

СОЛИТОННАЯ ДОСТАВКА ВОЗБУЖДЕНИЙ И СТИМУЛИРОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ

Аширметов А.Х.¹, Искандарова Ф.², Никифорова Н.Н.³, Оксенгендлер Б.Л.^{3,4}

¹ Институт гематологии МЗ РУз

Чиланзар-6, 42А, г. Ташкент, 1060185, Узбекистан

² Центр профилактики чумы, карантинных и особо опасных инфекций, Ферганский филиал

ул. Янги Фаргона, 59, г. Янги Маргилон, 150113, Узбекистан

³ Институт ионно-плазменных и лазерных технологий АН РУз

ул. Дурмон йули, 33, г. Ташкент, 100125, Узбекистан

⁴ Институт химии и физики полимеров АН РУз

ул. А. Кадыри, 7Б, г. Ташкент, 100128, Узбекистан; e-mail: oksengendlerbl@yandex.ru

Поступила в редакцию: 21.07.20

Аннотация. В статье изучается актуальная проблема доставки лекарств на принципиально новой основе. В противовес идеи использования наночастиц типа «core shell», где core – лечашее вещество, а shell – органическое покрытие преодолевающее физиологические барьеры, новая концепция связана с использованием особых свойств солитонных возбудений на собственных биополимерных цепях, имеющих нониусы, «начиненные» упругими, электронно-колебательными или спиновыми возбудениями, перемещающимися вместе с нониусом на далекие расстояния (без распада) в область зоны биохимической реакции, где возбудение безызлучательно распадается на субстрате производя лечебный эффект. Для детальной апробации идеи в качестве солитона была использована модель краудиона Френкеля-Конторовой (1938), но с учетом, во-первых, модифицированной электронной структуры нониуса, во-вторых, его движение вдоль биополимера, в-третьих, его возможной хиральности (спиральности) и, в-четвертых, фрактальности его атомной структуры. Все эти элементы анализа, которые являются составляющими ныне набирающие силу могучей методологии Complexity (Сложность) позволили с различных сторон рассмотреть совокупность характеристик солитонного метода доставки *лечебного состояния* (а не лекарства!) и оценить возможности этой новой стороны наномедицины. Полученные результаты на первой, простейшей, нелинейной, одномерной модели краудиона Френкеля-Конторовой продемонстрировали новые интересные возможности сложных квазичастиц – базового понятия физики конденсированных сред.

Ключевые слова: физика конденсированного состояния, биология, медицина, complexity, доставка лекарств, солитон, краудион Френкеля-Конторовой, безызлучательные переходы, биохимическая реакция.

1. Введение.

Настоящее время характеризуется глубоким взаимовлиянием многих наук друг на друга. Но, в первую очередь, это имеет место между физикой и биомедициной. Все это привело к зарождению и разрастанию такой области, которая получила название биомедицинская физика (БМФ) [1-2]. Под этим названием стали понимать как новые физические методы и аппараты, используемые в БМФ, так и свойства биологических объектов (в норме и патологии), которые измеряются указанной аппаратурой.

Однако такая классификация, родившаяся на границе XX/XXI веков, оказалась к завершению 20-х годов XXI века несколько неадекватной. Было понято, что это оказалось связанным с изменением базовых понятий (парадигм) как в физике конденсированного состояния (ФКС), так и в биологии. Естественно, что изменение основы не могло не задеть (и даже расшатать) «верхние этажи самих зданий» (физики, биологии, медицины), а тем более и «мосты», соединявшие «верхние этажи зданий». Обсудим, что же произошло в XXI веке как с ФКС, так и биологией, и медициной [3-6].

ФКС. Физика конденсированного состояния в последнее время приобрела новое звучание, которое привело к рождению в словаре нового понятия – «СЛОЖНОСТЬ» (COMPLEXITY) [7-8]. Указанная Сложность реализовывалась в новых терминах: «Нано», «Фрактальность», «Системы с низкой размерностью», «Хиральность» и «Синергетика» [9-13]. Если первые четыре понятия указывали на новые свойства объектов, то последнее относилось к новому типу процессов, посредством которых осуществлялись явления, оказывающиеся новыми и парадоксальными. Таким образом, фактически, родились новые научные «Империи»: «Нанотехнологии», «Фрактальное материаловедение», «Синергетическое материаловедение», «Материаловедение систем, находящихся между тремя и двумя измерениями» [14-16]. Однако сюрпризы продолжились уже за счет создания объектов комбинаторного типа: «Нано-фракталы» [15], «Хиральная синергетика» и т.д. [17]. В самое последнее время уже и они стали проявлять тенденции «развивающихся Империй». И это все – касательно Неживой Материи. А что же происходило в Живых системах?

Биология. Биология как наука долгие годы (века) развивалась как система накопительных и описательных знаний, имевших своих героев-адептов [18], которые подразделялись на два типа: одни считали, что для

понимания живой природы достаточно будет знать базовые свойства – неживой, другие же полагали, что в живой природе имеют место свои особые, биотонические законы [19]. Радикальная преференция в сторону первых осуществилась с приходом в биологию понятий «электронов, атомов и молекул», а также крупнейших физиков XX века, в частности: Н. Бора, Шредингера, Гамова, Пригожина, Хакена, Я.И. Френкеля, Е. Вигнера, Ф. Андерсона, Эдвардса, Де-Жена, И.М. Лифшица и др. В результате этого появились новые понятия: «квантовость», «дополнительность», «локализация/делокализация», «самоорганизация», «иерархия», «электронные зонные структуры», «хиральность», «детерминированный хаос» и т.д. Центральным понятием стала «эволюция», которую старались понять в рамках молекулярно-кинетических, синергетических и кибернетических идей. С очень большой вероятностью успеха на сложную парадигму Живого стало претендовать трио: идеи триплетного кода, диссиметрии хиральных структур и отбора с запоминанием (см. В.И. Гольданский, Г.Р. Иваницкий, В.А. Твердислов) [4,13,17].

Естественно, у определенной части ученых, склонных к крупным обобщениям, возникла идея унификации – Второе Великое Объединение – создание представления о единстве Живого и Неживого. Как же может тогда выглядеть понятие болезни, какая «точка» на пути от Живого к Неживому является границей здоровья и нездоровья? Не есть ли это основа нового взгляда на медицину?

Медицина. Не вызывает сомнения, что именно медицина оказалась одной из самых древних профессией человека. И невероятно сложно, хотя бы частично, охватить единым взглядом ее путь к современному состоянию, знанию и умению. Здесь наиболее поразительным являются сочетание психологического опыта «лекарей» с чрезвычайно быстро нарастающей системой научных представлений ультрасовременного толка, включающего современные идеи физики, химии и математики. Почти обычными кодовыми словами стали понятия «детерминированный хаос», «фрактальность», «теория катастроф», «хиральность», и «иерархия» [20-27]. Именно таково фантастическое проникновение в медицину «фракталов», «синергетики», «идей квазиодномерности», «специфической хиральной диссиметрии», «пульсирующей эволюции», «наноструктур» и т.д. На этой основе уже вполне измеримых величин пришло осознание, что комбинация медицины и физики, несомненно, в настоящее время реализуется в двух ипостасях: «медицинской физики» и «физической медицины». Остается ли здесь место глубочайшему медицинскому искусству? По всей видимости остается! И это все является основой существования в медицине мульти-парадигматизма. Как же в этой ситуации найти точку опоры ученым, «которые не могут работать без точки опоры»? Такой квазирецепт есть – и он состоит в том, как считают многие, чтобы отнести и современную физику, и современную биологию, и современную медицину к уже упомянутому выше понятию Complexity. А раз так, то дальше следует идти апробированным путем и создавать «азбуку Complexity» (см, напр.[28]), «динамику Complexity» [29], «математику Complexity» [30] и т.д.

2. Концепция применения солитонов в нанобиомедицине.

Исходя из сказанного выше, следует, что при построении моделей новых явлений и эффектов, комбинирующих идеи медицины, биологии и физики, следует исходить из каких-либо конкретных реализаций концепции «Complexity». Это несомненно придаст модели очень большую достоверность. Конкретная цель данной работы состоит в расширении идеологии доставки лекарства (Drug Delivery) [31] за счет того, что вместо доставки конкретного «вещества» (лекарства) мы обсудим возможность доставки определенного требуемого возбужденного «состояния» самой биологической системы, локальные свойства которой будут изменены настолько, чтобы это возбуждение (состояние) сыграло роль лекарства, но оно отнюдь не в виде доставляемого вещества. При этом, мы столкнемся и с необходимостью обсудить три последовательных процесса: во-первых, генерация этого возбужденного состояния, во-вторых доставка требуемого состояния (state) и, в-третьих, чтобы это «состояние», взаимодействуя с субстратом (где должна произойти нужная биохимическая медицинская реакция) сыграло роль нужного партнера реакции, либо катализатора требуемой реакции. Из всех вариантов – возможности дальней доставки, несомненно, важнейшую роль может играть солитонное возбуждение на биополимере, который своим дальним концом простирается в область субстрата. Именно солитонное возбуждение на биополимере обладает уникальным свойством двигаться, не рассеиваясь, не модифицируясь, не распадаясь – классическое свойство солитонов [32,33].

Из двух вариантов солитонных движений наиболее перспективно выбрать решение с *нониусом*, который легко можно возбудить различными способами (химической реакцией на начальном конце биополимера, ультразвуковым, либо световым импульсом [34]). Этот нониус, в зависимости от степени его возбуждения, будет нести различную локальную электронную структуру, отличающуюся от области недеформированного биополимера. Мы полагаем, что имеет смысл выделить три варианта возбужденного нониуса, который будет переносчиком возбуждения вдоль биополимера [33]:

1. При слабой деформации молекулярной цепи происходит небольшое смещение границы запрещенной зоны, причем такое, что при выпуклой деформации энергия потолка валентной зоны он не пересекает уровень Ферми ($|E_F| > |E_V|$), в этом случае локальная область не меняет нейтрального заряда.

2. При больших порциях переданных энергиях нониусу, последний может реализовать возбуждение в двух вариантах, а именно: а) при условии $|E_F| < |E_V|$, но без передачи колебательной энергии нониусу; б) $|E_F| < |E_V|$, но с передачей колебательной энергии нониусу. Таким образом, в случае а) происходит перенос положительного заряда вместе с нониусом, тогда как в случае б) происходит перенос вибронного возбуждения вместе с нониусом (это состояние дырочного солитона).

3. Если вся система находится в постоянном магнитном поле, то происходит перенос нониусом постоянного спина (перенос такого возбуждения является случаем молекулярной спинтроники).

Таковы три интересных случая, каждый из них солитон-подобен, а поэтому устойчив. Важная фаза - достижение нониусом реакционной области (субстрата), где необходимо стимулировать определенную биохимическую реакцию этого субстрата. Варианты реализации подобной стадии весьма разнообразны и обусловлены конкретно необходимой реакцией, идущей по типу безизлучательного перехода [36], но с движущимся нониусом. Эта стадия представляет собой некий аналог многих молекулярных процессов в плазме, когда пролетающая частица успевает (или не успевает) завершить элементарную химическую реакцию [40].

Ниже мы проиллюстрируем схематически предлагаемую трех стадийную схему участия солитона в акте возбуждения биохимической реакции, но при следующих упрощениях: а) в качестве солитон-подобного возбуждения мы используем максимально упрощенный вариант – краудионную модель Френкеля-Конторовой (1938) [37-38,41]; б) в качестве причины возбуждения краудиона мы схематически будем опираться на химический вариант (конкретно, на распад АТФ на АДФ + энергичный атом фосфора) [42]; в) будем полагать, что возбуждение нониуса таково, что он переносит однократный положительный заряд (т.е. дырку) [33]; г) биохимическая реакция с субстратом пролетающего мимо нониуса состоит в перехвате из субстрата электрона на заряженный нониус с его нейтрализацией [36]; д) мы специально обсудим некие усложнения моделей Френкеля-Конторовой, чтобы указать на возможную роль при этом хиральности (спиральности) цепи краудиона [13,17], а также проявление фрактального беспорядка в виде отклонения подложки краудиона от строгой периодичности [10,38]. Таким образом, будет продемонстрирована возможность подпадания анализируемого процесса под «зонтик» концепции Complexity.

3. Краудион Френкеля-Конторовой – первый солитон в физике твердого тела.

Для ясной иллюстрации представляемой схемы использования солитонов в процессе Drug Delivery, мы рассмотрим модель краудиона Френкеля-Конторовой [37,38], являющегося самым первым солитоном в физике твердого тела. Для наших целей, мы дополним ее идеями электронной теории. На рисунке 1 изображена стандартная атомная схема краудиона Френкеля-Конторовой, представляющая собой квазиодномерную цепочку взаимодействующих друг с другом $N + 1$ атомов (по линейному закону) на размещенных в N позициях подложки; последняя действует на $N + 1$ атомов цепочки с помощью синусоидального потенциала. В этом случае для цепочки уравнения движения краудиона имеют вид [37] (рис. 1).

$$\frac{m d^2 z_k}{dt^2} = -2\pi \frac{a}{A} \sin \frac{2\pi z_k}{a} + \alpha (z_{k+1} + z_{k-1} - 2z_k) \tag{1}$$

Здесь m – масса атома краудиона; k – целые числа; α – коэффициент упругого взаимодействия двух соседних атомов в горизонтальном ряду краудиона

Элегантный анализ Френкеля-Конторовой, проведенный более 80 лет назад, позволил в явном виде получить множество интересных деталей [37,38].

В частности, для смещения k -атома получено

$$z_k = \frac{a}{2\pi} \arctg C_0 e^{-\frac{2\pi}{a} \sqrt{-A/m}(t-k\tau)} \tag{2}$$

Здесь C_0 – константа, отбираемая начальными условиями (напр., при $k \rightarrow 0, C_0 = a$); $m^1 = m - a \cdot \tau^2 < 0$; $\tau = a/V$ – время смещения атома на пробег, равный постоянной решетки a ; V – скорость солитона.

Особенно наглядные результаты могут быть получены при переходе к континуальному пределу [41], что возможно при случае большого превышения размера нониуса над межатомным расстоянием ($\lambda \gg a$). Тогда относительные изменения плотности в краудионе имеют вид:

$$\delta \rho / \rho_0 = -\frac{du}{dx} = \frac{a}{\pi \lambda} \frac{1}{ch(\frac{x-x_0}{\lambda})} \tag{3}$$

и они максимальны вблизи центра краудиона - $X \rightarrow X_0$, причем

$$\lambda = \frac{a \cdot S_0 \sqrt{m}}{\pi \tau} \cdot \sqrt{1 - (V/S_0)^2}; \tag{4}$$

V, S_0 – скорость краудиона и скорость звука соответственно.

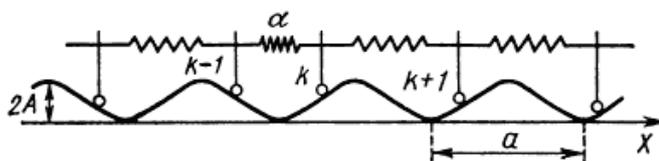


Рисунок 1. Одномерная модель Френкеля-Конторовой

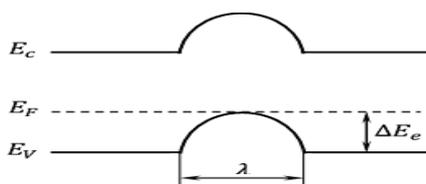


Рисунок 2. Схема электронных состояний краудиона

Минимальная энергия, которая необходима для создания краудиона, определяется как

$$W_{min} = \frac{4}{\pi} \sqrt{mS_0^2 A} \quad (5)$$

Это ограничивает, например, тип химических реакций, способных возбудить краудион (например, распад АТФ на начале цепи).

Из формулы (3), с учетом потенциала деформации Σdef , легко получим величину поднятия электронной энергии, соответствующей потолку валентной зоны, максимальной в центре краудиона (рис. 2).

$$\Delta E_e = \Sigma_{def}(\alpha/\pi\lambda). \quad (6)$$

В результате мы получаем энергетический зазор между уровнем Ферми для всей цепочки E_F и «выпяченным» состоянием потолка валентной зоны в центре нониуса краудиона:

$$E_F - E_c + \Delta E_e = \frac{1}{2} \Delta E_g - \Delta E_e \quad (7)$$

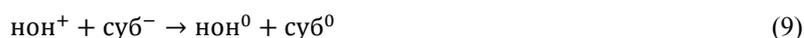
Здесь ΔE_g - ширина электронной щели (запрещенная зона) в идеальной цепи, из которой и образуется краудион. Это позволяет записать вероятность одиночной ионизации (опустошения) электронного состояния в центре нониуса (для не вырожденного случая) в виде:

$$f_+(E_F, \Delta E_e) \approx 1 - \exp \left[-\frac{\frac{\Delta E_g/2 - \Delta E_e}{2}}{kT} \right] \quad (8)$$

Очевидно, что это положительно заряженное состояние (дырка) на середине нониуса будет перемещаться вдоль цепи, добегая (и пробегая мимо!) субстрата, где ожидается химическая реакция (например, окисления) за счет рекомбинации электрона субстрата с дыркой нониуса.

4. Стадия химической реакции.

В качестве примера химической реакции с участием субстрата и бегущего нониуса рассмотрим следующую реакцию:



где нон и суб означают n и S – нониус и субстрат, соответственно.

Стандартной моделью такого окисления (но без учета движения нониуса) может служить схема безызлучательного перехода, разработанная Коварским [36], схема которого изображена на рисунке 3.

В весьма упрощенном виде вероятность такой реакции обусловлена как величиной матричного элемента перехода ($| \langle i|M|f \rangle |^2$), так и величиной фактора Франка-Кондона ($\prod_j | \langle F|I \rangle |^2$), где ($|i\rangle$; $|I \rangle$) и ($|f\rangle$; $|F\rangle$) означают начальные и конечные электронные и фоновые состояния.

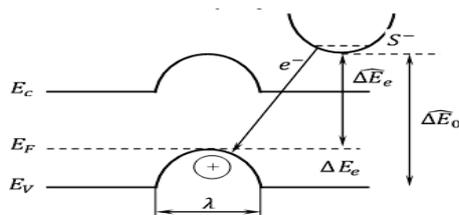


Рисунок 3. Схема электронных переходов при окислительно-восстановительной реакции $n^- + S^- \rightarrow n^0 + S^0$ ($\Delta E_e \approx \Delta \hat{E}_0 - \Delta E_e \sim (1 - \delta\rho/\rho_0)$)

Понятно (см. [36,39]), что вероятность безызлучательного перехода (Ω) возрастает с увеличением «резонантности» начального и конечного состояния, т.е. с уменьшением разности энергии доньев потенциальных ям, что приводит к увеличению фактора Франка-Кондона. Применительно к нашей задаче (см. предыдущий раздел) это означает рост вероятности реакции окисления, когда «вздыбленное» дырочное состояние нониуса приближается снизу к состоянию электронно-колебательного терма субстрата (в этом случае сброс электронной энергии в колебания минимален). Поэтому можно записать условие эффективности реакции окислительного типа Ω (9):

$$\frac{d\Omega}{d(\Delta E_e)} > 0 \quad (10)$$

Что же вносит в физику процесса такой новый элемент как движение нониуса? Очевидно, что это обстоятельство должно учесть время и скорость, входящие в координату нониуса в виде произведения $X_{\text{нон}} = X - V \cdot t$. Этим самым в очень общем виде подобные задачи подпадают «под юрисдикцию» модели Ландау-Зиннера-Штукельберга (см.[40]). Для этого класса моделей очень важным обстоятельством является обратная пропорциональность вероятности Ω скорости сближающихся и разлетающихся компонентов реакции, т.е. $\Omega \sim 1/V$. В нашем же случае, поскольку от скорости зависит и ширина нониуса [37], т.е. и «вздыбленность» потолка валентной зоны, то мы получим $\frac{d\Omega}{dV} \sim z(V)/V$, где $\frac{dz(V)}{dV} > 0$, тогда как $\frac{d(1/V)}{dV} < 0$. Более детальный анализ зависимости $\Omega(V)$, но уже в рамках классической задачи о перезарядке в плазме (задача Фирсова см.[40]), действительно, дает для $\Omega(V)$ кривую с максимумом, т.е. максимум эффективности редокс-процессов с участием солитонов (краудионов) лежит в промежуточной области скоростей солитона, что обязательно должно быть учтено и в будущем как характерная особенность изучаемого процесса.

5. Проблема хиральности молекулярной цепи

Учет роли хиральности в модели Френкеля-Конторовой в строгом смысле слова невозможен, поскольку сама модель строго одномерна, но используя некие ухищрения, исходящие из свойств солитона Давыдова [42], можно в качественном виде обсудить влияние хиральности на вероятность Ω . Суть этой идеи состоит в том, что линии термов на рисунке 4, характерные для модифицированной модели Френкеля-Конторовой, в модели солитона Давыдова должны заменяться зонами разрешенных энергии, возникающих из-за учета периодичности как связывающих, так и разрывающих электронных состояний.

Учет этого расширения электронных состояний дополнительно поднимает уровень потолка валентной зоны в центре нониуса и опускает дно уровня зоны проводимости в том же центре нониуса. Как результат получается некоторое увеличение ΔE_e , что увеличивает вероятность образования положительной дырки в центре нониуса и уменьшает энергетическое расстояние между дном терма субстрата и указанного заряженного состояния нониуса. Оба этих обстоятельства, перемножаясь, входят таким образом в вероятность химической реакции и увеличивают величину Ω . Однако, с увеличением хирального угла указанные процессы уменьшаются, отражая тем самым уменьшение перекрывания электронных орбиталей соседних мономеров (трудно оспоримый и весьма удивительный результат).

3. Проявление фрактальности структуры биополимера в солитонном (краудионном) переносе «состояния» для стимулирования биохимической реакции.

Частичное неупорядочение структур в биополимере, в частности в нуклеиновых кислотах и белках [43] вне всякого сомнения должно проявиться и быть учтено, в моделях солитона различных типов. В настоящее время прохождению солитона сквозь неупорядоченные среды посвящено большое количество исследований, особенно математического плана [44]. Роль же неупорядоченности среды или самого биополимера в модели Френкеля-Конторовой явно недостаточно. Поскольку мы для особой наглядности при построении модели выбрали именно простейший солитон – именно краудион Френкеля-Конторовой, то ниже мы произведем небольшое обобщение результатов Френкеля-Конторовой (1938), которое позволит нам увидеть, в какой степени неупорядоченность среды понижает длину пробега краудиона, ограничивая тем самым возможность «достать» зону биохимической

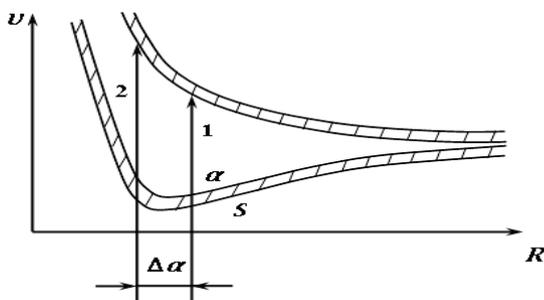


Рисунок 4. Схема энергетических термов мономера для идеальной структуры цепи (1) и цепочки с нониуса (2) (модельная система, $R_{ab} = 0,8$ Ангстрем; теплота диссоциации $3,14\text{eV}$)

реакции внутри биологического объекта. Если вернуться к краудионной модели Френкеля-Конторовой, то обсуждаемая неупорядоченность, скорее всего, может быть моделирована неодинаковостью потенциального рельефа подложки, вдоль которой бежит краудион. Эта неупорядоченность может быть двух типов: разброс как высот потенциальных барьеров $A \rightarrow \{A_j\}$, так и ширины ям $a \rightarrow \{a_j\}$ (интересно отметить, что первый вариант в «большой науке о неупорядоченности» [45] соответствует модели Ф. Андерсона и жидкостной модели Фриша, соответственно). Представляется, что оба этих варианта могут быть в некоторой степени объединены в модель набора частот колебаний атомов подложки, т.е. $\omega \rightarrow \{\omega_j\}$. Теперь, возвращаясь к работе Френкеля и Конторовой, где торможение краудиона осуществлялось за счет отбора энергии у пробегающего нониуса колебаниями *одинаковых* атомных осцилляторов подложки, мы можем записать следующие выражения:

$$\delta W = \frac{2}{m} \left| \int_{t_1}^{t_2} F(t) e^{i\omega t} dt \right|^2 \rightarrow \frac{8\pi^2}{ma^2} A^2 T^4 \sum_p \frac{(\omega_p^0)^2}{ch^2 \left(\frac{\pi \omega_p^0 T}{2} \right) [\omega_p^0]^\delta} = \delta \hat{W} \quad (11)$$

Здесь важнейший шаг состоит в том, что распределение по частотам колебаний атомов подложки $\{\omega_p^0\} \rightarrow \frac{const}{(\omega^0)^{\delta/2}}$ мы выбрали фрактальным, столь характерным именно для биологических объектов [21], а $\hat{\delta}$ – некоторое число (фрактальная размерность). Вычисление последнего интеграла (11) методом перевала показывает, что $\delta \hat{W} / \delta W > 1$ и зависит от величины фрактальной размерности: $\frac{d}{d\delta} \left\{ \frac{\delta \hat{W}}{\delta W} \right\} < 0$.

Поскольку длина пробега солитона (краудиона) определяется как $X^{max} = \frac{a}{\delta W} \cdot W$, то очевидно следующее: $\frac{X_{фракт}^{max}}{X_{идеал}^{max}} < 1$, т.е. пробег краудионов во фрактальной среде всегда меньше, чем в идеальной. Это означает, что обязательно необходимо учитывать глубину залегания зоны реакции ($L_{реакции}$), поскольку при $X_{фракт}^{max} < L_{реакции}$, реакции, стимулированные солитонами, не возможны.

4. Заключение и выводы.

Использование солитонов, например, краудионов (в модели Френкеля-Конторовой) показывает следующее:

1. Принципиально возможно расширение понятия «доставка лекарства и его применение в зоне реакции» на основе «солитонных возбуждений молекулярных цепей», реализуемых при выполнении ряда условий.
2. Эти условия включают: а) эффективный механизм генерации солитона (краудиона) на биополимере; б) создание требуемого электронно-колебательного возбуждения, локализованного на нониусе; в) эффективный безызлучательный переход между нониусом, «начиненным возбуждением» на достижимой солитоном глубине пробега;
3. Все атрибуты идеологии Complexity реализуемы и существенны в биополимерных цепях; для данной задачи – это «квазиодномерность», «фрактальность», «хиральность» и «нанозалегание», причем все они оказались важными для эффективной солитонной доставки состояния и эффективной биохимической реакции.
4. Относительно эффективности третьей стадии биохимической реакции с участием солитона необходимо иметь в виду, что она связана с начальной скоростью солитона, т.е. запасом его исходной энергии при генерации.
5. Каждый солитон может участвовать в обсуждаемом процессе стимуляции не тратясь, т.е. многократно.
6. Расширение предложенного анализа за счет изучения роли солитонов Давыдова (вместо простейшего краудиона Френкеля-Конторовой), несомненно, приблизит предлагаемую теоретическую схему солитонной медицины к реальным ситуациям и откроет много новых возможностей.
7. С точки зрения общего подхода физики конденсированного состояния, где базовым понятием являются квазичастицы [46], обнаружение нового аспекта применения такой классической квазичастицы как краудион Френкеля-Конторовой, не может не вызывать у теоретиков определенного удовлетворения.

В заключении авторы хотели бы выразить свою глубокую благодарность за обсуждение возможной роли солитонов в наномедицине известным специалистам в области медицинской физики профессору Р. Летфуллину и доктору Н. Тураевой (США), а также многим своим коллегам – физикам, биологам и медикам в Узбекистане.

Список литературы / References:

1. Лещенко В.Г., Ильич Г.К. *Медицинская и биологическая физика*. Минск: Новое знание, ИНФРА-М, 2012, 552 с. [Leshchenko V.G., Plyich G.K. *Medical and Biological Physics*. Minsk: New Knowledge, INFRA-M, 2012, 552 p. (In Russ.)]
2. Wood A.W. *Physiology, Biophysics, and Biomedical Engineering*. CRC Press, 2012, 784 p.
3. Marder M.P. *Condensed Matter Physics*. John Wiley & Sons, 2010, 984 p.
4. Иваницкий Г.Р. XXI век: Что такое жизнь с точки зрения физики. *УФН*, 2010, т. 180, № 4, с. 337-369. DOI: 10.3367/UFN.0180.201004a.033 7.
5. Mackey M., Glass L. *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*. : Princeton University Press, 1988, 272 p.
6. Havlin S., Buldyrev S.V., Goldberger A.L., Stanley H.E. et al. Fractals in Biology and Medicine. *Chaos. Solitons & Fractals*, 1995, vol. 6, pp. 171-201. DOI: 10.1016/0960-0779(95)80025-C.
7. Sherrington D. Physics and complexity. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 2010, vol. 368, pp. 1175-1189. DOI: 10.1098/rsta.2009.0208.

8. Bonchev D., Seitz W. The Concept of Complexity in Chemistry. Chapter in book: *Concepts in Chemistry: A Contemporary Challenge*. Editor Rouvray D. H., Wiley, 1997, pp. 353-381.
9. Суздальев И.П. *Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов*. Ком Книга, 2006, 592 с. [Suzdalev I.P. *Nanotechnology: physical chemistry of nanoclusters, nanostructures and nanomaterials*. Kom Kniga, 2006, 592 p. (In Russ.)]
10. Федер Е. *Фракталы*. пер. с англ. М.: УРСС, Ленанд, 2014, 256 с. [Feder E. *Fractals*. М.: URSS, Lenand, 2014, 256 p. (In Russ.)]
11. *Physics of Low Dimensional Systems*. Editor Morán-López: Springer, 2001, 492 p.
12. Олемской А.И., Кацнельсон А.А. *Синергетика конденсированной среды*. М.: Едиториал УРСС, 2003, 336 с. [Olemskoy A.I., Katsnelson A.A. *Synergetics of Condensed Matter*. М.: Editorial URSS, 2003, 336 p. (In Russ.)]
13. Твердислов В.А., Малышко Е.В. О закономерностях спонтанного формирования структурных иерархий в хиральных системах неживой и живой природы. *УФН*, 2019, т. 189, № 4, с. 375-385. DOI: 10.3367/UFNr.2018.08.038401.
14. Oksengendler B.L., Turaeva N., Ashirmetov A., Ashurov Kh.B. Nanofractals, Their Properties and Applications. In book: *Horizons in World Physics*.: Nova Science Publishers, 2019, vol. 298, pp. 1-41.
15. Иванова В.С., Баланкин А.С., Бунин И.Ж., Оксогоев А.А. *Синергетика и фракталы в материаловедении*. М.: Наука, 1994, 383 с. [Ivanova V.S., Balankin A.S., Bunin I.Zh., Oksogoev A.A. *Synergetics and fractals in materials science*. Moscow: Nauka, 1994, 383 p. (In Russ.)]
16. Dash J.G. Between Two and Three Dimensions. *Physics Today*, 1985, vol. 38, no. 12, pp. 26-35. DOI: 10.1063/1.880994.
17. Гольданский В.И., Кузьмин В.В. Спонтанное нарушение зеркальной симметрии в природе и происхождение жизни. *УФН*, 1989, т. 157, с. 3-50. DOI: 10.3367/UFNr.0157.198901a.0003.
18. Вилли К., Детье В. *Биология, Биологические процессы и законы*. Москва: Мир, 1974, 821 с. [Willie K., Child V. *Biology, Biological processes and laws*. Moscow: Mir, 1974, 821 p. (In Russ.)]
19. Волькенштейн М.В. *Общая биофизика*. М.: Наука, 1978, 592 с. [Volkenstein M.V. *General biophysics*. М.: Nauka, 1978, 592 p. (In Russ.)]
20. Пригожин И., Стенгерс И. *Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой*. М.: Прогресс, 1986, 432 с. [Prigogine I., Stengers I. *Order from chaos. A New Dialogue between Man and Nature*. М.: Progress, 1986, 432 p. (In Russ.)]
21. Liebovitch L.S. *Fractals and Chaos Simplified for the Life Sciences*.: Oxford University Press; 1998, 288 p.
22. Dinicola S., D'Anselmi F., Pasqualato A. et.al. A Systems Biology Approach to Cancer: Fractals, Attractors, and Nonlinear Dynamics. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 2011, pp. 1-12. DOI: 10.1089/omi.2010.0091.
23. Гилмор Р. *Прикладная теория катастроф*. М.: Мир, 1981, т. 1, 344 с. [Gilmore R. *Applied catastrophe theory*. М.: Mir, 1981, vol. 1, 344 p. (In Russ.)]
24. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Жаворонков А.А. Хиральность как проблема биохимической физики. *Рос.хим.ж.*, 2007, т. 51, № 1, с. 13-22. [Tverdislov V.A., YAkovenko L.V., Zhavoronkov A.A. Hiral'nost' kak problema biohimicheskoy fiziki. *Ros. him. zh.*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 13-22. (In Russ.)]
25. Li Peng, Yu Lei, Yang Jingyun, Lo et.al. Interaction between the progression of Alzheimer's disease and fractal degradation. *Neurobiology of Aging*, 2019, vol. 83, pp. 21-30. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.023.
26. Oksengendler B.L., Ivanov N.V., Ashirmetov A.Kh., Im V.K., Maksimov S.E. Study of dynamics of some human diseases on the base of fractal approach ("range" method). *Open J Cardiol Heart Dis.*, 2017, vol. 1, no. 1. OJCHD.000504. DOI: 10.31031/OJCHD.2017.01.000504.
27. Letfullin R.R., George T.F. *Computational Nanomedicine and Nanotechnology: Lectures with Computer Practicums*. Switzerland: Springer, 2016, 306 p.
28. Николис Г., Пригожин И. *Познание сложного*. М.: Мир, 1990, 344 с. [Nicolis G., Prigogine I. *Cognition of the complex*. М.: Mir, 1990, 344 p. (In Russ.)]
29. Николис Дж. *Динамика иерархических систем: Эволюционное представление*. М.: Мир, 1989, 488 с. [Nicolis J. *Dynamics of Hierarchical Systems: Evolutionary Representation*. Moscow: Mir, 1989, 488 p. (In Russ.)]
30. *Mathematics of Complexity and Dynamical Systems*. Editor Meyers R.A., New York: Springer-Verlag, 2011, 1858 p.
31. Maiti S., Kumar S.K. *Introductory Chapter: Drug Delivery Concept*.: Intech Open, 2017, pp. 1-12.
32. Давыдов А.С. Солитоны в квазиодномерных молекулярных структурах. *УФН*, 1982, т. 138, с. 603-643. DOI: 10.3367/UFNr.0138.198212c.0603. [Davydov A.S. Solitony v kvaziodnomernyh molekulyarnyh strukturah. *UFN*, 1982, vol. 138, pp. 603-643. (In Russ.)]
33. Heeger A.J., Pethig R. Charge Storage and Charge Transport in Conducting Polymers: Solitons, Polarons and Bipolarons. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 1985, vol. 314, no. 1528, pp. 17-35. DOI: 10.1098/rsta.1985.0005.
34. Pelinovskii E.N., Slyunyaev A.V. Generation and interaction of large-amplitude solitons. *Journal of Experimental and Theoretical Physics*, 1998, vol. 67, no. 9, pp. 628-633.
35. Pascual P.J., Vázquez L. Sine-Gordon solitons under weak stochastic perturbations. *Phys. Rev.B*, 1985, vol. 32, p. 8305. DOI: 10.1103/PhysRevB.32.8305.

36. Коварский В.А. Квантовые процессы в биологических молекулах. Ферментативный катализ. *УФН*, 1999, т. 169, № 8, с. 889-908. [Kovarskiy V.A. Kvantovye processy v biologicheskikh molekulah. Fermentativnyj kataliz. *UFN*, 1999, vol. 169, no. 8, pp. 889-908. (In Russ.)]
37. Френкель Я.И. *Введение в теорию металлов*. М.: Физматгиз, 1958, 368 с. [Frenkel Ya.I. *Introduction to the theory of metal*. Moscow: Fizmatgiz, 1958, 368 p. (In Russ.)]
38. Браун О.М., Кишварь Ю.С. *Модель Френкеля – Конторовой, Концепции, Методы, Приложения*. Физматлит, 2008, 536 с. [Braun O.M., Kishvar' YU.S. *Model' Frenkelya – Kontorovoj, Konceptii, Metody, Prilozheniya*. Fizmatlit, 2008, 536 p. (In Russ.)]
39. Медведев Э.С., Ошеров В.И. *Теория безызлучательных переходов в многоатомных молекулах*. Москва: Наука, 1983, 280 с. [Medvedev E.S., OsheroV V.I. *Theory of nonradiative transitions in polyatomic molecules*. Moscow: Nauka, 1983, 280 p. (In Russ.)]
40. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теоретическая физика в 10 томах. *Квантовая механика (нерелятивистская теория)*. М.: Наука, 1989, т. 3, 768 с. [Landau L.D., Lifshits E.M. Theoretical physics in 10 volumes. *Quantum mechanics (nonrelativistic theory)*. Moscow: Nauka, 1989, vol. 3, 768 p. (In Russ.)]
41. Косевич А.М. *Физическая механика реальных кристаллов*. Киев: Наукова Думка, 1981, 328 с. [Kosevich A.M. *Physical mechanics of real crystals*. Kiev: Naukova Dumka, 1981, 328 p. (In Russ.)]
42. Давыдов А.С. *Биология и квантовая механика*. Киев: Наукова думка, 1979, 296 с. [Davydov A.S. *Biology and Quantum Mechanics*. Kiev: Naukova Dumka, 1979, 296 p. (In Russ.)]
43. Peng C.-K., Boldyrev S.V., Havlin S., Simons M., Stanley H.E., Goldberger A.L. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys. Rev.*, 1994, vol. 49, pp. 1685-1689. DOI: 10.1103/PhysRevE.49.1685.
44. Abdullaev F. Optical solitons in random media. Chapter 2 in *Progress in Optics* vol.48, Editor E. Wolf: Elsevier, 2005, pp. 1-55. DOI: 10.1016/S0079-6638(05)48002-6.
45. Займан Дж. *Модели беспорядка. Теоретическая физика однородно неупорядоченных систем*. М.: Мир, 1982, 592 с. [Ziman J. *Models of disorder. Theoretical physics of uniformly disordered systems*. М.: Mir, 1982, 592 p. (In Russ.)]
46. Брандт Н.Б., Кульбачинский В.А. *Квазичастицы в физике конденсированного состояния*. М.: Физматлит, 2005, 632 с. [Brandt N.B., Kulbachinsky V.A. *Quasiparticles in Condensed Matter Physics*. Moscow: Fizmatlit, 2005, 632 p. (In Russ.)]

SOLITON EXCITATION DELIVERY AND STIMULATION OF BIOCHEMICAL REACTIONS FOR MEDICAL PURPOSES IN LIVING SYSTEMS

Ashirmetov A.Kh.¹, Iskandarova F.², Nikiforova N.N.³, Oksengendler B.L.^{3,4}

¹ Institute of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
Chilanzar-6, 42A, Tashkent, 100185, Uzbekistan

² Center for the Prevention of Plague, Quarantine and Especially Dangerous Infections, Ferghana branch
59 Yangi Fargona str., Yangi Margilon city 150113, Uzbekistan

³ Institute of Ion-Plasma and Laser Technologies Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
33 Durmon yuli st., Tashkent, 100125, Uzbekistan

⁴ Institute of Chemistry and Physics of Polymers, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, A.Kadiri st., 7B, 100128, Uzbekistan; e-mail: oksengendlerbl@yandex.ru

Abstract. The article examines the actual problem of drug delivery on a fundamentally new basis. In contrast to the idea of using nanoparticles of the "core shell" type, where core is a healing substance, and shell is an organic coating that overcomes physiological barriers, the new concept is associated with the use of special properties of soliton excitation on biopolymer own chains, which have verniers "stuffed" with elastic, electronic vibrational or spin excitations moving along with the vernier over long distances (without decay) to the region of the biochemical reaction zone, where the excitation decays nonradiatively on the substrate producing a therapeutic effect. For detailed approbation of the idea, the Frenkel-Kontorova crowdion model (1938) was used as a soliton, but taking into account, first, the modified electronic structure of the vernier, second, its motion along the biopolymer, and third, its possible chirality (helicity) and fourthly, the fractality of its atomic structure. All these elements of analysis, which are components of the now gaining strength of the powerful Complexity methodology, made it possible to examine from various angles the totality of characteristics of the soliton method of delivering a therapeutic state (and not a drug!) And assess the possibilities of this new side of nanomedicine. The results obtained on the first, simplest, nonlinear, one-dimensional model of the Frenkel-Kontorova crowdion demonstrated new interesting possibilities of complex quasiparticles - the basic concept of condensed matter physics.

Key words: condensed matter physics, biology, medicine, complexity, drug delivery, soliton, Frenkel-Kontorova crowdion, nonradiative transitions, biochemical reaction.