УДК 577.3

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЛАБЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

[1]Тирас Х.П., [1]Петрова О.Н., [2]Мякишева С.Н., [3]Асланиди К.Б.

[1]Пущинский государственный естественнонаучный институт, Пущино, e-mail: tiras1950@yandex.ru;

[2]ФГБУ «Институт биофизики клетки» РАН, Пущино;

[3]ФГБУ «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино

Проведены эксперименты по действию слабых статических и комбинированных магнитных полей (КМП) на процесс регенерации планарий. В работе показано, что действие слабого КМП, настроенного на циклотронную частоту неорганического иона, или очень слабого статического поля может как стимулировать, так и тормозить процесс регенерации планарии. Величина и направленность действия поля сложным образом зависит от продолжительности экспозиции и времени между операцией и началом экспозиции. Результат действия поля определяется текущим физиологическим состоянием организма во время экспозиции. На молекулярном уровне это физиологическое состояние обусловлено активностью вполне определённых ферментов. Обосновывается предположение, что действие слабого КМП, настроенного на циклотронную частоту неорганического иона, изменяет константу связывания этого иона с белком, что эквивалентно изменению локальной концентрации иона. Слабые КМП, настроенные на циклотронную частоту ионов, меняют активность только тех ферментов, для которых лимитирующим фактором является локальная концентрация соответствующего иона. «Магнитный вакуум», так же, как и слабые КМП, настроенные на ядерные спины элементов, составляющих каркас белка, таких как ^{31}P, ^{14}N, меняет активность всех белков без исключения. В живом организме, в отличие от биохимической системы *in vitro*, последовательность и длительность активности всех ферментов управляется внутриклеточными концентрациями неорганических ионов и может быть описана простейшими моделями ионно-осмотического гомеостаза. Практическое применение слабых электромагнитных полей видится в управлении конкретными ферментативными реакциями в медицине и биотехнологии.

Ключевые слова: слабое магнитное поле, амплитуда постоянной компоненты поля, амплитуда переменной компоненты поля, частота магнитного поля, неорганические ионы, ферменты, центр связывания иона с белком, циклотронный резонанс, параметрический резонанс

BIOLOGICAL ACTION OF WEAK MAGNETIC FIELDS: COMPARATIVE ANALYSIS

[1]Tiras K.P., [1]Petrova O.N., [2]Myakisheva S.N., [3]Aslanidi K.B.

[1]Pushchino State Institute of Natural Sciences, Puschino, e-mail: tiras1950@yandex.ru;

[2]Institute of Cell Biophysics Russian Academy of Sciences, Puschino;

[3]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences, Puschino,

The effects of weak static and combined magnetic fields (CMF) on the regeneration of planarians have been studied. It was shown that a weak CMF tuned to the cyclotron frequency of an inorganic ion, or a very weak static field can both stimulate and inhibit the regeneration of planarians. The magnitude and direction of the field depend in a complicated manner on the duration of exposure and the time between the surgery and the start of exposure. The effect is determined by the variable physiological state of the body during the exposure. At the molecular level, this state is due to the activity of particular enzymes. The assumption is substantiated that the effect of a weak CMF tuned to the cyclotron frequency of an inorganic ion changes the constant of binding for this ion with the protein, which is equivalent to a change in the local concentration of the ion. Weak CMF tuned to the ion cyclotron frequency change the activity of only those enzymes for which the local concentration of the corresponding ion is a limiting factor. «Magnetic vacuum», as well as weak CMF tuned to the nuclear spins of the elements that make up the protein frame, such as ^{31}P and ^{14}N, change the activity of all proteins without exception. In contrast to the biochemical system *in vitro*, the sequence and duration of the activation of all enzymes *in vivo* are controlled by intracellular concentrations of inorganic ions and can be described by simple models of ion-osmotic homeostasis. In practice, weak electromagnetic fields can be applied in medicine and biotechnology to operate specific enzymatic reactions.

Keywords: weak magnetic field, the amplitude of the constant component of the field, the amplitude of the variable component of the field, the frequency of the magnetic field, inorganic ions, enzymes, the site for binding of an ion with the protein, cyclotron resonance, parametric resonance

Актуальность исследования механизмов действия слабых магнитных полей на живые организмы определяется ежегодным ростом количества публикаций, однако физическая природа этих механизмов до настоящего времени является причиной многочисленных дискуссий [35, 32, 34, 29]. Причиной дискуссий и основным недостатком большинства обзоров по влиянию слабых МП на живые системы является совмещение множества противоречивых фактов и малого числа успешных повторных независимых исследований. Причины этого явления могут крыться в отсутствии чёткого биофизического механизма взаимодействия электромагнитного поля с живым организмом

[35, 32]. Действительно, для однозначного описания взаимодействия живого организма с электромагнитным полем необходимо использовать как физические, так и биологические параметры. Обычно физиологические параметры живой системы меняются за время эксперимента даже в отсутствии какого-либо воздействия. На молекулярном уровне изменение физиологического состояния живой системы связано с изменением ферментативной активности. Это означает, что в каждый момент времени электромагнитное поле взаимодействует с разными ферментами. Этот, казалось бы, очевидный факт не учитывается, в частности, в популярных моделях циклотронного или параметрического резонанса [42, 31], в которых предполагалось, что слабые КМП действуют на ионы Ca^{2+}, K^{+}, Na^{+}, Mg^{2+}, находящиеся в центрах связывания некоторых управляющих белков, таких как протеинкиназа С, кальмодулин и других. Квантовомеханический подход предполагает нелинейную зависимость вероятности конформационного отклика фермента, т.е. изменение скорости ферментативной реакции, от плотности вероятности волновой функции иона. Привлечение теории интерференции угловых ионно-молекулярных состояний [26, 13, 8] только придало некоторую физическую строгость уже полученным экспериментальным результатам, однако не решило проблему плохой воспроизводимости экспериментальных результатов. Для создания биофизической модели необходимо учитывать и роль геомагнитного поля, т.к. в моделях циклотронного – параметрического резонанса [33, 42, 31] частота электромагнитного поля пропорциональна его амплитуде, а в сверхслабом магнитном поле зависимость частоты от амплитуды становится неопределённой.

Целью работы было сравнение влияния слабого комбинированного магнитного поля КМП, настроенного на циклотронную частоту иона Ca^{2+} (Са-КМП), и минимально возможных статических магнитных полей («магнитного вакуума») на процесс регенерации планарий. В качестве эндогенного фактора в нашей работе рассматривалось физиологическое состояние, пожалуй, самого популярного в магнитобиологии объекта – регенерирующей планарии *Girardia tigrina*. Ниже будет показано, что чувствительность планарии существенно менялась в процессе регенерации как к действию слабого Са-КМП, так и к действию «магнитного вакуума». Более того, эффекты Са-КМП и «магнитного вакуума» имели много общего. Одним из объяснений полученных экспериментальных зависимостей может быть значительное изменение физиологического состояния планарии в процессе регенерации. Эндогенным фактором, оказывающим существенное влияние на процессы влияния магнитного поля на живой объект, может быть множественность ферментативных мишеней для слабых магнитных полей, активирующихся и чередующихся в разные фазы процесса регенерации.

Материалы и методы исследования

В экспериментах применялась бесполая раса пресноводных червей – планарий ***Dugesia (Girardia) tigrina***. Планарий кормили раз в неделю личинками двукрылых. Для экспериментов отбирали животных длиной около 10–11 мм после недельного голодания. Регенерация вызывалась ампутацией головной части тела планарий (декапитацией) и происходила в пластиковых чашках Петри $d = 40$ мм, содержащих 13 мл аквариумной воды при $dH \approx 10$ градусов, pH ≈ 6,5. В каждой чашке находилось по 30 особей. Всего было использовано порядка 1800 планарий. В контроле, как до, так и после декапитации планарии содержались в термостатируемом помещении при температуре 26 ± 0,5 °С, в постоянном электромагнитном поле с напряжённостью $B_{DC} = 50 \cdot 10^{-6}$ Тл, моделирующем естественное геомагнитное поле. Для количественной оценки результата регенерации использовали метод прижизненной компьютерной морфометрии [19], который базируется на регистрации фотоконтраста между старыми и новыми частями тела регенерирующей планарии. Для получения изображений планарий применяли бинокулярный микроскоп Stemi 2000-C, оснащенный цифровой видеокамерой AxioCam MRc (фирма «Zeiss»). Площади проекции вновь образовавшейся бластемы s и регенерирующего фрагмента S определяли с помощью специального пакета программ Plana 5.0, анализирующего файлы с оцифрованными изображениями планарий. Коэффициент регенерации $R = s/S$ определяли для каждой группы планарий через 72 часа после ампутации. Выбор времени регистрации определялся тем фактом, что при 26 °С в течение трёх суток в остаточных тканях планарии-регенеранта проходят две волны пролиферации необластов и заканчивается формирование основного клеточного пула бластемы [23]. В то же время бластема ещё не потеряла прозрачность, что позволяет надежно определить границу старых и новых частей тела планарии.

Биологический эффект слабых КМП мы рассчитывали как разность коэффициентов регенерации в опытных R_{Ex} и контрольных R_C группах через 72 часа после декапитации: $\Delta R = \frac{(R_{Ex} - R_C)}{R_C} 100\%$ [19]. В каждой серии экспериментов использовали не менее 30 особей. В контроле, как до, так и после декапитации, планарии содержались в постоянном магнитном поле с напряжённостью $B_D = 50$ мкТл. Слабые статические магнитные поля создавались внутри 3 различных пермалоидных камер. Ослабление геомагнитного поля в каждой камере оценивали по ослаблению электромагнитного поля на частоте $f = 50$ Гц. Напряжение на излучающем соленоиде устанавливалось от лабораторного автотрансформатора, а регистрирующая катушка подсоединялась ко входу осциллографа. Значения коэффициентов ослабления в каждой камере приведены в таблице. «Магнитный

вакуум» создавался компенсацией естественного магнитного поля Земли внутри катушки Гельмгольца, с последующим ослаблением постоянной и переменной компонент посредством помещения сосуда с планариями в центр вкладывающихся друг в друга 3-х пермаллоевых камер. Напряжённость постоянной компоненты может быть оценена величиной $B_{DC} \leq 10^{-11}$ Тл, амплитуда переменной составляющей – $B_{AC} \leq 10^{-14}$ Тл. В работе использовалось слабое КМП, параметры которого рассчитывались на основе классической модели циклотронного резонанса Либова – Леднева [33]. Слабое Са-КМП создавалось внутри катушки Гельмгольца: частота 38 Гц, напряжённость постоянной компоненты $B_{DC} = 50$ мкТл, напряжённость переменной составляющей $B_{AC} = 92$ мкТл. Соотношение амплитуд $B_{AC}/B_{DC} = 1{,}84$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой серии экспериментов, после отсечения у планарий головной части, животных помещали в 3 разные пермаллоевые камеры на 72 часа. Камеры в разной степени ослабляли геомагнитное поле. Коэффициенты ослабления камер и значения статического магнитного поля в каждой камере, а также значения биологического эффекта, регистрируемого через 72 часа после декапитации, указаны в таблице.

Варианты экранировки геомагнитного поля и значения биологического эффекта, регистрируемого через 72 часа после декапитации

Варианты экранировки геомагнитного поля	Коэффициенты ослабления на частоте 50 Гц	Значение магнитной индукции B_{DC}, мкТл	Биологический эффект $\Delta R = \frac{(R_{Ex} - R_C)}{R_C} 100\%$
Фон	1	50	0 ± 2
Камера 1	136	0,37	–1 ± 5
Камера 2	13,3	3,8	–3 ± 5
Камера 3	5,5	9,1	3 ± 5
«Магнитный вакуум»	136·5,5·13,3 = 9948,4	0,00005	13 ± 5

Из таблицы следует, что экранировка геомагнитного поля более чем в 100 раз (камеры 1–3) практически не влияла на регенерацию планарий. Однако ослабление геомагнитного поля почти в 10 000 раз («магнитный вакуум») вызывало достоверное увеличение биологического эффекта.

В дальнейших экспериментах, сразу после отсечения головной части, планарий помещали в условия «магнитного вакуума» или в слабое Са-КМП, на разное время от 0,5 до 72 часов. Площади проекции бластемы и всего регенерирующего фрагмента регистрировали через 72 часа после декапитации. Результаты экспериментов представлены на рис. 1.

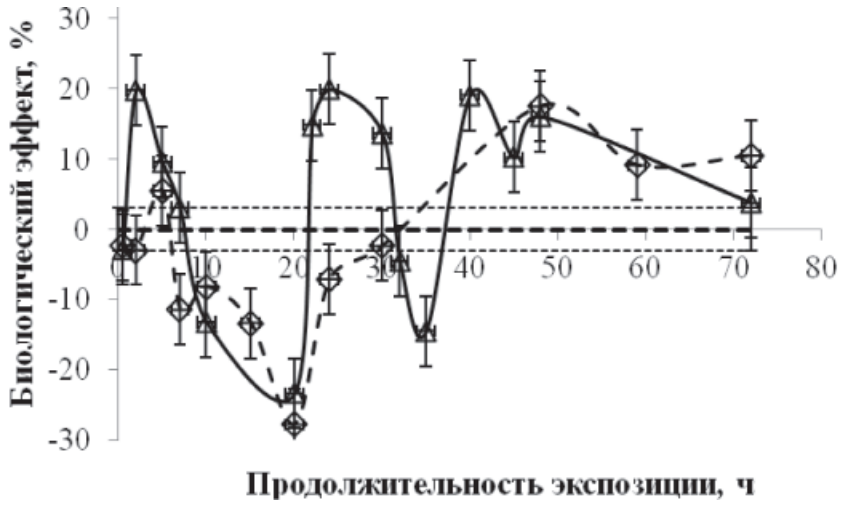

Рис. 1. Зависимость биологического эффекта от продолжительности непрерывной экспозиции в слабом Са-КМП (треугольники) и в условиях «магнитного вакуума» (ромбики). По горизонтали – продолжительность экспозиции, час, по вертикали – биологический эффект ΔR. Значению коэффициента регенерации R_C при $B_{DC} = 50 \cdot 10^{-6}$ Тл соответствует нулевая линия, а величина стандартного отклонения обозначена пунктирными линиями

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что стимулирующие эффекты Са-КМП наблюдали при 2-часовой экспозиции (20%), второй пик приходился на экспозицию длительностью 25 часов (20%) и третий пик – при 40-часовой экспозиции (20%). Тормозящий биологический эффект Са-КМП наблюдали при 20-часовой (–25%) и 35-часовой (–18%) экспозициях. Стимулирующие эффекты «магнитного вакуума» наблюдали при 5-часовой экспозиции (7%), второй пик приходился на экспозицию длительностью 50 часов (18%), а тормозящий биологический эффект наблюдали при 20-часовой (–27%) экспозиции. Отметим, что биологический эффект, регистрируемый через 72 часа после декапитации, как при экспозициях в условиях «магнитного вакуума», так и в Са-КМП, имел фазный характер, а при длительностях экспозиции 10–20 часов как Са-КМП, так и «магнитный вакуум» приводили к торможению процесса регенерации.

В очередной серии экспериментов исследовали зависимость биологического эффекта от времени между декапитацией и началом получасовой экспозиции в Са-КМП или в «магнитном вакууме». Планарий помещали через разные промежутки времени от 0 до 72 часов после отсечения головной части на 30 минут в «магнитный вакуум» или в слабое Са-КМП. Площади проекции бластемы и всего регенерирующего фрагмента регистрировали через 72 часа после декапитации. Результаты экспериментов представлены на рис. 2.

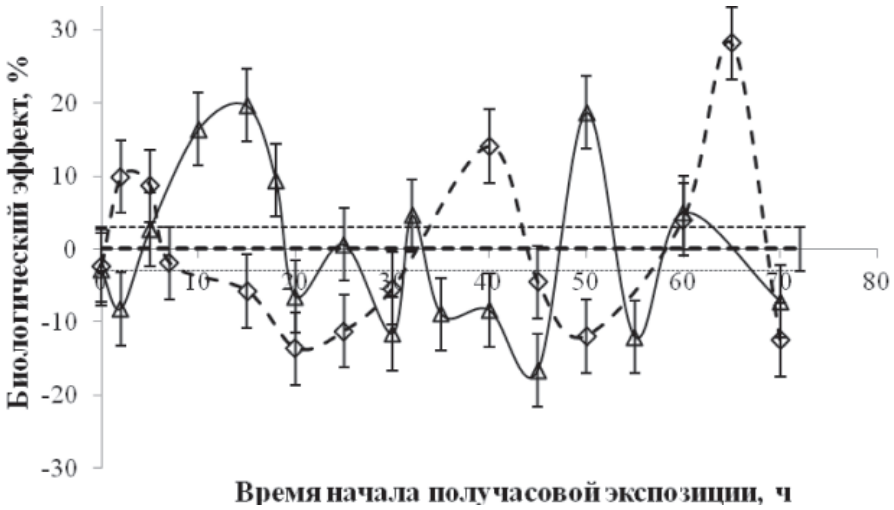

Рис. 2. Зависимость биологического эффекта от времени между декапитацией и началом получасовой экспозиции в слабом Са-КМП (треугольники) и в условиях «магнитного вакуума» (ромбики). По горизонтали – продолжительность экспозиции, час, по вертикали – биологический эффект ΔR. Значению коэффициента регенерации R_C при $B_{DC} = 50 \cdot 10^{-6}$ Тл соответствует нулевая линия, а величина стандартного отклонения обозначена пунктирными линиями

Стимулирующие эффекты Са-КМП наблюдали через 15 часов (20%) и через 50 часов (20%) после декапитации. Тормозящий биологический эффект Са-КМП наблюдался через 2 часа (–7%) и через 45 часов (–18%) после декапитации. Стимулирующие эффекты «магнитного вакуума» наблюдали через 3–5 часов (10%), через 40 часов (15%) и через 65 часов (25%) после декапитации. Тормозящий биологический эффект наблюдали через 20 часов (–15%) и через 50 часов (–10%) после декапитации. Обращает на себя внимание тот факт, что зависимости биологического эффекта 30-минутной экспозиции, как в условиях «магнитного вакуума», так и в Са-КМП, от времени после декапитации имели фазный характер, причём в ряде случаев активации регенерации «магнитным вакуумом» соответствовало торможение регенерации слабым Са-КМП.

Наши эксперименты выявили высокую чувствительность процесса регенерации планарий к очень слабым статическим магнитным полям $B_{DC} \approx 0{,}05$ нТл, однако при $0{,}37 < B_{DC} < 9{,}1$ мкТл достоверного отличия биологического эффекта от фона обнаружить не удалось (таблица). Ранее было показано увеличение митотического индекса при значениях $B_{DC} \leq 0{,}2$ мкТл [12] а при $B_{DC} \approx 0{,}8$–$1{,}5$ мкТл и при $B_{DC} \approx 0{,}005$–$0{,}3$ мкТл на тех же планариях *Girardia tigrina* было

зарегистрировано увеличение числа разделившихся особей [17]. Максимальный эффект стимуляции возникал при $B_{DC} \approx 0{,}1$ мкТл [16.].

При значениях статического магнитного поля $0{,}1 < B_{DC} < 20$ мкТл на различных культивируемых клетках регистрировался весь спектр ответов, включая как стимуляцию, так и торможение пролиферации, дифференцировки или апоптоза [31, 29, 24, 10, 42, 25]. Отметим, что только в одной работе [42] авторы обратили внимание на тот факт, что гипомагнитное поле ($B_{DC} < 0{,}2$ мкТл) стимулировало пролиферацию клеток при экспозиции в G1-фазе клеточного цикла. В других фазах цикла клетки не проявили чувствительность к магнитному экранированию.

Результаты, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что исследуемые слабые магнитные поля, как статические, так и Ca-КМП, могли не только стимулировать, но и тормозить регенерацию, а при определённых временах экспозиции вообще не влиять на процесс регенерации. Аналогичную картину можно видеть на рис. 2. Это означает, что понятия «стимулирующее поле» или «тормозящее поле» не могут использоваться для характеристики слабого электромагнитного поля. Для объяснения изменения чувствительности регенерирующей планарии к слабым магнитным полям можно предположить, что в разных фазах регенерации мишенями для слабых статических магнитных полей ($B_{DC} \approx 0{,}05$ нТл) или для слабых комбинированных полей ($B_{DC} \approx 50$ мкТл, $B_{AC} \approx 92$ мкТл, $f_n \approx 38$ Гц) могут быть разные ферменты. Действительно, фазный характер величины биологического эффекта при 30-минутной экспозиции от времени после декапитации (рис. 2), как для «магнитного вакуума», так и для слабых Ca-КМП, связан, по-видимому, с клеточным циклом стволовых клеток. В пользу этого предположения свидетельствуют кривые количества стволовых клеток, находящихся в фазе митоза у планарий *Schmidtea mediterranea* после декапитации [38]. Пики митоза возникали через ≈ 6 часов и ≈ 40 часов после удаления головного конца, что хорошо соответствует нашим результатам (рис. 2): как через 6 часов, так и через 40 часов после операции «магнитный вакуум» стимулировал регенерацию, а Ca-КМП – тормозило.

Ещё одним доказательством связи чувствительности к слабым магнитным полям с конкретными фазами процесса регенерации планарии является тот факт, что значение биологического эффекта Ca-КМП (рис. 1) при непрерывной экспозиции в течение 72 часов практически не отличалось от контроля, а в ранних экспериментах величина эффекта достигала 30% [19]. Это «противоречие» легко объясняется тем, что фаза регенерации, определяемая по величине площади проекции бластемы (или по величине коэффициента регенерации) через 72 часа при 21°C, при температуре 26°C достигалась уже через 48–50 часов. Этот результат свидетельствует о детерминированности процесса регенерации планарий и о связи чувствительности к слабым магнитным полям с конкретными фазами процесса регенерации.

Однако по представлениям большинства исследователей [8, 20, 30, 6, 18] слабые КМП делятся на активирующие и тормозящие для конкретного биологического процесса. При этом предполагается, что не только Ca-КМП, но K-КМП, Mg-КМП, Na-КМП и Li-КМП влияют на конкретные ферменты: на протеинкиназу C у регенерирующих планарий [12], на Ca^{2+}-кальмодулин-зависимую киназу в гравитропической реакции растений [7, 6], или на ферменты, обладающие «реакционным комплексом», осуществляющим «образование пероксирадикалов в биологических системах» [16].

Наличие множества ферментативных мишеней для слабых КМП и «магнитного вакуума» в условиях регуляции ферментативной активности неорганическими ионами позволило бы объяснить результаты многих экспериментов, поставленных в разных лабораториях и на разных объектах. Действительно, многими исследователями показана чувствительность биологических систем к КМП, настроенным на циклотронную частоту наиболее часто встречающихся в живых системах ионов Ca^{2+}, K^+, Na^+, Mg^{2+} и H^+ [12, 41, 5], а также на ядерный спин некоторых элементов, в частности $^{1}H^+$, ^{39}K, ^{23}Na, ^{31}P, ^{64}Cu, ^{55}Mn, ^{59}Co, ^{35}Cl, ^{7}Li, ^{14}N [5]. Если слабые КМП могут влиять на вероятности взаимодействия определённых ионов (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}, K^+, Na^+, H^+, Li^+) с соответствующими центрами связывания множества конкретных белков [12, 41, 5], то «магнитный вакуум» не может обладать селективностью влияния на ферменты. Мишенью для «магнитного вакуума», а также для слабых КМП, настроенных на ядерные спины элементов, составляющих каркас белка, таких как ^{31}P, ^{14}N [5], должны быть все белки, без исключения.

Активация ферментов катионами широко распространена в растительном и в животном мире. Комплексообразование с ме-

таллами является эффективным регулятором ферментативного катализа и стабильности структуры макромолекул. Регуляция функциональной активности через комплексообразование с ионами металлов играет ключевую роль во многих ферментативных реакциях. Более одной трети известных белков являются металлопротеинами [27, 28]. Большинство белков ассоциируется с двухвалентными металлами: Fe^{2+} участвует в окислительно-восстановительных циклах, Zn^{2+} – в каталитических реакциях, Ca^{2+} определяет стабильность структуры ферментов и играет ключевую роль в системе внутриклеточной сигнализации [21]. Для функционирования биологических макромолекул необходимы не только двухвалентные (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}) и поливалентные металлы типа железа (Fe), но и одновалентные ионы группы IA: Na^+ и K^+ [39]. Образование комплекса с ионом металла является ключевым процессом при формировании структуры белка и реализации ферментативной функции. Кроме двухвалентных (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}) и поливалентных ионов, таких как Fe, комплексы с ферментами образуют одновалентные катионы Na^+ и K^+. Эти ионы изменяют ферментативную активность в качестве кофактора или аллостерического эффектора. Получены выражения скорости ферментативных реакций, в том числе активности ионных переносчиков, от концентраций ионов Na^+ и K^+, [39]. Такие ферменты, как киназы и молекулярные шапероны, активируются ионами K^+, но не активируются вообще или активируются слабо катионами Cs^+, Na^+ или Li^+. Ферменты, активируемые ионами Na^+, такие как β-галактозидазы и протеазы свертывания крови, не активируются ионами Li^+ или более крупными катионами K^+, Rb^+, и Cs^+. Эффекты ионов Na^+ или K^+ для всех исследованных ферментов разнонаправлены [40]. Селективность ионных центров связывания ферментов удивительно напоминает селективность ионных каналов [39].

Моделирование связи ферментативной активности с ионно-осмотическим гомеостазом

Известно, что синтезы основных клеточных компонентов, таких как ДНК, РНК, липиды и белки, а также активация различных циклинов происходят в разные фазы клеточного цикла [9]. Ранее на простейшей модели ионно-осмотического гомеостаза, учитывающей потоки глюкозы и аминокислот через плазматическую мембрану животной клетки, была показана корреляция синтетических процессов в клетке и потоков неорганических ионов [2]. Это означает, что активация ферментов, ответственных за синтезы ДНК, РНК, липидов и белков, происходит при различных, но вполне определённых внутриклеточных концентрациях ионов Na^+ и K^+. Современные представления о ферментах, как о надмолекулярных структурах, имеющих центры связывания не только для субстратов, но и для различных неорганических ионов [39], не только не противоречат модели ионно-осмотического гомеостаза [2], но и открывают новые подходы к моделированию ферментативной активности.

Для большинства белков, структура и ферментативная активность которых, в той или иной степени, зависит от локальной концентрации неорганических ионов [39], можно по аналогии с мембранными транспортными белками написать в общем виде выражение для скорости любой ферментативной реакции. Действительно, ранее уже успешно применялась модель функционирования Na-K-АТФ-азы, предполагающая совершение конформационного преобразования, связанного с переносом 3 ионов Na^+ наружу и 2 ионов K^+ внутрь клетки при одновременном заполнении всех центров связывания ионов и центра связывания АТР [22].

Отметим, что вероятность «правильного» заполнения конкретного центра связывания иона зависит от внутриклеточных концентраций не только конкретного иона, но и иона, находящегося с ним в конкурентных отношениях. Для ряда ферментов достаточно хорошо изучены конкурентные отношения за центры связывания между ионами Na^+ и K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} [39]. В общем случае скорость ферментативной реакции определяется произведением вероятностей заполнения всех n центров фермента для органического субстрата и неорганических ионов:

$$P=\left\{\frac{[S]}{[S]+k_{1m}\left(1+\frac{[\mathrm{I}_1]}{k_{1i}}\right)}\right\}\times\left\{\frac{\left[\mathrm{Ca}^{2+}\right]_0}{\left[\mathrm{Ca}^{2+}\right]_0+k_{2m}\left(1+\frac{\left[\mathrm{Mg}^{2+}\right]_0}{k_{2i}}\right)}\right\}\times\ldots\left\{\frac{[\mathrm{K}^+]_0}{[\mathrm{K}^+]_0+k_{nm}\left(1+\frac{\left[\mathrm{Na}^+\right]_0}{k_{ni}}\right)}\right\}\ldots,$$

где [*S*] – концентрация органического субстрата; $[Ca^{2+}]_0$ и $[K^+]_0$ – внутриклеточные концентрации ионов, $[I_1]$, $[Mg^{2+}]_0$, $[Na^+]_0$ – внутриклеточные концентрации ингибиторов, k_{mi} и k_{ii} – кажущиеся константы диссоциации активатора и ингибитора для конкретного центра связывания. В рамках предложенной модели активность фермента зависит не только от наличия субстрата, но и от внутриклеточных концентраций многих ионов. Роль ионно-осмотического гомеостаза заключается в поддержании внутриклеточных концентраций ионов на соответствующем уровне, что позволяет производить тонкую регуляцию переключения различных ферментативных систем, в частности в процессе клеточного цикла. Ранее было показано, что изменения ионного состава внеклеточной среды или концентрации субстратов влияли на дифференцировку и продолжительность жизни клеток нейробластомы мыши. Более того, были выявлены концентрации ионов Na^+ и значения pH, при которых время дифференцировки клеток нейробластомы имело максимум [4]. Важность ионной регуляции пролиферации хорошо проявляется в экспериментах на монослойных колониях культивируемых клеток, связанных проницаемыми контактами. Отдельные пролиферирующие клетки, а также клетки на краях колонии обладают мембранным потенциалом около 40 мВ, а клетки в центре колонии деполяризованы до уровня 20 мВ по причине низкой активности ионного насоса [3]. Ионные насосы краевых клеток обеспечивают поддержание ионно-осмотического гомеостаза у всех клеток посредством ионных потоков через проницаемые контакты. По мере роста колонии количество деполяризованных клеток увеличивается как площадь круга, а количество гиперполяризованных клеток в краевой зоне увеличивается как длина окружности. Экспериментально и теоретически показано, что удельная скорость роста всех колоний электрически связанных клеток падает. Остановка пролиферации, регистрируемая по остановке роста колонии, происходит после деполяризации клеток краевой зоны до критического уровня, определяемого как потоками субстратов, так и внутриклеточными концентрациями неорганических ионов [1, 2].

В рамках этих представлений слабые КМП, настроенные на параметрический резонанс для различных ионов меняют константу связывания для конкретного иона с соответствующим центром. Каждый фермент обладает многими центрами связывания для различных субстратов и лигандов, включая ионы. Отметим, что центр связывания для конкретного иона, например Ca^{2+}, может ингибироваться другими ионами, в частности K^+, Na^+ или Mg^{++} и H^+, но акт возможен только в случае связи центра с ионом Ca^{2+}. Органические субстраты и ионы при этом одинаково влияют на вероятность правильного заполнения всех связывающих центров фермента, вероятность, определяющую в итоге скорость ферментативной реакции. Очевидно, что слабые КМП, изменяющие константы связывания для неорганических ионов, будут влиять только на ферменты, насыщенные другими субстратами. Если скорость ферментативной реакции низка, то действие слабых КМП на этот конкретный фермент не может дать видимого эффекта. Влияние слабых КМП, настроенных на параметрический резонанс для конкретного иона, на фермент, обладающий высокой активностью, может провоцировать как стимуляцию, так и угнетение физиологического ответа на уровне клетки или организма.

Таким образом, избирательность воздействия слабых КМП, настроенных на циклотронную частоту неорганических ионов или их ядер (Na^+, H^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и т.д.), заключается в том, что поле влияет на все ферменты, а физиологический эффект на уровне отдельной клетки или целого организма возникает только от деятельности тех ферментов, активность которых во время экспозиции в поле была достаточно высокой. По-видимому, похожий механизм функционирует для синусоидальных переменных электромагнитных полей с частотой в диапазоне $10 < f_n < 2000$ Гц и амплитудой $B_{AC} \approx 100$ мкТл в геомагнитном поле $40 < B_{DC} < 50$ мкТл [12, 7, 6, 5], а также для крайне слабых переменных полей $0{,}1 < B_{AC} < 500$ нТл в геомагнитном поле в том же диапазоне частот при $10 < f_n < 3000$ Гц [16, 5, 14].

Заключение

Наши исследования показали, что результат воздействия слабыми магнитными полями на живой организм зависит не только от физических параметров поля, но и от патерна ферментативной активности живого организма во время экспозиции. Полученные результаты в целом согласуются с тем, что экзогенные электромагнитные поля взаимодействуют одновременно со многими эндогенными полями электронов, ионов, ядер и молекул, а биологический эффект, наблюдаемый на уровне клетки, ткани или организма, представляет суперпозицию всех перечисленных эффектов [11, 15]. Более того, наши результаты позволяют уси-

лить это достаточно общее утверждение конкретными выводами:

1. Действие слабого КМП, настроенного на циклотронную частоту неорганического иона, или очень слабого статического поля могло как стимулировать, так и тормозить процесс регенерации планарии.

2. Величина и направленность действия поля сложным образом зависели от продолжительности экспозиции и времени между операцией и началом экспозиции.

Для объяснения полученных результатов высказано предположение, что эффективность действия слабого магнитного поля определяется текущим физиологическим состоянием организма во время экспозиции. На молекулярном уровне это физиологическое состояние обусловлено активностью вполне определённых ферментов, функционирующих в конкретных клетках организма. Предложена биофизическая модель, согласно которой:

1. В живом организме, в отличие от биохимической системы *in vitro*, последовательность и длительность активности всех ферментов определяется не только наличием субстрата, но и внутриклеточными концентрациями неорганических ионов и может быть описана простейшими моделями ионно-осмотического гомеостаза.

2. Слабые КМП, настроенные на циклотронную частоту неорганических ионов, могут воздействовать только на определённые клетки и менять активность только тех ферментов, для которых лимитирующим фактором является локальная внутриклеточная концентрация соответствующего иона.

3. «Магнитный вакуум», так же, как и слабые КМП, настроенные на ядерные спины элементов, составляющих каркас белка, таких как ^{31}P, ^{14}N, могут влиять на все клетки организма и менять активность всех белков без исключения.

Это означает, что для успешного воспроизведения эксперимента необходимо задавать не только напряжённость поля и его частоту, но и параметры, характеризующие физиологическое состояние живого объекта. Для разных организмов и в разных ситуациях физиологическое состояние может определяться фазой регенерации, временем от момента стресса до начала экспозиции в электромагнитном поле, продолжительностью экспозиции, температурой среды и т.д.

Отметим, что слабые электромагнитные поля могут явиться инструментом биохимии будущего, позволяющим идентифицировать последовательность ферментативных реакций, протекающих в определённых клетках живого организма. Практическое применение слабых электромагнитных полей видится в управлении выбранными ферментативными реакциями в конкретных клетках организма.

Список литературы

1. Асланиди К.Б., Асланиди О.В., Морнев О.А. Анализ электрических процессов, сопровождающих рост монослойных колоний культивируемых клеток млекопитающих. (Математическая модель) // Биологические мембраны. – 1997. – Т. 14, № 6. – С. 626–641.

2. Асланиди К.Б., Булгаков В.В., Замятнин А.А.(мл.), Маевский Е.И., Чайлахян Л.М. Модель метаболической регуляции мембранного электрогенеза животной клетки. // ДАН. – 1998. – Т.360, № 6. – С. 823–828.

3. Асланиди К.Б., Вачадзе Д.М., Замятнин А.А. мл., Пожарская Т.Р., Рочев Ю.А., Селезнева И.И. Цыганов М.А, Чайлахян Л.М. Компартментализация определяет динамику роста многоклеточной системы // Биологические мембраны. – 1996. – Т. 13, № 3. – С. 289–298.

4. Асланиди К.Б., Мякишева С.Н. Анализ роли отдельных компонентов культуральных сред в процессе пролиферации клеток нейробластомы мыши NIE-115. // Биофизика. – 2010. – Т 55, вып. 3. – С. 486–492.

5. Белова Н.А., Ермаков А.М., Знобищева А.В., Сребницкая Л.К., Леднев В.В. Влияние крайне слабых переменных магнитных полей на регенерацию планарий и гравитационную реакцию растений // Биофизика. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 704–709.

6. Белова Н.А., Панчелюга В.А. Модель В.В.Леднева: теория и эксперимент // Биофизика– 2010. – Т.55, № 4. – С. 750–766.

7. Белова Н.А., Леднев В.В. Активация и торможение гравитропическпкой реакции растений слабыми комбинированными магнитными полями // Биофизика. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 1102–1107.

8. Бинги ВН Принципы электромагнитной биофизики. – М. ФИЗМАТЛИТ. 2011. – 592 с.

9. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 784 с.

10. Елдашев ИС, Щеголев Б.Ф., Сурма С.В., Белостоцкая Г.Б. Влияние слабых магнитных полей на развитие сателлитных клеток новорожденной крысы в первичной культуре // Биофизика. – 2010. – Т. 55, № 5. – С. 868–874.

11. Захаров С.Д. О возможном фундаментальном единстве магнитобиологических «резонансов» // Биофизика. – 2010. – Т. 55, вып. 4. – С. 626–630.

12. Леднев В.В., Сребницкая Л.К., Ильясова Е.Н., Рождественская З.Е., Климов А.А., Белова Н.А., Тирас Х.П. Магнитный параметрический резонанс в биосистемах: экспериментальная проверка предсказаний теории с использованием регенерирующих планарий Dugesia tigrina в качестве тест-системы // Биофизика. – 1996. – Т. 41, № 4. – С. 815–825.

13. Леднев В.В. Биоэффелты слабых переменных-магнитных полей и биологические предвестники землетрясений // Моделирование геофизических процессов: в сб. (Объединённый институт физики Земли им. О.Ю.Шмидта). – 2003. – С. 130–136.

14. Леднев В.В., Белова Н.А., Рождественская З.Е., Тирас Х.П. Биоэффекты слабых переменных магнитных полей и биологические предвестники землетрясений // Геофизические процессы и биосфера. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 3–11.

15. Мартынюк В.С., Цейслер Ю.В., Темурьянц Н.А. Интерференция механизмов влияния слабых электромагнитных полей крайне низких частот на организм человека и животных // Геофизические процессы и биосфера. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16–39.

16. Новиков В.В., Пономарёв В.О., Новиков Г.В., Кувичкин В.В., Яблокова Е.В., Фесенко Е.Е. Эффекты и молекулярные механизмы биологического действия слабых

и сверхслабых магнитных полей // Биофизика – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 631–639.

17. Новиков В.В., Шейман И.М., Фесенко Е.Е. Влияние слабых и сверхслабых постоянных магнитных полей на интенсивность деления планарий Digesia tigrina // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 912–915.

18. Новиков В.В., Шейман И.М., Лисицын А.С., Клюбин А.В., Фесенко Е.Е. Зависимость влияния слабых комбинированных низкочастотных переменных и постоянных магнитных полей на интенсивность бесполого размножения планарий Dugesia tigrina от величины переменного поля // Биофизика. – 2002. – Т.47, № .3. – С. 564–567.

19. Тирас Х.П., Скавуляк А.Н., Асланиди К.Б., Иваницкий Г.Р. Почему эффекты от воздействия слабых комбинированных магнитных полей на биосистемы не всегда воспроизводимы? // ДАН. – 2012. – Т. 443, № 6. – С. 1–3.

20. Almuedo-Castillo M., Crespo X., Seebeck F., Bartscherer K., Salò E., Adell T. JNK Controls the Onset of Mitosis in Planarian Stem Cells and Triggers Apoptotic Cell Death Required for Regeneration and Remodeling // PLoS Genet. – 2014. June; 10(6): e1004400.

21. Armstrong R.N.. Mechanistic diversity in a metalloenzyme superfamily.// Biochemistry. – 2000. – 39. – P. 13625–13632.

22. Aslanidi K.B., Panfilov A.V. The Boyle-Conway model including the effect of an electrogenic pump for nonexcitable cells // Mathematical Biosciences. – 1986, Vol. 79. – P. 45–54.

23. Baguñà J. The planarian neoblast: the rambling history of its origin and some current black boxes.// Int J Dev Biol. – 2012. – 56 (1–3):19–37. doi: 10.1387/ijdb.113463jb.

24. Ben Yakir-Blumkin M., Loboda Y., Schächter L., Finberg J.P. Neuroprotective effect of weak static magnetic fields in primary neuronal cultures // Neuroscience. – 2014. – Oct 10;278. – P. 313–326.

25. Bin Jia, Li Xie, Qi Zheng, Peng-fei Yang, Wei-ju Zhang, Chong Ding, Ai-rong Qian, and Peng Shang. A Hypomagnetic Field Aggravates Bone Loss Induced by Hindlimb Unloading in Rat Femurs // PLoS One. 2014; 9(8): e105604.

26. Binhi V.N. Interference of ion quantum states within a protein explains weak magnetic field's effect on biosystems // Electro Magnetobiol. – 1997. – Vol. 16(3). – P. 224–232.

27. Castagnetto J.M., Hennessy S.W., Roberts V.A., Getzoff E.D., Tainer J.A., and Pique M.E. MDB: the Metalloprotein Database and Browser at the Scripps Research Institute // Nucleic Acids Res. – 2002. – № 30. – P. 379–382.

28. Ibers J.A., Holm R.H. Modeling coordination sites in metallobiomolecules // Science. – 1980. – 209. – P. 223–235.

29. Dini L., Abbro L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures.// Micron. –2005. – № 36(3). – P. 195–217.

30. Foletti A., Grimaldi S., Lisi A., Ledda M., Liboff A.R. Bioelectromagnetic medicine: The role of resonance signaling // Electromagnetic Biology and Medicine. – 2012. – P. 1–16.

31. Ishisaka R., Kanno T., Inai Y., Nakahara H., Akiyama J., Yoshioka T., Utsumi K. Effects of a magnetic fields on the various functions of subcellular organelles and cells // Pathophysiology. – 2000. – Jul;7(2). – P. 149–152.

32. Lednev V.V. Possible mechanism for the influence of weak magneetic fields on biological systems // Bioelectromagnetics. – 1991. – № 12. – P. 71–75.

33. Lewczuk B., Redlarski G., Żak A., Ziółkowska N., Przybylska-Gornowicz B., Krawczuk M. Influence of Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields on the Circadian System: Current Stage of Knowledge // Biomed Res Int. – 2014.: 169459. Published online 2014 July 22. doi:10.1155/2014/169459.

34. Liboff A.R. Geomagnetic cyclotron resonans in living cells // J.Biol. Phys. – 1985. – № 13. – P. 99–102.

35. Liboff A.R. Weak-field ELF magnetic interactions: Implications for biological change during paleomagnetic reversals // Electromagn Biol Med. – 2013. – Dec; 32(4): 442–7. doi: 10.3109/15368378.2012.739980.

36. Liboff A.R. Why are living things sensitive to weak magnetic fields? // Electromagn Biol Med. –2014. – Sep; 33(3): 241–5. doi: 10.3109/15368378.2013.809579.

37. Martino C., Castello P.R. Modulation of Hydrogen Peroxide Production in Cellular Systems by Low Level Magnetic Fields. PLoS One. – 2011. – 6(8): e22753. Published online Aug 26, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0022753 PMCID: PMC3162571.

38. McLeod B.R., Liboff A.R. Dynamic characteristics of membrane ions in multifield configurations of low-frequency electromagnetic radiation // Bioelectromagnetics. – 1986. – № 7(2). – P. 177–89.

39. Page M.J., Di Cera E. Role of Na+ and K+ in enzyme function // Physiol Rev. – 2006. – Oct; 86(4). – P. 1049–92.

40. Rana S., Pozzi N., Pelc L.A., Di Cera E. Redesigning allosteric activation in an enzyme. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Mar 29; 108(13): 5221–5. doi: 10.1073/pnas.1018860108.

41. Rogdestvenskaya Z.Ye., Tiras Kh.,P., Srebnitskaya L.K., Lednev V.V. Modulation of regeneration of planarians Dugesia tigrina by weak combined magnetic field // Belgium Journal Zoology. – 2001. – 131(Supp. l). – P. 157–158.

42. Wei-chuan Mo, Zi-jian Zhang, Ying Liu, Perry F. Bartlett, and Rong-qiao He. Magnetic Shielding Accelerates the Proliferation of Human Neuroblastoma Cell by Promoting G1-Phase Progression // PLoS One. 2013; 8(1): e54775.

43. Zhadin MN, Fesenko EE. Ionic cyclotron resonance in biomolecules // Biomed Sci. – 1990. – Mar; 1(3). – P. 245–50.

References

1. Aslanidi KB, Aslanidi OV, Mornev OA. Membr Cell Biol. 1998; 11(6): 771–92.

2. Aslanidi K.B., Bulgakov V.V., Zamiatin A.A. Jr, Maevskiĭ E.I., Chaĭlakhian L.M. Dokl Akad Nauk. 1998 Jun; 360(6): 823–8.

3. Aslanidi K.B., Vachadze D.M., Zamyatnin A.A., Pozharskaya T.R., Rochev Yu.A., Selezneva I.I., Tsyganov M.A., Chailakhyan L.M.. Membr Cell Biol. 1996. V. 10(3). pp. 311–321.

4. Aslanidi K.B., Miakisheva S.N. Biofizika. 2010 May–Jun; 55(3): 486–92.

5. Belova N.A., Ermakov A.M., Znobishcheva A.V., Skrebnitskaia L.K., Lednev V.V. Biofizika. 2010 Jul-Aug; 55(4): 704–9.

6. Belova N.A., Pancheliuga V.A. Biofizika. 2010 Jul-Aug; 55(4): 750–66.

7. Belova N.A., Lednev V.V. Biofizika. 2000 Nov-Dec; 45(6): 1108–11.

8. Binhi V.N. Principi electromagnitnoy biofiziki. (Principles of Electromagnetic Biophysics) Moscow. FIZMATLIT. 2011. 592 p.

9. Biohimia: uchebnik. (Biochemistry: a textbook.) Pod red. E.S. Severina. Moscow. GEOTAR – MED. 2004. 784 p.

10. Eldashev I.S., Shchegolev B.F., Surma S.V., Belostotskaia G.B. Biofizika. 2010 Sep-Oct;55(5): 868–74.

11. Zakharov S.D. Biofizika. 2010 Jul-Aug; 55(4): 626–30.

12. Lednev V.V., Skrebnitskaia L.K., Ilyasova E.N., Rogdestvenskaya Z.Ye., Klimov A.A., Belova N.A., Tiras Kh.P., Biofizika. 1996 May-Jun; 41(4): 815–25.

13. Lednev V.V. v sb. «Modelirovanie geofizicheskih processov» (Obedinenniy institut fiziki Zemli), 2003, pp. 130–136.

14. Lednev V.V., Belova N.A., Rogdestvenskaya Z.Ye., Tiras Kh.P. Geofizicheskie processi i biosfera. 2003. T. 2. no. 1, pp. 3–11.

15. Martinyuk V.S., Ceysler Yu.V., Temuryan N.A. Geofizicheskie processi i biosfera. 2012. T.11. № 2, pp. 16 – 39.

16. Novikov V.V., Ponomarev V.O., Novikov G.V., Kuvichkin V.V., Iablokova E.V. Fesenko E.E. Biofizika. 2010 Jul-Aug; 55(4): 631–9.

17. Novikov V.V., Sheĭman I.M., Fesenko E.E. Biofizika. 2007 Sep-Oct; 52(5): 912–5.

18. Novikov V.V., Sheĭman I.M., Lisitsyn A.S., Kliubin A.V., Fesenko E.E. Biofizika. 2002 May-Jun;47(3): 564–7.

19. Tiras Kh.P., Skavulyak A.N., Aslanidi K.B., Ivanitsky G.R. Dokl Biochem Biophys. 2012 Mar-Apr; 443: 127–9.

20. Almuedo-Castillo M., Crespo X., Seebeck F., Bartscherer K., Salò E., Adell T. PLoS Genet. 2014 June; 10(6): e1004400.

21. Armstrong R.N.. Biochemistry, 2000, 39, *pp*. 13625–13632.

22. Aslanidi K.B., Panfilov A.V. Mathematical Biosciences, 1986, Vol. 79, pp. 45–54.

23. Baguñà J. Int J Dev Biol. 2012; 56 (1–3): 19–37. doi: 10.1387/ijdb.113463jb..

24. Ben Yakir-Blumkin M., Loboda Y., Schächter L., Finberg J.P. Neuroscience. 2014 Oct 10; 278: 313–326.

25. Bin Jia, Li Xie, Qi Zheng, Peng-fei Yang, Wei-ju Zhang, Chong Ding, Ai-rong Qian, and Peng Shang. PLoS One. 2014; 9(8): e105604.

26. Binhi V.N. Electro Magnetobiol., 1997. 16(3): 224–232.

27. Castagnetto J.M., Hennessy S.W., Roberts V.A., Getzoff E.D., Tainer J.A., and Pique M.E. Nucleic Acids Res, 2002, 30: 379–382.

28. Ibers J.A., Holm R.H. 1980, Science, 209: 223–235.

29. Dini L., Abbro L. Micron. 2005; 36(3): 195–217.

30. Foletti A., Grimaldi S., Lisi A., Ledda M., Liboff A.R. Electromagnetic Biology and Medicine, 2012; 1–16.

31. Ishisaka R., Kanno T., Inai Y., Nakahara H., Akiyama J., Yoshioka T., Utsumi K. Pathophysiology. 2000 Jul; 7(2): 149–152.

32. Lednev V.V. Bioelectromagnetics. 1991. 12: 71–75.

33. Lewczuk B., Redlarski G., Żak A., Ziółkowska N., Przybylska-Gornowicz B., Krawczuk M. Biomed Res Int. 2014; 2014: 169459. Published online 2014 July 22. doi:10.1155/2014/169459.

34. Liboff A.R. J. Biol. Phys. 1985. 13: 99–102.

35. Liboff A.R. Electromagn Biol Med. 2013 Dec; 32(4): 442–7. doi: 10.3109/15368378.2012.739980. Epub 2013 Jan 16.

36. Liboff A.R. Electromagn Biol Med. 2014 Sep; 33(3): 241–5. doi: 10.3109/15368378.2013.809579. Epub 2013 Aug 5.

37. Martino C., Castello P.R. PLoS One. 2011; 6(8): e22753. Published online Aug 26, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0022753 PMCID: PMC3162571.

38. McLeod B.R., Liboff A.R. Bioelectromagnetics. 1986; 7(2): 177–89.

39. Page M.J., Di Cera E. Physiol Rev. 2006 Oct; 86(4): 1049–92.

40. Rana S., Pozzi N., Pelc L.A., Di Cera E. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Mar 29; 108(13): 5221–5. doi: 10.1073/pnas.1018860108. Epub 2011 Feb 22.

41. Rogdestvenskaya Z.Ye., Tiras Kh.,P., Srebnitskaya L.K., Lednev V.V. Belgium Journal Zoology, 2001, 131 (Supp. l): 157–158.

42. Wei-chuan Mo, Zi-jian Zhang, Ying Liu, Perry F. Bartlett, and Rong-qiao He**.** PLoS One. 2013; 8(1): e54775.

43. Zhadin M.N., Fesenko E.E. Biomed Sci. 1990 Mar; 1(3): 245–50.

Рецензенты:

Полозов Р.В., д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук, г. Пущино;

Новиков В.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук», г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 26.12.2014.