

Физика биологии и медицины

Правильная ссылка на статью:

Щаев И.А., Новиков В.В. — Влияние слабых переменных магнитных полей на нейтрофильные гранулоциты. Аналитический обзор // Физика биологии и медицины. – 2023. – № 1. – С. 26 - 43. DOI: 10.7256/2730-0560.2023.1.40410 EDN: SWCJQU URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=40410

Влияние слабых переменных магнитных полей на нейтрофильные гранулоциты. Аналитический обзор

Щаев Игорь Александрович

ORCID: 0009-0006-9990-967X

Аспирант

142290, Россия, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3

✉ algimantas444@mail.ru



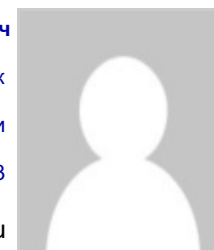
Новиков Вадим Викторович

доктор биологических наук

ведущий научный сотрудник, ФИЦ ПНЦБИ РАН, Институт биофизики клетки

142290, Россия, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3

✉ docmag@mail.ru



[Статья из рубрики "Биофизика"](#)

DOI:

10.7256/2730-0560.2023.1.40410

EDN:

SWCJQU

Дата направления статьи в редакцию:

10-04-2023

Дата публикации:

08-06-2023

Аннотация: В статье рассмотрены основные за последние годы достижения в области исследования биологических эффектов слабых и сверхслабых низкочастотных переменных и комбинированных магнитных полей в отношении таких объектов как нейтрофильные гранулоциты (активируемые химическими стимуляторами или интактные) при воздействии на изолированные клетки, кровь и целые организмы. Методики включают в себя регистрацию изменения уровней концентраций АФК (наиболее заметный эффект воздействия слабого магнитного поля), индекса прайминга,

гомеостаза кальция, пролиферативной активности, иммунного статуса, а также влияния на эти показатели различных химических агентов. Ведущими методами в этой области являются флуоресцентная спектрометрия и хемилюминесцентный анализ. Результаты экспериментов свидетельствуют о биологической эффективности данного физического фактора, конкретный эффект которого зависит от типа биосистемы, её функционального статуса, окружающей среды и параметров самих полей. Полученные данные могут иметь как прикладное значение (магнитотерапия, оптимизация иммунного ответа при различных заболеваниях, ускорение процессов регенерации и восстановления тканей, повышение сопротивляемости организма при инфекциях), так и академическое (выявление первичных акцепторов поля и магнитных мишеней, их локализации в клетке, взаимосвязи с сигнальными каскадами и построение моделей путей амплификации биологического сигнала, выявление биологически значимых частот и амплитуд полей).

Ключевые слова:

слабые магнитные поля, переменные магнитные поля, комбинированные магнитные поля, свободные радикалы, активные формы кислорода, нейтрофилы, НАДФН-оксидаза, респираторный взрыв, гомеостаз кальция, хемилюминесценция

Многочисленные биологические эффекты слабых переменных магнитных полей (ПемП) в контексте их влияния на нейтрофилы регистрируются на различных моделях, начиная от организменного и заканчивая клеточным и субклеточным уровнями. Одними из наиболее распространенных среди них в самих нейтрофильных гранулоцитах являются изменения в активности свободных радикалов, а также в уровнях концентраций активных форм кислорода (АФК), азота и хлора и ферментов-антиоксидантов, поддерживающих гомеостаз этих форм. Частично это обусловлено тем, что иммунный функционал нейтрофилов связан со способностью этих клеток генерировать ряд агрессивных в биологическом отношении молекул, таких как супероксидный анион-радикал (НАДФН-оксидазный комплекс), перекись водорода и гипохлорит (миелопероксидаза). Кроме этого, как и всякая другая клетка нейтрофильный гранулоцит обнаруживает использование активных форм в сигнальных путях, а также наличие некоторых форм АФК в качестве побочного продукта в электронно-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий, присутствие сети которых в данном типе клеток на настоящий момент является доказанным фактом. Следует отметить, что нейтрофильные гранулоциты являются наиболее многочисленными лейкоцитами у человека (около 2 миллиардов в кровотоке и 8–50 миллиардов в тканях) и относятся, в связи с этим, к основным источникам свободных радикалов и других АФК в крови и тканях организма. Краткая характеристика важных в функциональном отношении окислителей, производимых нейтрофилами, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Brief chemical characterization of most important oxidizing agents in neutrophil granulocytes (adapted from Winterbourn et al.) [\[1\]](#).

Окислитель	Характеристики
супероксид-анион	Слабый одноэлектронный окислитель и умеренный восстановитель, ионизирован при нейтральном pH (pKa 4,8). Протонированная форма (HO ₂ •) более активный окислитель. Низкая проницаемость для мембран. Самые быстрые реакции с железо-серными центрами, NO и

	другими радикалами, медленно реагирует с тиолами. Реакции радикального присоединения дают гидроперекиси.
пероксид водорода	Сильный двухэлектронный окислитель, но из-за высокой энергии активации небольшое количество биологических субстратов. Наиболее быстрые реакции с тиоловыми и селенопероксидазами, с другими тиолами менее реакционноспособен; реакция с тиолатом. Реагирует с центрами, содержащими переходные металлы, с образованием гидроксильных радикалов или иницированием радикальных реакций. Проходит через мембраны, преимущественно через аквапорины.
гипохлорит	Сильный двухэлектронный окислитель, имеет широкий спектр субстратов. HOCl более реакционноспособен, чем OCl ⁻ (pKa 7,4), проникает через мембраны. Самые быстрые реакции с остатками цистеина и метионина, хорошо реагирует с ионизированными (с низким pKa) тиолами. Продукты окисления тиолов включают дисульфиды и продукты с высшими степенями окисления. Второстепенные реакции включают хлорирование остатков тирозина (с образованием 3-хлортирозина) и нуклеотидов. В реакциях с ненасыщенными липидами образуется хлоргидрин.
хлорамины	Генерируются из HOCl и аминогрупп аминокислот или белков по реакции $R-NH_2 + HOCl \rightarrow R-NHCl + H_2O$. Двухэлектронные окислители, более слабые, чем HOCl, и более селективные в отношении серосодержащих центров. Более реакционноспособны с тиолами с низким pKa. Медленно разлагаются с образованием альдегидов и аммиака. Расщепляются переходными металлами с образованием радикалов. Реакции со второй молекулой HOCl дают более реакционноспособные дихлорамины.
гипотиоцианит	Преобладающая форма гипотиоцианистой кислоты (pKa 5,3) при нейтральном pH. Почти все реакции с остатками цистеина с образованием дисульфидов; преимущественны реакции с тиолами с низким pKa. Не реагирует с метионином.
органические радикалы	Образуется из многих субстратов за счёт активности миелопероксидазы. Иницирует цепные реакции, такие как перекисное окисление липидов. В зависимости от восстановительного потенциала варьируются от высокореактивных (например, NO ₂) до почти инертных (аскорбил).

Супероксид имеет ограниченную реакционную способность (основная мишень – железо-серные белки [2]) и в контексте антимикробного потенциала нейтрофила играет роль предшественника перекиси водорода и других окислителей. Так, пероксинитрит, представляющий собой мощный окислитель и микробицид [3], может нарабатываться в реакции супероксида с монооксидом азота, при условии, что оба они генерируются

одновременно. В активированных нейтрофилах основным продуцентом супероксида является НАДФН-оксидазный комплекс NOX2, катализирующий одноэлектронное восстановление кислорода при фагоцитозе и в ответ на стимуляцию бактериальными компонентами [4] и иммунными сигналами.

Пероксид водорода для проявления своего бактерицидного эффекта требует достаточных концентраций. Так, в нейтрофильном гранулоците даже при дефиците миелопероксидазы, когда модель предсказывает концентрацию перекиси примерно 30 мкМ [5], объёмы этого окислителя не достаточны для проявления им токсического эффекта, который реализуется в основном через реакцию с внутриклеточными железосерными центрами с высвобождением железа и последующего образования в реакции Фентона [2] гидроксильного и других высокореактивных радикалов.

Хлорноватистая кислота (гипохлорит), вырабатываемая миелопероксидазой (МПО) даже в относительно низких концентрациях негативно действует на широкий спектр микроорганизмов, уничтожение которых изолированными нейтрофилами сильно нарушается при отсутствии или дефиците данного фермента [6, 7]. Являясь компонентом азурофильных гранул, МПО представляет собой гем-содержащий фермент, окисляющий анион хлора до гипохлорита в присутствии H₂O₂, и составляет более 5% сухой массы нейтрофилов человека [8]. Система МПО-H₂O₂-Cl требует непрерывного снабжения ионами хлора, что обуславливает высокие концентрации анионов этого элемента в цитоплазме нейтрофилов, откуда они переносятся в фагосомы при помощи специальных транспортёров, главным образом CFTR [9, 10]. Реакции HOCl с аминокислотами, пептидами и белками были тщательно изучены [11]. Они приводят к образованию продуктов с антимикробной активностью, включая хлорамины и, в конечном счете, альдегиды [12], что в свою очередь ведёт к образованию тирозил-радикалов, способных вызывать димеризацию и агрегацию белков [13]. Таким образом, гипохлорит является самым быстродействующим и наиболее мощным антимикробным окислителем, продуцируемым нейтрофилами.

Основной целью настоящего обзора является анализ эффектов и механизмов биологического действия слабых и сверхслабых низкочастотных переменных и комбинированных магнитных полей на нейтрофильные гранулоциты. Анализ данных экспериментов в этой области важен не только по причине значительного количества «белых пятен» относительно понимания эффектов и механизмов влияния слабых МП на нейтрофилы, но и ввиду особой роли, которую играют эти клетки в иммунном ответе. Являясь самой мобильной фракцией иммунокомпетентных клеток, нейтрофилы первыми оказываются в очаге воспаления, занимая позицию начального звена в цепи защитных реакций организма. Поэтому воздействуя МП на эти клетки, можно добиться изменений в основных характеристиках неспецифического иммунитета, а также общей иммунореактивности, и направить вектор этих изменений в сторону оптимизации иммунного ответа.

Разнообразие эффектов ПЕМП в отношении нейтрофилов сводится в основном к их активации. В работе Curren et al. [14] было показано, что кратковременное воздействие НЧ ЭМП *in vivo* оказывает значимое активирующее действие на нейтрофилы периферической крови людей. В качестве маркера активации рассматривалась степень дегрануляции, каковая является у этих клеток критической эффекторной функцией, запускаемой на ранней стадии рекрутирования нейтрофилов. Таким образом, уменьшение количества гранул соответствует более высокому состоянию активации

нейтрофилов [15]. В эксперименте индукционная катушка располагалась так, что генерируемое ею поле в 5 мкТл по центру было практически параллельно силовым линиям геомагнитного поля, величина которого составляла 47 мкТл. Суммарное поле формировалось частотами в 320, 730, 880, и 2600 Гц, а время экспозиции составляло 30 мин. Достигнутый эффект проявился в снижении количества гранул в нейтрофилах (сдвиг 0,7 по сравнению с базовым уровнем 140), что, несмотря на относительно малую величину, может предполагать дальнейшее усиление иммунного сигнала, как это было продемонстрировано ранее в опытах на животных объектах, результаты которых также подтверждают биологическую релевантность полей с указанными значениями индукции. Так, исследование *in vitro* на таких объектах как фагоциты почек обыкновенного карпа показало, что воздействие низкочастотным электромагнитным полем (НЧ ЭМП) с параметрами 200–5000 Гц при 5 мкТл и 1,5 мТл (экспозиция 30 мин) привело к росту иммунной активности по отношению к контролю на 42 и 33% соответственно, а при предварительной химической стимуляции фагоцитов активность после воздействия НЧ ЭМП возрастала на 18% (5 мкТл) и 22% (1,5 мТл). Кроме этого в экспериментах на целых организмах (золотые рыбки и цыплята-бройлеры) было продемонстрировано значительное снижение смертности инфицированных животных, снижение повреждения тканей, повышение жизнеспособности и усиление функционального ответа иммунных клеток после инфекции (также в инфекционных моделях с ЛПС в экспериментах с клеточными культурами *in vitro*), что выявило биологическую активность полей в диапазоне от 0,15 до 50 мкТл, которая в случае рыбок выражалась в уменьшении смертности с 50% до 20% через 18 дней после воздействия полями 5 мкТл, а в случае цыплят (6,5 мкТл) приводила к уменьшению поражения кишечника, вызванного кокцидиозом, на 40% [16]. Эффект наблюдался равномерно по всему исследованному диапазону значений магнитной индукции, падая до нуля при значениях ниже 0,01 мкТл. Данные результаты свидетельствуют, по мнению авторов, о способности полей с указанными характеристиками вызывать умеренный иммунный стресс, который приводит к более оптимальному запуску иммунного ответа с минимумом негативных последствий. Природа усиления иммунного сигнала, продемонстрированная в этих исследованиях, может объясняться тем фактом, что в организме содержится большое количество нейтрофилов, из которых лишь немногие нуждаются в достаточной активации. Обладая способностью запускать процессы амплификации с положительной обратной связью, эти клетки способствуют эффективной миграции по хемотаксическому градиенту, индуцируют множественные волны рекрутирования к месту воспаления и инфекции и способствуют осуществлению другими клетками различных эффекторных функций для обеспечения противомикробного иммунитета [17].

В случае подсистем организма, содержащих нейтрофилы, таких, например, как кровь, ПеМП также демонстрируют свою биологическую эффективность. В работе с применением комбинированных магнитных полей (КМП) [18, 19] при воздействии этого физического фактора (постоянное магнитное поле (ПМП) 42 мкТл; ПеМП 1 Гц, 600 нТл; 4,4 Гц, 100 нТл; 16,5 Гц, 160 нТл) на кровь человека был выявлен значительный рост сигнала люминол-, а также люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Теоретические построения [20] позволяли рассматривать в качестве возможных причин этого эффекта генерацию синглетного кислорода при первичной рецепции энергии КМП протонами аквакомплексов среды, а также парамагнетизм дезоксигемоглобина (опыты проводились на венозной крови), но нивелирование указанного эффекта апоцинином (ингибитором НАДФН-оксидазы) и его воспроизводимость с люцигенином (селективным зондом на супероксиданион-радикал) указывали на определяющую роль белков Nox. При этом

опыты с различными значениями индукции переменной компоненты в диапазоне 108–3440 нТл продемонстрировали линейную зависимость величины эффекта от амплитуды. Что касается синглетного кислорода и его роли в биоэффектах КМП, то опыты с гистидином [21], являющимся перехватчиком этого АФК в концентрациях до 1 мМ, продемонстрировали незначительное влияние на праймирующий эффект КМП: индекс прайминга составил 2,3 в контроле и 2,8 в опыте. Увеличение индекса в образцах с гистидином объясняется более выраженным ингибирующим влиянием этого агента на контрольные образцы.

Последующие опыты [22] с активированными формилированным пептидом (fMLF) или форболовым эфиром (РМА) нейтрофилами как человеческими, так и мышинными показали значимость слабого КМП (переменная составляющая 0,86 мкТл) в качестве праймирующего фактора (усиление хемилюминесценции в опытных образцах приблизительно в 10 раз). Интенсивность данного эффекта, практически одинаковая при десятикратной разнице в концентрации добавляемого fMLF, совместно с фактом усиленного ответа на стимуляцию форболовым эфиром (прямым активатором протеинкиназы С) указывали, что природа механизма праймирования скорее всего не связана с активацией рецепторов. Отсутствие существенного сигнала люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов при предобработке КМП, и его значительный рост в суспензии активированных нейтрофилов могут указывать в последнем случае на участие основного окислителя люминола - гипохлорита [23] или его предшественников (перекиси водорода). Также, нерцепторная природа биологического ответа на воздействие КМП была подтверждена в эксперименте с частичной дегазацией суспензии нейтрофилов (содержание кислорода составляло 412 нг-атом О/мл), в которых праймирующая способность слабого КМП была существенно снижена (приблизительно в 4 раза) [24]. С учетом того, что процедура дегазации не отражается на способности нейтрофилов функционально активироваться под действием формилированного пептида в отсутствие воздействия поля, полученные результаты могут свидетельствовать о связи уровня кислорода в среде с рецепцией слабого КМП.

Из исследований *in vitro* известно, что даже незначительное воздействие НЧ МП может оказывать влияние на клеточные механизмы [25]. Действительно, было обнаружено, что клетки реагируют на индукцию поля всего ~0,15 мкТл [26]. *In vitro* нейтрофилы демонстрируют повышенную продукцию АФК уже после 15 мин воздействия МП [27]. В данном эксперименте значения индукции ПемП составляли 10, 40 и 60 мкТл, частота 180 – 195 Гц (также присутствовала в качестве модуляции циклотронная частота иона кальция), геомагнитное поле (ГМП) составляло 50 мТл, активатором выступал РМА, а флуоресцентными зондами – 2'7'-дихлорфлуоресцеин-диацетат и дигидрородамин 123 (детекция осуществлялась методом проточной цитометрии). Было показано, что влиять на продукцию АФК в нейтрофилах способно только МП содержащее модуляцию, настроенную на частоту циклотронного резонанса ионов кальция, а статистический анализ продемонстрировал зависимость этого эффекта от величины магнитной индукции поля. В то же время, нестимулированные нейтрофилы незначительно снижали продукцию АФК в ответ на инкубацию в этом КМП, при этом более выраженное влияние полей на клетки наблюдалось в образцах, в которых для обнаружения АФК использовали дихлорфлуоресцеин. Хотя этот зонд менее чувствителен, чем дигидрородамин 123, он, вероятно, является более селективным в качестве индикатора измененной продукции АФК после воздействия МП [28, 29].

Мнение авторов в части объяснения снижения уровней АФК в нестимулированных

нейтрофилах заключается в предположении об изменении биологической активности ферментов, катализирующих сопряженные с образованием АФК реакции, например, пероксидазы [30] или глутатион-S-трансферазы [31]. С учетом аналогичного эффекта для индуцибельной синтазы оксида азота [32] подобные результаты можно было бы рассматривать как общий способ воздействия МП на покоящиеся нестимулированные клетки. Однако было показано, что другие параметры МП вызывают противоположные (стимулирующие) эффекты [33].

Что касается повышенной продукции в стимулированных нейтрофилах, то в этом случае предполагается повышение активности одного из ферментов, катализирующих каскад реакций во время респираторного взрыва. Наиболее вероятным кандидатом является НАДФН-оксидаза [34], активация которой приводит к образованию АФК.

«Эффект окна», связанный с эффективностью определенных частот ЭМП, подтверждается более ранними исследованиями, в частности, Гамалеи и др. сообщили об увеличении ферментативной активности НАДФН-оксидазы мышей в диапазоне ЭМП 15–99 Гц с максимумом на 50 Гц [35]. «Окна» могут также наблюдаться в диапазонах магнитной индукции, поскольку, например, возникновение реакции по типу «циклотронного резонанса» зависит от нескольких параметров – частоты и напряженностей переменной и постоянной компонент приложенного поля. Это было подтверждено в опытах по влиянию импульсных магнитных полей (ИМП) на активность NOS [36], где активность фермента увеличивалась только при 0,1 мТл, и в экспериментах с моноаминоксидазами (50 Гц, 10–340 мТл) [37], продемонстрировавшими потенцирование активности МАО-В при 100 мТл. Следует отметить, что важным условием возникновения реакции по типу индуцированного циклотронного резонанса является параллелизм приложенного статического магнитного (роль которого может играть геомагнитное поле) и переменного магнитного полей [38, 39, 40, 41, 42].

Релевантность переменных полей с частотами, настроенными на резонанс ионов Ca^{2+} , относительно модулирования уровней продукции нейтрофильных АФК была подтверждена также в исследовании Беловой и др. [43], где на активированных клетках было показано, что знак эффекта демонстрирует зависимость не только от характеристик самого физического фактора, но и от типа химического стимулятора. Так, активированные форболовым эфиром и помещенные в поле с параметрами 74,7 мкТл, 31,0 Гц (постоянная компонента, она же ГМП, 40,6 мкТл) нейтрофилы демонстрировали снижение сигнала люминол-зависимой хемилюминесценции на 23% против контроля. В то же время, клетки, активация которых осуществлялась при помощи бактериального пептида fMLF, показали увеличение скорости продукции АФК на 21%. То, что тип химического активатора не является определяющим по отношению к знаку эффекта, было показано на примере импульсного магнитного поля (1500 мкТл, 15 Гц, угол по отношению к вектору ГМП 30°), в случае которого в ФМА-активированных нейтрофилах наблюдался 20%-ый рост АФК. Ингибирующий эффект КМП авторы пытаются объяснить через механизм параметрического резонанса двухзарядного иона Ca^{2+} (первичная магнитомишень), время нахождения которого в центре связывания киназных ферментов (кальмодулин-зависимой- и протеинкиназы С) меняется, по их мнению, под действием этих полей, что отражается на фосфорилировании белка p47phox НАДФН-оксидазного комплекса. В случае стимуляции бактериальным пептидом полученные эффекты могут объясняться отрицательной обратной связью между активностями фосфолипазы С и протеинкиназы С в активированных пептидом нейтрофилах [44], а также задействованием

путей активации НАДФН-оксидазы продуктами гидролиза фосфолипидов фосфолипазами [45]. Результат с ИМП, первичная мишень для которого не очевидна, может быть объяснён исходя из схожести его эффекта, заключающегося в знаке последнего, с эффектом КМП, настроенного на частоту иона K^+ [46]. В конечном же итоге изменяется ферментативная активность вышеупомянутых киназ с откликом на конечном звене – НАДФН-оксидазе. В заключение авторы исследования делают акцент на значимости для знака эффекта именно параметров поля. В то время как Ca^{2+} -КМП (74,7 мкТл, 31,0 Гц) даёт эффект снижения концентрации АФК, в работах Roy et al. и Noda et al. КМП с резонансом на ядрах водорода (141 мкТл, 60 Гц) вызывает рост продукции этих метаболитов в РМА-активированных нейтрофилах (на 12,4%) [47, 48]. Эксперименты на планариях, где в качестве маркера выступала их регенеративная способность, также выявили разнонаправленность эффекта для полей с резонансом на кальции и водороде (стимуляция регенерации и её ингибирование соответственно) [49].

Интересной гипотезой, объясняющей влияние ЭМП на НАДФН-оксидазу в активированных нейтрофилах, является предположение, что активность этого фермента может быть скоординирована с работой потенциалзависимых селективных протонных каналов, которые были обнаружены в нейтрофильных гранулоцитах [50]. Активность НАДФН-оксидазы при респираторном взрыве приводит к высвобождению протонов в цитоплазму, что вызывает быструю деполяризацию клеточной мембраны и изменение pH в клетке; оба эти механизма регулируют открытие потенциалзависимых протонных каналов. Так, исследование с применением блокатора протонных каналов VSOP/HV1 – сульфатом цинка (100 мМ) [51] продемонстрировало ослабление респираторного взрыва в нейтрофилах из опытных образцов сильнее, чем в контроле (падение индекса прайминга на 16%), что может говорить о роли этих каналов в поддержании мембранного потенциала и внутриклеточного pH на значениях, благоприятствующих нормальной работе супероксид-продуцирующих ферментативных комплексов, которые вследствие своей электрогенности способны сдвигать эти значения, формируя обратную отрицательную связь.

Увеличение продукции АФК НАДФН-оксидазным комплексом в ответ на ЭМП-стимуляцию может служить прологом к изменению иммунного статуса посредством, например, усиления образования нейтрофильных ловушек, инициированного химическими стимуляторами [52]. Особый интерес представляет роль кальциевого гомеостаза в этих событиях, при этом данная роль, как показали данные эксперименты, оказалась незначительной либо нулевой. Так, исследования с использованием линий промиелоцитов человека, дифференцированных в нейтрофилы, показали, что воздействие *in vitro* синусоидального поля частотой 50 Гц при 5 мкТл (пиковое значение 500 мкТл) не отразилось на передаче сигналов по кальциевым путям [53]. Экспрессия генов, связанных с кальций-зависимыми сигнальными путями, клеточная морфология и наличие внутриклеточных микроворсинок также не изменялись под действием низкочастотных полей ни в клеточных линиях HL-60, ни в PLB-985 [54]. Таким образом, при данных конкретных экспериментальных условиях, характере воздействия полями и типе анализируемых клеточных линий воздействие КНЧ МП, по-видимому, не влияет на гомеостаз кальция в нейтрофилах. В то же время, исследование, проведённое Новиковым и др. [55] продемонстрировало с помощью люминол-зависимого хемилюминесцентного метода блокировку хелатором внутриклеточного кальция ВАРТА АМ (ацетоксиметилловый эфир 1,2-бис(2-аминофенокси)этан- N,N,N',N' -тетрауксусной кислоты) праймирующего воздействия КМП (ПМП 42 мкТл; ПеМП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86

мкТл) на активируемые формилированным пептидом нейтрофилы. Сходный результат с применением хелатирующего агента был достигнут в опытах на цельной крови. В этом же эксперименте с применением перехватчика гидроксильных радикалов (диметилсульфоксид (ДМСО) в концентрациях 0,025–1,0 мМ) была проверена гипотеза о роли пероксидного окисления липидов в клеточной мембране, возможная инициация которого под действием КМП приводила бы к пополнению пула ионов кальция в нейтрофилах из внеклеточной среды. Полученные результаты (отсутствие эффекта ДМСО в указанном диапазоне концентраций) свидетельствовали в пользу процесса рекрутирования кальция из внутриклеточных депо как ключевому условию развития праймирования нейтрофилов под влиянием КМП. Относительно же роли гидроксильного радикала в эффектах КМП можно сказать, что, поскольку применение другого перехватчика этой АФК – этанола [52] в 0,45% концентрации показала значимость этого химического агента в отношении снижения индекса прайминга (на 27%) активированных формилированным пептидом и обработанных КМП нейтрофилов, то в свете полученных ранее в опытах с ДМСО результатов может говорить как о дискуссионности вопроса о роли гидроксильного радикала в эффектах КМП, так и о возможной обусловленности данного результата особыми физико-химическими свойствами этанола.

В дальнейшем отсутствие определяющей роли пероксидного окисления липидов (ПОЛ) относительно праймирующего эффекта КМП были подтверждены в опытах с применением ингибитора перекисного окисления липидов – ионола (10 мкМ) [22]. Выявленное в этих опытах незначительное усиление ПОЛ, регистрируемое по увеличению содержания малонового диальдегида на 10,2% после предобработки КМП (параметры те же, что и в предшествующем исследовании) скорее всего не связано с функциональной преактивацией активированных бактериальным пептидом и обработанных полем нейтрофилов, так как добавка ионола (2,6-Ди-терт-бутил-4-метилфенол) не повлияла существенно на индекс прайминга. Таким образом, в этих экспериментах была подтверждена роль эндогенного кальция в биологическом эффекте КМП, что согласуется с результатами Bertagna et al. [56], полученными на клетках НЕК 293, в отношении которых была дана оценка влиянию переменного радиочастотного и постоянного магнитного полей (индукция 0,4 и 1 мТл соответственно) на уровни внутриклеточного кальция. Эффект заключался в увеличении уровня Ca^{2+} в обоих случаях, но блокировался ингибитором Ca^{2+} -АТФ-азы эндоплазматического ретикулаума тапсигаргином (10 мкМ), что указывает на роль этого органоида в реакции на МП гомеостаза Ca^{2+} . Кроме этого, в недавнем исследовании Ye et al. [57] влияния полей крайне низкой частоты (50 Гц) на пролиферацию клеток амниотического эпителия человека был продемонстрирован эффект индуцированной полем интенсификации деления клеток, каковая полностью блокировалась хелатором внутриклеточного кальция ВАРТА, а также частично ингибитором кальциевых каналов L-типа NIF. Помимо этого, ингибирование активирующейся под действием поля сфингозинкиназы 1 (SK1) её специфическим ингибитором SKI II устраняло индуцированный полем пролиферативный эффект. Дальнейший анализ роли определенных компонентов (киназы ERK, PKC α и Akt) сигнальных путей в данном эффекте показал, что активируется в ответ на воздействие полем только Akt (серин/треонин-специфическая протеинкиназа, именуемая также протеинкиназой B), и что применение ингибитора (2-морфолин-4-ил-8-фенилхромен-4-он, LY294002) этой фосфоинозитид-3-киназы приводило к устранению влияния МП. На основании этих данных можно сделать вывод, что пролиферативный эффект связан с высвобождением внутриклеточного кальция из депо за счет активации сигнального пути Akt-SK1.

Эти и другие работы, подтверждающие изменение кальциевого гомеостаза под действием, как переменных, так и статических магнитных полей [58; 59; 60; 61], а также исследования, в которых эти изменения не были доказаны [62], свидетельствуют о чрезвычайной изменчивости эффектов, вызываемых магнитным полем, которые, как считается, зависят от частоты и амплитуды поля, времени воздействия и изучаемой модели [63].

Помимо НАДФН-оксидазного комплекса еще одним кандидатом на роль фермента, задействованного в эффектах переменных магнитных полей на нейтрофилах, является миелопероксидаза. В пользу этого говорят результаты, полученные с применением азида натрия [22]. Добавка этого ингибитора миелопероксидазы в концентрациях до 1 мМ приводит к снижению сигнала хемилюминесценции активируемых формилированным пептидом нейтрофилов приблизительно в 5 раз, как в контрольных, так и в опытных образцах, а праймирующий эффект КМП (42 мкТл; 1,0, 4,4 и 16,5 Гц; 860 нТл) не развивается (падение индекса с 3,75 до 1). В другом эксперименте с КМП, переменная компонента которого близка к экологически значимым параметрам (промышленные частоты), было продемонстрировано ингибирующее влияние поля на респираторный взрыв в активируемых fMLF нейтрофилах [64]. 40-минутная обработка полем с параметрами ПМП 60 мкТл; ПеМП 49.5 Гц, 80–180 нТл вызвала на всех значениях данного диапазона индукции уменьшение люминол-зависимого хемилюминесцентного сигнала, максимальное в точке 120 нТл (60%). За границами диапазона (вне амплитудного «окна») эффект ингибирования проявляется в существенно меньшей степени, а в точке 480 нТл не проявляется совсем. Частоты, пограничные с исследуемой, обладают меньшим потенциалом ингибирования (по 20% для 46.0 и 48.5 Гц при амплитуде 120 нТл), а 33 Гц не является валидной совсем, что свидетельствует о наличии частотного «окна». Применение поличастотного сигнала (33.0 Гц; 46.0 Гц; 48.5 Гц; 49.5 Гц, суммарная амплитуда 480 нТл) не выявило аддитивного характера в плане биологического эффекта, но напротив, продемонстрировало обратную синергию, заключавшуюся в уменьшении интенсивности респираторного взрыва на 30% (в 2 раза меньший эффект, чем в случае 120 нТл, 49,5 Гц), что можно связать с выходом за границы амплитудного «окна». Поскольку значение в 49,5 Гц соответствует резонансной частоте иона Fe^{3+} , а люминол-зависимый сигнал предполагает наличие в тестируемом объекте гипохлорита, представляется возможным связать биологическую эффективность поля с воздействием на миелопероксидазу, как железосодержащий фермент.

Еще один возможный источник АФК в нейтрофилах связан с ЭТЦ митохондрий, однако этот компартмент, по-видимому, не играет значительной роли в эффектах переменного МП, так как попытка повлиять на развертывание прайминга в нейтрофилах ротеноном (ингибитор первого комплекса ЭТЦ) продемонстрировала его неэффективность, что может косвенно свидетельствовать об отсутствии связи эффекторного потенциала переменных полей (конкретно КМП) с процессами в митохондриальных ЭТЦ [52].

Локализация обсуждаемых АФК, рост концентрации которых в активированных нейтрофилах следует за ЭМП-обработкой, является, по-видимому, внутриклеточной. В работе Roy et al. на перитонеальных нейтрофилах крыс было показано, что при активации нейтрофилов РМА в концентрации 50 нМ влияние переменного магнитного поля 0,1 мТл (60 Гц) заключалось в увеличении на 12,4% сигнала флуоресценции DCFH сравнительно с контролем, при этом флуоресценция буфера непосредственно примыкающего к нейтрофилу (в пределах одного диаметра клетки), была аналогична фоновой флуоресценции до стимуляции РМА, что указывало на внутриклеточное

происхождение АФК [48]. Дополнительный эксперимент с перекисью водорода показал, что реакция последней с РМА не является определяющей для проявления эффекта магнитного поля. Спектр возможных объяснений этого эффекта включает в себя как физические гипотезы (увеличение времени жизни радикалов, продемонстрированное в химических системах, например, в отношении токофероксильного радикала [65]), так и биологические (влияние на активацию респираторного взрыва РМА). Эти результаты согласуются с оценкой внутриклеточной продукции АФК при помощи дихлорфлуоресцеина диацетата и дигидрородамина 123 в работе Новикова и др., где были продемонстрированы эффекты КМП (переменная компонента 0,86 мкТл), заключающиеся в росте продукции АФК и значительном потенцировании этого роста при активации нейтрофилов химическими стимуляторами [34]. При этом праймирование в случае использования форболового эфира было более выраженным и регистрировалось на обоих зондах, в то время как результат действия формилированного пептида проявлял себя при использовании дихлорфлуоресцеинового метода.

Полученные совокупные данные свидетельствуют в основном о стимулирующем влиянии переменных магнитных полей нано- и микротеслового диапазона на нейтрофильные гранулоциты, которое в подавляющем большинстве случаев проявляется в виде изменения интенсивности продукции внутриклеточных АФК, при этом, как правило, модулируется активность НАДФН-оксидазного комплекса, а также миелопероксидазы. Митохондриальный аппарат не принимает значимого участия в этих эффектах ПемП и КМП. Ассортимент данных АФК включает супероксид, перекись водорода и гипохлорит, роли синглетного кислорода и гидроксил-радикала дискуссионны. Переменные поля обладают праймирующей способностью, в основе которой лежат механизмы, не связанные с задействованием рецепторов или развитием в мембранах ПОЛ. Зависимость биоэффекта от амплитуды поля может быть линейной или с экстремумами на определенных значениях индукции, наличие «окон» эффективности наблюдается также и в частотном диапазоне. Роль ионов кальция как вторичных мессенджеров в развитии эффекта неоднозначна, наличие изменений в кальциевом гомеостазе зависит от параметров поля.

В заключение следует отметить, что спектр актуальной информации по биологическому действию слабых ПемП и КМП свидетельствует о том, что разнородные эффекты этого физического фактора демонстрируют зависимость от типа биосистемы (в частности, клеток), их функционального статуса, окружающей их среды и параметров самих полей. Выявленные экспериментальные зависимости эффектов ПемП от частоты не исключают возможность реализации эффектов резонансной природы, теоретические подходы к которым разрабатываются уже в течение длительного времени [66], и, несмотря на явный прогресс [67, 68, 69, 70] все еще далеки от полного понимания. До сих пор не ясно, в какой степени к анализу этих эффектов может быть применим широко обсуждаемый механизм радикальных пар [71, 72], а также другие общефизические механизмы [73].

В таблицах 2 и 3 суммированы биологические эффекты слабых переменных и комбинированных магнитных полей и влияние на эти эффекты различных химических ингибиторов.

Таблица 2. Biological effects of weak variable and combined magnetic fields

Параметры ПМП	Тип и объект эксперимента	Маркер	Биологический эффект
5 мкТл, 320, 730,	In vivo	Дегрануляция	Активация

880, и 2600 Гц, ГМП 47 мкТл (коллинеарно), 30 мин [14]	Периферическая кровь людей		
5 мкТл и 1,5 мТл, 250–5000 Гц, 30 мин [16]	In vitro Фагоциты почек обыкновенного карпа	Рост спектрофотометрического сигнала продуктов окисления нитросинего тетразолия	Активация
От 0,15 до 50 мкТл, 250–5000 Гц, 30 мин [16]	In vivo Золотые рыбки; цыплята-бройлеры	Уменьшение смертности; уменьшение поражения кишечника, вызванного кокцидиозом	Оптимизация иммунного ответа
1 Гц, 600 нТл; 4,4 Гц, 100 нТл; 16,5 Гц, 160 нТл; ГМП 42 мкТл [18, 19]	In vitro Кровь человека	рост сигнала люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции	Активация НАДФН-оксидазы, генерация АФК
0,86 мкТл, 1; 4,4 и 16,5 Гц, ГМП 42 мкТл (коллинеарно), 60 мин [22]	In vitro Активированные формилированным пептидом или форболовым эфиром нейтрофилы мышей и человека	Усиление хемилюминесценции	Рост активации
10, 40 и 60 мкТл, 180 – 195 Гц, ГМП 50 мТл [27]	In vitro Активированные РМА нейтрофилы	Усиление флуоресцентного сигнала	Генерация АФК
74,7 мкТл, 31,0 Гц, ГМП коллинеарно 40,6 мкТл (параметрический резонанс для Ca^{2+}), 0 – 60 мин [43]	In vitro Активированные РМА и FMLP нейтрофилы мышей	Снижение или повышение сигнала люминолзависимой хемилюминесценции в зависимости от типа активатора	Генерация АФК НАДФН-оксидазой, активируемой через разные сигнальные пути

Таблица 3. Influence of various chemical inhibitors on the biological effects of weak variable and combined magnetic fields

Объект эксперимента, характеристики поля	Эффект поля	Ингибитор и его функция	Эффект ингибитора
Венозная кровь человека, ПМП 42 мкТл; ПемП	Возрастание люминол- и люцигенинзависимой	Апоцинин; ингибирование НАДФН-оксидазы	Отмена эффекта поля

1 Гц, 600 нТл; 4,4 Гц, 100 нТл; 16,5 Гц, 160 нТл [18, 19]	хемилюминесценции		
Нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПеМП 1 Гц, 600 нТл; 4,4 Гц, 100 нТл; 16,5 Гц, 160 нТл [21]	Прайминг	Гистидин; перехват синглетного кислорода	Незначительное влияние на праймирующий эффект КМП
Нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПеМП 1 Гц, 600 нТл; 4,4 Гц, 100 нТл; 16,5 Гц, 160 нТл [51]	Прайминг	Сульфат цинка; блокирование протонных каналов VSOP/HV1	Ослабление респираторного взрыва
Активированные fMLP нейтрофилы, цельная кровь, ПМП 42 мкТл; ПеМП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86 мкТл [55]	Прайминг, усиление люминол-зависимой хемилюминесценции	ВАРТА АМ; хелатирование внутриклеточного кальция	Отмена эффекта поля
- // -	- // -	Диметилсульфоксид; перехват гидроксильного радикала	Отсутствие эффекта ДМСО
Активированные fMLP нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПеМП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86 мкТл [52]	Прайминг	Этанол; перехват гидроксильного радикала	Снижение индекса прайминга
Активированные fMLP нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПеМП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86 мкТл [22]	Прайминг	Ионол; ингибирование ПОЛ	Отсутствие существенного влияния
Клетки НЕК 293, РЧ и ПМП, 0,4 и 1 мТл соответственно [56]	увеличение уровня Ca ²⁺	Тапсигаргин; ингибирование Ca ²⁺ -АТФ-азы эндоплазматического ретикулума	Отмена эффекта поля
Клетки амниотического	Усиление пролиферативной	ВАРТА; хелатирование	Полная отмена эффекта поля в

эпителия человека, МП 50 Гц [57]	активности	внутриклеточного кальция. NIF; ингибирование кальциевых каналов L-типа. SKI II; ингибирование сфингозинкиназы 1. LY294002; ингибирование протеинкиназы B	случае ВАРТА, SKI II и LY294002; частичная в случае NIF
Активированные fMLP нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПемП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86 мкТл [22]	Прайминг	Азид натрия; ингибирование миелопероксидазы	Отмена эффекта поля
Активированные fMLP нейтрофилы, ПМП 42 мкТл; ПемП 1,0; 4,4 и 16,5 Гц; 0,86 мкТл [52]	Прайминг	Ротенон; блокирование комплекса I митохондриальной ЭТЦ	Отсутствие влияния

Библиография

1. Winterbourn C., Kettle A., Hampton M. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem.* 2016 Jun 2; 85:765–92.
2. Imlay J. (2003). Pathways of oxidative damage. *Annu. Rev. Microbiol.* 57:395–418.
3. Ang F. (2004). Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2:820–32.
4. Unes P, Demareux N, Dinauer M. (2013). Regulation of the NADPH oxidase and associated ion fluxes during phagocytosis. *Traffic* 14: 1118–31.
5. Winterbourn C, Hampton M, Livesey J, Kettle A. (2006). Modeling the reactions of superoxide and myeloperoxidase in the neutrophil phagosome: implications for microbial killing. *J. Biol. Chem.* 281:39860–69.
6. Winterbourn C, Kettle A. (2013). Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxid. Redox Signal.* 18:642–60.
7. Lebanoff S, Kettle A, Rosen H, Winterbourn C, Nauseef W. (2013). Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J. Leukoc. Biol.* 93:185–98.
8. Schultz J, Kaminker K. Myeloperoxidase of the leucocyte of normal human blood. *Arch Biochem Biophys.* 1962;96:465–467.
9. Aiken M, Painter R, Zhou Y, Wang G. Chloride transport in functionally active phagosomes isolated from Human neutrophils. *Free Radic Biol Med.* 2012;53:2308–2317.

10. Zhou Y, Song K, Painter R, Aiken M, Reiser J, Stanton B, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator recruitment to phagosomes in neutrophils. *J Innate Immun.* 2013;5:219–230.
11. Hawkins C, Pattison D, Davies M. Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides, and proteins. *Amino Acids.* 2003;25:259–274.
12. Zgliczynski J, Stelmazynska T, Domanski J, Ostrowski W. Chloramines as intermediates of oxidative reaction of amino acids by myeloperoxidase. *Biochem Biophys Acta.* 1971;235:419–424.
13. Vissers M, Winterbourn C. Oxidative damage to fibronectin. I The effects of the neutrophil myeloperoxidase system and HOCl. *Arch Biochem Biophys.* 1991;285:53–59.
14. Cuppen J, Gradinaru C, Raap-van Sleuwen B, de Wit A, van der Vegt T, Savelkoul H. LF-EMF Compound Block Type Signal Activates Human Neutrophilic Granulocytes In Vivo. *Bioelectromagnetics.* 2022 Jul;43(5):309–316.
15. Bekkering S, Torensma R. 2013. Another look at the life of a neutrophil. *World J Hematol* 2(2):44–58.
16. Cuppen J, Wiegertjes G, Lobee H, Savelkoul H, Elmusharaf M, Beynen A, Grooten H, Smink W. 2007. Immune stimulation in fish and chicken through weak low frequency electromagnetic fields. *Environmentalist* 27:577–583.
17. Németh T, Mócsai A. 2016. Feedback amplification of neutrophil function. *Trends Immunol* 37(6):412–424.
18. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Действие комбинированных магнитных полей с очень слабой переменной низкочастотной компонентой на люминолзависимую хемилюминесценцию крови млекопитающих. *Биофизика*, 2015, том 60, вып. 3, с. 530–533.
19. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Действие слабых магнитных полей на хемилюминесценцию крови человека. *Биофизика*. 2016, том 61, вып. 1, с. 126–130.
20. Пономарев В. О. и Новиков В. В. *Биофизика* 54, 235 (2009).
21. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Новиков Г. В., Фесенко Е. Е. Роль липидной пероксидации и миелопероксидазы в праймировании респираторного взрыва в нейтрофилах при действии комбинированных постоянного и переменного магнитных полей. *Биофизика*. 2017. Том 62. Вып. 5. С. 926–931.
22. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Праймирование респираторного взрыва у нейтрофилов *in vitro* при действии слабых комбинированных постоянного и низкочастотного переменного магнитных полей. *Биофизика*. 2016. Том 61. Вып. 3. С. 510–515.
23. Владимиров Ю. А. и Проскурина Е. В. *Успехи биол. наук* 49, 341 (2009).
24. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Роль кислорода в прайминге нейтрофилов при действии слабого магнитного поля. *Биофизика*. 2018, том 63, вып. 2, с. 277–281.
25. Mahaki H, Jabarivasal N, Sardarian K, Zamani A. 2019. Effects of various densities of 50 Hz electromagnetic field on serum IL19, IL10, and TNF1a levels. *Int J Occup Environ Med* 11:24–32.
26. KapriPardes E, Hanoch T, MaikRachline G, Murbach M, Bounds PL, Kuster N, Seger R. 2017. Activation of signaling cascades by weak extremely lowfrequency electromagnetic fields. *Cell Physiol Biochem* 43:1533–1546.
27. Poniedzialek B, Rzymiski P, Nawrocka-Bogusz H, Jaroszyk F, Wiktorowicz K. The effect of electromagnetic field on reactive oxygen species production in human neutrophils in

- vitro. *Electromagn Biol Med*. 2013 Sep;32(3):333–41.
28. Bilski P, Belanger A, Chignell C. Photosensitized oxidation of 2',7'-dichlorofluorescein: singlet oxygen does not contribute to the formation of fluorescent oxidation product 2',7'-dichlorofluorescein. *Free Radic Biol Med*. 2002 Oct 1;33(7):938–46.
 29. Wrona M, Patel K, Wardman P. Reactivity of 2',7'-dichlorodihydrofluorescein and dihydrorhodamine 123 and their oxidized forms toward carbonate, nitrogen dioxide, and hydroxyl radicals. *Free Radic Biol Med*. 2005 Jan 15;38(2):262–70.
 30. Portaccio M, De Luca P, Durante D, Grano V, Rossi S, Bencivenga U, Lepore M, Mita D (2005). Modulation of the catalytic activity of free and immobilized peroxidase by extremely low frequency electromagnetic fields: dependence on frequency. *Bioelectromagnetics* 26:145–152.
 31. Hashish A, El-Missiry M, Abdelkader H, Abou-Saleh R (2008). Assessment of biological changes of continuous whole body exposure to static magnetic field and extremely low frequency electromagnetic fields in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 71:895–902.
 32. Reale M, De Lutiis M, Patruno A, Speranza L, Felaco M, Grilli A, Macri M, et al. (2006). Modulation of MCP-1 and iNOS by 50-Hz sinusoidal electromagnetic field. *Nitric Oxide Biol Chem* 15:50–57.
 33. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Влияние слабых магнитных полей на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами. *Биофизика*. 2016, том 61, вып. 6, с. 1159–1163.
 34. Nawrocka-Bogusz H, Jaroszyk F (2001). May the variable magnetic field and pulse red light induce synergy effects in respiratory burst of neutrophils in vitro? *J Phys Conf Ser* 329:1–9.
 35. Gamaley I, Augusten K, Berg H (1995). Electrostimulation of macrophage NADPH oxidase by modulated high-frequency electromagnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 38:415–418.
 36. Noda Y, Mori A, Liburdy R, Packer L (2000a). Pulsed magnetic fields enhance nitric oxide synthase activity in rat cerebellum. *Pathophysiology* 7:127–130.
 37. Yokoi I, Kabuto H, Nanba Y, Yamamoto N, Ogawa N, Mori A (2000). Alternate magnetic field potentiate monoamine oxidase activity in the brain. *Pathophysiology* 7:121–125.
 38. Comisso N, Del Giudice E, De Ninno A, Fleischmann M, Giuliani L, Mengoli G, Merlo F, Talpo G (2006). Dynamics of the ion cyclotron resonance effect on amino acids adsorbed at the interfaces. *Bioelectromagnetics* 27:16–25.
 39. Lisi A, Ledda M, de Carlo F, Pozzi D, Messina E, Gaetani R, Chimenti I, et al. (2008). Ion cyclotron resonance as a tool in regenerative medicine. *Electromagn Biol Med* 27:127–133.
 40. Liboff, A.R. The charge-to-mass icr signature in weak elf bioelectromagnetic effects. In *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*; Springer: Boston, MA, USA, 2005; Volume 4, pp. 189–218.
 41. Liboff, A. R. (2010). A role for the geomagnetic field in cell regulation. *Electromagn Biol Med*. 29:105–112.
 42. Zhadin M, Novikov V, Barnes F, Pergola N. 1998. Combined action of static and alternating magnetic fields on ionic current in aqueous glutamic acid solution. *Bioelectromagnetics* 19:41–45.
 43. Belova N, Potselueva M, Skrebnitskaia L, Znobishcheva A, Lednev V. Effects of weak magnetic fields on the production of reactive oxygen species in peritoneal neutrophils in mice. *Biofizika*. 2010 Jul-Aug;55(4):657–63.

44. Smith C, Uhing R, and Snyderman R. J. Biol. Chem. 262 (13), 6121 (1987).
45. Palicz A, Foubert T, Jesaitis A, et al., J. Biol. Chem. 276 (5), 3090 (2001).
46. Rogdestvenskaya Z, Tiras Kh, Srebnitskaya L, and Lednev V, Belg. J. Zool. 131 (1), 149 (2001).
47. Roy S, Noda Y, Eckert V. et al. (1995). The phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced oxidative burst in rat peritoneal neutrophils is increased by a 0.1 mT (60 Hz) magnetic field. FEBS Lett. 376:164–66.
48. Noda Y, Mori A, Liburdy R. and Packer L, Pathophysiology 7 (2), 137 (2000).
49. Belova N. A., Ermakova O. N., Ermakov A. M. et al., Environmentalist 27, 411 (2007).
50. Musset B, Cherny V, Morgan D, DeCoursey T. (2009). The intimate and mysterious relationship between proton channels and NADPH oxidase. FEBS Lett 583:7–12.
51. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Новикова Н. И., Фесенко Е. Е. Влияние различных химических агентов на прайминг нейтрофилов в слабых комбинированных магнитных полях. Биофизика. 2019, том 64, вып. 2, с. 290–295.
52. Golbach L, Scheer M, Cuppen J, Savelkoul H, Verburg-van Kemenade B. Low-Frequency electromagnetic field exposure enhances extracellular trap formation by human neutrophils through the NADPH pathway. J Innate Immun (2015). 7(5):459–65.
53. Bouwens M, de Kleijn S, Ferwerda G, Cuppen J, Savelkoul H, Kemenade B. Low-frequency electromagnetic fields do not alter responses of inflammatory genes and proteins in human monocytes and immune cell lines. Bioelectromagnetics (2012) 33(3):226–37.
54. Golbach L, Philippi J, Cuppen J, Savelkoul H, Verburg-van Kemenade B. Calcium signalling in human neutrophil cell lines is not affected by low-frequency electromagnetic fields. Bioelectromagnetics (2015) 36(6):430–43.
55. Новиков В. В., Яблокова Е. В., Фесенко Е. Е. Роль гидроксильных радикалов и ионов кальция в праймировании респираторного взрыва в нейтрофилах и усилении люминол-зависимой хемилюминесценции крови при действии комбинированных магнитных полей с очень слабой переменной низкочастотной компонентой. Биофизика. 2017, том 62, вып. 3, с. 547–551.
56. Bertagna F, Lewis R, Silva S, McFadden J, Jeevaratnam K. Thapsigargin blocks electromagnetic field-elicited intracellular Ca²⁺ increase in HEK 293 cells. Physiol Rep. 2022 May;10(9):e15189.
57. Ye A, Liu X, Chen L, Xia Y, Yang X, Sun W. Endogenous Ca²⁺ release was involved in 50-Hz MF-induced proliferation via Akt-SK1 signal cascade in human amniotic epithelial cells. Electromagn Biol Med. 2022 Apr 3;41(2):142–151.
58. Duan Y., Wang, Z., Zhang, H., He, Y.; Fan, R.; Cheng, Y., Sun, G., Sun, X. (2014). Extremely low frequency electromagnetic field exposure causes cognitive impairment associated with alteration of the glutamate level, MAPK pathway activation and decreased CREB phosphorylation in mice hippocampus: Reversal by procyanidins extracted from the lotus seedpod. Food & Function, 5, 2289–2297, 2014.
59. Luo F, Yang N, He C, Li H, Li C, Chen F, Xiong J, Hu Z, & Zhang J (2014). Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields alters the calcium dynamics of cultured entorhinal cortex neurons. Environmental Research, 135, 236–246.
60. Morabito C, Guarnieri S, Fanò G, & Mariggiò M. (2010). Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation. Cellular Physiology and Biochemistry, 26, 947–958.
61. Prina-Mello A, Farrell E, Prendergast P, Campbell V, Coey J (2006). Influence of strong

- static magnetic fields on primary cortical neurons. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society. The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, the European Bioelectromagnetics Association, 27, 35–42.
62. O'Connor R, Madison S, Leveque P, Roderick H, Bootman M (2010). Exposure to GSM RF fields does not affect calcium homeostasis in human endothelial cells, rat pheocromocytoma cells or rat hippocampal neurons. PLoS One, 5, e11828.
63. Bertagna F, Lewis R, Silva S, McFadden J, & Jeevaratnam K (2021). Effects of electromagnetic fields on neuronal ion channels: A systematic review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1499(1), 82–103
64. Новиков В. В., Яблокова Е. В, Фесенко Е. Е. Снижение интенсивности респираторного взрыва в нейтрофилах после воздействия определённых режимов слабых комбинированных магнитных полей. Биофизика. 2020, том 65, № 1. С. 97–103.
65. Evans C, Ingold K and Scaiano J (1988) J. Phys. Chem. 92, 1257–1262.
66. Бинги В. Н. Принципы электромагнитной биофизики // Москва. Изд-во Физматлит, 2011, 592 с.
67. Бинги В. Н. (2016) Первичный физический механизм биологических эффектов слабых магнитных полей. Биофизика, 61(1):201–208.
68. Binhi V, Prato F. (2017) A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis. Bioelectromagnetics, 38(1):41–52.
69. Бреус Т. К., Бинги В. Н., Петрукович А. А. (2016) Магнитный фактор солнечно-земных связей и его влияние на человека: физические проблемы и перспективы. УФН, 186(5):568–576.
70. Binhi V, Prato F. Rotations of macromolecules affect nonspecific biological responses to magnetic fields. Sci Rep. 2018 Sep 10; 8(1):13495.
71. Barnes F, Greenebaum B. 2015. The effects of weak magnetic fields on radical pairs. Bioelectromagnetics 36:45–54.
72. Barnes F, Freeman J. Some thoughts on the possible health effects of electric and magnetic fields and exposure guidelines. Front Public Health. 2022 Sep 15; 10:994758.
73. Binhi V, Rubin A. Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. Cells. 2022 Jan 14; 11(2):274.

Результаты процедуры рецензирования статьи

Рецензия скрыта по просьбе автора