое адекватно модулирует воздействие ТГц-излучения на клетки;
2. Необходим отрицательный контроль;
3. Необходимо достаточное количество повторов для воспроизводимого и достоверного эксперимента.

При проведении исследований также важно учитывать отдаленные последствия влияния ТГц-излучения на клетки. В каждом конкретном случае необходимо

проанализировать диапазон проявления эффектов, так как эффекты могут протекать вне времени наблюдения, следовательно, такой параметр, как временные интервалы между началом / концом воздействия ТГц и анализом результатов, в значительной степени варьируется в разных исследованиях. Они могут варьироваться от нескольких минут до нескольких дней или даже месяцев.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТГЦИ В КЛЕТКАХ КОЖИ И РОГОВИЦЫ *IN VITRO*

Биологические эффекты воздействия ТГц на живые системы зависят от параметров облучения и выбора модельного объекта. При действии на многоклеточные организмы ТГц-излучение, ввиду малой длины поглощения, первоначально воздействует на барьерные ткани и органы, такие как эпителий кожи и роговицы. В качестве самых изучаемых, доступных и применимых в таких экспериментах модельных эпителиальных клеток для изучения ТГц-излучения были использованы кератиноциты [15] и фибробласты [14]. Также модельным объектом исследований помимо эпителиальных клеток кожи являются эпителиальные клетки роговицы и клетки пигментного эпителия сетчатки [12]. Были проведены работы по оценке воздействия ТГц-излучения на клеточную линию на подложке и на трехмерный образец искусственной кожи человека, который имитирует структуру ткани кожи человека [55].

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТГЦИ ЧАСТОТОЙ 0.1 – 1 ТГц

В представленных далее работах отражены эффекты ТГцИ, в основном, на эпителиальные клетки кожи и глаза человека, поскольку именно эти клетки поглощают большую часть ТГцИ за счет высокого содержания воды и являются частью барьерных тканей человека.

Обращаясь к пилотным результатам [17], полученным в рамках проекта *THz-BRIDGE* на первичных кератиноцитах человека, которые были облучены ТГцИ в диапазоне частот 0.1–3 ТГц со временем экспозиции 10–30 минут, была проведена оценка жизнеспособности клеток и способности к дальнейшей дифференцировке. Для оценки жизнеспособности использовался тест восстановления резазурина, который не выявил отличий между группой контроля и экспериментальной группой. Дифференцировка клеток оставалась нормальной в течение всего времени эксперимента. В работе было использовано два типа источников, один из которых испускал импульсы с частотой 80 МГц (длительность импульса 20–30 пс, диапазон 0.2–3 ТГц), а другой источник работал с частотой импульсов 250 кГц (0.1–2.7 ТГц).

Наиболее часто правомерно используемой линией для исследования влияния ТГцИ является

клеточная линия эпителиальных клеток роговицы (*HCE-T*).

В продолжение цикла исследований авторы работы [12] использовали в своих экспериментах 2 клеточные линии: эпителиальные клетки роговицы (*HCE-T*) и пигментного эпителия сетчатки глаза человека (*ARPE-19*). Они были облучены широкополосным ТГцИ с помощью линейного ускорителя *ALICE* (Великобритания) с частотой порядка 0.5 ТГц. Результатом данного исследования стало отсутствие признаков цитотоксичности, изменений в морфологии клеток, а также пролиферации. Нельзя исключить, что клетки, находящиеся для себя в стандартных условиях культивирования способны компенсировать воздействие ТГцИ. В работе [52] была исследована частота 0.12 ТГц с мощностью излучения 5 мВт/см² и продолжительностью воздействия 24 часа на клетках *HCE-T*. По данным статистического анализа не было зафиксировано генотоксических эффектов, изменений клеточной морфологии и увеличения экспрессии белков теплового шока. Помимо этого, была проведена оценка морфологии и пролиферации клеток *ARPE-19* после 3- и 6-часового облучения ТГц-излучением со средней плотностью мощности 0.14–0.18 мВт/см². В результате эксперимента экспериментальная и группа контроля не имели различий.

В похожем эксперименте были исследованы кератиноциты человека (клеточная линия *NHK*) и *HCE-T*. Воздействие производилось импульсным ТГцИ с частотой 0.14 ТГц при различной экспозиции от 10 мин. до 24 ч. В качестве положительного контроля проводилось сравнение с эффектами воздействия *UVA* (длина волны от 315 до 400 нм) и *UVB* (от 280 до 315 нм), а также с эффектами индуцированного теплового шока при температуре 43°C. Не было обнаружено существенных изменений в активности клеток (жизнеспособности и пролиферации) и дифференцировке в случаях однократного воздействия ТГц (продолжительностью до 24 ч) и двукратного (с 48-часовым интервалом между 24-часовым воздействием). В то же время все изученные параметры клеток были чувствительны к воздействию ультрафиолетового излучения и теплового шока [56].

Таким образом, клетки линии *HCE-T* подходят для изучения ТГцИ и оценке его эффектов, однако следует учитывать параметры источника, время и условия воздействия. Также популярной клеточной линией для оценки воздействия являются дермальные фибробласты (*HDF*) и кератиноциты (*HaCaT*).

Авторами в работе [54] оценивалось воздействие ТГцИ частотой 0.106 ТГц на *HDF* и *HaCaT* с различными временами экспозиции 2–24 ч. По результатам статистических измерений оценки одно- и двухцепочечных разрывов ДНК не было выявлено статистически значимых изменений, которые соответствовали бы повреждению ДНК и хромосом. Также не было выявлено изменения пролиферации в облученных клетках в сравнении с контролем. При этом увеличение средней плотности мощности до 2 мВт/см² и времени экспозиции до 24 ч также не привело к достоверным повреждениям ДНК в клетках указанных линий.

Одним из наиболее комплексных и полных исследований потенциальных биоэффектов ТГцИ является исследование [11], где были облучены фетальные фибробласты человека линии *HFFF2*. Облучение данных клеток проводили при времени экспозиции 20 мин. с плотностью мощности 0.40 мВт/см², источником же излучения был лазер на свободных электронах с диапазоном частот 0.1–0.15 ТГц. Для исследований повреждений ДНК был использован метод комет через 2 и 24 часа и не было выявлено различий между экспериментальной и контрольной группами. Помимо этого, по данным вестерн-блоттинга не было изменений экспрессии исследуемых белков теплового шока, цитоскелета и апоптоза. Примечательно, что определение фосфорилированной формы гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ спустя 30 мин, 2 и 24 ч. после облучения не продемонстрировало различий между облученными клетками и группой контроля. С помощью электронной микроскопии было продемонстрировано увеличение полимеризации актина, что может объяснять развитие анеуплоидии после ТГцИ.

Авторами [57] было проведено облучение фибробластов высокоинтенсивным широкополосным ТГцИ (0.2–3 ТГц). Была оценена генотоксичность после 30-минутного облучения с помощью оценки очагов фосфорилирования гистона $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ в Ser 139. По данным анализа не было зафиксировано генотоксических эффектов ТГцИ, кроме случаев, если пиковая интенсивность и напряженность электрического поля не превышали 21 ГВ/см² и 2.8 МВт/см² соответственно.

В работе [58] образцы искусственной кожи подверглись воздействию ТГц-излучения с энергией импульсов 1 мкДж и 0,1 мкДж, что привело к значительной индукции фосфорилирования $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ и увеличению экспрессии белков, участвующих в репарации ДНК (p53, p21, p16, p27, KU70). Эти изменения могут указывать на активацию системы восстановления ДНК. Также было зафиксировано снижение экспрессии генов, связанных с эпидермальным дифференцированием, апоптозом и кожными заболеваниями (псориаз, атопический дерматит), что позволяет рассматривать ТГц-излучение как возможное средство лечения кожных болезней. В работе [53] было изучено высокоинтенсивное ТГцИ (с пиковой интенсивностью 30 ГВт/см²) на фибробласты кожи человека. Была также проведен анализ количества очагов фосфорилирования гистонов $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ в зависимости от времени облучения, а также от энергии терагерцового импульса. Проведенные исследования показали, что появление очагов не связано ни с окислительным стрессом (клетки сохраняют свою морфологию, структуру цитоскелета, а содержание активных форм кислорода не превышает контрольных значений), ни с тепловым воздействием терагерцового излучения. Длительное облучение фибробластов также не привело к снижению их пролиферативного индекса.

В исследовании [18] было показано, что воздействие ТГцИ может влиять на изменения в численности и синхронизации репликации хромосом,

в особенности 11 и 17 хромосом. При этом авторы предполагают, что генотоксический эффект заключается в отставании хромосом в анафазе, а не путем разрыва нитей ДНК.

Были изучены нетепловые эффекты ТГцИ на модели фибробластов кожи человека в работе [59]. Было использовано непрерывное излучение малой мощности (~ 10 мкВт на 0.1 ТГц, 3 мкВт на 0.3 ТГц) для длительного облучения клеток (в течение 3, 70 и 94 ч). В результате проведенных исследований было показано, что не происходило изменений пролиферации при сравнении экспериментальной и контрольных групп. Цитотоксические эффекты были проанализированы с использованием МТТ-теста после экспозиции в течение 3 и 70 часов, при этом значимых изменений не выявлено.

Таким образом, фибробласты, кератиноциты кожи, а также эпителиальные клетки роговицы являются наиболее широко изученными типами клеток. На данный момент в современной науке диапазон частот 0.1–1 ТГц не обладает ярко выраженными эффектами цитотоксичности и лишь незначительно снижает жизнеспособность. Возвращаясь к генотоксическим эффектам, то ТГцИ оказывает влияние на ДНК, так как в некоторых работах показана индукция фосфорилирования $\gamma\text{H}_2\text{AX}$ или увеличение частоты микроядер. На данный момент имеющиеся данные об эффектах ТГц-излучения разрозненны и требуют более детального изучения и применения более точных и глубоких методов анализа для установления механизмов воздействия ТГц-излучения с системами клетки.

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТГцИ ЧАСТОТОЙ 1–3 ТГц

Ключевой работой по исследованию биологических эффектов ТГцИ на клеточные линии стало исследование Wilms et al, где авторами проводилось облучение дермальных фибробластов (клеточная линия *HDF*) с частотой ТГц-излучения 2.52 ТГц и временами экспозиции 15 с, 1 и 2 мин. [60]. Затем группу клеток, окрашивали при использовании флуоресцентных красителей: иодистогопропидия и аннексина, а также анализировали на конфокальном сканирующем микроскопе. В результате была установлена высокая жизнеспособность клеток в каждой из исследуемых групп. Авторы работы [14] провели анализ экспрессии генов, отвечающих за клеточный стресс, выявив незначительное повышение экспрессии генов, связанных с провоспалительными цитокинами, при облучении в течение 1 и 2 минут. В другой работе фибробласты кожи (линия *HDF*) подвергали воздействию ТГц-излучения с частотой 2.52 ТГц на протяжении 5, 10, 20, 40 и 80 минут. Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью МТТ-теста, а экспрессию белков теплового шока и генов репарации ДНК определяли методом количественной ПЦР.

В качестве контроля авторы брали клетки, которые подвергали воздействию повышенной температуры

и ультрафиолетового излучения. Воздействие ТГц-излучения в течение 5-20 мин. не приводило к статистически значимому уменьшению количества живых клеток, а более длительное воздействие незначительно снижало его. В то же время наблюдалось некоторое увеличение клеточной пролиферации.

В двух группах, облученных ТГц-излучением, не было зафиксировано повышения экспрессии генов, связанных с репарацией ДНК. В контрольной группе клеток, подвергнутых УФ-излучению, наблюдалось 40-кратное увеличение экспрессии гена CCNE2, который ингибирует активность белка p53. Авторы предположили, что ТГц-излучение с частотой 2,52 ТГц вызывает в основном тепловые эффекты, подтвержденные маркерами гипертермического стресса. Гено-токсические и цитотоксические эффекты ТГц-излучения выявлены не были. Аналогичные отрицательные результаты были получены в [15] с использованием той же линии клеток, но с другими ТГц-излучателями и параметрами (частотами 0.38 и 2.52 ТГц и интенсивностью излучения в диапазоне от 0.03 до 0.9 мВт/см² с продолжительностью экспозиции 2 и 8 ч).

В исследовании Korenstein-Ilan et. al. [49] изучалось воздействие ТГц-излучения на частотах 1.4, 2.52, 3.11 ТГц на клеточную линию HEK001. Облучение длилось 20 минут, и через 4 часа после него с помощью МТТ-теста не было обнаружено значительных изменений жизнеспособности клеток по сравнению с контролем.

Омиксные технологии позволяют проводить полную характеристику и количественную оценку биомолекул, влияющих на структуру, функции и динамику организма, что привело к революционным изменениям в понимании метаболических процессов и существенно упростило анализ больших объемов данных, связанных с биологическими системами [61, 62]. Одним из перспективных направлений является метаболомика — активно развивающаяся концепция в биоаналитической химии, направленная на количественную оценку малых молекул (молекулярная масса менее 1,5 кДа) в различных физиологических состояниях [63]. Классическими объектами исследований в метаболомике являются биологические жидкости и ткани, а также активно развивается метаболомика единичных клеток и клеточных линий [64, 65].

Для первичной оценки эффектов излучения полезно использовать таргетированную метаболомику, которая, благодаря высокому покрытию метаболитов, позволяет с высокой точностью детектировать химически охарактеризованные и биохимически аннотированные метаболиты с помощью масс-спектрометрии [66]. С помощью этого подхода была подтверждена актуальность создания вакцин от SARS-CoV-2 на основе неструктурных белков вируса, участвующих в патогенезе [67], а также разработаны методы ранней диагностики, позволяющие выявлять бессимптомное течение заболеваний и предотвращать тяжелые последствия, как в случае с инфекцией *C. trachomatis* [68].

Стоит отметить неоднозначные результаты для оценки эффектов ТГц-излучения при применении

стандартных методов клеточной и молекулярной биологии, что требует более детализированного исследования биохимических путей. Для определения малых изменений в живой системе после облучения может использоваться метаболомный подход с реконструкцией метаболических путей [69]. Например, в работе [70] было показано, что связанные с ионизирующим излучением изменения в метаболитах сухих пятен крови, полученных от облученных мышей на 1, 4 и 11 день после облучения, происходили с первых дней облучения, когда общий анализ крови не показывал достоверных изменений. Можно заключить, что изменения, которые начали происходить в организме мыши еще с 1 дня не удавалось выявить с помощью общего анализа крови.

На данный момент в литературе нами не было выявлено публикаций, оценивающих метаболомные эффекты ТГц-излучения на клетки человека. Несмотря на то, что метаболом не был оценен, были проведены протеомные и транскриптомные исследования данных модельных объектов (клеток).

Были изучены профили экспрессии мРНК для клеток, облученных с частотой 1.4 ТГц, 2.5 ТГц и 3.1 ТГц. Результаты показали, что кератиноциты человека, подвергшиеся воздействию ТГц излучения на данных частотах, выявляли многочисленные сверхэкспрессированные и недоэкспрессированные гены. По сравнению с sham-контролем (контрольная группа, которая проходит все процедуры эксперимента, кроме ключевого воздействия, чтобы исключить эффект плацебо и убедиться, что результаты связаны именно с тестируемым фактором) анализ выявил, что 6, 17 и 12 канонических путей были значимыми при частотах 1.4 ТГц, 2.5 ТГц и 3.1 ТГц соответственно.

При облучении частотами 2.5 и 3.1 ТГц происходили общие для данных частот изменения в регуляции внеклеточного сигнала киназы 5 (*ERK 5*). Специфические клеточные реакции на ТГцИ включали индукцию проапоптатических путей, путей иммунного ответа, клеточного роста и передачи сигналов фактора роста при облучении с частотой 1.4 ТГц, индукцию путей иммунного ответа и внутриклеточной передачи сигналов и вторичных мессенджеров, передачи сигналов ядерными рецепторами при облучении с частотой 2.5 ТГц. Значимые канонические пути для частоты 3.1 ТГц включали два метаболических пути деградации жирных кислот и липидов (церамидов) [71].

Группой исследователей был изучен протеомный ответ на ТГц-излучение термофильной бактерии *Geobacillus icigianus*. Культуру *G. icigianus* подвергали ТГц-облучению в течение 15 мин. при 0.23 Вт/см² и частоте 2.3 ТГц. Было показано, что экспрессия нескольких белков изменяется сразу после 15 минут облучения и после 10 минут инкубации после окончания воздействия. В быстром реагировании на ТГц-излучение участвуют метаболические системы переноса электронов, регуляции транскрипции и трансляции, роста клеток и хемотаксиса, синтеза пептидогликанов, рибофлавина, НАДН, ФАД

и ко-факторов пиридоксальфосфата, цикла Кребса, синтеза АТФ, шапероновой и протеазной активности, а также репарации ДНК. В случае после 10-минутной инкубации после окончания облучения развивался ответ антистрессовой защиты клетки, хемотаксиса. Рост культуры *G. icigianus* был восстановлен, но системы дыхания, энергетического метаболизма, синтеза рибофлавина и компонентов системы трансляции оставались затронутыми [24].

Также данной группой было проведено ТГц-облучение клеток *E. coli* в течение 15 мин (2.3 ТГц) с последующей 10-минутной инкубацией. Было показано, что активируется экспрессия генов, ответственных за биосинтез пилей и колановой кислоты, а также генов, контролирующих деление клеток, тем самым приводя к образованию клеток с аномальной морфологией, склонных к агрегации [23].

Использование биологических сенсоров также позволило выявить, что облучение клеток *E. coli* 0.14 ТГц приводит к активации генных сетей, контролирующих реакцию на стресс, ассимиляцию дисахаридов и метаболизм аминокислот в условиях влияния транскрипционных факторов *YdeO* (мультифакторный белок, координирующий адаптацию клеток к разным стрессорным воздействиям), *ChbR* (белок, участвующий в поглощении и метаболизме клеткой дисахаридов хитобиозы и целлобиозы) и *TdcR* (белок, регулирующий экспрессию генов, участвующих в аминокислотном обмене, а именно в метаболизме серина и треонина) [22, 72], однако на более высокой частоте (2.3 ТГц) активируются генные сети, связанные с окислительным стрессом и усиливается гомеостаз переходных металлов [21, 73], а также активируются процессы образования биопленок, контролируемые транскрипционным фактором *Mata* [72].

Воздействие терагерцового излучения частотой 2.3 ТГц вызывало увеличение транскрипции менее 1 % генов. Анализ обогащения функциональных аннотаций дифференциально экспрессируемых генов выявил 15 функциональных классов, которые в основном были связаны с митохондриями [25]. Авторы предполагают, что обогащение ядерных генов, связанных с митохондриями, среди генов, индуцированных ТГц-излучением, может быть связано с более длинной «петлей» обратной связи, участвующей в регуляции ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки и РНК. Другими словами, вероятно, потребуется больше времени, чтобы доставить сигнал обратной связи от митохондрий к ядру и восстановить митохондриальный гомеостаз после индуцированного ТГц-излучением усиления транскрипции ядерных генов [25].

Это отличается от двунаправленных изменений в экспрессии генов, наблюдаемых в МСК (мезенхимальных стволовых клеток) мыши [71] и искусственной коже человека [58] после воздействия ТГц. Транскрипционный ответ был оценен при длительном воздействии ТГц-излучения (12 часов) во время дифференцировки МСК. Наблюдалось индуцированное ТГц излучением увеличение транскрипции нескольких генов, включая

регулятор транскрипции *PPAR γ* . Некоторые изменения в экспрессии генов могут быть вторичными по отношению к активации ТГц-излучением генов раннего пути. Данное предположение не объясняет результаты в работе [58], где искусственную кожу человека подвергали воздействию ТГц излучения в течение 10 минут и проводили выделение РНК через 30 минут [71]. В данной работе предполагается, что регуляция этих генов имеет некий общий аспект, лежащий в основе их чувствительности к ТГц излучению.

Омиксные технологии представляют собой мощный инструмент, который используется для изучения мельчайших изменений в биологической системе. Этот инструмент может помочь разобраться в механизмах, которыми регулируются процессы в клетках в ответ на воздействие ТГц-излучения. Кроме того, важность системного подхода к изучению воздействия излучения не может быть недооценена, так как необходимо обнаружить изменения на всех уровнях организации живой системы.

Исходя из имеющихся данных омиксных исследований на таких модельных объектах, как человеческие кератиноциты, *E. coli*, искусственная кожа, мезенхимальные и эмбриональные стволовые клетки, учёные сходятся в одном, что ТГц задевает пути энергетического метаболизма, а также индуцирует изменения в митохондриях. Также идентифицированы различные белки и транскрипты, связанные с ответом на ТГц излучение, которые связанные с апоптозом, метаболизмом липидов, стрессорным ответом, нарушением в процессах транскрипции и трансляции. Данные идентифицированные пути требуют верификации в виде поиска их у других модельных объектов. Требуются полномасштабные исследования, изучение и создание библиотек метаболических путей в живых системах, так как наиболее полно на данный момент исследован ответ *E. coli* на ТГц. Следует предполагать, что ТГц-излучение, скорее всего, способно воздействовать на пути энергетического метаболизма.

Большинство работ по изучению влияния ТГцИ на фибробласты проводилась на частотах от 0.1 до 1 ТГц и не было выявлено критических изменений в клетках, таких как изменение пролиферации, повреждения ДНК или цитотоксичности излучения. Если же говорить о частотах выше 1 ТГц, то открываются новые эффекты ТГц-излучения [65]. Выявлены эффекты, включая изменение экспрессии генов под воздействием тепловых факторов, а также активация генов, чувствительных к определённым частотам ТГц-излучения (1.4, 2.5 и 3.1 ТГц). Примечательно, что некоторые из затронутых метаболических путей перекрывались. Данное наблюдение помогает сделать вывод о специфичности воздействия ТГц-излучением на биохимические пути. Также малое количество работ на таких частотах можно связать с тем, что не все лазеры могут обеспечить такие частоты, а также необходимо и важно и далее изучать различные частоты ТГц, так как характеристика каждой из рабочих частот позволит сложить общую картину понимания биоэффектов ТГц-излучения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТГЦИ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ *IN VITRO*

В работе [74] выявили, что метилированный цитидин имеет характерные для терагерцового диапазона энергии, которые приводят к резонансу молекул ДНК с метильными группами при частоте 1.6 ТГц у двух контрольных линий (293T, M-293T) и пяти раковых (рак предстательной железы (PC3), рак кожи (A431), рак легких (A549), рак молочной железы (MCF-7), рак желудка (SNU-1)). ТГц-спектр может служить для оценки метилирования ДНК. В данной работе резонансные пики ТГц-спектра свидетельствуют о наличии и количестве метилированной ДНК, которая может быть мишенью для контроля экспрессии генов.

С помощью резонансного ТГц-излучения была изучена степень метилирования ДНК. Она была значительно снижена при большинстве случаев Т-, В-лимфомы и лимфомы Беркита, хотя коэффициенты деметилирования варьировались в зависимости от клеточной линии (приблизительно 10–70 %) [30].

Скорость деметилирования в ДНК клеточной линии SK-MEL-3 линейно возрастала с увеличением мощности облучения до 48 %. Степень деметилирования увеличивалась при воздействии терагерцового излучения, достигая максимальной степени деметилирования через 10 мин. Хотя деметилирование при ТГц облучении происходило глобально, большая часть деметилирования происходила внутри CpG-островков [75].

В работе [76] была использована линия SK-MEL-3, которую облучали при средней плотности мощности ~ 500 мВт/см² в течение 3 ч и частоте повторения 1 кГц. Была оценена морфология клеток сразу после облучения и проведена проточная цитофлуометрия. Через 3 часа после облучения морфология клеток была сохранена. В результате анализа апоптоза контрольные и облученные клетки не демонстрировали отличий. Полученные результаты показали, что в диапазоне частот от 0.4 до 1.6 ТГц образцы меланомы проявили высокие показатели преломления и коэффициенты поглощения, чем образцы искусственной нормальной кожи. Это происходит главным образом потому, что опухолевые клетки обладают сниженной способностью сокращать коллагеновые решетки, в результате чего образцы меланомы содержат больше воды. Показатель преломления и диэлектрическая проницаемость образцов меланомы имеют большие различия, чем у образцов нормальной кожи, что указывает на то, что клеточная реакция фибробластов и клеток меланомы на импульсное ТГц-излучение значительно отличается [77]. В работе [78] были показаны эффекты ТГц-излучения частотой 2.3 ТГц на энергетическую систему клеток меланомы линии SK-MEL-28 с помощью метаболомного скрининга и генных сетей.

Работ по исследованию клеточного и биохимического отклика раковых клеток довольно мало, так как большинство работ по раковым исследованиям

связано с ТГц-спектроскопией и визуализацией опухолей. Важно понимать биохимический отклик клеток, так как это может дать ответы о потенциальных неинвазивных методах лечения и диагностики опухолей наружной локализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в области биологических эффектов ТГцИ являются актуальной и активноразвивающейся областью науки. Исходя из анализа эффектов ТГцИ имеются данные, которые свидетельствуют о нетепловых эффектах ТГцИ на клетки, таких как генотоксические эффекты, активация стрессовых путей, изменение экспрессии генов и модификация процессов, связанных с митохондриями. Важным фактом является то, что результаты исследований разнятся, что усложняет понимание механизмов воздействия терагерцового излучения на биологические системы.

Большинство данных о биологических эффектах ТГцИ на клетки получено в экспериментах *in vitro*, где были использованы различные клеточные линии, которые могут по-разному реагировать в зависимости от используемых параметров источника, таких как частота, мощность и экспозиция облучения. Например, исследования воздействия ТГцИ на эпителиальные клетки роговицы, кератиноциты и фибробласты показывают отсутствие выраженных цитотоксических эффектов при воздействии до 1 ТГц, однако некоторые исследования указывают на потенциальные генотоксические эффекты. Поскольку это может быть связано с тем, что данные клетки, обладают более плотными мембранными структурами и большей площадью поверхности. В то время как клетки крови (например, лимфоциты) менее чувствительны к подобным воздействиям из-за их особенностей морфологии и подвижности. Эти различия объясняются как уровнем содержания воды, так и биофизическими характеристиками мембран и внутриклеточных органелл. Терагерцовые волны взаимодействуют с дипольными молекулами воды и способны вызывать специфические колебания, влияя на мембранные и ядерные структуры. Таким образом, клетки с более высокими уровнями внутриклеточной воды или более плотной мембранной структурой демонстрируют большие изменения при воздействии ТГц-излучения. Эти наблюдения требуют более точного изучения, и текущие исследования направлены на создание клеточных моделей, которые позволят систематизировать данные и разработать стандарты для экспериментов с различными типами клеток.

Также важным направлением исследований является воздействие ТГцИ на опухолевые клетки, где результаты по возможному снижению метилирования ДНК под воздействием ТГцИ открывают перспективы для использования ТГцИ в диагностике, особенно в случаях опухолей с наружной локализацией.

Кроме того, использование омиксных технологий, таких как метаболомика, протеомика и транскриптомика,

открывает новые возможности для изучения молекулярных механизмов воздействия ТГцИ, а также установление биохимических путей, которые могут быть затронуты и нарушены терагерцовым излучением. Применение этих технологий позволяет более точно и комплексно оценить влияние излучения на клеточный метаболизм, что особенно важно для понимания нетепловых эффектов ТГц-излучения.

Необходимо отметить, что текущие данные разрозненны и требуют более детальной систематизации. Важной задачей будущих исследований является разработка и стандартизация экспериментальных подходов, включая контроль температуры и других параметров облучения, для точного разграничения тепловых и нетепловых эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает значимость и актуальность исследований ТГц излучения, особенно в области его влияния на живые системы и метаболические изменения. Однако существующие данные ограничены и разрознены, а их интерпретация и определение механизмов нетермического воздействия остаются неразрешенными задачами. Исследование факторов, влияющих на отклик живых систем на ТГц излучение, требует многочисленных экспериментальных дизайнов, а также описание биохимических откликов биологических систем на ТГц-излучение. Применение метаболического подхода в исследованиях ТГц-излучения представляется перспективным и революционным для получения новых данных при различных экспериментальных условиях. Установление биохимических путей способствует пониманию биологических эффектов терагерцового излучения.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке государственных заданий FSUS-2025-0008, FWNR-2025-0016 и FWNR-2022-0023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghann W, Uddin J. Terahertz (THz) Spectroscopy: A Cutting-Edge Technology. *Terahertz Spectroscopy – A Cutting Edge Technology*. 2017. doi: 10.5772/67031
2. Frohlich H. Long-Range Coherence and Energy Storage in Biological Systems. 1968; 2(5): 641-649. doi: 10.1002/qua.560020505
3. Li H, Zhe Y, Yu D, Zhou J, Yang H. Study on terahertz radiation test of blackbody. *6th International Symposium on Advanced Optical Manufacturing and Testing Technologies: Optical Test and Measurement Technology and Equipment*. 2012; 8417: 30. doi: 10.1117/12.973731

4. Walker CK. Terahertz Astronomy. *Engineering and Technology, Physical Sciences*. 2015; 351. doi: 10.1201/b19111
5. Up to 30 Gbps. New Chip Enables Record-breaking Wireless Data Transmission Speed. URL: www.techcrunch.com [date of access May 9, 2023].
6. Up to 30 Gbps. Scientists show off the future of Wi-Fi — smash through 3Gbps barrier. URL: <https://www.techradar.com/news/internet/scientists-show-off-the-future-of-wi-fi-smash-through-3gbps-barrier-1080568> [date of access: May 19, 2023].
7. Zeitler JA. Pharmaceutical Terahertz Spectroscopy and Imaging. 2016; 171–222. doi: 10.1007/978-1-4939-4029-5_5
8. Han C, Wu Y, Chen Z, Wang X. Terahertz Communications (TeraCom): Challenges and Impact on 6G Wireless Systems. *Arxiv. Cornell University*. 2019. doi: 10.48550/arXiv.1912.06040
9. Gallerano GP, et al. "THz-BRIDGE: A European project for the study of the interaction of terahertz radiation with biological systems". *Infrared and Millimeter Waves, Conference Digest of the 2004 Joint 29th International Conference on 2004 and 12th International Conference on Terahertz Electronics*. 2004; 817-818. doi: 10.1109/ICIMW.2004.1422345
10. Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 2015; 36: 480–4. doi: 10.1002/bem.21930
11. De Amicis A, De Sanctis S, Di Cristofaro S, Franchini V, Lista F, Regalbuto E, et al. Biological effects of *in vitro* THz radiation exposure in human foetal fibroblasts. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; 793: 150–60. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.003
12. Williams R, Schofield A, Holder G, Downes J, Edgar D, Harrison P, et al. The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation. *Phys Med Biol*. 2013; 58: 373–91. doi: 10.1088/0031-9155/58/2/373
13. Wilmink GJ, Grundt JE. Invited review article: Current state of research on biological effects of terahertz radiation. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2011; 32: 1074-1122. doi: 10.1007/s10762-011-9794-5
14. Wilmink GJ, Rivest BD, Roth CC, Ibey BL, Payne JA, Cundin LX, et al. *In vitro* investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation. *Lasers Surg Med*. 2011; 43(2): 152–63. doi: 10.1002/lsm.20960
15. Hintzsche H, Jastrow C, Heinen B, Baaske K, Kleine-Ostmann T, Schwerdtfeger M, et al. Terahertz radiation at 0.380 THz and 2.520 THz does not lead to DNA damage in skin cells *in vitro*. *Radiat Res*. 2013; 179: 38–45. doi: 10.1667/RR3077.1
16. Wilmink GJ, Ibey BL, Roth CL, Vincelette RL, Rivest BD, Horn CB, et al. Determination of death thresholds and identification of terahertz (THz)-specific gene expression signatures. *Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. 2010; 7562: 7562OK. doi: 10.1117/12.844917
17. Clothier RH, Bourne N. Effects of THz Exposure on Human Primary Keratinocyte Differentiation and Viability. *J Biol Phys*. 2003; 29(2-3): 179-85. doi: 10.1023/A:1024492725782

18. Korenstein-Ilan A, Barbul A, Hasin P, Eliran A, Gov-
er A, Korenstein R. Terahertz radiation increases genomic
instability in human lymphocytes. *Radiat Res.* 2008; 170(2):
224-34. doi: 10.1667/RR0944.1
19. Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Stop-
per H, Schmid E, Schrader T. Terahertz radiation induces
spindle disturbances in human-hamster hybrid cells. *Radi-
at Res.* 2011; 175(5): 569-74. doi: 10.1667/RR2406.1
20. Kulipanov GN, Bagryanskaya EG, Chesnokov EN,
Choporova YY, Gerasimov VV, Getmanov YV, et al. Novo-
sibirsk Free Electron Laser-Facility Description and Recent
Experiments. *IEEE Trans Terahertz Sci and Technol.* 2015;
5(5): 798-809. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2453121
21. Demidova EV, Goryachkovskaya TN, Malup TK,
Bannikova SV, Semenov AI, Vinokurov NA, et al. Studying
the non-thermal effects of terahertz radiation on E. coli/
pKatG-GFP biosensor cells. *Bioelectromagnetics.* 2013;
34(1): 15-21. doi: 10.1002/bem.21736
22. Serdyukov DS, Goryachkovskaya TN, Mescheryako-
va IA, Kuznetsov SA, Popik VM, Peltek SE. Fluorescent bacte-
rial biosensor E. coli/pTdcR-TurboYFP sensitive to terahertz
radiation. *Biomed Opt Express.* 2021;12(2): 705-721. doi:
10.1364/boe.412074
23. Peltek S, Meshcheryakova I, Kiseleva E, Oshchep-
kov D, Rozanov A, Serdyukov D, et al. E. coli aggregation
and impaired cell division after terahertz irradiation. *Sci
Rep.* 2021; 11(1): 20464. doi: 10.1038/s41598-021-99665
24. Bannikova S, Khlebodarova T, Vasilieva A, Mescheryako-
va I, Bryanskaya A, Shedko E, et al. Specific Features of the Pro-
teomic Response of Thermophilic Bacterium *Geobacillus* *ici-
gianus* to Terahertz Irradiation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(23): 15216.
doi: 10.3390/ijms232315216
25. Bogomazova AN, Vassina EM, Goryachkovska-
ya TN, Popik VM, Sokolov AS, Kolchanov NA, et al. No DNA
damage response and negligible genome-wide transcrip-
tional changes in human embryonic stem cells exposed
to terahertz radiation. *Sci Rep.* 2015; 5: 7749. doi: 10.1038/
srep07749
26. Yu L, Hao L, Meiqiong T, Jiaoqi H, Wei L, Jinying D,
et al. The medical application of terahertz technology
in non-invasive detection of cells and tissues: opportu-
nities and challenges. *RSC Adv.* 2019; 9(17): 9354–63. doi:
10.1039/C8RA10605c
27. Wei L, Yu L, Jiaoqi H, Guorong H, Yang Z, Weiling F.
Application of terahertz spectroscopy in biomolecule de-
tection. *Frontiers in Laboratory Medicine.* 2018; 2(4): 127–
33. doi: 10.1016/j.flm.2019.05.001
28. Cheon H, Yang HJ, Lee SH, Kim YA, Son JH. Tera-
hertz molecular resonance of cancer DNA. *Sci Rep.* 2016; 6:
37103. doi: 10.1038/srep37103
29. Son J-H, Cheon H. Toward cancer treatment using
terahertz radiation: demethylation of cancer cells. *Proc.
SPIE 11390, Next-Generation Spectroscopic Technologies XIII.*
2020; 1139002. doi: 10.1117/12.2557655
30. Cheon H, Paik JH, Choi M, Yang HJ, Son JH. De-
tection and manipulation of methylation in blood cancer
DNA using terahertz radiation. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6413.
doi: 10.1038/s41598-019-42855-x
31. Son JH, Oh SJ, Cheon H. Potential clinical appli-
cations of terahertz radiation. *J Appl Phys.* 2019; 125(19):
190901. doi: 10.1063/1.5080205
32. Wang W, Zhang Y. Correlations between Terahertz
Spectra and Molecular Structures of 20 Standard α -Amino
Acids. *Acta Phys.-Chim.Sin.* 2009; 25(10): 2074-2079.
33. Danielle M, Katsuhiro A, Jae-Young K, Yuko U.
Chemical Mapping of Pharmaceutical Cocrystals Using
Terahertz Spectroscopic Imaging. *Anal. Chem.* 2013; 85(4):
1980-1984. doi: 10.1021/ac302852n
34. Vrazhnov D, Mankova A, Stupak E, Kistenev Y,
Shkurinov A, Cherkasova O. Discovering Glioma Tissue
through Its Biomarkers' Detection in Blood by Raman
Spectroscopy and Machine Learning. *Pharmaceutics.* 2023;
15(1): 203. doi: 10.3390/pharmaceutics15010203
35. Lykina AA, Nazarov MM, Konnikova MR, Musta-
fin IA, Vaks VL, Anfertev VA, et al. Terahertz spectroscopy
of diabetic and non-diabetic human blood plasma pel-
lets. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043006. doi: 10.1117/1.
jbo.26.4.043006
36. Cong MYa. Biomedical application of terahertz
imaging technology: a narrative review. *Quant Imaging
Med Surg* 2023; 13(12): 8768–86. doi: 10.21037/qims-
23-526
37. Emaminejad H, Mir A, Farmani A. Design
and Simulation of a Novel Tunable Terahertz Biosensor
Based on Metamaterials for Simultaneous Monitoring
of Blood and Urine Components. *Plasmonics.* 2021; 16:
1537–48. doi: 10.1007/s11468-021-01399-5
38. Konnikova M, Cherkasova O, Nazarov M, Vrazh-
nov D, Kistenev Y, Shkurinov A. Terahertz spectroscopy
of blood plasma as a promising method for diagnosing
of thyroid cancer. *International Conference on Infrared, Mil-
limeter, and Terahertz Waves, (IRMMW-THz).* 2020; p. 846–7.
doi: 10.1109/IRMMW-THz46771.2020.9370915
39. Zhan X, Liu Y, Chen Z, Luo J, Yang S, Yang X.
Revolutionary approaches for cancer diagnosis by tera-
hertz-based spectroscopy and imaging. *Talanta.* 2023; 259:
124483. doi: 10.1016/j.talanta.2023.124483
40. Fitzgerald AJ. Classification of terahertz-pulsed
imaging data from excised breast tissue. *J Biomed Opt.*
2012; 17(1): 016005. doi: 10.1117/1.jbo.17.1.016005
41. Doradla P, Alavi K, Joseph CS, Giles RH. Develop-
ment of terahertz endoscopic system for cancer detection.
SPIE. 2016; 9747: 97470F. doi: 10.1117/12.2209404
42. Zaytsev KI, Chernomyrdin NV, Kudrin KG, Gav-
dush AA, Nosov PA, Yurchenko SO, et al. *In vivo* terahertz
pulsed spectroscopy of dysplastic and non-dysplastic skin
nevi. *J Phys Conf Ser.*, 2016; 735: 012076. doi: 10.1088/1742-
6596/735/1/012076
43. Kamburoglu K, Yetimoglu NO, Altan H. Character-
ization of primary and permanent teeth using terahertz
spectroscopy. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2014; 43(6):
20130404. doi: 10.1259/dmfr.20130404
44. Reid CB, Fitzgerald A, Reese G, Goldin R, Tekkis P,
O'Kelly PS, et al. Terahertz pulsed imaging of freshly ex-
cised human colonic tissues. *Phys Med Biol.* 2011; 56: 4333–
53. doi: 10.1088/0031-9155/56/14/008
45. Bin JiY, Moon I-S, Bark HS, Kim SH, Park DW,
Noh SK, et al. Terahertz otoscope and potential for diag-

- nosing otitis media. *Biomed Opt Express*. 2016; 7(4): 1201-9. doi: 10.1364/boe.7.001201
46. Cherkasova OP, Serdyukov DS, Nemova EF, Ratushnyak AS, Kucheryavenko AS, Dolganova IN, et al. Cellular effects of terahertz waves. *J Biomed Opt*. 2021; 26(9): 090902. doi: 10.1117/1.jbo.26.9.090902
47. Raicu V, Feldman Yu. Dielectric relaxation in biological systems : physical principles, methods, and applications. *Oxford University Press*. 2015.
48. Laage D, Elsaesser T, Hynes JT. Water Dynamics in the Hydration Shells of Biomolecules. *Chem Rev*. 2017; 117(16): 10694–725. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00765
49. Comez L, Paolantoni M, Sassi P, Corezzi S, Morresi A, Fioretto D. Molecular properties of aqueous solutions: A focus on the collective dynamics of hydration water. *Soft Matter*. 2016; 12(25): 5501–14. doi: 10.1039/c5sm03119b
50. Kindt JT, Schmuttenmaer CA. Far-Infrared Dielectric Properties of Polar Liquids Probed by Femtosecond Terahertz Pulse Spectroscopy. *J. Phys. Chem*. 1996; 100(24): 10373–10379.
51. Smolyanskaya OA, Chernomyrdin NV, Konovko AA, Zaytsev KI, Ozheredov IA, Cherkasova OP, et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog in Quantum Electronics*. 2018; 62: 1–77. doi: 10.1016/j.pquan-telec.2018.10.001
52. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(8): 793. doi: 10.3390/ijerph13080793
53. Sitnikov DS, Ilina IV, Revkova VA, Rodionov SA, Gurova SA, Shatalova RO, et al. Effects of high intensity non-ionizing terahertz radiation on human skin fibroblasts. *Biomed Opt Express*. 2021; 12(11): 7122-7138. doi: 10.1364/boe.440460
54. Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Kärst U, Schrader T, Stopper H. Terahertz Electromagnetic Fields (0.106 THz) do Not Induce Manifest Genomic Damage *In Vitro*. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46397. doi: 10.1371/journal.pone.0046397
55. Grundt JE, Cerna C, Roth CC, Ibey BL, Lipscomb D, Echchgadda I, et al. Terahertz radiation triggers a signature gene expression profile in human cells. *IEEE*. 2011. doi: 10.1109/irmmw-THz.2011.6104967
56. Bourne N, Clothier RH, D'Arienzo M, Harrison P. The Effects of Terahertz Radiation on human keratinocyte primary cultures and neural cell cultures. *Altern Lab Amin*. 2008; 36(6): 667–84. doi: 10.1177/026119290803600610
57. Sitnikov D, Revkova V, Ilina I, Shatalova R, Komarov P, Struleva E, et al. Sensitivity of Neuroblastoma and Induced Neural Progenitor Cells to High-Intensity THz Radiation. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7): 6558. doi: 10.3390/ijms24076558
58. Titova LV, Ayesheshim AK, Golubov A, Rodriguez-Juarez R, Woycicki R, Hegmann FA, et al. Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: A new therapeutic avenue? *Sci Rep*. 2013; 3: 2363. doi: 10.1038/srep02363
59. Yaekashiwa N, Otsuki S, Hayashi S, Kawase K. Investigation of the non-thermal effects of exposing cells to 70–300 GHz irradiation using a widely tunable source. *J Radiat Res*. 2018; 59: 116–21. doi: 10.1093/jrr/rrx075
60. Wilmink GJ, Rivest BD, Ibey BL, Roth CL, Bernhard J, Roach WP. Quantitative investigation of the bioeffects associated with terahertz radiation. *Optical Interactions with Tissues and Cells XXI*. 2010; 7562. doi: 10.1117/12.844916
61. Subedi P, Moertl S, Azimzadeh O. Omics in Radiation Biology: Surprised but Not Disappointed. *Radiation*. 2022; 2(1): 124-129. doi: 10.3390/radiation2010009
62. Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 911861. doi: 10.3389/fmed.2022.911861
63. Griffiths WJ, Koal T, Wang Y, Kohl M, Enot DP, Deigner HP. Targeted metabolomics for biomarker discovery. *Angewandte Chemie – International Edition* 2010; 49(32): 5426-45. doi: 10.1002/anie.200905579
64. Lanekoff I, Sharma VV, Marques C. Single-cell metabolomics: where are we and where are we going? *Curr Opin Biotechnol*. 2022; 75: 102693. doi: 10.1016/j.cop-bio.2022.102693
65. Ali A, Davidson S, Fraenkel E, Gilmore I, Hanke-meier T, Kirwan JA, et al. Single cell metabolism: current and future trends. *Metabolomics*. 2022; 18(10): 77. doi: 10.1007/s11306-022-01934-3
66. Costanzo M, Caterino M, Ruoppolo M. Targeted metabolomics. *Metabolomics Perspectives, Elsevier*. 2022; 219–36. doi: 10.1016/B978-0-323-85062-9.00006-4
67. Ivanisenko VA, Gaisler EV, Basov NV, Rogachev AD, Cheresiz SV, Ivanisenko TV, et al. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022; 12: 19977. doi: 10.1038/s41598-022-24170-0
68. Pronyaeva KA, Basov NV, Butikova EA, Danilova AN, Kolerova AV, Pospelov BA, et al. Modern methods of diagnosis of sexually transmitted infections: from traditional approaches to point-of-care testing technologies. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023; 22(3): 244-251. doi: 10.17116/klinderma202322031244
69. Basov NV, Rogachev AD, Aleshkova MA, Gaisler EV, Sotnikova YS, Patrushev YV, et al. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. *Talanta*. 2024; 267: 125168. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168
70. Echchgadda I, Cerna CZ, Sloan MA, Elam DP, Ibey BL. Effects of different terahertz frequencies on gene expression in human keratinocytes. *SPIE*. 2015; 9321: 93210Q. doi: 10.1117/12.2082542
71. Alexandrov BS, Phipps LM, Alexandrov LB, Booshehri LG, Erat A, Zabolotny J, et al. Specificity and Heterogeneity of Terahertz Radiation Effect on Gene Expression in Mouse Mesenchymal Stem Cells. *Sci Rep*. 2013; 3: 1184. doi: 10.1038/srep01184
72. Serdyukov DS, Goryachkovskaya TN, Mescheryakova IA, Bannikova SV, Kuznetsov SA, Cherkasova OP, et al.

Study on the effects of terahertz radiation on gene networks of *Escherichia coli* by means of fluorescent biosensors. *Biomed Opt Express*. 2020; 11(9): 5258-5273. doi: 10.1364/boe.400432

73. Demidova EV, Goryachkovskaya TN, Mescheryakova IA, Malup TK, Semenov AI, Vinokurov NA, et al. Impact of Terahertz Radiation on Stress-Sensitive Genes of *E. coli* Cell. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol*. 2016; 6(3): 1-7. doi: 10.1109/TTTHZ.2016.2532344

74. Son JH. Terahertz Demethylation of Cancer Cells for Potential Cancer Treatment. *IEEE Computer Society*. 2022; 2022. doi: 10.1109/IRMMW-THz50927.2022.9896023

75. Cheon H, Yang H-J, Choi M, Son J-H. Effective demethylation of melanoma cells using terahertz radiation. *Biomed Opt Express*. 2019; 10: 4931. doi: 10.1364/boe.10.004931

76. Zhou H, Peng XY, Gou Y, Pei D, Zhang X, Zhong JL. Morphological Changes of Melanoma Cells Induced by Pulsed Terahertz Radiation. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2022; 43: 829-42. doi: 10.1007/s10762-022-00880-4

77. Zhang R, Yang K, Yang B, AbuAli NA, Hayajneh M, Philpott M, et al. Dielectric and Double Debye Parameters of Artificial Normal Skin and Melanoma. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2019; 40: 657-72. doi: 10.1007/s10762-019-00597-x

78. Butikova EA, Basov NV, Rogachev AD, Gaisler EV, Ivanisenko VA, Demenkov PS, et al. Metabolomic and gene networks approaches reveal the role of mitochondrial membrane proteins in response of human melanoma cells to THz radiation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2025, 1870(2): 159595. doi: 10.1016/j.bbalip.2025.159595

Сведения об авторах

Бутикова Екатерина Алексеевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, лаборант лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета; e-mail: katabutikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0619-4278>

Разумов Иван Алексеевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета, старший научный сотрудник лаборатории генетики лабораторных животных, ИЦиГ СО РАН; e-mail: razumov@bionet.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6756-1457>

Повешенко Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН; e-mail: poveshenkoov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Каныгин Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией ядерной и инновационной медицины Новосибирского Государственного Университета; e-mail: kanigin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9220-8663>

Information about the authors

Ekaterina A. Butikova – postgraduate student, Junior researcher in the Laboratory of Cell Technologies of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS; Laboratory assistant at the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Physics Faculty at the Novosibirsk State University; e-mail: katabutikova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0619-4278>

Ivan A. Razumov – Dr. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Faculty of Physics at the Novosibirsk State University, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics of Laboratory Animals of the IC&G SB RAS; e-mail: razumov@bionet.nsc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6756-1457>

Olga V. Poveshchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Cell Technologies of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of IC&G SB RAS; e-mail: poveshenkoov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Vladimir V. Kanygin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Nuclear and Innovative Medicine of the Faculty of Physics at the Novosibirsk State University; e-mail: kanigin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9220-8663>