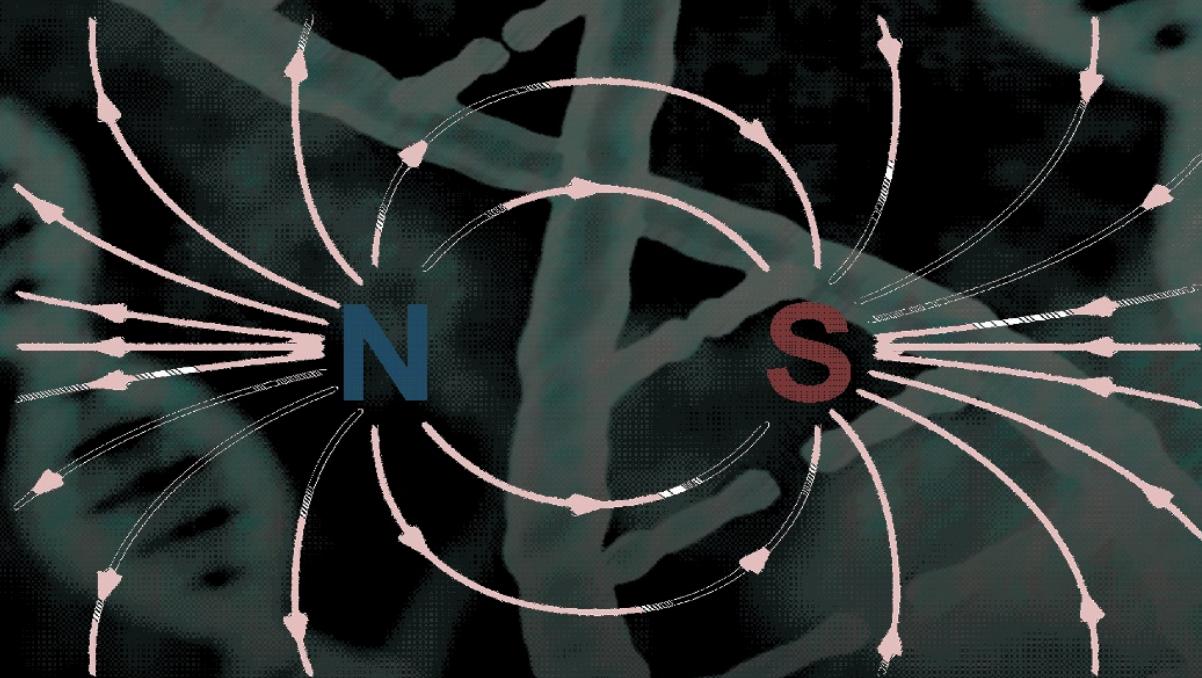


# ФИЗИКА БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ



◀ Nota Bene ▶

## Выходные данные

Номер подписан в печать: 30-08-2024

Учредитель: Даниленко Василий Иванович, w.danilenko@nbpublish.com

Издатель: ООО <НБ-Медиа>

Главный редактор: Бинги Владимир Николаевич, доктор физико-математических наук,  
vnbm@mail.ru

ISSN: 2730-0560

Контактная информация:

Выпускающий редактор - Зубкова Светлана Вадимовна

E-mail: info@nbpublish.com

тел.+7 (966) 020-34-36

Почтовый адрес редакции: 115114, г. Москва, Павелецкая набережная, дом 6А, офис 211.

Библиотека журнала по адресу: [http://www.nbpublish.com/library\\_tariffs.php](http://www.nbpublish.com/library_tariffs.php)

## Publisher's imprint

Number of signed prints: 30-08-2024

Founder: Danilenko Vasiliy Ivanovich, w.danilenko@nbpublish.com

Publisher: NB-Media ltd

Main editor: Bingi Vladimir Nikolaevich, doktor fiziko-matematicheskikh nauk, vnbm@mail.ru

ISSN: 2730-0560

Contact:

Managing Editor - Zubkova Svetlana Vadimovna

E-mail: info@nbpublish.com

тел.+7 (966) 020-34-36

Address of the editorial board : 115114, Moscow, Paveletskaya nab., 6A, office 211 .

Library Journal at : [http://en.nbpublish.com/library\\_tariffs.php](http://en.nbpublish.com/library_tariffs.php)

## Редакционный совет

### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

**Атьков Олег Юрьевич** — академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, [3020905@gmail.com](mailto:3020905@gmail.com)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

**Акопян Валентин Бабкенович** - доктор биологических наук, Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» (ФГБНУ ВНИИСБ)., старший научный сотрудник, 107113, Россия, г. Москва, улица Русаковская, 25, офис 147, [akoryan1941@mail.ru](mailto:akoryan1941@mail.ru)

**Барышев Михаил Геннадьевич** - доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный технологический университет», Исполняющий обязанности ректора, 350072, Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Московская, 2, каб. 245, [baryshev\\_mg@mail.ru](mailto:baryshev_mg@mail.ru)

**Бинги Владимир Николаевич** - доктор физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский Центр «Институт общей физики имени А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), ведущий научный сотрудник, главный редактор сетевого издания "Физика биологии и медицины". 119602, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 38, офис 441, [vnbm@mail.ru](mailto:vnbm@mail.ru)

**Бреус Тамара Константиновна** - доктор физико-математических наук, Институт космических исследований Российской академии наук, главный научный сотрудник, 125319, Россия, г. Москва, ул. Планетная, 43, [breus36@mail.ru](mailto:breus36@mail.ru)

**Джимак Степан Сергеевич** - доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН). 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41. Лаборатория газообмена, биомеханики и барофизиологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», профессор. 123007, Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А, корпус 9, офис 522, [jimack@mail.ru](mailto:jimack@mail.ru)

**Дьяченко Александр Иванович** - доктор технических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией, Хорошевское шоссе 76А, Москва, 123007, Россия, [alexander-dyachenko@yandex.ru](mailto:alexander-dyachenko@yandex.ru)

**Евстигнеев Максим Павлович** - доктор физико-математических наук, ФГАОУ ВО Севастопольский государственный университет, Директор института перспективных исследований, 299053, Россия, г. Севастополь, ул. Университетская, 33, [max\\_evstigneev@mail.ru](mailto:max_evstigneev@mail.ru)

**Зенченко Татьяна Александровна** - доктор биологических наук, Федеральное

государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, старший научный сотрудник. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт космических исследований Российской академии наук, старший научный сотрудник, 142290, Россия, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3, аудитория 323, [zench@mail.ru](mailto:zench@mail.ru)

**Латанов Александр Васильевич** - доктор биологических наук, Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой, 119234, Россия, г. Москва, улица Ленинские Горы, 1, строение 12, кабинет 427, [latanov@neurobiology.ru](mailto:latanov@neurobiology.ru)

**Лобышев Валентин Иванович** - доктор физико-математических наук, профессор, Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 127015, Россия, г. Москва, ул. Бутырская, 53, корпус 3, [lobyshev@yandex.ru](mailto:lobyshev@yandex.ru)

**Новиков Вадим Викторович** - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Институт биофизики клетки Российской академии наук - Обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», лаборатория механизмов рецепции. 142290, Россия, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3, [docmag@mail.ru](mailto:docmag@mail.ru)

**Паршина Светлана Сергеевна** - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, 410010, Россия, Саратовская область, г. Саратов, ул. Танкистов, 72, кв. 31, [1parshinasvetlana@mail.ru](mailto:1parshinasvetlana@mail.ru)

**Пашовкин Тимофей Николаевич** - доктор биологических наук, Институт биофизики клетки Российской академии наук – Обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований», ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией биологических эффектов неионизирующих излучений Института биофизики клетки Российской академии наук, 142290, Россия, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3, [pashovkin@mail.ru](mailto:pashovkin@mail.ru)

**Савин Александр Васильевич** - доктор физико-математических наук, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, вns, 109444, Россия, г. Москва, ул. Ташкентский переулок, 5 корп 3, кв. 81, [asavin00@gmail.com](mailto:asavin00@gmail.com)

**Степанов Евгений Валерьевич** - доктор физико-математических наук, Институт общей физики имени А.М. Прохорова Российской академии наук, заведующий отделом, 119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 38, кабинет 441, [eugenestepanov@yandex.ru](mailto:eugenestepanov@yandex.ru)

**Утамышев Ильдар Рустамович** - доктор технических наук, Российской академия естественных наук, Вице-президент, Татарский центр содействия развитию академической науки, Председатель, 129164, Россия, г. Москва, ул. проспект Мира, 118, оф. 222, [ildar\\_u@yandex.ru](mailto:ildar_u@yandex.ru)

**Чуюн Елена Николаевна** - доктор биологических наук, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики, 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Павленко, 44, [elena-chuyan@rambler.ru](mailto:elena-chuyan@rambler.ru)

## Council of editors

### CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

**Atkov Oleg Yuryevich** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Barricadnaya str., 2/1, [3020905@gmail.com](mailto:3020905@gmail.com)

### MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

**Akopyan Valentin Babkenovich** - Doctor of Biological Sciences, Bauman Moscow State Technical University, Professor, Federal State Budgetary Scientific Institution "All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology" (FGBNU VNIISB)., Senior Researcher, office 147, Rusakovskaya Street, Moscow, 107113, Russia, [akopyan1941@mail.ru](mailto:akopyan1941@mail.ru)

**Baryshev Mikhail Gennadievich** - Doctor of Biological Sciences, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Technological University", Acting Rector, 350072, Russia, Krasnodar Territory, Krasnodar, Moskovskaya str., 2, office 245, [baryshev\\_mg@mail.ru](mailto:baryshev_mg@mail.ru)

**Bingi Vladimir Nikolaevich** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center "A.M. Prokhorov Institute of General Physics of the Russian Academy of Sciences" (IOF RAS), leading researcher, editor-in-chief of the online publication "Physics of Biology and Medicine". 38 Vavilova str., office 441, Moscow, 119602, Russia, [vnbin@mail.ru](mailto:vnbin@mail.ru)

**Tamara Konstantinovna Breus** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Institute of Space Research of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, 43 Planetnaya str., Moscow, 125319, Russia, [breus36@mail.ru](mailto:breus36@mail.ru)

**Jimak Stepan S.** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, leading researcher, head of the laboratory. Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences" (UNC RAS). 41 Chekhov Ave., Rostov-on-Don, 344006. Laboratory of Gas Exchange, Biomechanics and Barophysiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University)", Professor. 123007, Russia, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76A, building 9, office 522, [jimack@mail.ru](mailto:jimack@mail.ru)

**Dyachenko Alexander Ivanovich** - Doctor of Technical Sciences, Federal State Budgetary Institution of Science, State Scientific Center of the Russian Federation Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, leading Researcher, Head of the Laboratory, [alexander-dyachenko@yandex.ru](mailto:alexander-dyachenko@yandex.ru)

**Evstigneев Maxim Pavlovich** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Sevastopol State University, Director of the Institute for Advanced Studies, 33 Universitetskaya Str., Sevastopol, 299053, Russia, [max\\_evstigneev@mail.ru](mailto:max_evstigneev@mail.ru)

**Zenchenko Tatiana Aleksandrovna** - Doctor of Biological Sciences, Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher. Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Space Research of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher, 142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya str., 3, auditorium 323, [zench@mail.ru](mailto:zench@mail.ru)

**Latanov Alexander Vasilyevich** - Doctor of Biological Sciences, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Head of the Department, 119234, Russia, Moscow, Leninskie Gory Street, 1, building 12, office 427, [latanov@neurobiology.ru](mailto:latanov@neurobiology.ru)

**Lobyshev Valentin Ivanovich** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. 53 Butyrskaya str., building 3, Moscow, 127015, Russia, [lobyshev@yandex.ru](mailto:lobyshev@yandex.ru)

**Novikov Vadim Viktorovich** - Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences - A separate division of the Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Research Center "Pushchinsky Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", laboratory of reception mechanisms. 3 Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia, [docmag@mail.ru](mailto:docmag@mail.ru)

**Svetlana Serafimovna Parshina** - Doctor of Medical Sciences, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, 410010, Russia, Saratov region, Saratov, 72 Tankistov str., sq. 31, [1parshinasvetlana@mail.ru](mailto:1parshinasvetlana@mail.ru)

**Pashovkin Timofey Nikolaevich** - Doctor of Biological Sciences, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences – A separate subdivision of the Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Research Center "Pushchinsky Scientific Center for Biological Research", Leading Researcher, Head of the Laboratory of Biological Effects of Non-Ionizing Radiation of the Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, 142290, Russia, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya str., 3, [pashovkin@mail.ru](mailto:pashovkin@mail.ru)

**Savin Alexander Vasilyevich** - Doctor of Physico-Mathematical Sciences, N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, vns, 109444, Russia, Moscow, Tashkent Lane, 5 building 3, sq. 81, [asavin00@gmail.com](mailto:asavin00@gmail.com)

**Evgeny V. Stepanov** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, A.M. Prokhorov Institute of General Physics of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department, 38 Vavilova str., Office 441, Moscow, 119991, Russia, [eugenestepanov@yandex.ru](mailto:eugenestepanov@yandex.ru)

**Utyamyshev Ildar Rustamovich** - Doctor of Technical Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, Vice-President, Tatar Center for the Promotion of Academic Science, Chairman, 118 Prospekt Mira str., office 222, Moscow, 129164, Russia, [ildar-u@yandex.ru](mailto:ildar-u@yandex.ru)

**Chuyan Elena Nikolaevna** - Doctor of Biological Sciences, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, 44 Pavlenko Str., Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia, [elena-chuyan@rambler.ru](mailto:elena-chuyan@rambler.ru)

## Требования к статьям

Журнал является научным. Направляемые в издательство статьи должны соответствовать тематике журнала (с его рубрикатором можно ознакомиться на сайте издательства), а также требованиям, предъявляемым к научным публикациям.

Рекомендуемый объем от 12000 знаков.

Структура статьи должна соответствовать жанру научно-исследовательской работы. В ее содержании должны обязательно присутствовать и иметь четкие смысловые разграничения такие разделы, как: предмет исследования, методы исследования, апелляция к оппонентам, выводы и научная новизна.

Не приветствуется, когда исследователь, трактуя в статье те или иные научные термины, вступает в заочную дискуссию с авторами учебников, учебных пособий или словарей, которые в узких рамках подобных изданий не могут широко излагать свое научное воззрение и заранее оказываются в проигрышном положении. Будет лучше, если для научной полемики Вы обратитесь к текстам монографий или докторских диссертаций работ оппонентов.

Не превращайте научную статью в публицистическую: не наполняйте ее цитатами из газет и популярных журналов, ссылками на высказывания по телевидению.

Ссылки на научные источники из Интернета допустимы и должны быть соответствующим образом оформлены.

Редакция отвергает материалы, напоминающие реферат. Автору нужно не только продемонстрировать хорошее знание обсуждаемого вопроса, работ ученых, исследовавших его прежде, но и привнести своей публикацией определенную научную новизну.

Не принимаются к публикации избранные части из докторских диссертаций, книг, монографий, поскольку стиль изложения подобных материалов не соответствует журнальному жанру, а также не принимаются материалы, публиковавшиеся ранее в других изданиях.

В случае отправки статьи одновременно в разные издания автор обязан известить об этом редакцию. Если он не сделал этого заблаговременно, рискует репутацией: в дальнейшем его материалы не будут приниматься к рассмотрению.

Уличенные в плагиате попадают в «черный список» издательства и не могут рассчитывать на публикацию. Информация о подобных фактах передается в другие издательства, в ВАК и по месту работы, учебы автора.

Статьи представляются в электронном виде только через сайт издательства <http://www.enotabene.ru> кнопка "Авторская зона".

Статьи без полной информации об авторе (соавторах) не принимаются к рассмотрению, поэтому автор при регистрации в авторской зоне должен ввести полную и корректную информацию о себе, а при добавлении статьи - о всех своих соавторах.

Не набирайте название статьи прописными (заглавными) буквами, например: «ИСТОРИЯ КУЛЬТУРЫ...» — неправильно, «История культуры...» — правильно.

При добавлении статьи необходимо прикрепить библиографию (минимум 10–15 источников, чем больше, тем лучше).

При добавлении списка использованной литературы, пожалуйста, придерживайтесь следующих стандартов:

- [ГОСТ 7.1-2003 Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.](#)
- [ГОСТ 7.0.5-2008 Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления](#)

В каждой ссылке должен быть указан только один диапазон страниц. В теле статьи ссылка на источник из списка литературы должна быть указана в квадратных скобках, например, [1]. Может быть указана ссылка на источник со страницей, например, [1, с. 57], на группу источников, например, [1, 3], [5-7]. Если идет ссылка на один и тот же источник, то в теле статьи нумерация ссылок должна выглядеть так: [1, с. 35]; [2]; [3]; [1, с. 75-78]; [4]....

А в библиографии они должны отображаться так:

[1]  
[2]  
[3]  
[4]....

Постраничные ссылки и сноски запрещены. Если вы используете сноски, не содержащую ссылку на источник, например, разъяснение термина, включите сноски в текст статьи.

После процедуры регистрации необходимо прикрепить аннотацию на русском языке, которая должна состоять из трех разделов: Предмет исследования; Метод, методология исследования; Новизна исследования, выводы.

Прикрепить 10 ключевых слов.

Прикрепить саму статью.

Требования к оформлению текста:

- Кавычки даются углками (« ») и только кавычки в кавычках — лапками (“ ”).
- Тире между датамидается короткое (Ctrl и минус) и без отбивок.
- Тире во всех остальных случаяхдается длинное (Ctrl, Alt и минус).
- Даты в скобках даются без г.: (1932–1933).
- Даты в тексте даются так: 1920 г., 1920-е гг., 1540–1550-е гг.
- Недопустимо: 60-е гг., двадцатые годы двадцатого столетия, двадцатые годы XX столетия, 20-е годы ХХ столетия.
- Века, король такой-то и т.п. даются римскими цифрами: XIX в., Генрих IV.
- Инициалы и сокращения даются с пробелом: т. е., т. д., М. Н. Иванов. Неправильно: М.Н. Иванов, М.Н. Иванов.

## **ВСЕ СТАТЬИ ПУБЛИКУЮТСЯ В АВТОРСКОЙ РЕДАКЦИИ.**

**По вопросам публикации и финансовым вопросам** обращайтесь к администратору Зубковой Светлане Вадимовне  
E-mail: [info@nbpublish.com](mailto:info@nbpublish.com)  
или по телефону +7 (966) 020-34-36

## **Подробные требования к написанию аннотаций:**

Аннотация в периодическом издании является источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований.

Аннотация выполняет следующие функции: дает возможность установить основное

содержание документа, определить его релевантность и решить, следует ли обращаться к полному тексту документа; используется в информационных, в том числе автоматизированных, системах для поиска документов и информации.

Аннотация к статье должна быть:

- информативной (не содержать общих слов);
- оригинальной;
- содержательной (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированной (следовать логике описания результатов в статье);

Аннотация включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов; новизна;
- выводы.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте аннотации. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...», «в статье рассматривается...»).

Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в аннотации не приводятся.

В тексте аннотации следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций.

### **Гонорары за статьи в научных журналах не начисляются.**

### **Цитирование или воспроизведение текста, созданного ChatGPT, в вашей статье**

Если вы использовали ChatGPT или другие инструменты искусственного интеллекта в своем исследовании, опишите, как вы использовали этот инструмент, в разделе «Метод» или в аналогичном разделе вашей статьи. Для обзоров литературы или других видов эссе, ответов или рефератов вы можете описать, как вы использовали этот инструмент, во введении. В своем тексте предоставьте prompt - командный вопрос, который вы использовали, а затем любую часть соответствующего текста, который был создан в ответ.

К сожалению, результаты «чата» ChatGPT не могут быть получены другими читателями, и хотя невосстановимые данные или цитаты в статьях APA Style обычно цитируются как личные сообщения, текст, сгенерированный ChatGPT, не является сообщением от человека.

Таким образом, цитирование текста ChatGPT из сеанса чата больше похоже на совместное использование результатов алгоритма; таким образом, сделайте ссылку на автора алгоритма записи в списке литературы и приведите соответствующую цитату в тексте.

Пример:

На вопрос «Является ли деление правого полушария левого полушария реальным или метафорой?» текст, сгенерированный ChatGPT, показал, что, хотя два полушария мозга в некоторой степени специализированы, «обозначение, что люди могут быть охарактеризованы как «левополушарные» или «правополушарные», считается чрезмерным упрощением и популярным мифом» (OpenAI, 2023).

### **Ссылка в списке литературы**

OpenAI. (2023). ChatGPT (версия от 14 марта) [большая языковая модель].  
<https://chat.openai.com/chat>

Вы также можете поместить полный текст длинных ответов от ChatGPT в приложение к своей статье или в дополнительные онлайн-материалы, чтобы читатели имели доступ к точному тексту, который был сгенерирован. Особенno важно задокументировать созданный текст, потому что ChatGPT будет генерировать уникальный ответ в каждом сеансе чата, даже если будет предоставлен один и тот же командный вопрос. Если вы создаете приложения или дополнительные материалы, помните, что каждое из них должно быть упомянуто по крайней мере один раз в тексте вашей статьи в стиле APA.

Пример:

При получении дополнительной подсказки «Какое представление является более точным?» в тексте, сгенерированном ChatGPT, указано, что «разные области мозга работают вместе, чтобы поддерживать различные когнитивные процессы» и «функциональная специализация разных областей может меняться в зависимости от опыта и факторов окружающей среды» (OpenAI, 2023; см. Приложение А для полной расшифровки). .

### **Ссылка в списке литературы**

OpenAI. (2023). ChatGPT (версия от 14 марта) [большая языковая модель].  
<https://chat.openai.com/chat> Создание ссылки на ChatGPT или другие модели и программное обеспечение ИИ

Приведенные выше цитаты и ссылки в тексте адаптированы из шаблона ссылок на программное обеспечение в разделе 10.10 Руководства по публикациям (Американская психологическая ассоциация, 2020 г., глава 10). Хотя здесь мы фокусируемся на ChatGPT, поскольку эти рекомендации основаны на шаблоне программного обеспечения, их можно адаптировать для учета использования других больших языковых моделей (например, Bard), алгоритмов и аналогичного программного обеспечения.

Ссылки и цитаты в тексте для ChatGPT форматируются следующим образом:

OpenAI. (2023). ChatGPT (версия от 14 марта) [большая языковая модель].  
<https://chat.openai.com/chat>

Цитата в скобках: (OpenAI, 2023)

Описательная цитата: OpenAI (2023)

Давайте разберем эту ссылку и посмотрим на четыре элемента (автор, дата, название и

источник):

Автор: Автор модели OpenAI.

Дата: Дата — это год версии, которую вы использовали. Следуя шаблону из Раздела 10.10, вам нужно указать только год, а не точную дату. Номер версии предоставляет конкретную информацию о дате, которая может понадобиться читателю.

Заголовок. Название модели — «ChatGPT», поэтому оно служит заголовком и выделено курсивом в ссылке, как показано в шаблоне. Хотя OpenAI маркирует уникальные итерации (например, ChatGPT-3, ChatGPT-4), они используют «ChatGPT» в качестве общего названия модели, а обновления обозначаются номерами версий.

Номер версии указан после названия в круглых скобках. Формат номера версии в справочниках ChatGPT включает дату, поскольку именно так OpenAI маркирует версии. Различные большие языковые модели или программное обеспечение могут использовать различную нумерацию версий; используйте номер версии в формате, предоставленном автором или издателем, который может представлять собой систему нумерации (например, Версия 2.0) или другие методы.

Текст в квадратных скобках используется в ссылках для дополнительных описаний, когда они необходимы, чтобы помочь читателю понять, что цитируется. Ссылки на ряд общих источников, таких как журнальные статьи и книги, не включают описания в квадратных скобках, но часто включают в себя вещи, не входящие в типичную рецензируемую систему. В случае ссылки на ChatGPT укажите дескриптор «Большая языковая модель» в квадратных скобках. OpenAI описывает ChatGPT-4 как «большую мультимодальную модель», поэтому вместо этого может быть предоставлено это описание, если вы используете ChatGPT-4. Для более поздних версий и программного обеспечения или моделей других компаний могут потребоваться другие описания в зависимости от того, как издатели описывают модель. Цель текста в квадратных скобках — кратко описать тип модели вашему читателю.

Источник: если имя издателя и имя автора совпадают, не повторяйте имя издателя в исходном элементе ссылки и переходите непосредственно к URL-адресу. Это относится к ChatGPT. URL-адрес ChatGPT: <https://chat.openai.com/chat>. Для других моделей или продуктов, для которых вы можете создать ссылку, используйте URL-адрес, который ведет как можно более напрямую к источнику (т. е. к странице, на которой вы можете получить доступ к модели, а не к домашней странице издателя).

## **Другие вопросы о цитировании ChatGPT**

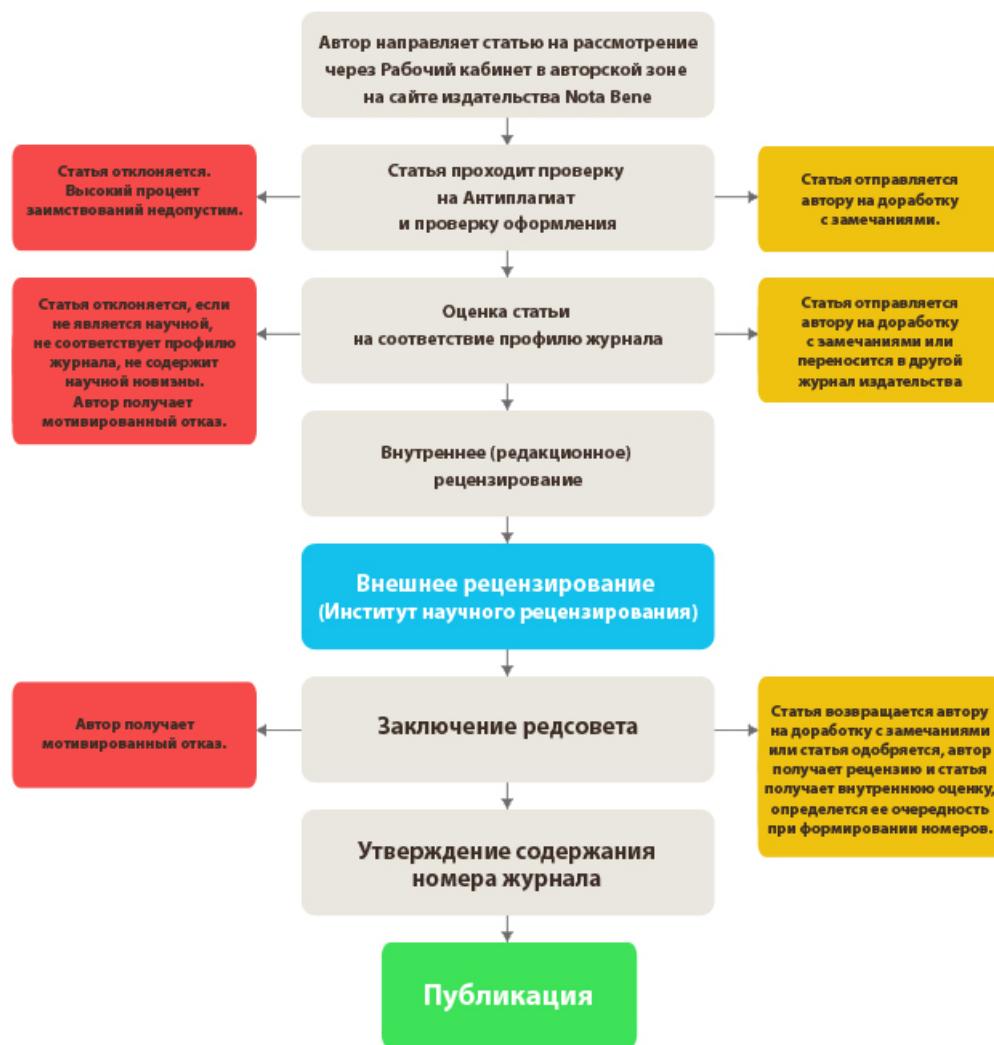
Вы могли заметить, с какой уверенностью ChatGPT описал идеи латерализации мозга и то, как работает мозг, не ссылаясь ни на какие источники. Я попросил список источников, подтверждающих эти утверждения, и ChatGPT предоставил пять ссылок, четыре из которых мне удалось найти в Интернете. Пятая, похоже, не настоящая статья; идентификатор цифрового объекта, указанный для этой ссылки, принадлежит другой статье, и мне не удалось найти ни одной статьи с указанием авторов, даты, названия и сведений об источнике, предоставленных ChatGPT. Авторам, использующим ChatGPT или аналогичные инструменты искусственного интеллекта для исследований, следует подумать о том, чтобы сделать эту проверку первоисточников стандартным процессом. Если источники являются реальными, точными и актуальными, может быть лучше прочитать эти первоисточники, чтобы извлечь уроки из этого исследования, и перефразировать или процитировать эти статьи, если применимо, чем использовать их интерпретацию модели.

Материалы журналов включены:

- в систему Российского индекса научного цитирования;
- отображаются в крупнейшей международной базе данных периодических изданий Ulrich's Periodicals Directory, что гарантирует значительное увеличение цитируемости;
- Всем статьям присваивается уникальный идентификационный номер Международного регистрационного агентства DOI Registration Agency. Мы формируем и присваиваем всем статьям и книгам, в печатном, либо электронном виде, оригинальный цифровой код. Префикс и суффикс, будучи прописанными вместе, образуют определяемый, цитируемый и индексируемый в поисковых системах, цифровой идентификатор объекта — digital object identifier (DOI).

[Отправить статью в редакцию](#)

### Этапы рассмотрения научной статьи в издательстве NOTA BENE.



## Содержание

Пашовкин Т.Н. Частотно-зависимые изменения активности ферментов крови под действием модулированного ультразвука	1
Саримов Р.М. Влияние гипомагнитных условий на размер зрачка человека	24
Пашовкин Т.Н., Садикова Д.Г. Действие непрерывного и модулированного ультразвука на нейроны рыб	41
Ермолаев Е.С., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Математическое моделирование газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких	55
Каспранский Р.Р., Бинги В.Н., Кошель И.В. Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов?	77
Англоязычные метаданные	91

## Contents

Pashovkin T.N. Frequency-dependent changes in the activity of blood enzymes under the action of modulated ultrasound.	1
Sarimov R.M. The effect of hypomagnetic conditions on the size of a person's pupil	24
Pashovkin T.N., Sadikova D.G. Effect of continuous and modulated ultrasound on fish neurons.	41
Ermolaev E.S., D'yachenko A.I., Shulagin Y.A. Simulation of human breathing gas exchange for the ventilation regulation study	55
Kaspranski R.R., Binh V.N., Koshel I.V. Is the weakening of the magnetic field in space associated with the risk of errors in the activities of astronauts?	77
Metadata in english	91

Физика биологии и медицины

Правильная ссылка на статью:

Пашовкин Т.Н. Частотно-зависимые изменения активности ферментов крови под действием модулированного ультразвука // Физика биологии и медицины. 2024. № 1. С. 1-23. DOI: 10.7256/2730-0560.2024.1.44003 EDN: RCZRDR URL: [https://nbpublish.com/library\\_read\\_article.php?id=44003](https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=44003)

## Частотно-зависимые изменения активности ферментов крови под действием модулированного ультразвука

Пашовкин Тимофей Николаевич

ORCID: 0000-0001-9697-9230

доктор биологических наук

ведущий научный сотрудник; Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН

142290, Россия, Московская область, г. Пущино, пр-т Науки, 29, кв. 48



[✉ pashovkin@mail.ru](mailto:pashovkin@mail.ru)

[Статья из рубрики "Биофизика"](#)

### DOI:

10.7256/2730-0560.2024.1.44003

### EDN:

RCZRDR

### Дата направления статьи в редакцию:

12-09-2023

**Аннотация:** Предметом исследования являются частотно зависимые изменения активности ферментов крови лабораторных животных (крыс) при воздействии модулированного ультразвука терапевтического диапазона интенсивностей. При равноэнергетическом воздействии на исследуемые ферментные системы показаны спектры действия для ферментов: креатинкиназы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, холинэстеразы, говорящие о возможности частотного управления функциональным состоянием ферментов, активации и ингибировании активности ферментов на определённых для каждого фермента частотах. Управление активностью всех ферментов осуществляется двумя путями: а) за счет изменения частоты действующего сигнала и б) за счет изменения энергии (или амплитуды) действующего сигнала на биологически активной частоте. Получение подробных спектров действия является необходимым условием разработки теоретических основ определения биологически активных частот и механизмов

частотно-зависимых ответов конкретных биологических систем на внешние воздействия модулированных волн. Основными выводами проведенного исследования являются: Основной подход к исследованию модулированных волн состоит в получении и использовании спектров действия для различных биологических систем. Используя воздействие на активной частоте можно, изменяя энергию действующего ультразвука, получить разнонаправленные эффекты. Таким образом, как частота модуляции, так и энергия воздействия могут быть факторами управления функциональным состоянием ферментных систем с помощью модулированных ультразвуковых волн. Задача статьи показать наличие частотно-зависимых ответов различных ферментных систем при воздействии модулированных ультразвуковых волн терапевтического диапазона интенсивностей – выполнена на примере пяти ферментных систем. Приведены спектры действия для этих систем и возможность трансформации этих спектров при изменении интенсивности ультразвука. Показана возможность управления величиной и знаком ответов исследованных ферментных систем, как частотой модуляции, так и энергией ультразвукового воздействия.

### **Ключевые слова:**

ультразвук, модуляция, ферменты крови, активность ферментов, частота модуляции, креатинкиназа, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза, холинэстераза

### **Введение**

Различие в биологических эффектах модулированных и непрерывных (немодулированных) волн различной физической природы, в том числе ультразвука, было замечено рядом исследователей. Можно полагать, что зависимость биологических эффектов модулированных волн от частоты модуляции – это достаточно универсальное явление. Различия в эффектах модулированных и непрерывных волн различной физической природы показаны на целом ряде биологических объектов, например, ферментных системах, фермент-мембранных комплексах, на звеньях центральной нервной системы, поведенческих реакциях. Наибольший объем приведенных в литературе данных был получен для модулированных электромагнитных волн [1-10, 36-41].

При анализе биологических эффектов акустических воздействий так же, как и для модулированных электромагнитных воздействий, видно наличие частотно-зависимых ответов биологических систем разного уровня организации на воздействие фактора с разными частотными характеристиками [\[42-46\]](#).

Выбор частот и форм модуляции электромагнитных и акустических волн с целью усиления тех или иных эффектов зависит от объекта и требует специальных исследований. Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что для большинства биологических систем наиболее эффективные частоты модуляции лежат в области 1-1000 Гц.

Из литературы известно, что под действием акустических колебаний, в том числе и ультразвукового диапазона частот, в организме возникают структурные изменения, затрагивающие в первую очередь функции внутриклеточных мембран и дающих начало цепи последующих патологических процессов. Нарушается проницаемость мембран и изменяется активность ферментов, в том числе - окислительного фосфорилирования.

Изменяется активность мембраносвязанных ферментов эритроцитов [\[11-14\]](#).

Аналогичные явления прослеживаются также и в других тканях [\[43-50\]](#). Например, в тканях поперечнополосатых мышц под действием низкочастотных акустических колебаний частотой 10 Гц и уровнем 135 дБ найдены изменения активности некоторых ферментов, связанных с процессами биоэнергетики: уменьшалась активность сукцинатдегидрогеназы, аденоинтрифосфатазы, лактатдегидрогеназы [\[15\]](#).

Следует отметить, что в литературе многие данные по действию акустических волн приводятся с указанием уровней звукового воздействия  $L_E$ , дБ (sound exposure level). Это величина, равная десяти десятичным логарифмам отношения дозы шума на заданном временном интервале или продолжительности звукового события к опорному значению дозы шума.

$$L_E = 10 \lg E/E_0 ,$$

где  $E$  - доза шума на временном интервале  $T$ ,  $(\text{Па})^2 \times \text{с}$ ;  $E_0$  - опорное значение дозы шума, равное квадрату опорного звукового давления 20 мкПа, умноженному на опорное время 1 с [ $E_0 = 400 (\text{мкПа})^2 \times \text{с}$ ]. Однако, задача сравнения интенсивностей воздействия для различных как по частоте, так и по природе физических факторов встанет при разработке механизмов частотно-зависимых ответов биологических систем на воздействие модулированных волн.

Продолжение анализа литературных данных. В сердечной мышце белых крыс при акустическом воздействии с частотой 32 и 63 Гц и уровнем 115 дБ в течение 1 часа резко снижалась активность цитохромной системы и цитохромоксидазы, при этом активность сукцинатдегидрогеназы не изменялась. Для частот 2, 4, 8, 16 Гц и уровнем 115 дБ активность перечисленных выше ферментов менялась незначительно. Однако, в обоих вариантах было обнаружено достоверное снижение потребления кислорода тканью миокарда. При дальнейшем увеличении уровня акустических колебаний от 115 дБ до 135 дБ наблюдается дальнейшее снижение активности тканевого дыхания в мышце сердца, которое свидетельствует о снижении интенсивности окислительных процессов и о развитии гипоксии. Кроме того, акустическое воздействие с частотой 8 Гц и уровнями 90, 115, 135 дБ вызывало снижение активности а-кетоглутаратдегидрогеназы и, в меньшей степени, сукцинатдегидрогеназы, а также снижение содержания АТФ и АДФ с одновременным увеличением АМФ и неорганического фосфата [\[16\]](#).

В исследованиях активности щелочной фосфатазы в гомогенате почек крыс под действием модулированного ультразвука были показаны 2 пика изменения активности фосфатазы на частотах 350 и 2500 Гц [\[17\]](#).

В работе [\[18\]](#) показано изменение активности сукцинатдегидрогеназы в миокарде и головном мозге крыс, зависящее от частоты, уровня (100 и 135 дБ) и длительности акустического воздействия. Авторы отмечают две фазы эффектов акустического воздействия: 1 - активация мембраносвязанных ферментов, 2 - подавление активности. На основании литературных данных авторы предполагают наличие возможности прямого действия акустических волн на плазматические мембранные клеток и тканей. В ряде работ [\[19-21\]](#) показано, что изменение проницаемости клеточных мембран при акустическом воздействии приводило к снижению резерва антиоксидантной системы организма и

усилению перекисного окисления липидов.

Имеются данные, что накопление гистамина приводит к угнетению ацетилхолинэстеразы, увеличивая тем самым концентрацию ацетилхолина в головном мозге, что способствует перевозбуждению его структур. В связи с этим необходимо сказать, что изменение содержания ацетилхолина вносит изменения в механизмах образования следа памяти. Так при изучении холинergicкой системы базального переднего мозга на долю этой системы нейронов приходится основная часть поступающего в кору и лимбическую систему нейромедиатора ацетилхолина. По-видимому, ацетилхолин играет в памяти весьма существенную роль.

Как свидетельствуют результаты биохимических исследований для зрительного анализатора - на высших уровнях зрительной системы (той области мозга, который является наиболее вероятным местом хранения следов памяти) синаптические изменения, происходящие после повторной стимуляции определенных нейронов, обусловлены включением фосфатной группы в белок ( $F_1$ ) под действием протеинкиназы С. Таким образом, подавление под действием акустических колебаний активности этого фермента может приводить к подавлению процессов формирования зрительной памяти.

Активация метаболизма дофамина приводит к увеличению продуктов перекисного окисления липидов за счет повышения активности в-гидролазы и моноаминооксидазы (поставщиков радикалов кислорода и перекиси). При этом, в любой биологической мемbrane в результате высокой реакционной способности свободных радикалов происходят характерные изменения: резко возрастает проницаемость мембран для молекул и ионов, увеличивается вязкость липидного слоя, на поверхности мембран появляются отрицательно заряженные химические группы, а также выходят из строя многие мембранные ферменты, в первую очередь те, активность которых зависит от присутствия в молекуле тиоловых групп (-SH). Эти группы очень быстро разрушаются свободными радикалами и гидроперекисями липидов. Однако самым существенным для жизнеспособности клеток можно считать нарушение барьерной функции мембран, которое наблюдается на ранних стадиях перекисного окисления липидов. Нарушение барьерной функции связано с рядом событий в липидном слое мембран. Во-первых, продукты перекисного окисления могут переносить через липидный слой мембраны ионы водорода. Во-вторых, в результате перекисного окисления липидов в липидном слое могут образовываться отверстия (поры), по которым в клетку устремляются ионы, в частности  $Ca^{2+}$ . В третьих, наблюдается снижение электрической прочности липидного слоя и мембрану "пробивает" электрическим током. Показано также, что напряжение, при котором происходит электрический пробой мембран, уменьшается при действии четырех факторов: перекисного окисления липидов, фермента фосфолипазы, механического растяжения мембраны и при адсорбции на поверхности мембраны некоторых чужеродных белков. Таким образом, прямое влияние акустических колебаний на активность ферментов в сочетании с механическим натяжением, формируемом при первичном взаимодействии акустических волн с биологическими тканями, может менять функциональную активность биологических систем. Кроме того из вышесказанного видно, что основной причиной нарушения барьерной функции мембран в патологии клеток является пробой мембран собственным мембранным потенциалом, а значит это является и причиной гибели клеток.

Ряд экспериментальных работ о действии низкочастотных колебаний на структуру мембран эритроцитов свидетельствует, по-видимому, о прямом действии колебаний на нерецепторные клетки. Такое изменение структуры мембран эритроцитов под действием

низкочастотных акустических колебаний характеризуется снижением резистентности эритроцитов к различным гемолизинам, повышением проницаемости мембран и изменением активности мембраносвязанных ферментов. Вследствие изменения структуры и проницаемости мембран изменяется активность ряда ферментов: каталазы, ацетилхолинэстеразы, АТФ-азы, супероксиддисмутазы и других [1-4].

Наименее представлены в литературе биологические эффекты модулированных ультразвуковых волн, особенно в низкочастотном диапазоне модулирующих волн. Принято считать, что применение модуляционных режимов ультразвукового воздействия в терапии обеспечивает более "мягкое" воздействие на ткани, вследствие уменьшения суммарной энергии, вводимой в организм, ослабления тепловых эффектов. Для этого в аппаратах, предназначенных для ультразвуковой физиотерапии, используются режимы модуляции с длительностями импульсов 2, 4, 10 мс и периодом следования 20 мс. Однако, основное достоинство модулированного ультразвука может оказаться в другом: в возможности целенаправленного воздействия на конкретную патологию.

Применение модулированных ультразвуковых волн в диагностике, например в акустооптической томографии, которые изменяют оптические свойства ткани во времени и пространстве, кроме получения информации об исследуемой ткани может и влиять на физиологические процессы в исследуемой ткани. Однако, исследование зависимостей таких изменений от частоты модуляции еще систематически не сделано. Это может быть связано с тем, что интенсивности воздействия диагностического ультразвука находятся в диапазоне 0.1-70 мВт/см<sup>2</sup>, а интенсивности ультразвука терапевтического диапазона составляют 0.05 – 2 Вт/см<sup>2</sup>. Тем не менее, нижние значения интенсивностей терапевтического ультразвука и верхние значения интенсивностей диагностического ультразвука пересекаются. Кроме того, нет данных о порогах развития эффектов модулированных волн. Поэтому, исследования частотно зависимых эффектов модулированных волн актуальны и для диагностического ультразвука.

Различие в биологических эффектах импульсного и непрерывного ультразвука было замечено многими авторами. Однако, систематические исследования зависимости характера биологических эффектов и их порогов от частоты следования импульсов ультразвука нам не известны.

Прямые экспериментальные данные, подтверждающие возможность снижения порогов повреждающего действия ультразвука при использовании импульсных режимов с определенными частотами следования импульсов были получены в работе [22]. Исследовалось действие импульсного и непрерывного ультразвука на развитие зародышей амфибий, а также на эктомезодермальные эксплантаты (ЭМЭ) - фрагменты ткани, вырезанные из боковой стороны зародышей по окончании нейруляции. ЭМЭ за короткое время (от единиц до десятков минут в зависимости от вида амфибий) скручиваются мезодермой внутрь, как бы имитируя гастроуляцию целых зародышей, и являются удобной моделью для исследования действия ультразвука на эмбриональные процессы. Было показано, что повреждающий эффект импульсного ультразвука как на целые зародыши, так и на ЭМЭ, значительно выше, чем в случае непрерывного ультразвука, и зависит от частоты следования импульсов. Пятиминутное озвучивание эксплантов *R. temporaria* импульсным ультразвуком с частотами следования импульсов в интервале 10-20 Гц со скважностью 2 и средней по времени и пространству интенсивностью 0.025 Вт/см<sup>2</sup> приводило к значительным эффектам, в отдельных опытах до полного разрушения ЭМЭ. Для эксплантов амфибий другого вида (*Xenopus laevis*), у

которых свертывание происходит быстрее, эффективные частоты лежали в области 110-125 Гц. Непрерывный ультразвук при средней интенсивности  $0.05 \text{ Вт/см}^2$ , в два раза большей, чем в случае импульсного не оказывал никакого действия на ЭМЭ.

Наименее исследованными в настоящее время являются биологические эффекты, связанные с действием модулированного ультразвука, когда эти эффекты зависят в значительной степени не от интенсивности воздействующего сигнала, а от того, с какими частотой модуляции и видом модуляции осуществляется воздействие, в какую из фаз функционального состояния биосистемы [\[23-31\]](#).

Наиболее эффективным для получения частотно-зависимых эффектов модулированных ультразвуковых волн является равнозадержеческое воздействие гармоническими частотами модуляции по сравнению с импульсными воздействиями. Это связано с тем, что воздействие проводится волновым фактором с хорошо контролируемыми параметрами. Импульсный же сигнал содержит в себе значительное количество различных частот, и выделить эти частоты, проанализировать весовые вклады каждой частоты в наблюдаемый эффект на фоне возможных эффектов остальных частот становится крайне затруднительно. В этом случае каждая частота будет являться управляющим фактором, эффективным в разной степени для разных функциональных частей биологических систем.

Особое внимание в этих экспериментах должно уделяться одинаковым условиям содержания исследуемых систем и условиям воздействия, так как внесение дополнительных факторов воздействия, например, изменение состава питательных сред при исследовании систем *in vitro*, дополнительные стрессорные воздействия, меняющие функциональные состояния систем *in vivo*, могут внести значительные искажения в регистрацию частотно-зависимых эффектов модулированного ультразвука. Для анализа частотно-зависимых эффектов модулированных волн наиболее эффективным методом является получение для биологических систем различного уровня организации спектров действия. Спектры действия – зависимость величины и знака биологических эффектов от частоты модуляции при равнозадержеческом (равноамплитудном) воздействии модулированных волн на биологические системы за равные промежутки времени. В этом случае возможно получение значимых биологических эффектов и выявление биологически активных частот. Кроме того, появляется возможность анализа биологических эффектов и получение зависимостей этих эффектов от энергии воздействующего фактора. Это связано с тем, что спектры действия зависят от интенсивности воздействия и могут трансформироваться. В этом случае, например, биологически активная частота может быть как активирующей, так и подавляющей функциональную активность исследуемого объекта в зависимости от того, с каким уровнем энергетического воздействия мы имеем дело. Спектр действия модулированного ультразвука для конкретных систем будет отражать характеристики именно этой системы. Например, для ферментных систем возможно получение активирующих и ингибирующих эффектов, что может дать возможность проводить неинвазивную коррекцию ряда тяжелейших заболеваний, связанных с недостаточной функциональной активностью специфических ферментных систем, или их гиперактивностью. Оптимизация ультразвуковой терапии с помощью гибкого управления модуляционными режимами является актуальной задачей медицинской акустики и требует дальнейшей разработки.

При исследовании биологических эффектов ультразвука следует уделять большое внимание метрологическому обеспечению экспериментов. Это связано с тем, что при воздействии на исследуемые объекты используются пьезокерамические или

магнитострикционные излучатели ультразвука. Ультразвуковые поля, генерируемые такими излучателями, отличаются пространственным распределением локальных интенсивностей ультразвука, как в ближней, так и в дальней зоне излучателей [32-35]. От знания этих распределений зависят методы воздействия, так как величины локальных интенсивностей ультразвука могут в несколько раз превосходить по амплитуде величины средних по пространству и времени интенсивностей ультразвука. Для пространственного усреднения ультразвуковой энергии в медицине (физиотерапии) ультразвуковые воздействия часто проводят по лабильной методике, при которой излучатель постоянно перемещают по поверхности кожи в области необходимого лечебного воздействия.

При исследовании ферментных систем воздействие проводилось в начале дальней зоны излучателей, где наблюдается наиболее равномерное распределение интенсивностей ультразвука. Усреднение ультразвукового воздействия происходило за счет активного перемешивания растворов ферменетов с реакционными составляющими в поле ультразвука.

Целью исследования являлось: 1) показать, что для различных видов ферментов возможны частотно-зависимые изменения активности ферментов на внешние воздействия модулированными акустическими волнами, что говорит об универсальности механизмов формирования таких ответов; 2) показать наличие разных механизмов появления частотно-зависимого изменения активности ферментов.

Задачами исследования являлось: 1) получение спектров действия для различных ферментов крови лабораторных животных; 2) показать зависимость изменения активности ферментов от интенсивности воздействия модулированными ультразвуковыми волнами и как при этом меняется характер активных частот; 3) показать роль метрологии ультразвуковых полей в получении частотно-зависимых изменений активности ферментов, так как в неоднородных полях локальные интенсивности ультразвука могут отличаться в 2-3 раза от средних.

### **Материалы и методы исследований**

В данной работе проведены исследования активности ряда ферментов крови лабораторных животных: креатинкиназы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, бутирилхолинэстеразы. Целью работы являлось исследование каталитической активности ферментов в зависимости от частоты модуляции ультразвука с интенсивностью ультразвука до  $1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ . Выбор диапазонов частот модуляции был обусловлен частотами оборотов ферментов. Напрямую соответствия чисел оборота ферментов с диапазоном частот модуляции не проводилось. Но в той последовательности, в которой рассматриваются результаты исследований, каталитическая активность растет от креатинкиназы до холинэстеразы.

Исследования были проведены на установке, представленной на рис.1. Установка содержала две терmostатируемых ячейки объемом  $5 \text{ см}^3$ , имеющими звукопрозрачные окна диаметром 1 см, располагающихся на расстоянии 2 см от излучателя (соответствует началу дальней зоны излучателя). Ферменты помещали в терmostатируемые ячейки и озвучивали в опытной ячейке перед добавлением субстрата реакции или по ходу ферментативной реакции. Изменения активности ферментов по ходу опыта отслеживали в озвученных пробах, через каждую контрольную пробу. Так как активность ферментов в зависимости от времени после выделения имеет разную активность, то для получения спектров действия был использован анализ относительной активности ферментов в зависимости от частоты модуляции ультразвука, что позволяет получать данные с

высокой воспроизводимостью. При использовании опытной ячейки без включения ультразвука и контрольной ячейки относительные изменения активности были близки к нулю, то есть, кинетические кривые в контрольной и опытной ячейке были одинаковы. Различия появлялись только после озвучивания модулированным ультразвуком. Измерения проводились в одинаковых временных точках кинетической кривой, как для опытных, так и для контрольных образцов. В ультразвуковом поле исследуемая проба эффективно перемешивалась, чем достигалось равномерное воздействие на весь ее исследуемый объем.

Графики строились в координатах: X - частота модуляции в Гц, Y - относительное изменение активности, где  $Y = (A_0 - A_K) / A_K * 100\%$  ( $A_0$  - активность озвученного фермента,  $A_K$  - активность фермента в контроле).

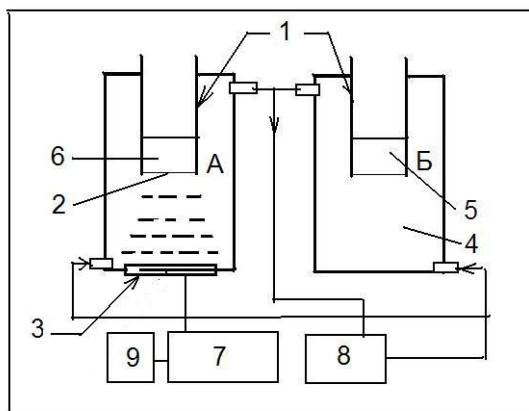
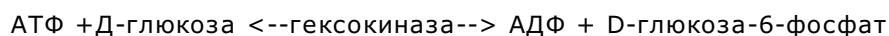
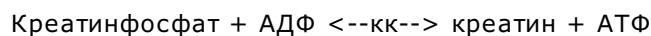


Рис. 1. Схема установки для воздействия модулированным ультразвуком: А - термостатируемая камера для ультразвукового воздействия, Б - термостатируемая камера для контрольных образцов. 1 - внутренняя камера для образцов, 2 - звукопрозрачное окно, 3 - ультразвуковой излучатель, 4 - термостатирующий объем камеры, 5 - контрольный образец, 6 - облучаемый образец, 7 - генератор ультразвука, 8 - ультратермостат, 9 - генератор модулирующих сигналов.

**Креатинкиназа** катализирует реакцию:



Фермент определяли в крови кролика с помощью диагностического набора для определения активности креатинкиназы фирмы CORMAY кинетическим методом по рекомендации DGKC, SFBC и SCEМетод основан на образовании НАДФН, инициируемом креатинкиназой.



Скорость образования НАДФН прямо пропорциональна активности креатинкиназы (КК) в пробе. В сыворотке крови креатинкиназа стабильна до 10 суток при температуре 2-8 градусов Цельсия или 24 часа при комнатной температуре. Измерение активности проводили спектрофотометрически на длине волны 340 нм, в кювете с длиной оптического пути 1 см. Температура проведения реакции - 30 °C, время реакции - 5

минут. Значения поглощения регистрировали через 1, 2, 3 мин.

**Щелочная фосфатаза** катализирует реакцию гидролиза п-нитрофенилфосфата с образованием окрашенного п-нитрофенола. Фосфатазы специфичны по отношению к фосфатной части молекулы и могут переносить фосфатные группы на другие молекулы, так что разрыв происходит непосредственно за атомом фосфора. Клиническое значение ЩФ состоит в увеличении активности при ряде патологических процессов, в частности, при воспалительных процессах. Резкое уменьшение активности ЩФ наблюдается при ряде других заболеваний (лучевая болезнь, гепатит и др.)

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови определяли с помощью тест набора фирмы "Диаком" спектрофотометрическим методом.

Кинетическое спектрофотометрическое определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) основано на регистрации увеличения оптической плотности опытного образца на длине волны 405 нм в результате протекания реакции:

ДЭА, Mg<sup>2+</sup>

п-Нитрофенилфосфат + H<sub>2</sub>O -----> п-нитрофенол + фосфат

ЩФ, pH 9.8

Скорость образования в результате реакции окрашенного п-нитрофенола пропорциональна активности ЩФ.

В экспериментах использовали кровь крыс линии Вистар. В кювету спектрофотометра вносили 2 мл раствора реагента и 30 мкл анализируемой сыворотки, перемешивали и инкубировали при 37оС в течение 15 мин., затем добавляли 200 мкл инициатора реакции, перемешивали и через 1 мин измеряли поглощение. Замеры повторяли 3 раза с интервалом в 1 мин. Расчет изменения оптической плотности Е в минуту проводили по прямолинейному участку кинетической кривой: Для удобства сравнения результатов построение графиков проводили в координатах, где по шкале Y отложены относительные изменения активности (по сравнению с контролем), что позволило выявлять активные частоты воздействия.

**Определение активности лактатдегидрогеназы** (ЛДГ) основано на уменьшении оптической плотности опытного образца при 340 нм в результате протекания реакции:

ЛДГ

Пируват + NADH + H<sup>+</sup> -----> лактат + NAD<sup>+</sup>

Окисление NADH в присутствии ЛДГ сопровождается уменьшением оптической плотности. Для определения активности ЛДГ использован набор реактивов для определения активности ЛДГ в сыворотке и плазме крови «Диаком ЛДГ».

### **Определение активности аспартатаминотрансферазы**

Для определения активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) использованы стандартные наборы для *in vitro* диагностики (AST UV FS). Определение активности АсАТ основано на регистрации уменьшения экстинкции на длине волны 340 нм (спектрофотометрически) при окислении НАДН. Это уменьшение пропорционально активности АсАТ в пробе. Стандартный набор реактивов, состоял из реактива R1 (трикс, pH 7.8, L-аспартата, малатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы), и реактива R2 (НАДН, 2-

оксоглутарата).

Работу проводили на сыворотке крови крыс, взятой из хвостовой вены. В качестве антикоагулянта при взятии образцов крови использовали гепарин. Для определения контрольной активности AcAT в кювету спектрофотометра вносили 1000 мкл реактива R1 и 200 мкл сыворотки крови. После 5 минутного инкубирования при температуре 37 °C в кювету добавляли 250 мкл реактива R2. Измерение экстинкции проводили через 1 мин. в течении 3 мин. Параллельно ставили пробу в поле модулированного ультразвука на указанное время- 5 мин., после чего определяли значение экстинкции через 1, 2 и 3 мин.

Сравнивали среднее значение активности AcAT в опытной пробе со средним значением активности в контрольной пробе. Для наглядного определения активных частот расчет относительного изменения активности фермента проводили по формуле  $A = (dE_0/dE_k - 1) * 100\%$ , где  $dE_0$  и  $dE_k$  – изменение оптической плотности в опыте и контроле, соответственно. Поэтому, отрицательные значения активности соответствуют величине подавления активности фермента, а положительные – величине активации.

Для определения активности холинэстераз крови (ХЭ) использованы стандартные наборы для *in vitro* диагностики (фирмы Lachema). Определение активности ХЭ основано на регистрации увеличения экстинкции на длине волны 405 нм (спектрофотометрически). Это увеличение пропорционально активности ХЭ в пробе. Стандартный набор реактивов, состоял из реактива R1 (буфер – хромоген, состоящий из фосфатного буфера с pH 7.9, дитио-бис-нитробензойной к-ты – 40 мкМ/флакон), реактива R2 (субстрат – бутирилтиохолинийодид – 1.08 мкМ/флакон) и стандарта –холинэстеразы.

Сравнивали среднее значение активности ХЭ в опытной пробе со средним значением активности в контрольной пробе. Расчет изменения активности проводили так же, как и для AcAT.

### **Аппаратура для воздействия амплитудно-модулированными ультразвуковыми волнами**

Для проведения ультразвукового воздействия был использован терапевтический генератор ультразвука УЗТ-102 с внешним входом модуляций, работающий на частоте 0.88 МГц в диапазоне средних по пространству и времени интенсивностей 0.02 - 1.5 Вт/см<sup>2</sup> ( $I_{SATA}$  – spatial average temporal average intensity – международный стандарт), генераторы модулирующих сигналов (Г6-28 и Г3-110), термостатируемая камера для облучаемых образцов, цифровой спектрофотометр для регистрации кинетики ферментативной реакции (722 Grating Spectrophotometer). При применении модулированных волн (импульсная модуляция со скважностью 2)  $I_{SATA - \text{mod}} = \frac{1}{2} I_{SATA - \text{nep}}$

Воздействие ультразвуком проводилось в начале дальней зоны ультразвукового излучателя, в центре пучка, диаметром центрального пятна в зоне ультразвукового воздействия – 10 мм. В работе использована импульсная модуляция со скважностью равной 2. Такой режим позволяет работать с равнозаданными воздействиями, не зависимо от частоты модуляции.

### **Метрология ультразвуковых полей**

Контроль распределения интенсивности ультразвука в сечении ультразвукового пучка в

области воздействия ультразвука на исследуемый объект проводили: с использованием дифференциальной термопары, калиброванной по интенсивности ультразвука и методом краска/бумага, разработанной автором статьи с использованием специально разработанной нами программы, позволяющей представлять распределение интенсивностей в сечении ультразвукового пучка в виде трехмерного изображения, где оси X и Y – размеры сечения, Z – величина локальной интенсивности или локального переменного давления. Таким образом, можно выбирать зону воздействия ультразвукового поля на объект исследования с наиболее равномерным по амплитуде распределением интенсивностей ультразвука. Программа позволяет определять величину локальной интенсивности в любой точке сечения ультразвукового пучка и отображать определяемые точки в таблице. Характер распределения интенсивностей в одинаковых сечениях ультразвукового пучка одного и того же излучателя не изменяется в зависимости от интенсивности ультразвука. Меняется только степень прокрашивания, которая пропорциональна интенсивности в терапевтическом диапазоне. Метод обладает высокой степенью пространственного разрешения и быстротой получения изображений по сравнению со стандартными методами контроля параметров ультразвуковых излучателей и сравним с оптическими шлирен-системами. Гидрофоны и дифференциальные термопары усредняют пространственное разрешение распределений интенсивностей по объему используемого датчика. В наших исследованиях важно было определить зону ультразвукового пучка, наиболее усредненную по интенсивности, для более равномерного воздействия на образец. Модуляция не вносит изменений в пространственное распределение интенсивностей в аналогичном сечении поля используемого излучателя. Меняется только степень прокрашивания, в соответствии с уменьшением средней по пространству и времени интенсивностью модулированного ультразвука. На рис. 2 приведен пример представления пространственного распределения интенсивностей ультразвука и определения величин локальных интенсивностей ультразвука.

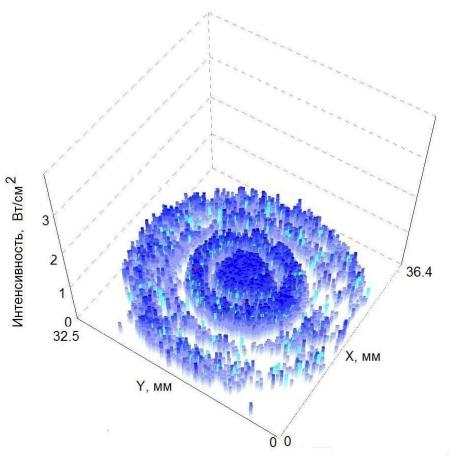


Рис. 2. Пример трехмерного представления распределения локальных интенсивностей ультразвука в заданном сечении ультразвукового пучка.

## Результаты

Результаты представлены на графиках в виде столбцов, имеющих различные знаки (+/-), так как расчет изменения активности проводили по формуле  $E = (A_0 / A_k - 1) * 100\%$ . Таким образом, уменьшение активности приводит к значениям со знаком минус на рисунке, увеличение активности – со знаком плюс. Подобный подход к анализу результатов позволяет получать частотные зависимости изменения активности ферментов с малым разбросом получаемых данных, мало зависящих от меняющейся со

временем абсолютной каталитической активности ферментов от момента выделения объекта исследования до окончания экспериментов. Поэтому, при получении данных использовалось чередование исследований по схеме контроль-опыт, до 7 повторений на одну точку получаемых данных для каждой исследованной частоты модуляции.

На рис. 3 приведены результаты исследований действия амплитудно-модулированного ультразвука, интенсивностью  $I_{SATA} = 0.7 \text{ Вт}/\text{см}^2$  на креатинкиназу крови кроликов. Видно, что каталитическая активность креатинкиназы не зависимо от серии увеличивалась при воздействии частот 1-3 Гц и 7-9 Гц и достигала величины 15-80 % для этих частот воздействия. Уменьшение каталитической активности наблюдалось в диапазоне частот 3 – 6 и 10 Гц и достигало величин от 20 - 30 % .

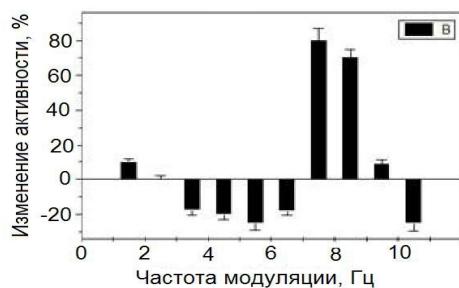


Рис. 3. Зависимость относительного изменения активности креатинкиназы ( $(A_0 - A_K) / A_K * 100\%$ ) от частоты модуляции ультразвука. Озвучивание по ходу реакции в течение 5 мин. Различия в области частот 1-6, 7-9, 9-10 Гц достоверны ( $P < 0,05$ ). Несущая частота – 0.88 МГц, интенсивность  $I_{SATA} = 0.7 \text{ Вт}/\text{см}^2$ .

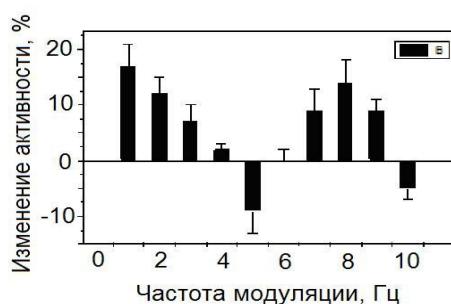


Рис. 4. Зависимость относительного изменения активности креатинкиназы ( $(A_0 - A_K) / A_K * 100\%$ ) от частоты модуляции ультразвука через 12 часов после выделения. Различия в области частот 1-4, 5, 6-10 Гц достоверны ( $P < 0,05$ ). Несущая частота – 0.88 МГц, интенсивность  $I_{SATA} = 0.7 \text{ Вт}/\text{см}^2$ .

Частотная зависимость изменения ферментативной активности наблюдается на свежевыделенных препаратах. При воздействии на препараты длительного хранения частотная зависимость становится маловыраженной (изменения достигают только 15 - 17%) , не смотря на сохранение уровня каталитической активности равному уровню свежевыделенного препарата (рис. 4).

В отличие от креатинкиназы щелочная фосфатаза имеет частотную зависимость изменения активности при воздействии более высоких частот. Так максимальное

увеличение активности наблюдалось на частотах, близких к 350-370 Гц и достигало 25%. (рис. 5), то есть, выраженность частотно-зависимых изменений ферментативной активности была меньше чем для креатинкиназы.

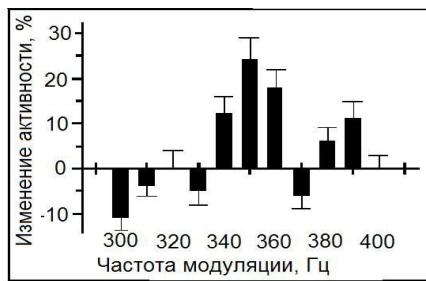


Рис. 5. Зависимость относительного изменения активности щелочной фосфатазы ( $(A_0 - A_K) / A_K * 100\%$ ) от частоты модуляции ультразвука. Озвучивание по ходу реакции в течение 5 мин. (по 5 измерений на каждую точку). Различия в области частот 300-330, 340-370 Гц достоверны ( $P < 0,05$ ).

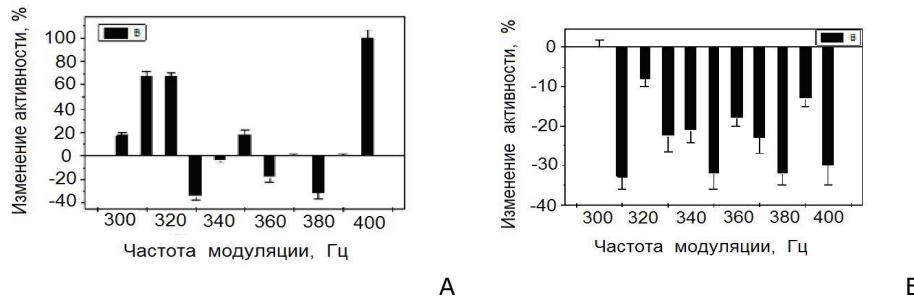


Рис. 6. Зависимость относительного изменения активности лактатдегидрогеназы ( $(A_0 - A_K) / A_K * 100\%$ ) от частоты модуляции ультразвука. Озвучивание плазмы крови крысы импульсно-модулированным ультразвуком в течении 3 мин. до инициирования реакции - А ( $0.7 \text{ Вт}/\text{см}^2, 0.88 \text{ МГц}$ ) и Б ( $0.2 \text{ Вт}/\text{см}^2, 0.88 \text{ МГц}$ )

В частотном диапазоне (300 – 400 Гц) частотно-зависимые эффекты для лактатдегидрогеназы существенно отличаются от таких, полученных для щелочной фосфатазы, как по величине эффектов, так и по локализации частот активации фермента или подавления его активности (рис.6А, 6Б). Можно говорить о разнонаправленном действии аналогичных частот в одинаковом диапазоне частот модуляции для двух ферментов: щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Видно также, что при изменении интенсивности ультразвукового воздействия на биологически активной частоте модуляции происходит трансформация активной части спектра действия и наблюдается смена знака эффекта (рис.7).

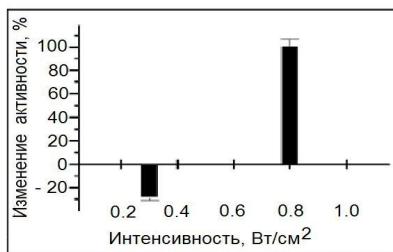


Рис. 7. Зависимость относительного изменения активности лактатдегидрогеназы от интенсивности модулированного ультразвука на частоте модуляции 400 Гц.

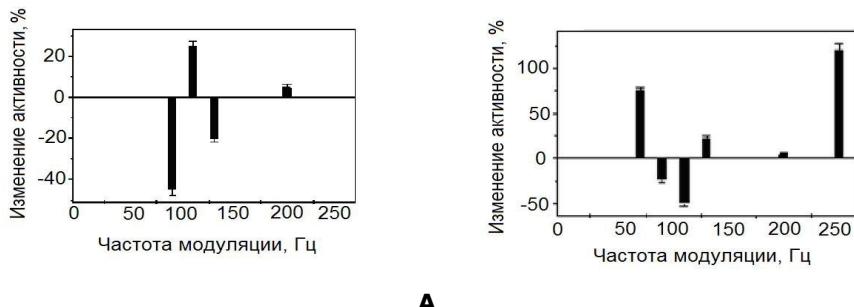


Рис. 8. Спектры действия для AcAT, полученные с использованием АМ ультразвука.  $I_{\text{SATA}} = 0.05 \text{ Bt}/\text{cm}^2$  (А),  $I_{\text{SATA}} = 0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$  (Б), частота несущей – 0.88 МГц,  $t_{\text{обл}} = 5 \text{ мин}$ .

Для аспартатаминотрансферазы с использованием АМ ультразвука для двух интенсивностей (0.05 и  $0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$ ) были получены спектры действия в диапазоне частот модуляции 0-250 Гц (рис 8). При интенсивности  $0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$  были показаны частоты активации AcAT (70 Гц, 130 Гц, 250 Гц – максимальная величина активации), и частоты подавления активности (110 Гц). Однако, при уменьшении амплитуды воздействия произошла трансформация спектра действия и выявлены частоты, подавляющие активность AcAT Особенностью этого спектра действия является наличие в нем частот подавления активности фермента (частота модуляции – в области 88 Гц и 130 Гц), достигающих 20-50 % подавления активности. И частота активации 130 Гц при интенсивности ультразвука  $I_{\text{SATA}}=0.05 \text{ Bt}/\text{cm}^2$  трансформируется в частоту подавления активности при  $I_{\text{SATA}}=0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$ . То есть, как и в случае с ЛДГ наблюдается трансформация знака эффекта.

Для холинэстеразы с использованием модулированного ультразвука для интенсивности  $0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$  был получен спектр действия в диапазоне частот модуляции 0-100 Гц (рис 9).

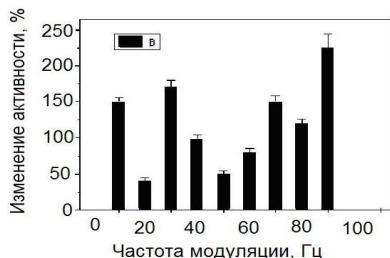


Рис. 9. Изменение активности ХЭ под действием модулированного ультразвука.  $I=0.7 \text{ Bt}/\text{cm}^2$

Вт/см<sup>2</sup>, t = 3 мин. Различия в области частот 0-100 Гц достоверны (P < 0,05).

Для ХЭ частотно зависимые изменения активности были выражены наиболее сильно по сравнению с другими исследованными ферментами крови. Это наиболее подробный спектр действия, снятый с шагом в 10 Гц. Максимальные изменения активности достигали 150-220 % на частотах модуляции 10, 30, 70 и 90 Гц.

### **Обсуждение результатов исследования**

Практически для всех исследованных ферментов крови наблюдаются частотно зависимые эффекты активации и подавления активности в различных диапазонах частот модуляции при воздействии модулированных ультразвуковых волн. Это позволяет говорить об универсальной природе таких эффектов.

Как видно из рис. 6 - 8 при воздействии модулированного ультразвука терапевтического диапазона интенсивностей на ферменты крови наблюдаются 3 вида эффектов: 1) при воздействии на частоте модуляции, вызывающей при малых интенсивностях ультразвука (0.05 Вт/см<sup>2</sup>) эффект подавления активности с увеличением интенсивности ультразвука наблюдается уменьшение эффекта подавления, вплоть до нулевого, а затем активация ферментативной активности и ее рост с увеличением интенсивности ультразвука; 2) при воздействии на частоте модуляции, вызывающей при малых интенсивностях ультразвука (0.05 Вт/см<sup>2</sup>) эффект активации фермента с увеличением интенсивности наблюдается уменьшение эффекта активации, вплоть до нулевого, а затем подавление ферментативной активности и увеличение эффекта подавления с увеличением интенсивности ультразвука; 3) появление эффекта активации/подавления активности на некоторых исходно нейтральных частотах как при малых, так и при больших интенсивностях модулированного ультразвука. В первых двух случаях точка перехода знака эффекта находится в области интенсивности ультразвука равной 0.4 Вт/см<sup>2</sup>.

Встает вопрос, требующий дальнейших исследований, каким образом происходит такая трансформация спектра при изменении энергии воздействия модулированного ультразвука, вследствие чего частоты активации становятся частотами подавления активности и наоборот.

Неравновесный динамический характер живых систем, частью которых являются ферментные системы, может быть причиной зависимости получаемых биологических эффектов модулированного ультразвукового воздействия от временных, частотных и энергетических параметров ультразвука. При исследовании биологических эффектов наиболее значимыми параметрами обычно считаются интенсивность ультразвука и общее время воздействия. Большинство исследователей видят единственное различие между импульсным и непрерывным ультразвуком только в изменении соотношения между тепловыми и кавитационными эффектами. Явления, которые могут быть обусловлены динамикой биологической системы и связанные с ними специфические эффекты модулированных воздействий обычно не учитываются.

Действие ультразвука зависит от целого ряда факторов, которые можно разделить на две категории: а) факторы, связанные с воздействующим агентом - ультразвуком и б) факторы, связанные со свойствами объектов воздействия. К первой категории относятся такие факторы ультразвукового воздействия как частота, интенсивность, время воздействия, распределение энергии в ультразвуковом пучке, вид модуляции, частоты модуляции. Ко второй категории для ферментных систем относятся такие, как: акустические свойства объекта, концентрации ферментов, субстратов, в каком

конформационном состоянии находятся молекулы ферментов, доступность активных центров фермента для молекул субстрата, в каком виде находятся молекулы фермента (тетрамеры, димеры, мономеры), наличия в растворе ионов металлов, pH раствора. Формирование биоэффектов ультразвука будет определяться совокупностью факторов первой и второй категории.

Одной из важнейших характеристик воздействующего ультразвука является интенсивность, которая определяет природу первичных физических процессов (механических, тепловых, кавитационных) в биологических объектах, находящихся в ультразвуковом пучке. Механические процессы связаны с такими факторами ультразвука как колебательное смещение, скорость, ускорение, переменное давление, их градиенты. Тепловые процессы связаны с поглощением ультразвуковой энергии в объекте вследствие релаксационных процессов в биополимерах. Кавитационные процессы в ультразвуковом поле обусловлены появлением пульсирующих газовых полостей в среде, гидродинамическими процессами вокруг пульсирующих полостей и вторичными физико-химическими явлениями: механическими, тепловыми, электрохимическими. Преобладание какого-либо из перечисленных процессов будет определять первичный физический механизм биологического действия ультразвука.

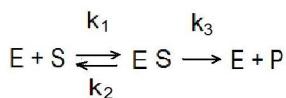
В терапии, в зависимости от объекта, используются ультразвуковые волны в диапазоне средних по пространству и времени интенсивностей ( $I_{SATA}$ ) 0.05 - 1.0 Вт/см<sup>2</sup> (в США - 0.05 - 3.0 Вт/см<sup>2</sup>). Вследствие пространственной неоднородности ультразвуковых полей локальные интенсивности для плоских излучателей могут превышать средние в несколько раз. Для терапии это является существенным фактом и при выборе параметров ультразвукового воздействия на конкретный объект и при анализе наблюдаемых эффектов необходимо учитывать отношение пиковой интенсивности к средней. Для ультразвука низких интенсивностей (< 0.2 - 0.4 Вт/см<sup>2</sup>), когда тепловыми и кавитационными эффектами можно обычно пренебречь, воздействие на биологические объекты будет обусловлено механическими факторами.

Увеличение интенсивности приводит к увеличению доли тепловых эффектов и качественному изменению механизмов биологического действия и связанных с ними эффектов, например, температурных изменений ферментативной активности, тепловой денатурации белков. При еще больших интенсивностях, когда возникают кавитационные явления, наблюдаются эффекты других типов, например, образование химически активных соединений, которые могут взаимодействовать с биомакромолекулами.

Анализ известных биоэффектов непрерывного ультразвука показывает, что процессы активации в биологических системах проявляются обычно в зоне механических и тепловых эффектов, а процессы ингибирования начинаются в начале кавитационной зоны интенсивностей.

При исследовании ферментативных реакций и воздействия на них как непрерывного, так и модулированного ультразвука просматривается ряд механизмов увеличения или уменьшения активности ферментов. Известно, что ферментативные реакции происходят через образование промежуточного продукта – «фермент-субстратного комплекса» .

В простейшем случае:



$E$  – фермент;  $k_1$  – константа скорости реакции образования фермент-субстратного комплекса  $ES$ . Фермент-субстратный комплекс далее может диссоциировать с константой скорости –  $k_2$ . Кроме того, фермент-субстратный комплекс может превращаться в продукт реакции  $P$  с высвобождением фермента  $E$ . Константа скорости образования продукта реакции  $P$  –  $k_3$ . Константа скорости химической реакции:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_3 \times [ES]$$

Таким образом, скорость реакции пропорциональна концентрации комплекса  $ES$ .

Увеличение количества продукта зависит как от того, в какой форме в ряду /тетрамер-димер-мономер/ находится фермент, так и от конформационного состояния фермента, чем большее количество активных центров открыто для взаимодействия фермента с субстратом, тем выше выход продукта и наоборот. Кроме того, чем выше скорость поступления субстрата к активному центру, тем выше скорость образования продукта реакции, по количеству которого оценивается эффективность работы фермента. Исходя из этого видно, что воздействие модулированных ультразвуковых волн происходит на уровне процессов, связанных с константами скоростей.

Следует отметить, что существующие терапевтические ультразвуковые аппараты не позволяют гибко осуществлять выбор частоты следования импульсов ультразвука с целью поиска оптимальных режимов воздействия на конкретный орган с конкретной патологией. Имеющиеся в терапевтических аппаратах режимы ограничены импульсной модуляцией с частотой 50 Гц и длительностями импульсов 2, 4, 10 мсек. Принято считать, что применение импульсного режима в терапии обеспечивает более "мягкое" воздействие на ткани, вследствие уменьшения суммарной энергии, вводимой в организм, ослабление тепловых эффектов. Однако, основное достоинство импульсного ультразвука может оказаться в другом: в возможности более целенаправленного воздействия на данную патологию. Импульсно-модулированный ультразвук с частотой следования импульсов специально подобранный для лечения конкретного заболевания пока еще не используется в терапии. Также следует отметить, что применение модулированных ультразвуковых волн в физиотерапии может существенно снизить энергетическую нагрузку на организм и существенно понизить интенсивность действующего ультразвука при сохранении эффективности физиотерапии. Оптимизация ультразвуковой терапии с помощью гибкого управления модуляционными режимами является актуальной задачей медицинской акустики и требует дальнейшей разработки.

## Заключение

Наибольший интерес в исследовании механизмов биологического действия физических факторов разной природы вызывают вопросы энергетического и информационного действия факторов. Энергетическое воздействие вызывает биологические эффекты качественно и количественно зависящие от амплитуды или падающей энергии физического фактора. Под информационной составляющей нужно понимать возможность

получения разных биологических эффектов, зависящих от частоты модуляции при равноэнергетическом и равноамплитудном воздействии модулированного ультразвука на исследуемые биологические системы, в данном случае – ферментные системы.

Поэтому, на начальных стадиях исследований возможно выяснить в принципе наличие или отсутствие частотно-зависимых эффектов для данной биологической системы с достаточно грубым шагом. В случае наличия биологических эффектов должна выясниться более тонкая зависимость эффектов и их корреляции с амплитудно-частотными характеристиками фактора воздействия в зоне активной частоты с последующим анализом функциональных изменений на разных уровнях организации биосистем. Особое внимание в этих экспериментах должно уделяться одинаковым условиям содержания биосистем и условиям воздействия, так как внесение дополнительных факторов воздействия, например, изменение состава питательных сред при исследовании систем *in vitro*, дополнительные стрессорные воздействия, меняющие функциональные состояния систем *in vivo* могут внести значительные искажения в эффекты действующего физического фактора.

п Основной подход к исследованию модулированных волн состоит в получении и использовании спектров действия для различных биологических систем.

п Спектры действия – зависимости величины и знака биологического эффекта от частоты модуляции при равноэнергетическом и равноамплитудном воздействии на исследуемую систему. Это позволяет управлять функциональным состоянием биосистем и направленно менять величину и знак биологического эффекта, так как в спектре всегда присутствуют частоты разнонаправленного действия. То есть, можно с помощью одной частоты получить эффект, а с помощью другой частоты либо усилить его, либо полностью отменить.

п Используя воздействие на активной частоте можно, изменения энергию действующего ультразвука, получить разнонаправленные эффекты.

п Таким образом, как частота модуляции, так и энергия воздействия могут быть факторами управления функциональным состоянием ферментных систем с помощью модулированных ультразвуковых волн.

Основные отличия биологических эффектов непрерывного и модулированного ультразвука.

I Эффекты непрерывного ультразвука зависят преимущественно от механизмов биологического действия (механических, тепловых, кавитационных). При увеличении интенсивности воздействия преимущественно работает один из этих механизмов. Как правило, с увеличением интенсивности наблюдается подавление функционального состояния биосистем различного уровня организации.

I Эффекты модулированного ультразвука могут существенно отличаться от эффектов непрерывного ультразвука. Наличие активных частот приводит к трансформации биологических эффектов. На частотах активации или подавления функциональной активности можно получить эффекты, превышающие эффекты непрерывного ультразвука, с возможностью изменения знака эффекта при изменении интенсивности. Таким образом, можно существенно снизить интенсивность ультразвукового воздействия в физиотерапии при сохранении величин биологических эффектов при использовании модулированных ультразвуковых полей.

Из последнего пункта вытекает, что пороги развития биологического эффекта для модулированных и непрерывных ультразвуковых волн могут быть существенно различными, то есть, величины пороговых интенсивностей для получения биологического эффекта непрерывным ультразвуком могут быть намного больше пороговых интенсивностей для получения аналогичных биологических эффектов модулированным ультразвуком ( $I_{\text{SATA-НЕПР}} >> I_{\text{SATA-МОД}}$ ).

Таким образом, задача статьи показать наличие частотно-зависимых ответов различных ферментных систем при воздействии модулированных ультразвуковых волн терапевтического диапазона интенсивностей – выполнена на примере пяти ферментных систем. Приведены спектры действия для этих систем и возможность трансформации этих спектров при изменении интенсивности ультразвука. Показана возможность управления величиной и знаком ответов исследованных ферментных систем, как частотой модуляции, так и энергией ультразвукового воздействия.

## **Библиография**

1. Григорьев Ю.Г. (1996) Роль модуляции в биологическом действии электромагнитного излучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*, Т. 36, № 5, С. 659-670.
2. Гапеев А.Б., Соколов П.А., Чемерис Н.К. (2001) Модельный анализ особенностей действия модулированных электромагнитных полей на клеточном уровне при различных параметрах модулирующих сигналов // *Биофизика*, Т. 46, № 4, С. 661-675.
3. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. (2000) Модельный подход к анализу действия модулированного электромагнитного излучения на клетки животных // *Биофизика*, Т. 45, № 2, С. 299-312.
4. Гапеев А.Б., Якушина В.С., Чемерис Н.К., Фесенко Е.Е. (1997) Модулированное ЭМИ крайне высоких частот низкой интенсивности активирует или ингибирует респираторный взрыв нейтрофилов в зависимости от частоты модуляции // *Биофизика*, Т. 42, № 5, С. 1125-1134.
5. Пашовкина М.С., Акоев И.Г. (1996) Действие импульсно-модулированного микроволнового излучения 2375 МГц на АТФазную активность актомиозина мышц крыс // *Радиационная биология. Радиоэкология*. Т. 36, № 5, С. 700-705.
6. Пашовкина М.С., Акоев И.Г. (2000) Изменение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови морских свинок *in vitro* при действии амплитудно-модулированного сверхвысокочастотного электромагнитного поля 2375 МГц // *Биофизика*. Т. 45, № 1, С. 130-136.
7. Пашовкина М.С., Акоев И.Г. (2001) Влияние интенсивности СВЧ ЭМИ на направленность и выраженность реакции щелочной фосфатазы сыворотки крови при слабых амплитудно-модулированных воздействиях // *Радиационная биология. Радиоэкология*. Т. 41, № 1, С. 62-66.
8. Пашовкина М.С., Акоев И.Г. (2000) Исследование изменения активности аспартатаминотрансферазы сыворотки крови человека при низких амплитудно-модулированных СВЧ ЭМИ воздействиях // *Радиационная биология. Радиоэкология*. Т. 40, № 6, С. 700-702.
9. Пашовкина М.С., Акоев И.Г., Пашовкин Т.Н. (2002) Изменение активности некоторых ферментов животных и человека при воздействии модулированных микроволн и феномены выявленных нелинейных эффектов // В кн. *Биологические эффекты слабых электромагнитных излучений*. Пущино, С. 26-37.
10. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. (1999) Действие непрерывного и модулированного ЭМИ КВЧ на клетки животных. Обзор. Часть I. Особенности и основные гипотезы о механизмах биологического действия ЭМИ КВЧ // *Вестник новых медицинских*

- технологий. – Т. VI, N 1. – С. 15-22.
11. Свидовый В.И., Колмаков В.Н., Кузнецов Г.В. (1985) Изменение активности аминотрансфераз и проницаемости эритроцитарных мембран при воздействии инфразвука и низкочастотного шума // *Гигиена и санитария*. N 10, С. 73-74.
  12. Свидовый В.И., Колмаков В.Н., Кулеба В.А., Тимофеева В.М. (1987) Изменение проницаемости, общей АТФ-азной активности эритроцитов и супероксиддисмутазной активности плазмы крови при воздействии инфразвука // *Гигиена и санитария*. – N5, С. 78-79.
  13. Алексеев С.В., Колмаков В.Н., Свидовый В.И. (1984) Влияние низкочастотных акустических колебаний на некоторые свойства мембран эритроцитов // *Гигиена и санитария*, N2, С. 82-84.
  14. Колмаков В.Н., Свидовый В.И., Шлейкин А.Г. (1984) Влияние низкочастотных акустических колебаний на некоторые компоненты мембран эритроцитов // *Гигиена труда и профзабол.*, N10, С. 48-49.
  15. Новиков А.М. (1976) Гистохимические исследования ферментативно-метаболических изменений в поперечно-полосатых мышечных волокон под действием инфразвука // *Труды ЛСГМИ*, Т. 114, С. 30-32.
  16. Габович Р.Д., Шутенко О.И., Кречковский Е.А. (1984) Влияние инфразвука на процессы биоэнергетики, ультраструктурную организацию органов и некоторые процессы регуляции // *Гигиена и санитария*, N3, С. 9-15.
  17. Барсегян В.О. (1981) Исследование действия химических агентов и ультразвука на активность щелочной фосфатазы. // *Диссертация к.б.н.*, Ереван.
  18. Свидовый В.И., Шлейкин А.Г. (1987) О влиянии инфразвука на активность сукцинатдегидрогеназы тканей // *Гигиена труда и профзабол.*, N 5, С. 50-52.
  19. Гончарова Л.П., Кадыскина Е.Н., Макарова И.Н., Родионова Л.П. (1984) Сравнительное изучение действия шума разной интенсивности на некоторые компоненты антиоксидантной системы клетки // *Антиоксиданты и адаптация*. Л., С. 22-26.
  20. Мелкоян М.М., Мелик-Агаева Е.А. (1984) Влияние шума на процессы липидной переоксидации // *Биол. ж. Армении*, Т. 37, N8, С. 668-677.
  21. Алексеев С.В., Свидовый В.И., Величко Л.Н. (1983) Влияние низкочастотных акустических колебаний на фосфолипидный состав цельной крови и некоторых тканей животных. // *Гигиена труда и профзаболеваний*. N3, С. 39-41.
  22. Sarvazyan A.P., Belousov L.V., Petropavlovskaya M.N., Ostroumova T.V. (2002) The action of low-intensity pulsed ultrasound on amphibian embrionic tissues // *Ultrasound in Med. & Biol.* 2002, № 8, С. 639-654.
  23. Е.В.Мельникова, В.К.Утешев, Т.Н.Пашовкин, А.А.Соколова, В.А.Яшин, В.Н.Карнаухов, Э.Н.Гахова. (2006) Изменение проницаемости зародышевых оболочек амфибий для флуоресцентных красителей под действием ультразвука. // *Биофизика*, 2005, Т. 50. Вып. 3, С. 500-504.
  24. Пашовкин Т.Н. (2005) Биологические эффекты амплитудно-модулированных ультразвуковых полей терапевтического диапазона интенсивностей. // В сб. материалов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2005», Москва, 21-24 июня 2005 г., С. 223.
  25. Pashovkin, T.N., Pashovkina, M.S. (2005) Effects of amplitude-modulated therapeutic ultrasound on blood enzymes // 5TH International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Abstracts. October 27-29 October, 2005, Harvard Medical School, Boston, T063, Р. 39.
  26. Гахова Э.Н., Пашовкин Т.Н., Мельникова Е.В., Утешев В.К., Садикова Д.Г. (2007) Ультразвук может изменять проницаемость зародышевых оболочек амфибий. // *Ветеринарная патология*, № 1, С. 7-9.
  27. Утешев В.К., Пашовкин Т.Н., Гахова Э.Н. (2010) Выживаемость зародышей амфибий

- после воздействия модулированного ультразвука терапевтического диапазона интенсивностей. //Вестник новых медицинских технологий, № 4, С. 7-10.
28. Олешкевич А.А., Пашовкин Т.Н. (2014) Количественный анализ действия модулированного ультразвука на некоторые клетки тканей животных. // Ветеринария, зоотехния и биотехнология/ Научно-практический журнал. ФГБОУ ВПО МГАВМиБ, – № 5. – С. 27-33.
29. Oleshkevich, A.A., Pashovkin, T.N. (2015) Effect of modulated ultrasound in Natrinema Pallidum (*Halobacterium halobium*) and *Avilibrio fisheri* // Матер. Международного Симпозиума «МИКРООРГАНИЗМЫ И БИОСФЕРА» MICROBIOS-2015, 25-30 ноября 2015. Ташкент, Узбекистан.
30. Олешкевич А.А., Василевич Ф.И., Пашовкин Т.Н. (2015) Биохимические и биофизические эффекты непрерывных и модулированных ультразвуковых волн на *Alivibrio fisheri* и *Natrinema pallidum*. //Ветеринария, зоотехния и биотехнология, № 12, С. 50-56.
31. Gapeyev, A.B., Lysenko, Yu.N., Pashovkin, T.N. (2016) Combined drug and ultrasound on cancer treatment // Приглашенный устный доклад на International Conference on "New Approaches fighting Cancer and Aging", December 2-3, 2016 in Nanjing, China.
32. Пашовкин Т.Н., Шильников Г.В., Сарвазян А.П. (1986) Способ визуализации ультразвукового поля // А.с. № 1206693 . Б.и. № 3, 23.01.86 г.
33. Пашовкин Т.Н., Шильников Г.В. (2000) Регистрация и анализ распределений интенсивностей в ультразвуковых пучках с использованием красителей // Научное приборостроение, Т. 10, № 3. С. 17-26.
34. Садикова Д.Г., Пашовкин Т.Н. (2005) Распределение интенсивностей в сечениях ультразвуковых пучков терапевтических и диагностических излучателей в жидких средах // В сб. материалов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2005», Москва, 21-24 июня 2005 г., С. 225.
35. Пашовкин Т.Н., Пашовкина М.С., Садикова Д.Г., Шильников Г.В. (2006) Распределение интенсивностей в ультразвуковых пучках терапевтических излучателей с использованием красителей: 3-мерное представление распределений интенсивностей в сечениях ультразвуковых пучков и 3D-реконструкция ультразвуковых полей в водных средах. Вестник новых медицинских технологий, Т. XIII, № 3, С. 155-159.
36. Bawin SM, Gavalas-Medici R, Adey WR (1973): Effects of modulated very high frequency fields on specific brain rhythms in cats. Brain Res N 58. Pp. 365–384.
37. Bawin S.M., Kaczmarek L.K., Adey W.R. (1975). Effects of modulated VHF fields on the central nervous system. Ann NY Acad Sci N 247, Pp. 74–80.
38. Blackman CF, Elder JA, Weil CM, et al. (1979). Induction of calcium ion efflux from brain tissue by radio frequency radiation: effects of modulation frequency and field strength. Radio Sci N 14, Pp. 93–98.
39. Blackman C.F., Benane S.G., House D.E., et al. (1985). Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. Bioelectromagnetics N 6, Pp. 327–338.
40. Byus C.V., Lundak R.L., Fletcher R.M. et al. (1984). Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured lymphocytes to modulated microwave fields. Bioelectromagnetics N 15. Pp. 217–238.
41. Litovitz T, Krause D, Penafiel M, et al. (1993). The role of coherence time in the effects of microwaves on ornithine decarboxylase activity. Bioelectromagnetics N 14. Pp. 395–404.
42. Dalecki, D., Raeman, C.H., Child, S.Z. and Carstensen, E.L., (1995). Intestinal hemorrhage from exposure to pulsed ultrasound, Ultrasound in medicine & biology. V 21, N 8. Pp. 1067-1072.
43. [Bialek and Wit, 1984] Bialek W, Wit HP (1984). Quantum limits to oscillator stability:

- theory and experiments on acoustic emissions from the human ear. *Phys Lett N* 104A. Pp. 173–178.
44. Lennart D. Johns (2002). Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis *Journal of Athletic Training*, V 37, N 3. Pp. 293–299.
45. Pinamonti S., Gallenga P.E., Masseo V. (1982). Effects of pulsed ultrasound on human erythrocytes in vitro. *Ultrasound Med Biol.* N 8. Pp. 631–638.
46. Nykanen M. (1995). Pulsed ultrasound treatment of the painful shoulder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Rehabil Med.* N 27. Pp. 105–108.
47. Dyson M. (1987). Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. *Physiotherapy*. N 73. Pp. 116–120.
48. Kitchen S.S., Partridge C.J. (1990). A review of therapeutic ultrasound. *Physiotherapy*. N 76. Pp. 593–600.
49. Nilsson A.M., Odselius R., Roijer A., Olsson S.B. (1995). Pro- and antifibrinolytic effects of ultrasound on streptokinase-induced thrombolysis. *Ultrasound Med Biol.* V 21. Pp. 833–840.
50. Ter Haar G. (1999). Therapeutic ultrasound. *Eur J Ultrasound*. N 9. Pp. 3–9.

## **Результаты процедуры рецензирования статьи**

*В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.*

*Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).*

Рецензуемая статья посвящена частотно-зависимым изменениям активности ряда ключевых ферментов крови лабораторных животных под действием модулированных ультразвуковых волн. Для непрерывного ультразвука, применяемого в медицине для физиотерапии и фенофореза лекарственных веществ, в мировой литературе приведено достаточно большое количество работ, с описанием биологических эффектов и механизмов биологического действия, включая механические, тепловые и кавитационные механизмы. Это связано с безопасным применением ультразвуковых волн. Поэтому, основные эффекты описаны для диапазона средних по пространству и времени интенсивностей ультразвука 0.05 – 3.0 Вт/см<sup>2</sup> и временам воздействия до 15 минут. В то же время отмечается в ряде работ, что для модулированного ультразвука с различными типами модуляции можно наблюдать биологические эффекты, превышающие по величине эффекты непрерывных волн при меньшей (как минимум в два раза) интенсивности. То есть, пороги возникновения биологических эффектов модулированного ультразвука могут быть существенно меньше аналогичных, вызываемых непрерывным ультразвуком. Также просматривается еще одно отличие биологических эффектов непрерывных и модулированных волн – неспецифичность биологических эффектов непрерывных волн и специфичность – для модулированных волн, выражаясь в наличии частотно-зависимых эффектов. В последнем случае эффекты могут различаться при различных частотах модуляции, но при равном энергетическом воздействии на исследуемые биологические системы. То есть, кроме основных механизмов, работающих при воздействии непрерывных волн, появляются механизмы воздействия, связанные с применением модуляции волн. Именно с этим связана актуальность исследований механизмов биологического действия модулированных ультразвуковых волн. Кроме того, применение модуляционных режимов при воздействии ультразвука может повысить эффективность и избирательность применения ультразвука в медицине при уменьшении энергии воздействующего ультразвука. То есть увеличить безопасность применения ультразвука в медицине.

Данная статья построена в традиционном стиле, содержит введение с обзором

литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, заключение и список используемой литературы.

Во введении дан обзор литературы, в котором приведены данные о частотно-зависимых эффектах при воздействии модулированных волн на биологические системы разного уровня организации. Рассмотрено понятие спектров действия и важность их получения при равноэнергетическом воздействии модулированных волн для выявления биологически активных частот для исследуемых объектов. Особое внимание уделено метрологическому обеспечению экспериментов с ультразвуком, так как в ближней и начале дальней зон используется излучателей распределение локальных интенсивностей в сечениях ультразвуковых пучков неоднородно. Это проиллюстрировано на рис.1. От корректной метрологии зависит воспроизводимость результатов.

В работе приведены частотно-зависимые изменения активности ферментов для пяти разных ферментов крови при воздействии модулированных ультразвуковых волн терапевтического диапазона интенсивностей. Показано, что спектры действия могут меняться в зависимости от интенсивности ультразвука. Таким образом, было показано, что управляющими факторами, формирующими биологические эффекты, могут быть как частоты модуляции, так и энергетический фактор (интенсивность ультразвука). То есть, применение модулированных ультразвуковых волн в медицине может быть адресным.

До настоящего времени нет теории воздействия модулированных ультразвуковых волн на биологические системы разного уровня организации. Поэтому, получение корректных данных о частотно- зависимых биологических эффектах является необходимым условием разработки такой теории (или теорий).

Представление данных о частотно-зависимом изменении активности ферментов в виде относительного изменения активности позволяет использовать полученные автором данные различных экспериментов с разным исходным уровнем активности ферментов и повысить воспроизводимость результатов, с определением биологически активных частот. Данные, представленные в статье, не вызывают сомнений, поскольку базируются на достаточном количестве и высоком качестве научного материала. Список цитированной литературы содержит 35 публикаций.

Подытоживая вышесказанное, можно говорить о том, что статья «Частотно- зависимые изменения активности ферментов крови под действием модулированного ультразвука» должна быть опубликована в научном журнале «Физика биологии и медицины».

Физика биологии и медицины

Правильная ссылка на статью:

Саримов Р.М. Влияние гипомагнитных условий на размер зрачка человека // Физика биологии и медицины. 2024. № 1. С. 24-40. DOI: 10.7256/2730-0560.2024.1.43854 EDN: RDFYOU URL: [https://nbpublish.com/library\\_read\\_article.php?id=43854](https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=43854)

## Влияние гипомагнитных условий на размер зрачка человека

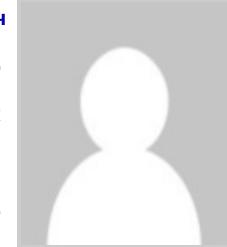
Саримов Руслан Маратович

ORCID: 0000-0002-2751-1615

кандидат биологических наук

старший научный сотрудник, ИОФ РАН

119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 38



[rusa@kapella.gpi.ru](mailto:rusa@kapella.gpi.ru)

[Статья из рубрики "Биофизика"](#)

### DOI:

10.7256/2730-0560.2024.1.43854

### EDN:

RDFYOU

### Дата направления статьи в редакцию:

21-08-2023

**Аннотация:** Ранее сообщалось, что гипомагнитные условия, полученные в результате 100-кратного уменьшения индукции геомагнитного поля, влияют на когнитивные процессы человека, что оценивалось в нескольких компьютерных тестах. Экспозиция в гипомагнитных условиях в течение 40 минут приводила к статистически значимому увеличению как времени выполнения, так и количества ошибок в заданиях. Величина этого магнитного эффекта, усредненная по 40 здоровым испытуемым в 80 ок洛часовых экспериментах, составила около 1.7 процента. В настоящей работе описаны результаты исследования, в котором характеристики состояния правого глаза каждого испытуемого записывались на видео, в то время как испытуемый выполнял когнитивные тесты. Оказалось, что в гипомагнитных условиях размер зрачка увеличивается. Этот эффект был рассчитан на основе обработки большого массива данных, включающего более миллиона видеокадров. Усредненный магнитный эффект составил около 1.6 процента. С учетом гетерогенности уровень значимости эффекта близок к значимому (0.07, АНОВА, фактор испытуемые — случайный). Магнитные реакции, зафиксированные как для

различных когнитивных тестов, так и для размера зрачка, наблюдаемые одновременно, не коррелируют. Приблизительно равное число испытателей показывали положительные и отрицательные эффекты в каждом teste. Неспецифические реакции на магнитное поле, по-видимому, являются случайными.

### **Ключевые слова:**

биологические эффекты, гипомагнитные условия, магнитные поля, магнитный отклик человека, размер зрачка глаза, тест на реакцию, тест Струпа, тест Шепарда, тест на цветовосприятие, неспецифический магнитный эффект

## **Введение**

Роль геомагнитного поля (ГМП) в процессах жизнедеятельности остается неясной. Даже тот факт, что некоторые животные могут ориентироваться с помощью ГМП, пока до конца не объяснен [1,2]. Природа биологических эффектов, вызываемых такими слабыми магнитными полями, является физической проблемой [3]. Существуют как эпидемиологические [4], так и лабораторные [5,6] исследования, показывающие определенную связь между уровнем электромагнитных полей переменного тока и состоянием здоровья человека. Однако, относительно мало известно о влиянии слабого постоянного магнитного поля, порядка ГМП, на человека. Имеется лишь несколько лабораторных исследований, посвященных изучению когнитивных эффектов и эффектов на сердечнососудистую систему слабых статических магнитных полей, в частности гипомагнитных условий (ГУ). В работе [7] 24 испытуемых подвергались непрерывному воздействию ГУ 50 нТл в течение двух недель. До и после магнитного воздействия проводился ряд психологических тестов: тест на восприятие пространства, зрительно-пространственную память, зрительно-моторную координацию, воспроизведение временных интервалов, равновесие испытуемого. Во всех этих тестах не было обнаружено существенной разницы между данными, полученными в геомагнитной и гипомагнитной среде. Однако в другой более ранней работе этого автора с шестью испытуемыми в ГУ было зафиксировано изменения в частоте слияния мельканий зрительного стимула, хотя по другим психофизиологическим тестам и параметрам сердечнососудистой системы (систолическое и диастолическое давление, ЧСС) эффектов обнаружено не было [8]. В работе [9], усредненной по 55 испытуемым, чувствительность человеческого глаза к визуальному световому стимулу в ГУ оказалась меньше, чем в ГМП на 6–7%.

В серии исследований под руководством Гурфинкеля Ю.И. были изучено влияние ГУ в системе магнитной экспозиции, которая была разработана и создана при участии автора данной публикации и фактически являлась следующей версией установки используемой в данной публикации. В работе [10] 32 человека дважды участвовали в двухчасовых экспериментах в режимах ГМП(30 мин)/ГМП(60 мин)/ГМП(30 мин) и с включением гипомагнитных условий ГМП(30 мин)/ГУ(60 мин)/ГМП(30 мин). Было зафиксировано увеличение на 10–15 % скорости капиллярного кровотока испытуемых, уменьшение на 3–4 % систолического и диастолического артериального давления, а также увеличение времени кардиоинтервала у возрастных (старше 40 лет) участников эксперимента [10]. Схожие эффекты были обнаружены в ранее опубликованной работе с меньшим количеством испытуемых [11]. Более длительные 8-часовые эксперименты проводились в

работе [12], где в той же установке исследовались показатели сердечнососудистой системы в ГУ у восьми испытуемых. По сравнению с контрольными условиями в ГУ были зафиксированы следующие эффекты: снижение ЧСС (примерно на 4 удара в мин), снижение АД (диастолического на 11 мм рт. ст., систолического на 16 мм рт. ст.). Насыщение гемоглобина крови кислородом под действием ГУ не изменилось. В другом исследовании в той же системе магнитной экспозиции при 8-часовой воздействии ГУ не были зафиксированы статистически значимые изменения в ЭЭГ активности и в сердечнососудистой системе испытуемых [13]. Таким образом, имеющиеся данные о влиянии постоянных МП с индукцией порядка ГМП и меньше на когнитивные процессы и сердечнососудистую систему человека недостаточны и противоречивы [14].

В предыдущих работах [15,16] было обнаружено, что депривация ГМП до уровня ниже 400 нТ влияет на когнитивные процессы человека. Сорок человек дважды участвовали в экспериментах в исследовании с применением четырех когнитивных тестов. В ГУ увеличилось как количество ошибок, так и время выполнения заданий. В среднем магнито-биологический эффект (МБЭ) для разных измеряемых параметров варьировался от 1.5 до 2.5%. Суммарный МБЭ, рассчитанный как среднее значение за ~120 тысяч отдельных испытаний, составил  $1.7 \pm 0.2\%$ . Это значение было достаточно устойчивым. Когда массив данных ограничивался только измерениями времени выполнения задания, средний эффект составлял 1.64% [15]. Если исключить из массива результаты шести испытуемых, показавших максимальный эффект, то средний эффект, равный 1.49%, сохранил свою статистическую значимость ( $p < 0.004$ ) [16]. Таким образом, в рамках данного исследования средний общий магнитный эффект у человека был сформирован по измеренным данным всех испытуемых. Наблюдаемый МБЭ не являлся следствием ни особой эффективности какого-либо из использованных тестов, ни наличия особо чувствительных испытуемых. Среди возможных существенных факторов изучались температура и атмосферное давление, но они не повлияли на результаты.

Следует отметить, что в [16] все восемь измеряемых характеристик являлись субъективными психологическими реакциями. Интересно было также понять, могут ли ГУ влиять на реакции человека, которые в основном не зависят от воли испытуемого. Размер зрачка — это характеристика, которая с помощью камеры четко фиксировалась при выполнении вышеупомянутых психологических тестов. Хотя психологически вызываемое сужение/расширение зрачка известно, физиологическая реакция на свет — зрачковый световой рефлекс — слишком выражена, чтобы зависеть от психологических факторов. Поэтому размер зрачка был выбран для отслеживания одновременно с описанным выше тестированием испытуемых при воздействии в контрольных условиях и в ГУ. Целью проведения настоящего исследования было выяснить, могут ли ГУ вызывать изменение размера зрачка глаза человека.

## 2. Методы

### 2.1 Испытуемые

Специального отбора испытуемых не проводилось, но в группе из 40 человек в равном количестве присутствовали мужчины и женщины, а также люди в возрасте старше и моложе 40 лет. В итоге в экспериментах фактически участвовали четыре группы по 10 человек: мужчины старше и моложе 40 и женщины старше и моложе 40 лет. Каждый испытуемый проходил тестирование как в условиях ГМП, так и ГУ.

### 2.2 Система магнитной экспозиции

Создание ГУ достигалось путем компенсации ГМП с использованием четырех медных катушек, закрепленных вдоль одной оси в специальном деревянном боксе размером  $1 \times 1 \times 1.5$  м<sup>3</sup>. По периметру бокса крепилась проволочная сетка, которая экранировала испытуемого от внешних электростатических полей. Магнитное поле внутри бокса измерялось с помощью феррозондовых датчиков магнитного поля, закрепленных около головы испытуемого, примерно в центре бокса. Цифровая система обратной связи компенсировала (вдоль главной оси) внешнее магнитное поле и его вариации, вызванные городским электротранспортом и промышленными шумами. Четыре кольцевые катушки диаметром 1 м располагались на расстоянии 0.5 м друг от друга и имели 40 витков в боковых катушках и 26.5 витков в средней. Общее активное электрическое сопротивление составляло 1.23 Ом. Неоднородность МП в рабочем пространстве системы (голова и тело испытуемого) не превышала 2%. Главная ось системы была ориентирована параллельно вектору ГМП (44 мкТл) с точностью до 0.5°. Полоса пропускания системы обратной связи составляла около 10 Гц, при частоте измерения МП 1000 Гц. Остаточное значение МП внутри бокса во время экспериментов не превышало 0.4 мкТл вдоль главной оси и 0.6 мкТл в перпендикулярных направлениях.

## 2.3 Процедура тестирования

Каждый испытуемый проходил тестирование дважды; второй эксперимент проводился обычно через 30–50 дней после первого. В одной из этих двух сессий использовались ГУ, а в другой, для сравнения, были те же условия, но без ГУ, то есть эксперимент проводился в ГМП. Чтобы исключить возможный вклад от порядка проведения сеансов ГУ и ГМП, порядок их проведения для половины испытуемых был противоположным по отношению к другой половине испытуемых. Измерялось время обработки задания и количество ошибок в следующих тестах: (i) скорость выполнения простого двигательного рефлекса, (ii) распознавание цветных слов, (iii) кратковременная цветовая память и (iv) распознавание повернутых букв. Два из этих тестов были модификациями известных тестов Струппа (J.R. Stroop) и Шеппарда (R.N. Shepard).

Всего в данном исследовании измерялось восемь параметров. Протокол подробно описан в работе [16]. Важно отметить следующее: каждый из 80 экспериментов состоял из трех временных периодов: 10 минут адаптации к экспериментальным условиям и подготовки к тестированию в ГМП; 10+10 минут в контрольных условиях ГМП; и 10+10+10+10 мин тестирования в условиях ГМП (в 40 "имитационных" или "sham" экспериментах) или в ГУ (в других 40 "реальных" экспериментах). Между всеми этими 10-минутными периодами помещались однominутные интервалы отдыха, так что общая продолжительность эксперимента составляла 76 минут. Испытуемые не знали, в каких условиях в ГМП или ГУ проходил эксперимент.

Табл. 1 Схема проведения экспериментов для каждого из 40 испытуемых.

Table 1 Schematic of the experiments for each of the 40 subjects.

Серия эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Время	0-10 мин	10-30 мин	30-70 мин				
Эксперимент 1 (или 2)	Адаптация (ГМП)	Контроль(ГМП)			Реальное воздействие (ГУ)		
Эксперимент	Адаптация	Контроль(ГМП)			Мнимое/Sham (ГМП)		

2 (или 1)

(ГМП)

Для регистрации движений глаз был изготовлен специальный прибор. Пластиковая рамка, закрепленная на голове испытуемого, держала перед головой испытуемого аналоговую видеокамеру ACE-S560H (0.05 лк, 600 линий). Перед камерой устанавливался фильтр для отсечения света с длиной волны менее 810 нм. Чувствительность камеры была достаточной для работы в ИК-диапазоне. ИК-светодиоды расположенные вокруг камеры, освещали область правого глаза, что позволило значительно контрастировать зрачок глаза по сравнению с остальной частью лица испытуемого. Движения зрачка записывались в цифровом формате MPEG-4 с преобразованием в 8-битный серый с помощью устройства видеозахвата. Скорость составляла 25 кадров в секунду; продолжительность каждой из 80 записей составляла 76 мин. Можно легко посчитать, что всего в данном исследовании было собрано около 9 млн. кадров, половина из которых получена в условиях ГМП, а половина — ГУ.

#### **2.4 Измерение и обработка данных**

Была разработана оригинальная компьютерная программа, позволяющая последовательно обрабатывать кадры. После проведения 80 записей выяснилось, что одна запись не состоялась из-за технической неисправности. Поэтому результаты соответствующего испытуемого были удалены из набора данных, и программа обработала только 78 видеофайлов 39 испытуемых. Предварительная обработка была следующей.

Сначала программа вырезала фрагменты видеозаписей, которые соответствовали периодам адаптации к экспериментальным условиям и коротким интервалам моргания глаз. Осталось чуть менее 20 мин контрольного интервала (контроль в условиях ГМП), и 40 мин "sham" (ГМП) или "реального" (ГУ) воздействия. Таким образом, мы имели 39 часовых записей типа ГМП/ГМП, т.е. записей "контроль"+"sham", и 39 записей типа ГМП/ГУ, т.е. записей "контроль"+"реальное" воздействие ГУ.

Для каждого кадра (размером 680×572 пикселя) фильма программа находила изображение зрачка глаза, аппроксимировала зрачок эллипсом и определяла его параметры: короткую и длинную оси, угол поворота, горизонтальное и вертикальное положение зрачка, рис. 1. Эти значения сохранялись в файле, содержащем также временную метку, порядковый номер кадра и среднюю яркость кадра (средняя плотность серого в 8-битном диапазоне 0-255). Средняя яркость рассчитывалась для всей площади кадра, за исключением области глазного зрачка. Результаты каждого из 78 экспериментов были представлены в виде таблицы/файла, каждая строка которого соответствовала одному кадру и включала данные его обработки. Каждый столбец файла представлял собой массив: размеры эллипса, яркость кадра и т.д.

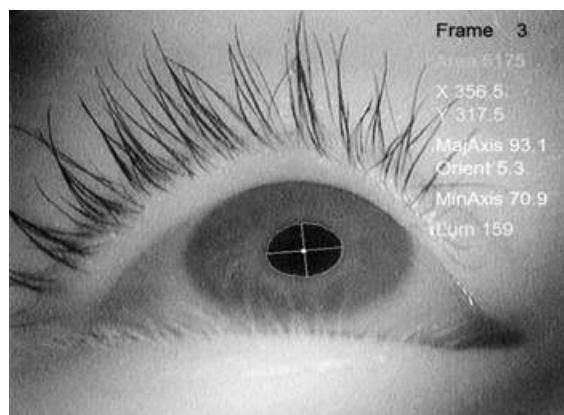


Рис. 1 Скриншот работы программы обработки видеокадров. Справа показаны параметры обработки кадра: номер кадра, площадь зрачка в пикселях, положение центра зрачка, длина осей эквивалентного эллипса глазного зрачка в пикселях, наклон осей в градусах и яркость кадра.

Fig. 1 Screenshot of the video frames processing program operation. Frame processing parameters are shown on the right: frame number, pupil area in pixels, pupil center position, length of the axes of the equivalent ellipse of the eye pupil in pixels, axes slope in degrees and frame brightness.

Второй этап обработки заключался в исследовании записанных массивов на наличие выбросов. Вследствие влияния множества неконтролируемых факторов (моргание глаза, сбой кодека и т.д.) массивы содержали не только регулярные изменения, но и шум. Некоторые значения в массивах могут отклоняться от средних значений настолько, что их артефактное происхождение весьма вероятно. Такие данные обычно удаляются из выборок. Программа удаляла из массива с обработанными данными целую строку кадра, если одно из значений в этой строке отклонялось от соответствующего среднего значения выборки более чем на три стандартных отклонения. Уменьшенные массивы использовались для дальнейших расчетов.

Во время тестирования глаз испытуемого вращается в разные стороны, поэтому зрачок виден из диафрагмы камеры под разными углами и приобретает форму эллипса. Реальный размер зрачка ближе к главной оси эллипса, поскольку малая ось изменяется как косинус угла проекции на камеру. Мы использовали главную ось в качестве основной наблюдаемой величины, которая определялась для каждого кадра.

Освещенность глаза в экспериментах могла меняться по многим причинам. Это и вариации естественного и искусственного дневного освещения в помещении, и свет от движущихся объектов на ЖК-мониторе перед испытуемым, и его индивидуальное положение в системе магнитной экспозиции. Несмотря на то, что средний спектр света попадающего в камеру был смешен в ИК-диапазон, вариации оптического излучения могут вносить свой вклад в результат из-за зрачкового светового рефлекса. Поэтому на это обратили особое внимание. Рассчитывалась средняя освещенность области вокруг глазного зрачка, а также вместе с тем размер глазного зрачка для каждого кадра. Оказалось, что между этими двумя величинами существует прямая корреляция, а не обратная, как можно было бы ожидать, рис. 2.

Это объясняется тем, что положение камеры не было фиксированным относительно лица (объекта съемки). Испытуемый мог неосознанно изменять положение камеры в ходе эксперимента. Таким образом, расстояние между камерой и глазом часто менялось. Чем меньше это расстояние, тем больше освещенность за счет ИК-излучения светодиодов и тем больше был размер зрачка, видимого камерой; это геометрический эффект. В то же время средняя яркость по всем кадрам в экспериментах с ГУ иногда оказывалась больше, чем в экспериментах с ГМП. По этой причине было сделано предположение, что наблюдаемое увеличение размера зрачка при экспозиции в ГУ было, по крайней мере частично, обусловлено этим геометрическим эффектом. Поэтому потребовалась коррекция, позволяющая учесть корреляцию и исключить геометрический эффект яркости.

Процедура коррекции заключалась в определении коэффициентов простой линейной регрессии и коррекции размеров зрачков путем вычитания соответствующих вкладов регрессии. Наклон линии регрессии на рис. 2 составляет  $b = 0.3230$ , поэтому

скорректированные значения размеров были рассчитаны как  $a_{corr} = a - b(E - E_{mean})$ , где  $a$  — исходная площадь зрачка,  $E$  — соответствующая яркость, а  $E_{mean}$  — средняя яркость, усредненная по всему набору данных. Разумеется, не было обнаружено корреляции между значениями яркости кадра и скорректированными размерами зрачков. Тем не менее, магнитный эффект после коррекции остался статистически значимым ( $p < 0.001$ , t-статистика равна 77).

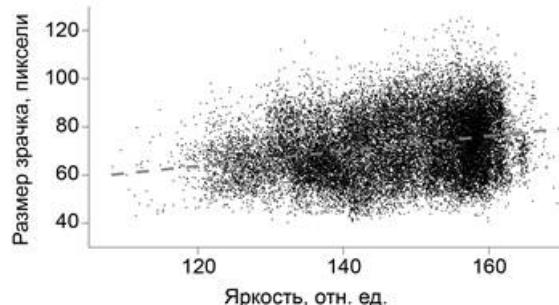


Рис. 2 Корреляционная диаграмма между размером зрачка и освещенностью в области вокруг зрачка, измеренной по яркости кадра. На графике показана каждая сотая точка из более чем трех миллионов точек. Линия регрессии рассчитана для всего набора точек.

Fig. 2 Correlation diagram between pupil size and illuminance in the area around the pupil, measured from the luminance of the frame. The plot shows every hundredth point of more than three million points. The regression line is calculated for the entire set of points.

## 2.5 Определение магнитных эффектов

Массивы измеренных размеров зрачков, соответствующие контрольному, или эталонному, 20-минутному интервалу и 40-минутному интервалу "экспозиции", обозначенные как  $c$  и  $x$  для "реальных" экспериментов и  $s$  и  $y$  для "sham" экспериментов, соответственно,  $c$  и  $s$  означают контроль, а  $x$  и  $y$  — воздействия (Табл. 2). Тогда  $c$ ,  $x$ ,  $s$  и  $y$  — выборочные средние этих массивов, а  $\sigma_c$ ,  $\sigma_x$ ,  $\sigma_s$  и  $\sigma_y$  — их стандартные отклонения, а  $i$  — индекс, которым нумеруются испытуемые.

Математические операции типа  $x/c$  подразумевают, что к каждому элементу массива  $x$  применяется умножение на  $1/c$ . Тогда мы могли бы определить результат воздействия на испытуемого в "реальном" эксперименте как среднее значение массива  $x/c$ , то есть как нормированный эффект  $x' \equiv x/c$ .

Однако это не будет магнитным эффектом, поскольку изменения  $c$  к  $x$  могут быть обусловлены естественными физиологическими ритмами, обучением в процессе тестирования и т.д. Правильное определение магнитного эффекта реального воздействия ГУ будет только в сравнении с результатом "sham" эксперимента для каждого испытуемого, где среднее значение массива  $y/s$ , или  $y' \equiv y/s$  так же рассчитывается. Таким образом, средний индивидуальный магнитный эффект определяем как  $m_i = (x'_i - y'_i)/y'_i$ . Как видно, при таком определении средний индивидуальный магнитный эффект можно рассматривать как среднее значение массива  $m_i = (x_i/c_i - y'_i)/y'_i$ . Пример обработки данных для одного испытуемого можно найти в табл. 3.

Все нормированные массивы каждого испытуемого объединялись в единые массивы,  $X$  и  $Y$ , отдельно для "реального" и "sham" экспериментов. Из этих массивов можно было

посчитать магнитный эффект  $M$  (Табл. 2) как :

$$\mathbf{X} \equiv \bigcup_i \frac{\mathbf{x}_i}{c_i}, \quad \mathbf{Y} \equiv \bigcup_i \frac{\mathbf{y}_i}{s_i}, \quad M \equiv (X - Y)/Y$$

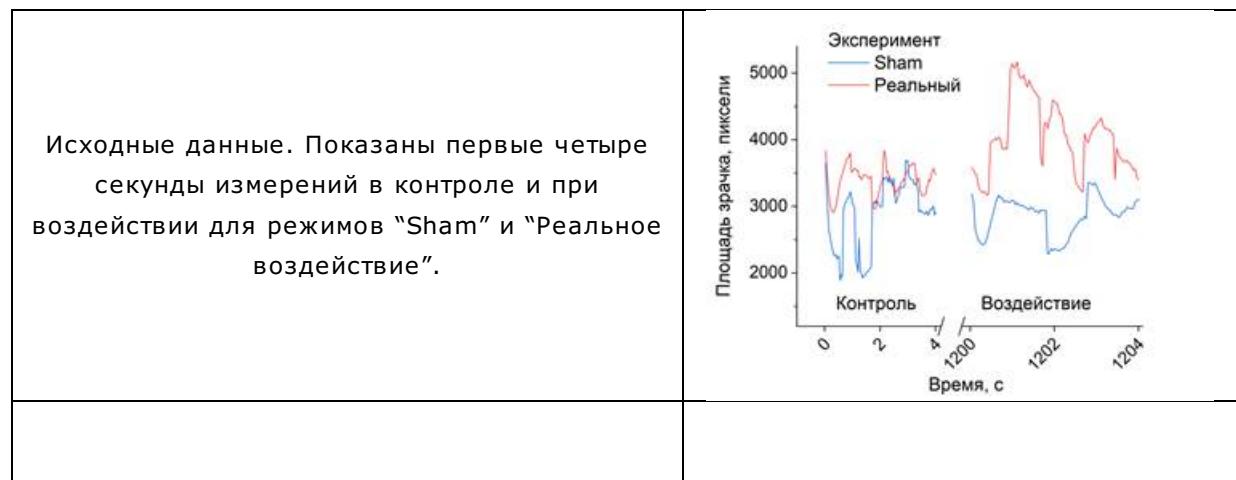
Табл.2 Обозначения исходных и обработанных данных.

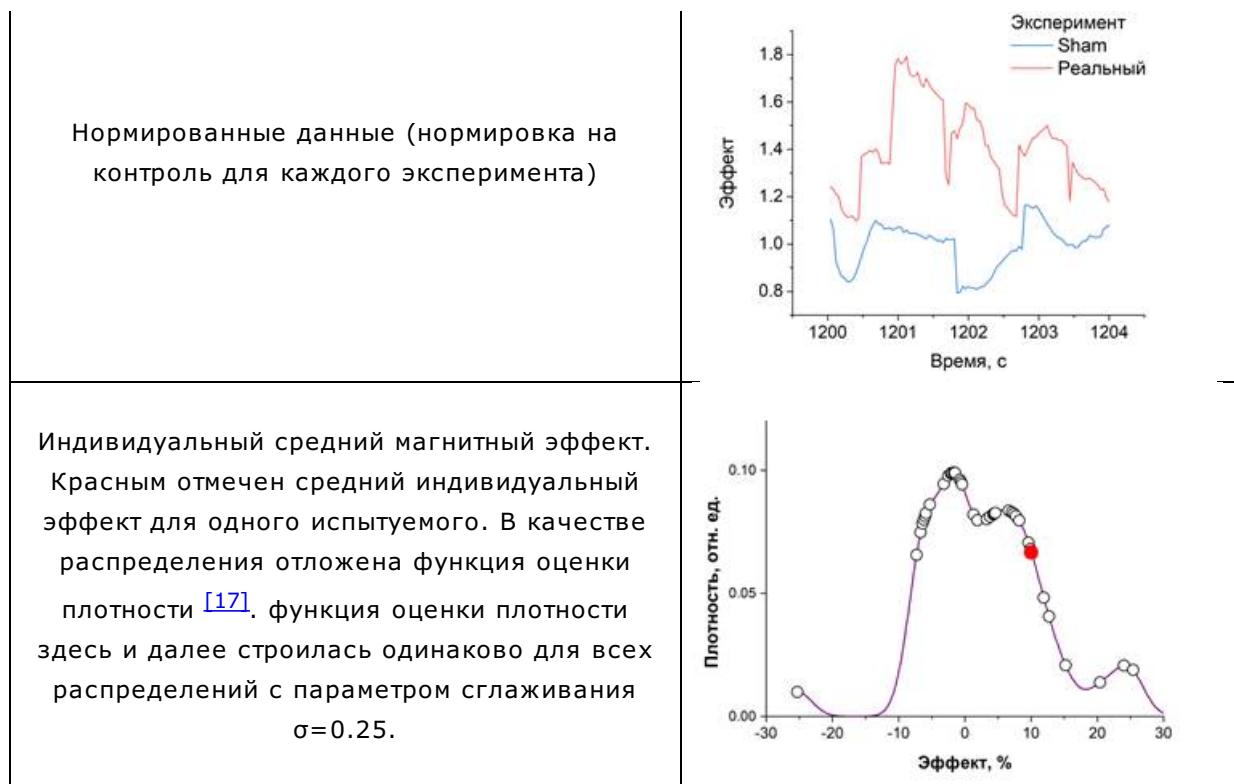
Table 2 Designations of initial and processed data.

Время эксперимента		10-30 мин	30-70 мин
		Контроль	Воздействие
Массивы исходных данных	Реальное воздействие	$c$	$x$
	Sham эксперимент	$s$	$y$
Выборочные средние (стандартные отклонения)	Реальное воздействие	$c(\sigma_c)$	$x(\sigma_x)$
	Sham эксперимент	$s(\sigma_s)$	$y(\sigma_y)$
Массивы нормированных данных (нормировка на контроль для каждого эксперимента)	Реальное воздействие	-	$\mathbf{X} \equiv \bigcup_i \mathbf{x}_i / c_i$
	Sham эксперимент	-	$\mathbf{Y} \equiv \bigcup_i \mathbf{y}_i / s_i$
Массивы индивидуальных магнитных эффектов			$m_i = (\mathbf{x}_i / c_i - \mathbf{y}_i') / y_i'$ , где $y_i' = y_i / s_i$
Индивидуальный средний магнитный эффект			$m_i$
Магнитный эффект (для всей группы испытуемых)	-	-	$M \equiv (X - Y)/Y$
Массив элементарных магнитных эффектов с вычетом индивидуальных средних магнитных эффектов по каждому испытуемому	-	-	$E = \bigcup_i (m_i - m_i)$

Табл.3 Пример обработки данных одного испытуемого.

Table 3 Example of data processing for one subject.





### 3. Результаты

Распределения размеров зрачков, нормированных на их средние значения в контроле, представлены на рис. 3. Это распределения по относительным значениям размеров зрачков или относительных частот соответствующих значений, которые строятся в виде гистограмм. Распределения представлены в виде кривых нормированных на единицу площади под ними. Размеры массивов составили 1692192 для экспериментов с реальным воздействием и 1671263 с мнимым.

Как видно, распределения отличаются по средним значениям и близки к нормальному. Двухсторонний t-тест показывает, что различия статистически значимы с малой вероятностью ошибки. Без учета гетерогенности объединяемых массивов статистическая значимость высока,  $p < 0.001$ , с учетом гетерогенности (испытуемые использовались в статистике как случайный фактор) значимость различий составила  $p < 0.07$  (ANOVA, фактор "испытуемые" — случайный).

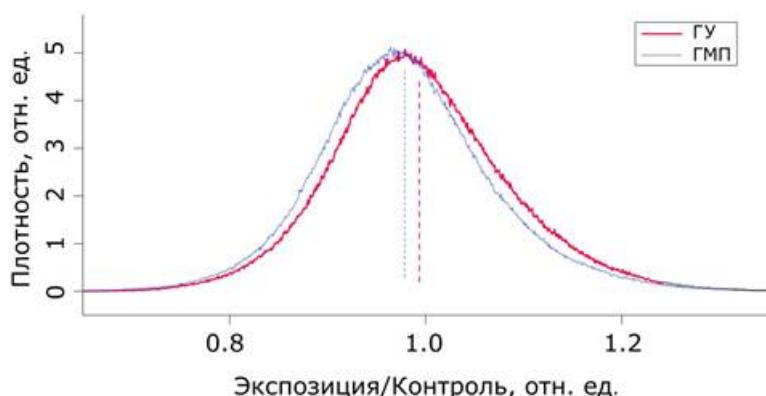


Рис. 3 Распределения нормированных на контроль в этом же эксперименте размеров зрачков при "sham" (ГМП) и "реальных" (ГУ) экспозициях, представленные в виде гистограмм из 1000 столбцов. Средние значения (пунктирные линии) и стандартные

отклонения выборок составили:  $\bar{X}=0.9935$ ,  $\sigma_x=0.0908$  и  $\bar{Y}=0.9785$ ,  $\sigma_y=0.0897$  для ГУ и ГМП соответственно.

Fig. 3 Distributions of normalized to the control in the same experiment pupil sizes at "sham" (GMF) and "real" (HMC) exposures presented as 1000-column histograms. The mean values (dashed lines) and standard deviations of the samples were:  $\bar{X}=0.9935$ ,  $\sigma_x=0.0908$  и  $\bar{Y}=0.9785$ ,  $\sigma_y=0.0897$  for HMC and GMF respectively.

Среднюю величину эффекта ГУ можно только рассчитать, а не измерить непосредственно, поэтому она зависит от определения, что такое магнитный эффект. Определение  $M \equiv (\bar{X} - \bar{Y})/\bar{Y}$  (см. раздел 2.5) дает для скорректированного набора данных  $M \approx 0.79\%$ . Распределения размеров зрачков, соответствующие "реальному" и "sham" экспериментам, т.е. построенным на массивах  $\bar{X}$  и  $\bar{Y}$ , практически не отличаются от представленных на рис. 3, с небольшими изменениями (не показано).

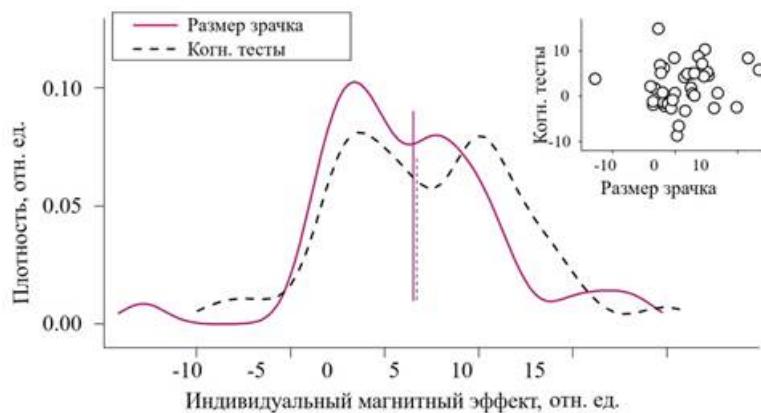


Рис. 4 Распределения индивидуальных средних магнитных эффектов, рассчитанные для одних и тех же испытуемых: в настоящей работе — по измерениям размера зрачка (фиолетовая сплошная линия,  $\sigma = 0.048$ ) и в работе [16] — по параметрам когнитивных тестов (пунктирная линия,  $\sigma = 0.061$ ); приведены средние значения. Распределения нормированы на единичную площадь под кривой. Точки на графике справа сверху: корреляционная диаграмма для индивидуальных магнитных эффектов.

Fig. 4 The distributions of individual average magnetic effects calculated for the same subjects: in the present work - from pupil size measurements (purple solid line,  $\sigma = 0.048$ ) and in [16] - from cognitive test parameters (dashed line,  $\sigma = 0.061$ ); average values are given. The distributions are normalized to the unit area under the curve. Dots in the graph on the upper right: correlation diagram for individual magnetic effects.

Как сказано выше, с учетом статистической неоднородности объединенного по всем испытуемым массива данных значимость различий составила  $p<0.07$ , — значение, близкое к принятому пределу ( $p=0.05$ ). Дальнейший анализ, тем не менее, обоснован, поскольку он касается не общего среднего, а индивидуальных магнитных эффектов и средней формы их распределений. Форма распределений существенно отличается от нормальной, что позволяет сделать некоторые заключения о природе неспецифических магнитных эффектов.

Индивидуальные магнитные эффекты отражают чувствительность испытуемых к 40-минутному воздействию ГУ. Индивидуальные магнитные эффекты в обычном понимании рассчитывались для каждого испытуемого. Для этого массивы  $m_i = (x_i/c_i - y'_i)/y'_i$  были разделены, и для каждого из них была вычислена средняя величина  $\bar{m}_i$ . Количество

средних величин ( $i=39$ ), было достаточно для составления массива  $\mathbf{u} \equiv U_i m_i$ . Распределение его элементов показано на рис. 4. Также показано аналогичное распределение, рассчитанное по параметрам когнитивных тестов (см. ниже). Распределения представлены в виде функции оценки плотности с гауссовским ядром шириной, равной 0.25 стандартных отклонений, что соответствует гистограмме, состоящей примерно из восьми столбцов в основном интервале от  $-\sigma_u$  до  $\sigma_u$ .

Важно, чтобы средние магнитные эффекты, взятые по отдельности, были статистически значимыми. У всех испытуемых, кроме двух, показавших наименьшие средние магнитные эффекты 0.13% и 0.04%, уровень статистической значимости был высок  $p < 0.001$ . Распределения "реального" и "мнимого" эффектов для каждого из испытуемых аналогичны приведенным на рис. 2.

#### 4. Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что 40-минутная экспозиция в ГУ оказывает статистически значимое воздействие на испытуемых: зрачки их глаз испытывают слабое расширение. Несмотря на то, что суммарный средний эффект невелик, распределения измеренных величин дают информацию о природе магнитного воздействия на человека.

Распределение, построенное по совместному массиву  $\mathbf{U}_i m_i$ , объединяет два различных распределения магнитных эффектов, которые могут быть разделены. Интерес представляют формы этих распределений. Первая — это общая форма "элементарных магнитных эффектов", т.е. то, что является общим для отдельных распределений, помимо их средних значений. Распределения элементарных магнитных эффектов для каждого испытуемого отличаются средними значениями, но имеют нечто общее — форму, которая видна после вычитания средних из массивов. Распределение массива элементарных магнитных эффектов с вычетом средних по каждому испытуемому  $E = U_i(m_i - \bar{m}_i)$  (рис. 5 кривая А) выглядит очень схоже с распределением нормированных исходных данных (Рис. 3). Дисперсия распределения  $E$  обусловлена многими случайными факторами функционирования мозга и физической среды, в то время как распределение индивидуальных средних магнитных эффектов (рис. 5 кривая Б) определяется вариабельностью индивидуальной магнитной чувствительности. При отсутствии вклада МП, ( $m_i = 0$ ) по центральной предельной теореме [18] дисперсия  $E$  (рис. 5 кривая А) при переходе к распределению индивидуальных средних магнитных эффектов (рис. 5 кривая Б) должна уменьшиться на  $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ , где  $n$  — количество средних, в нашем случае (39 испытуемых), то есть дисперсия усредненного массива должна быть  $\frac{1}{\sqrt{39}} \approx 0.016$ , что в три раза меньше наблюдаемой величины (рис. 5 кривая Б). То есть различия в дисперсиях в двух массивах должны объясняться индивидуальными магнитными эффектами.

О том, что индивидуальные различия могут приводить к различным магнитобиологическим эффектам для переменных 50-Гц магнитных полей, ранее было опубликовано в [19]. Распределения рис. 5 показывают, что средний магнитный эффект не обусловлен наличием небольшой сверхчувствительной группы испытуемых. Практически все испытуемые проявили чувствительность к ГУ. Однако практически равные доли испытуемых дали разнонаправленные реакции на ГУ, что привело к небольшому среднему эффекту. В то же время индивидуальные магнитные эффекты существенно изменялись в пределах  $\pm(10-12)\%$ . Таким образом, стандартное отклонение существенно больше, чем среднее значение индивидуальных средних. По этой причине общее среднее значение малозначимо.

Возможная систематическая апостериорная погрешность была связана только с повышенным уровнем яркости кадров в "реальном" наборе экспериментов. Однако это оказалось несущественным, так как зрачковый рефлекс имеет место только при видимом свете, но не при ИК-излучении. Кроме геометрического эффекта, других возможных влияний на размер зрачка не обнаружено. Ни подсветка светодиодами, ни искусственное освещение в помещении, ни перепады дневного света на улице не повлияли на размер зрачка, что было установлено в ходе специальной сессии тестирования.

Как было сказано выше, в когнитивных тестах было  $N = 8$  измеряемых параметров. Для каждого из них был выделен массив индивидуальных средних магнитных эффектов, и все массивы были отсортированы в соответствии с порядковым номером испытуемого. Обозначим за  $\mathbf{u}^{(n)}$  эти упорядоченные массивы, где индекс  $n = 1, 2, \dots, N$ , — это порядковый номер используемого "психологического" измерителя;  $n = 0$  означает "размер глазного зрачка". Затем можно оценить корреляцию между этими массивами. Большая корреляция будет означать, что один и тот же испытуемый обладает более высокими или более низкими показателями магнитной чувствительности независимо от того, какой тест использовался для определения его чувствительности. Оказалось, что все эти массивы не коррелируют между собой, среднее значение матрицы коэффициентов корреляции составило:

$$\frac{1}{N(N-1)} \sum_{n' \neq n} \text{corr}(\mathbf{u}^{(n')}, \mathbf{u}^{(n)}) \approx 0.09$$

Это указывает на то, что среди 39 испытуемых не было особо чувствительных, хотя в каждом отдельном teste были люди, демонстрирующие достаточно четкую реакцию на гипомагнитное воздействие.

Сужение и расширение глазного зрачка происходит независимо от воли человека. Это объективная физиологическая реакция, а не реакция, основанная на субъективной воле. Поэтому интересно, что существует сходство между распределениями, построенными по обеим реакциям (рис. 4). Существенные выводы следуют из того, что это сходство существует наряду с отсутствием корреляции между индивидуальными средними значениями различных измеряемых величин.

(1) "Крылья" в форме распределений наблюдаются при больших абсолютных значениях магнитных эффектов. Крылья, площадью всего в несколько процентов, не так четко выражены, как основные пики, однако они видны в форме индивидуальных распределений, как для размеров зрачков, так и для параметров психологических реакций. Это позволяет поставить под сомнение утверждение, что в человеческой популяции существует группа людей, особенно чувствительных к электромагнитным полям. Речь идет о так называемом "синдроме электромагнитной гиперчувствительности", о котором неоднократно сообщалось в литературе [20], о том, что несколько процентов людей могут достаточно сильно реагировать даже на относительно слабые электромагнитные поля, которые не способны вызвать ощутимый нагрев тканей.

На первый взгляд, крылообразное распределение индивидуальных средних не противоречит гипотезе гиперчувствительности. Однако отсутствие корреляции между магнитными эффектами, измеряемыми по размеру зрачка глаза, и психологическими реакциями (рис. 4), свидетельствует о том, что люди, демонстрирующие ярко выраженный магнитный эффект, могут быть разными. Согласно результатам, некоторые люди, протестированные по определенному биологическому параметру, будут четко

реагировать на воздействие ЭМП. Однако если для измерения был выбран другой параметр, то на то же самое ЭМП отреагирует другая незначительная группа людей. Предполагается, что гиперчувствительность к ЭМП существует только как случайная реакция. Физические и статистические причины случайности неспецифических магнитных откликов приведены в [21].

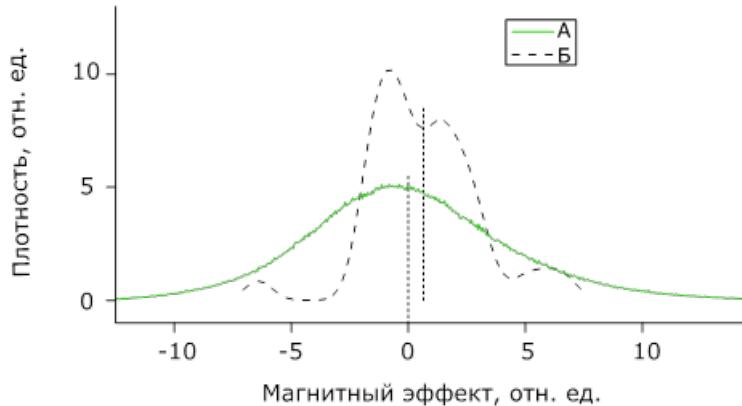


Рис. 5 Распределения массивов элементарных магнитных эффектов с вычетом средних по каждому испытуемому (А) и распределение индивидуальных средних магнитных эффектов (Б) имеют существенно разные стандартные отклонения, 0.1 и 0.048 соответственно.

Fig. 5 The distributions of elementary magnetic effects with the subtraction of the average for each subject(A) and the distribution of individual average magnetic effects (B) have significantly different standard deviations 0.1 and 0.048 respectively.

(2) Как было сказано выше, индивидуальные магнитные эффекты  $m_i$  были определены для одних и тех же испытуемых, но исходя из их различных характеристик, из размера глазного зрачка в настоящем исследовании, с одной стороны, и из количества ошибок и времени обработки теста в работе [16] с другой. Эти магнитные эффекты оказались некоррелированными. В то же время распределения этих эффектов достаточно схожи: оба имеют два больших пика и два малых пика, или крыла, на рис. 4. Этот факт свидетельствует о том, что реакция человека на воздействие МП не является системной.

Внешний фактор, например акустический шум или свет, может вызвать только системную реакцию, которая обусловлена восприятием человека, работой центральной нервной системы. В этом случае реакция разных организмов на внешний фактор должна быть схожей. По-видимому, то же самое справедливо и в отношении к внутренним, изначально уже системным факторам, например к биологическим ритмам. В отличие от таких факторов системного действия, МП является агентом, который, минуя сигнальные рецепторные системы человека, действует непосредственно на ткани, а значит, действует бессистемно, случайным образом. Именно это и наблюдается как отсутствие корреляции, см. (1), между различными биологическими показателями при воздействии на испытуемого ГУ. Испытуемый во время тестирования может быть магниточувствительным по одному параметру и одновременно нечувствительным по другому параметру.

(3) Ранее полученные результаты [16] о том, что изменения между ГМП и ГУ вызывают измеримую биологическую реакцию у человека согласуются с данными [9]. Авторы

последнего исследования пришли к выводу, что их данные не противоречат т.н. радикально-парному механизму, см. например [22]. Согласно этой концепции, некоторые виды животных обладают магнитным чувством, поскольку ГМП воздействует на спин-коррелированные пары в криптохромных фоторецепторах сетчатки глаза. Результаты настоящего исследования расходятся с гипотезой, что реакция организма человека на МП связана со зрительной системой. Отсутствие корреляции между результатами различных тестов в (1) доказывает, что реакция человека на магнитное поле не является системной реакцией. Следовательно, это не реакция, вызванная зрительным анализатором и, в частности, изменениями в его криптохромах сетчатки.

Наши данные согласуются с идеей о том, что нет специфической локализации мишени МП в каком-то отдельном органе в организме человека. Мишениями, например, могут быть магнитные наночастицы, обнаруженные в тканях мозга человека [23]. Магнитные наночастицы — это маленькие магниты, которые ведут себя подобно игле компаса; они могут вращаться во внешнем МП и вызывать клеточный отклик, если встроены в цитоскелет [24]. Кроме того, магнитные наночастицы генерируют собственное относительно большое МП на уровне мТл. В свою очередь, это МП может влиять на магниточувствительные радикально-парные биохимические реакции [25]. Так что внешнее МП более 200 нТл могло бы влиять на динамику магнитных наночастиц, а их собственное мТл-поле вызывать биологические эффекты [26].

## 5. Заключение

Гипомагнитное поле с индукцией около 400 нТл расширяет зрачок глаза человека в среднем на 1.6%. С учетом гетерогенности этот эффект близок к значимому ( $p<0.07$ , ANOVA). Этот результат основан на видеозаписи глаз человека при когнитивном тестировании 39 человек в обычной геомагнитной обстановке и при воздействии гипомагнитных условий.

Показано, что существует два типа распределений магнитных эффектов: (i) распределение элементарных магнитных эффектов и (ii) распределение индивидуальных средних магнитных эффектов. Стандартное отклонение этих распределений значительно превышает среднее значение распределений, что делает суммарный средний магнитный эффект неинформативным в отношении природы магнитных эффектов у человека.

Распределение индивидуальных средних магнитных эффектов имеет многопиковую форму, практически одинаковую для всех исследуемых параметров. Максимальные эффекты и пики распределения для каждого измеряемого параметра формируются вкладом разных людей.

Гипомагнитный эффект, исследованный у 39 испытуемых, измеренный по размеру зрачка глаза и восьми когнитивным параметрам, вероятно, является общим неспецифическим магнитным эффектом в человеческой популяции. В связи с тем, что магнитные реакции, наблюдаемые одновременно для разных параметров не коррелируют, эти реакции на магнитное поле, по-видимому, являются случайными, а для регистрации очень слабого суммарного магнитного эффекта требуется большой объем наблюдений.

Автор признателен В.Н. Бинги за ценные советы и замечания и Т.А. Матвеевой за помощь в работе.

## Библиография

1. Johnsen, S., & Lohmann, K. J. (2008). Magnetoreception in animals. Physics today, 61(3),

29-35.

2. Mouritsen, H. (2012). Sensory biology: Search for the compass needles. *Nature*, 484(7394), 320-321. doi:10.1038/484320a
3. Binhi, V. N., & Rubin, A. B. (2022). Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*, 11(2), 1-15. doi:10.3390/cells11020274
4. Schüz, J., Lagorio, S., & Bersani, F. (2009). Electromagnetic fields and epidemiology: an overview inspired by the fourth course at the International School of Bioelectromagnetics. *Bioelectromagnetics*, 30(7), 511-524. doi:10.1002/bem.20510
5. Ghione, S., Del Seppia, C., Mezzasalma, L., Emdin, M., & Luschi, P. (2004). Human head exposure to a 37 Hz electromagnetic field: effects on blood pressure, somatosensory perception, and related parameters. *Bioelectromagnetics*, 25(3), 167-175. doi:10.1002/bem.10180
6. Cook, C. M., Saucier, D. M., Thomas, A. W., & Prato, F. S. (2006). Exposure to ELF magnetic and ELF-modulated radiofrequency fields: the time course of physiological and cognitive effects observed in recent studies (2001-2005). *Bioelectromagnetics*, 27(8), 613-627. doi:10.1002/bem.20247
7. Beischer, D. E. (1971). The null magnetic field as reference for the study of geomagnetic directional effects in animals and man. *Ann N Y Acad Sci*, 188, 324-330. doi:10.1111/j.1749-6632.1971.tb13107.x
8. Beischer, D. E., Miller II, E. F., & Knepton, J. C. (1967). Exposure of man to low intensity magnetic fields in a coil system (Vol. 1018): Naval Aerospace Medical Institute, Naval Aviation Medical Center.
9. Thoss, F., & Bartsch, B. (2007). The geomagnetic field influences the sensitivity of our eyes. *Vision Res*, 47(8), 1036-1041. doi:10.1016/j.visres.2007.01.022
10. Gurfinkel, Y. I., At'kov, O. Y., Vasin, A. L., Breus, T. K., Sasonko, M. L., & Pishchalnikov, R. Y. (2016). Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. *Life Sci Space Res (Amst)*, 8, 1-7. doi:10.1016/j.lssr.2015.11.001
11. Гурфинкель, Ю. И., Васин, А. Л., Матвеева, Т. А., & Сасонко, М. Л. (2014). Оценка влияния гипомагнитных условий на капиллярный кровоток, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 48, 24-30.
12. Демин, А. В., Суворов, А. В., & Орлов, О. И. (2021). Особенности гемодинамики у здоровых мужчин в гипомагнитных условиях. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 55, 63-68.
13. Kukanov, V. Y., Vasin, A. L., Demin, A. V., Schastlivtseva, D. V., Bubeev, Y. A., Suvorov, A. V., . . . Orlov, O. I. (2023). Effect of Simulated Hypomagnetic Conditions on Some Physiological Parameters under 8-Hour Exposure. Experiment Arfa-19. *Human Physiology*, 49(2), 138-146.
14. Бинги, В. Н. (2012). Два типа магнитных биологических эффектов: индивидуальный и групповой. *Биофизика*, 57, 338-345.
15. Binhi, V. N., & Sarimov, R. M. (2009). Zero magnetic field effect observed in human cognitive processes. *Electromagn. Biol. Med.*, 28(3), 310-315. doi:10.3109/15368370903167246
16. Саримов, Р. М., Бинги, В. Н., & Миляев, В. А. (2008). Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека. *Биофизика*, 53, 856-866.
17. Wand, M.P., Jones, M.C. (1994) Kernel smoothing. CRC press.
18. Rouaud, M. (2013) Probability, statistics and estimation. Propagation of uncertainties, 191, 1110.
19. Sarimov, R., Alipov, E. D., & Belyaev, I. Y. (2011). Fifty hertz magnetic fields individually affect chromatin conformation in human lymphocytes: Dependence on amplitude, temperature, and initial chromatin state. *Bioelectromagnetics*, 32(7), 570-579.

doi:10.1002/bem.20674

20. Schüz, J., Petters, C., Egle, U. T., Jansen, B., Kimbel, R., Letzel, S., . . . Vollrath, L. (2006). The "Mainzer EMF-Wachhund": results from a watchdog project on self-reported health complaints attributed to exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 27(4), 280-287. doi:10.1002/bem.20212
21. Binhi, V. N. (2021). Random Effects in Magnetobiology and a Way to Summarize Them. *Bioelectromagnetics*, 42(6), 501-515. doi:10.1002/bem.22359
22. Geogear, R. J., Foley, L. E., Casselman, A., & Reppert, S. M. (2010). Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism. *Nature*, 463(7282), 804-807. doi:10.1038/nature08719
23. Kirschvink, J. L., Kobayashi-Kirschvink, A., Diaz-Ricci, J. C., & Kirschvink, S. J. (1992). Magnetite in human tissues: a mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics*, Suppl 1, 101-113. doi:10.1002/bem.2250130710
24. Бинги, В. Н., & Чернавский, Д. С. (2005). Стохастический резонанс магнитосом, закрепленных в цитоскелете. *Биофизика*, 50, 684-688.
25. Binhi, V. (2008). Do naturally occurring magnetic nanoparticles in the human body mediate increased risk of childhood leukaemia with EMF exposure? *Int J Radiat Biol*, 84(7), 569-579. doi:10.1080/09553000802195323
26. Binhi, V. N. (2006). Stochastic dynamics of magnetosomes and a mechanism of biological orientation in the geomagnetic field. *Bioelectromagnetics*, 27(1), 58-63. doi:10.1002/bem.20178

## **Результаты процедуры рецензирования статьи**

*В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.*

*Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).*

Статья Саримова Р.М. "Влияние гипомагнитных условий на размер зрачка человека" описывает результаты исследований по влиянию гипомагнитных условий проведенных автором с 40 испытуемыми. Работа в целом выполнена на хорошем экспериментальном уровне. Однако, восприятие статьи особенно в среде биологов будет нелегким, из-за излишнего переусложненной подачи достаточно простой и принятой процедуры нормировки результатов. Для улучшения восприятия статьи требуется внести следующие корректировки:

- 1) Дизайн эксперимента распределен по введению, материалам и результатам. Предлагаю подробнее описать дизайн в материалах, возможно с использованием таблицы или схемы.
- 2) Аббревиатуры ГМП и ГМУ близки друг к другу и трудно разделяются. Возможно, стоит придумать другой способ обозначения или не использовать аббревиатуры вовсе.
- 3) Описание формул нормировок в тексте и названий кривых в подписях на графиках излишне перегружено. Это затрудняет восприятие текста. Можно ли упростить описание простой по сути нормировки и перенести формулы в "Supplementary materials"? Формулы в тексте не пронумерованы и складывается ощущение, что нужны один раз. Кроме того, по тексту часть обозначений не используется, например в подписях осей графиков.
- 4) В тексте нет ни одного примера исходных динамических данных. С помощью рисунка с исходными данными можно было бы проиллюстрировать последовательность численной обработки результатов.
- 5) Первый и второй абзацы из результатов перенести в методы, т.к. они описывают нормировку и подготовку данных.
- 6) Не ясно, откуда взялись такие размеры массивов данных (стр. 6, 2 абзац в

"Результатах"), если это сваленные "в кучу" все данные по всем испытуемым, то какую нулевую гипотезу авторы проверяют? Можно ли такие наборы данных считать независимыми испытаниями при оценке достоверности отчий? Или же нужно сравнивать характеристические параметры для испытуемых?

7) Используемая нормировка на контроль обычна для биологических экспериментов, поэтому часть формул явно избыточна и затрудняет восприятие текста (стр. 6, 1 абзац в "Результатах")

8) Необходимо более подробное описание рисунков. Из описания рисунков не ясно что такое "Нормированные распределения индивидуальных магнитных эффектов" (рис. 4) или "Усредненная форма распределений индивидуальных магнитных эффектов (А) и распределение индивидуальных средних магнитных эффектов (Б)" (рис. 4)

9) Не ясно, в каком виде дано распределение на рис. 4, 5. По видимому, это функция оценки плотности. Не указан параметр сглаживания. Одинаков ли он для разных распределений? Почему автор не использует функцию распределения? Привести ссылку на описание функции оценки плотности.

10) Подписи под осями на рисунках 2,4 и 5 сбивают. На рисунках 2,5 – это относительные единицы, на рисунке 4 – это проценты. Можно ли сделать стандартные шкалы на всех графиках?

11) Для рисунка 3 можно ли указать реальный размер зрачка в мм, а не в пикселях?

12) Для рисунка 4 можно ли кружками на кривых показать индивидуальные эффекты по испытуемым.

13) Авторы в обсуждении рассуждают о значении формы распределения данных. Для характеристики этой формы для распределений, близких к нормальным, принята оценка статистических моментов не только 1 (среднего) и 2го (дисперсии) порядка, но и 3-го (ассиметрии) и 4-го (эксцесса). Можно ли привести численные значения 1–4 статистических моментов распределения эффектов ГМУ для каждого испытуемого и для кривых на графике 5? Возможно, для моментов высших порядков авторы получат более существенные различия.

14) Вывод в предложении "Наши данные согласуются с идеей о том, что мишени МП более или менее равномерно распределены по организму человека" не обоснован, поскольку для этого надо подвергать действию магнитного поля разных частей организма человека и сравнивать эффекты.

Замечания главного редактора от 30 декабря 2023 года : "Все замечания рецензента автором учтены, необходимые поправки внесены в исправленные текст, загруженный в издательскую систему"

**Физика биологии и медицины***Правильная ссылка на статью:*

Пашовкин Т.Н., Садикова Д.Г. Действие непрерывного и модулированного ультразвука на нейроны рыб // Физика биологии и медицины. 2024. № 1. С. 41-54. DOI: 10.7256/2730-0560.2024.1.71004 EDN: QYEYTI URL: [https://nbpublish.com/library\\_read\\_article.php?id=71004](https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=71004)

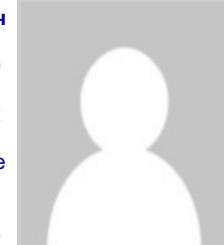
**Действие непрерывного и модулированного ультразвука на нейроны рыб****Пашовкин Тимофей Николаевич**

ORCID: 0000-0001-9697-9230

доктор биологических наук

ведущий научный сотрудник; Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН

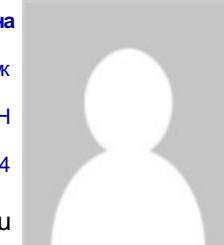
142290, Россия, Московская область, г. Пущино, пр-т Науки, 29, кв. 48

[✉ pashovkin@mail.ru](mailto:pashovkin@mail.ru)**Садикова Диана Габдельфартовна**

кандидат физико-математических наук

Научный сотрудник; Институт биофизики клетки РАН - обособленное предприятие ФИЦ ПНЦБИ РАН

142290, Россия, г. Пущино, Студенческий пер., 16, кв. 54

[✉ sdg7@list.ru](mailto:sdg7@list.ru)[Статья из рубрики "Биофизика"](#)**DOI:**

10.7256/2730-0560.2024.1.71004

**EDN:**

QYEYTI

**Дата направления статьи в редакцию:**

11-06-2024

**Аннотация:** В настоящее время интенсивно развивается транскраниальная ультразвуковая стимуляция (ТУС) как новый неинвазивный метод нейромодуляции. Удобной моделью демонстрации ультразвуковой нейромодуляции является нервная система рыб, имеющая парные идентифицированные Маутнеровские нейроны, отвечающие за поворотную реакцию рыб. Предметом статьи является сравнение эффектов, вызванных действием непрерывного и модулированного ультразвука на

нейроны золотых рыбок. В качестве регистрируемых параметров использованы общая двигательная реакция и поворотная реакция рыб, так как эти реакции отражают функциональное состояние нейронов и его изменение под действием ультразвука с различными энергетическими параметрами при воздействии непрерывного ультразвука, и изменение их функционального состояния при равнознергетическом воздействии модулированного ультразвука, зависящего от частоты модуляции. Целью работы является исследование действия непрерывного и импульсно модулированного ультразвука на морфофункциональное состояние нейронов головного мозга и идентифицированных центральных нейронов позвоночных – маутнеровских нейронов золотых рыбок. Эксперименты были проведены на золотых рыбках (*Goldfish*) с регистрацией общей двигательной и поворотной реакций рыб в специальной камере, дно которой было разделено на сектора. Ультразвуковое воздействие проводилось с использованием терапевтического генератора УЗТ 1.01Ф, работающего на частоте 0.88 МГц и фокусирующего излучателя. При действии непрерывных ультразвуковых волн терапевтического диапазона интенсивностей ( $f = 0.88$  МГц) на ткани мозга рыб наблюдается подавление общей двигательной активности и поворотных реакций при увеличении интенсивности ультразвука (более 0.7 Вт/см<sup>2</sup>) и их активация при интенсивностях менее 0.1 Вт/см<sup>2</sup>. Используя амплитудную модуляцию низкой частоты, были получены спектры действия, отражающие как работу целого мозга, так и работу идентифицированного Маутнеровского нейрона, ответственного за поворотную реакцию рыб. Спектр действия для Маутнеровского нейрона более выражен и содержит три вида частот: активирующие (8 Гц), частично подавляющие активность рыб (6, 10 Гц) и нейтральные (3, 7, 9 Гц). Из спектра действия видно, что на одних частотах модуляции эффекты несущей частоты ослабляются, а на других усиливаются. Такой подход может найти применение в ультразвуковой терапии, когда необходимо увеличить эффективность ультразвукового воздействия при уменьшении потенциального риска воздействия.

#### **Ключевые слова:**

ультразвук, модуляция, спектр действия, Маутнеровский нейрон, нейромодуляция, частота модуляции, двигательная активность, поворотная реакция, активация, подавление

#### **Введение.**

Любые воздействия, приводящие к изменению электрической активности нейронов, занимают центральное место в фундаментальных исследованиях и важны для клинического лечения неврологических расстройств. У модельных животных и людей визуализация изменений активности как отдельных нейронов, так и нейронной активности в масштабе целого мозга является основным способом развития нейробиологических технологий. Имеющиеся электрические и оптические методы, как правило, не работают в этом масштабе из-за присущих им физических ограничений. Альтернативой этих методов является применение ультразвука, который взаимодействует с тканями мозга с фундаментальным разрешением порядка 100 мкм и временным разрешением - 1 мс. В настоящее время интенсивно развивается транскраниальная ультразвуковая стимуляция (ТУС) как новый, неинвазивный метод нейромодуляции<sup>[3]</sup>. ТУС имеет более высокое пространственное разрешение, чем транскраниальная магнитная стимуляции (ТМС)<sup>[11]</sup> или стимуляция постоянным электрическим током<sup>[21]</sup>,

которые используются на практике в настоящее время.

Почти сто лет назад впервые было признано, что ультразвук модулирует электрическую активность клеток. С тех пор в литературе широко освещалась ультразвуковая нейромодуляция в головном мозге, в периферической нервной системе людей и модельных организмов [3-10]. Не смотря на длительный срок исследований. фундаментальные клеточные, молекулярные и механические основы ультразвуковой нейромодуляции до сих пор остаются в значительной степени неизвестными [3-11]. Отмечено, что ультразвук создает возбуждающие [12,13] и/или тормозящие эффекты [14,15] в зависимости от исследуемой системы и параметров стимула [3, 13, 14]. Так, стимуляция моторной коры головного мозга у животных может индуцировать электромиографические (ЭМГ) сигналы в соответствующих мышцах передней конечности, задней конечности или хвоста, что указывает на возможность ТУС индуцировать потенциалы действия [15,16]. Ингибирующие эффекты ТУС проявляются в долгосрочном ослаблении синаптической передачи [17]. Считается, что эти противоположные действия на активность нейронов обусловлены различиями в месте стимуляции, интенсивности, частоте ультразвука и других параметрах [18, 28].

Ультразвук может оказывать комбинированное тепловое и механическое воздействие на нейроны [19, 20]. Тепловые и кавитационные эффекты ультразвука, хотя эффективно используются для разрушения ткани или для временного открытия гематоэнцефалического барьера [21], требуют использования большей мощности, частоты и / или продолжительности воздействия, чем обычно используемые для нейромодуляции [3]. За счет сжатия и расширения в ультразвуковой волне в клеточных мембранах могут возникать неселективные токи, изменяющие электрическую активность клеток [3,11]. За счет создания сдвиговых напряжений в клеточной мемbrane, увеличивающих натяжение мембранны и появления геометрической деформации липидного бислоя, ультразвук может активировать механочувствительные ионные каналы [3, 13, 20-26].

Ультразвук может оказывать как тепловое, так и механическое воздействие на область исследований в тканях мозга. Однако, повышение температуры будет незначительным при низких интенсивностях ультразвука [27], а силы акустического излучения оказывают механическое воздействие, не вызывая кавитации [13]. С позиции биофизики механочувствительные каналы реагируют на механическое воздействие ультразвука [28]. Например, изменения проводимости каналов могут быть связаны с изменениями формы каналов. Ультразвук может это сделать за счет появления сдвиговых напряжений в мембранах, либо за счет изменения натяжения мембранны при изменении давления в ультразвуковой волне. Эти изменения расширяют канал и делают его более цилиндрическим в плоскости мембранны при открытии [28]. Они энергетически благоприятны при наличии натяжения мембранны, и это приводит к зависящей от натяжения разнице энергий между состояниями, которая способствует открытию канала [29,30].

В лабораторных условиях использование модулированных ультразвуковых волн может позволить выделить нейронные структуры, дающие частотно-зависимый ответ на внешнее периодическое воздействие, выделить частоты, при которых изменения функциональной

активности будут максимальными.

Также, в нейробиологических исследованиях важным является выбор объекта. В этом отношении удобным объектом служат Маутнеровские нейроны (МН) костистых рыб и амфибий. Они имеют значительное количество афферентных входов и контролируют плавательную активность рыб, управляя движением хвостового плавника, инициируя унилатеральный удар хвостового плавника, главного движителя рыб. Это позволяет судить о функциональных изменениях в нейронах по поведению животного и направленно влиять на него различными экспериментальными воздействиями. МН представляют собой две гигантские клетки в продолговатом мозге большинства костистых рыб и личинок амфибий. Они иннервируются из вестибулярного аппарата через VIII нерв (Рис.1). В свою очередь МН контралатерально иннервирует спинальные мотонейроны, которые управляют мускулатурой туловища. Эта точка зрения была подтверждена многочисленными экспериментальными данными [\[31-36\]](#).

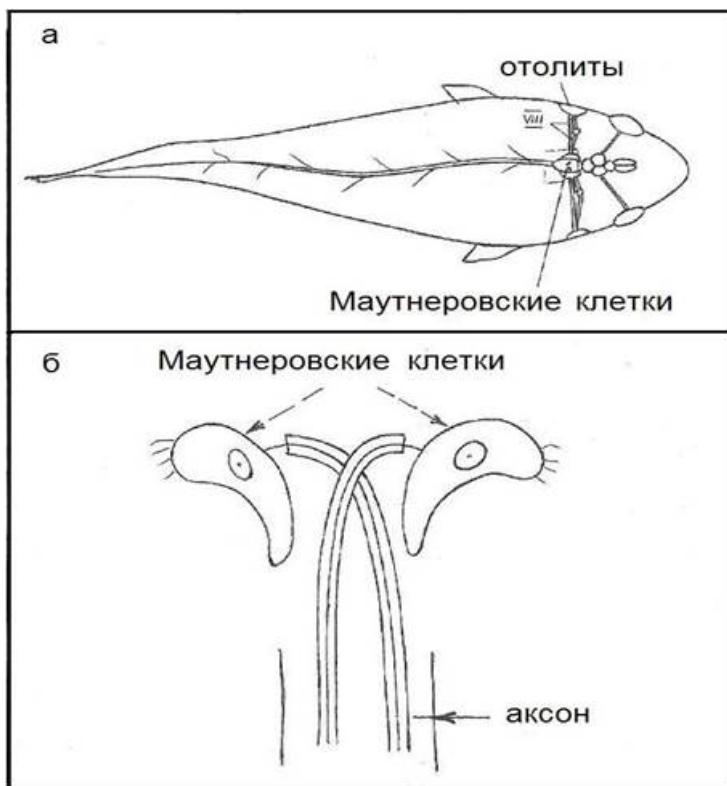


Рис. 1. Схема расположения Маутнеровских нейронов у рыб.

Одним из аспектов применения ультразвука является индуцирование быстрых функциональных изменений при условии минимального проявления неспецифических реакций нервной ткани. Наличие характерных частот в электрической активности нейронов позволяет предположить, что воздействие импульсно-модулированным ультразвуком с соответствующими частотами следования импульсов может вызвать частотно зависимые изменения в функциональном состоянии этой ткани.

При применении ультразвука, как правило, в области воздействия находится значительное количество различных нервных окончаний. В случае изменения их функционирования при воздействии можно предположить, что в различной степени могут изменяться и различные биохимические процессы в органах и тканях, иннервируемых этими окончаниями и, следовательно, их функциональное состояние. Наиболее явно это может проявиться при воздействии на идентифицированные, специализированные нейроны, отвечающие за определенные функциональные состояния органа, ткани,

организма в целом.

Целью работы является исследование действия непрерывного и импульсно модулированного ультразвука на морфофункциональное состояние нейронов головного мозга и идентифицированных центральных нейронов позвоночных – маутнеровских нейронов золотых рыбок. Приоритетная цель работы – получение спектров действия для нейронов. Но для их получения необходимо знать, как действует на нейроны непрерывный ультразвук, так как он используется как фактор с несущей частотой, на которую накладываются частоты модуляции. Поэтому конечный эффект это суммарный эффект непрерывного ультразвука и модуляционных частот.

### **Материалы и методы.**

Оценку активности нейронов мозга и функционально активности МН проводили по поведению рыбок в кольцевой камере [\[31\]](#), подсчитывая в течение 10 мин число секторов и поворотов, инициируемых активацией МН. Кольцевая камера состояла из кругового канала шириной 20 мм и высотой уровня воды 30 мм. Дно камеры было разделено на 8 секторов. В данной камере рыбка передвигается по кругу, периодически меняя направление движения, делая повороты. Таким образом, измеряли количественно скорость ее движения, и частоту поворотов. Пере~~б~~движение рыбки по кольцу и повороты рыбок являются стандартной двигательной реакцией рыб. Тест двигательной активности состоял в том, что рыбка помещалась в камеру, и измеряли число пройденных секторов и частоту совершенных поворотов или смен направлений движения. Тестирование во всех экспериментах проводили в течение 10 минут в одно и то же время, так как двигательная активность рыб зависит от времени суток, в которое проводится тестирование.

Облучение МН золотых рыбок проводилось на отдельной установке, блок-схему которой приведена на рис. 3, используя фокусирующий ультразвуковой излучатель, подключенный к терапевтическому генератору УЗТ-1.01Ф с несущей частотой 0.88 МГц средней по пространству и времени интенсивностью в диапазоне 0.1 – 1 Вт/см<sup>2</sup>. Зона облучения головы рыбы находилась в центральной части фокальной области, длиной 1 см и радиусом фокального пятна 2.5 мм. Интенсивность ультразвука оценивали с помощью дифференциальной термопары, калиброванной по интенсивности ультразвука. Пространственное распределение интенсивностей в фокальной области определяли методом краска/бумага, представляемого в виде 2-х и 3-х мерного изображения (рис.2). Общее время облучения изменяли в диапазоне от 15 сек до 20 мин. В качестве модулятора был использован генератор Г6-28. Рыба была зафиксирована в специальной термостатируемой камере на расстоянии 7 см от поверхности излучателя. (Рис. 3)

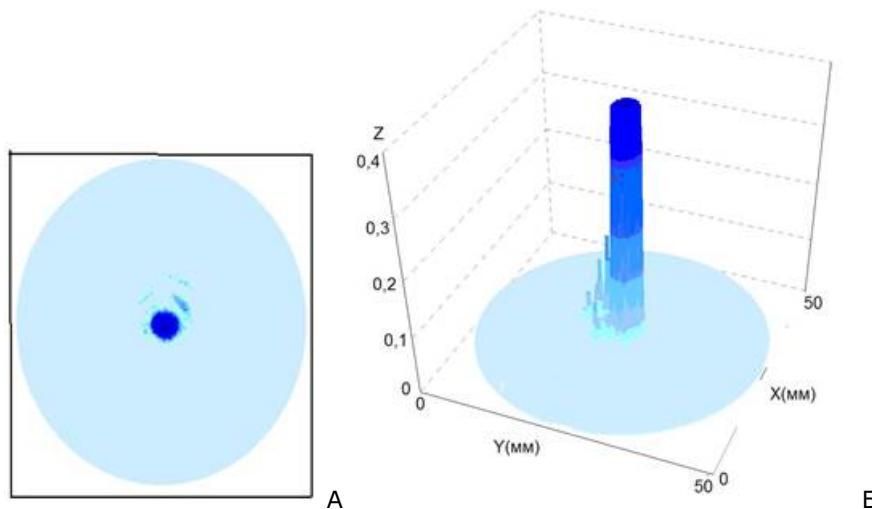


Рис.2. Визуализация распределений интенсивностей ультразвука в фокальной области излучателя. А - двумерное изображение, Б – трехмерное изображение, где Z шкала интенсивностей ультразвука, Вт/см<sup>2</sup>.

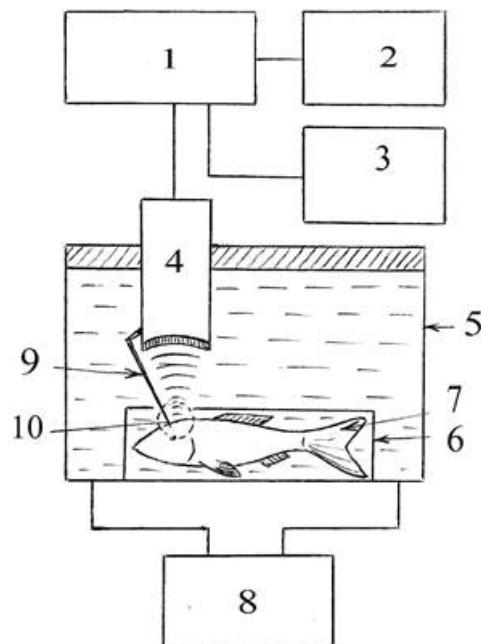


Рис. 3. Блок-схема установки для воздействия ультразвуком на нейроны рыб.

1. Генератор ультразвука, 2 - осциллограф, 3 - реле времени, 4 - излучатель, 5 - внешняя камера, 6 - внутренняя камера, 7 - объект (рыба), 8 - термостат, 9 - индикатор фокуса, 10 - область облучения.

Озвучивание проводили при температуре 18 °C. Температура в камере измерялась перед облучением и непосредственно после него. Эффективность терmostатирования была не хуже  $18 \pm 0.3$  °C.

Морфологические изменения в МН были исследованы с помощью электронного микроскопа JEM-100B после стандартной процедуры фиксации ультратонких срезов нервной ткани [32].

#### **Результаты исследований и обсуждение.**

На рис. 4 показаны изменения двигательной активности рыб под действием непрерывного ультразвука интенсивностью  $0.1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ . На рисунке видно стимулирующее действие ультразвука низких интенсивностей.

На рис. 5 показано угнетение двигательной активности рыб под действием ультразвука интенсивностью  $1.0 \text{ Вт}/\text{см}^2$ . Это угнетение обратимо, и исчезает: через 10 минут после озвучивания в течение 30 сек, и через 30-40 минут после озвучивания в течение 5 минут. Угнетение активности становится необратимым после 20 минут озвучивания, с летальным исходом.

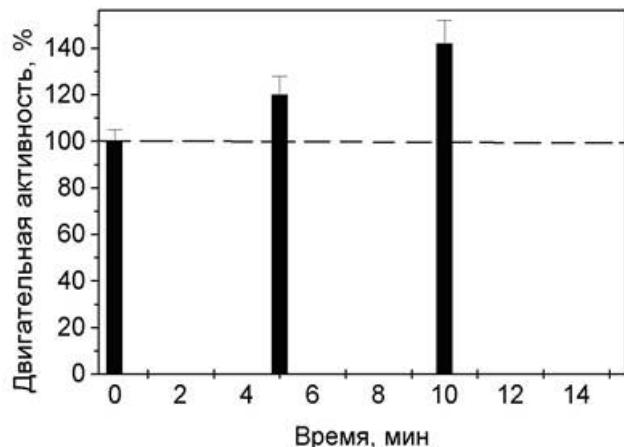
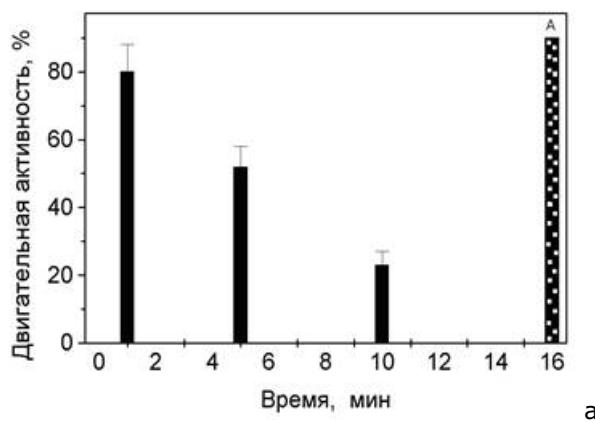
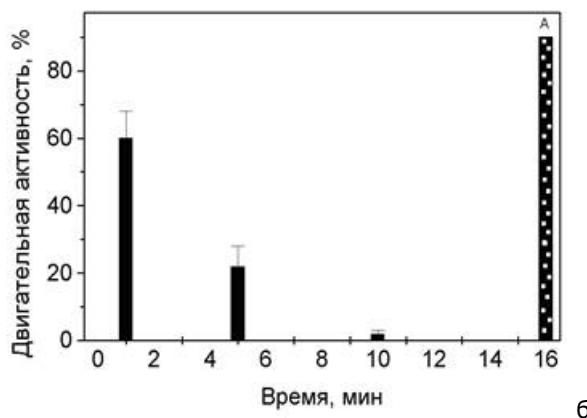


Рис.4. Стимуляция поворотной реакции рыб (реакция Маутнеровского нейрона) в зависимости от времени воздействия ультразвуком малых интенсивностей:  $I_{SATA} = 0,1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ,  $f = 0.88 \text{ МГц}$ ,  $t = 18^\circ\text{C}$ , 100 % - контрольный уровень.

После подавления ультразвуком с интенсивностью  $1 \text{ Вт}/\text{см}^2$  и временем воздействия 5 минут, наблюдается быстрое восстановление функциональной активности рыб при следующим за ним ультразвуковым воздействием с интенсивностью  $0.1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ , проводимым в течение 5 минут.

На рис 6 показано изменение двигательной активности рыб относительно величины эффекта непрерывного ультразвука, под действием амплитудно-модулированного ультразвука в диапазоне частот модуляции 2 – 14 Гц, скважностью 2, глубиной модуляции 100 %, времени облучения – 5 мин.





6

Рис. 5. Зависимость плавательной активности рыб от времени воздействия непрерывным ультразвуком: а) угнетение плавательной активности, б) угнетение поворотной реакции, А) область высокой смертности рыб (более 90 %).  $I_{SATA} = 1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ,  $f = 0.88 \text{ МГц}$ ,  $t = 18^\circ\text{C}$

Видно (см. рис. 6а,б), что максимальное угнетение двигательной активности наблюдается при частотах модуляции 6 и 10 Гц, и максимальная активация - при частоте модуляции – 8 Гц. Причем, в более значительной степени изменяется поворотная реакция рыб, в то время как общая двигательная реакция изменяется таким же образом, но с меньшей амплитудой. Отсюда следует, что идентифицированный МН в более значительной степени подвержен действию амплитудно-модулированного ультразвука, чем совокупность остальных нейронных структур. Функциональные ответы на воздействие ультразвука с указанными частотами модуляции являются характерными как для отдельных специфических нейронов, так и для системы нейронов в целом. Спектры действия приведены с учетом эффектов несущей частоты (эти эффекты вычтены из спектра). Причем, активационные эффекты, вызванные частотой модуляции 8 Гц, отменялись частотой 10 Гц, при равноэнергетическом воздействии. На этом примере можно видеть возможность стабилизации функционального состояния Маутнеровского нейрона рыб за счет использования только лишь модуляционных режимов ультразвукового воздействия.

Ультраструктурный анализ электронно-микроскопических изображений показал, что по сравнению с нормой (рис.7) озвучивание МН ультразвуком интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> в течение времени от 10 до 20 минут приводит к деструктивным изменениям в ультраструктуре МН, выражющимся в расслоении миelinовой оболочки и разрывах в аксолемме. Это сопровождается также полным запустеванием аксосоматических синапсов и общим уменьшением синаптических везикул. Эти морфологические изменения коррелируют с поведением золотых рыбок в кольцевой камере, связанным с уменьшением функциональной активности МН после воздействия ультразвуком, интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup>. Ультразвук не вызывает видимых изменений в миelinовой оболочке или аксолеммах пресинаптических волокон при воздействии в течение 5 минут (интенсивность ультразвука – средняя по пространству и времени –  $I_{SATA}$ ), однако вызывает изменение в цитоплазме МН. Эти изменения заключаются в образовании кристаллоподобных структур внутри ядра (рис.8). Подобные изменения наблюдаются и при воздействии импульсно-модулированного ультразвука с частотами модуляции 6 и 10 Гц. Кристаллоподобные структуры образуются за счет перегруппировки нейрофиламентов, имеющихся в цитоплазме.

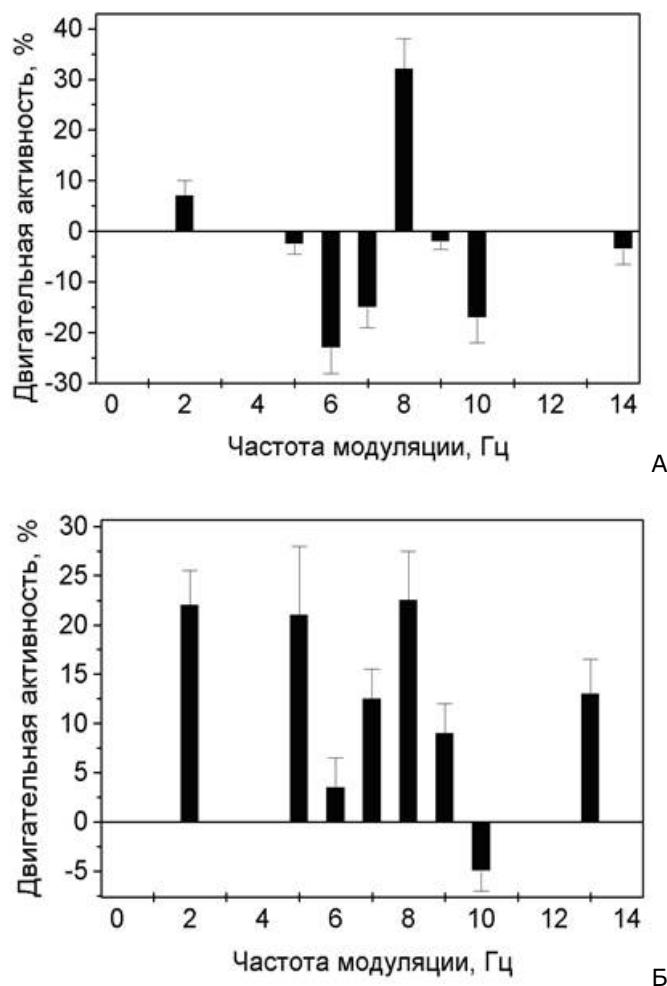


Рис. 6. Зависимость изменения двигательной активности золотых рыбок под действием модулированного ультразвука от частоты модуляции: А) поворотной реакции, Б) общей двигательной активности.  $I_{SATA} = 0.35 \text{ Вт/см}^2$  (1/2 интенсивности непрерывного ультразвука =  $0.7 \text{ Вт/см}^2$  – скважность = 2),  $f = 0.88 \text{ МГц}$ ,  $t = 5 \text{ мин.}$

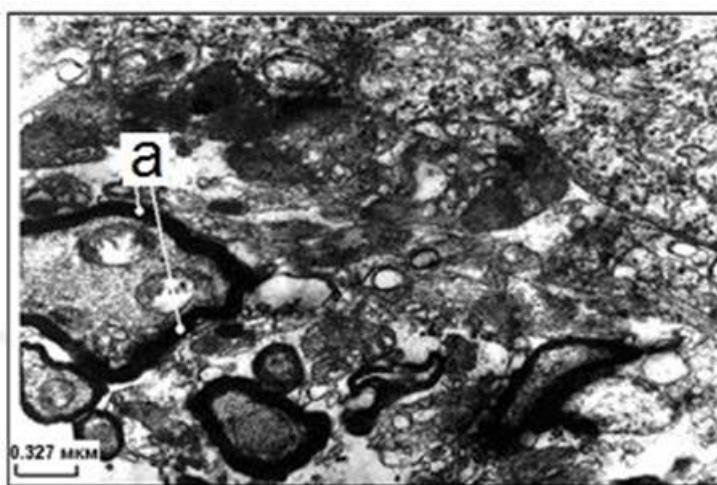


Рис. 7. Структура тканей мозга золотых рыбок до ультразвукового воздействия. а) миелиновая оболочка.

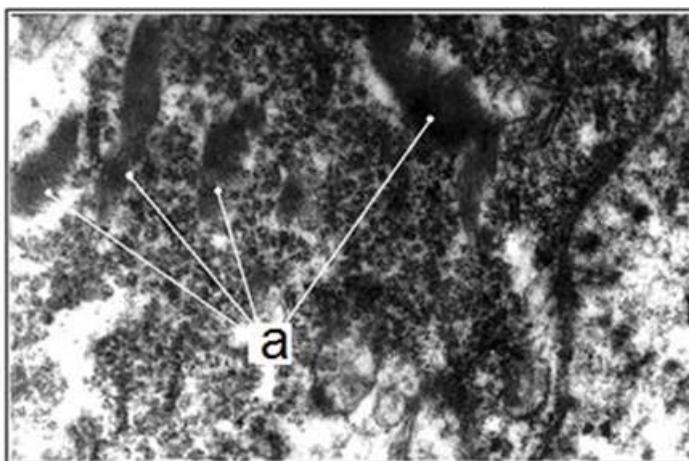


Рис. 8. Образование нейрофиламентарных пучков в тканях мозга золотых рыбок после ультразвукового воздействия: а) нейрофиламентарные пучки.  $I_{SATA} = 1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ,  $f = 0.88 \text{ МГц}$ ,  $t = 5 \text{ мин.}$

Существенным фактом для терапии является то, что озвучивание рыб ультразвуком низкой терапевтической интенсивности  $0.1 \text{ Вт}/\text{см}^2$  приводит к восстановлению структурной организации нейронов и рассасыванию нейрофиламентарных пучков.

Эффекты непрерывного ультразвука зависят преимущественно от механизмов биологического действия (механических, тепловых, кавитационных). При увеличении интенсивности воздействия преимущественно работает один из этих механизмов. Как правило, с увеличением интенсивности наблюдается подавление функционального состояния нейронов, коррелирующее с морфологическими изменениями в структурах нейронов.

Одной из мишней модулированного ультразвукового воздействия могут быть механочувствительные ионные каналы различного типа. Так, их активация может быть за счет увеличения натяжения клеточной мембраны или геометрической деформации липидного бислоя. К таким каналам могут относиться механочувствительные ионные каналы ( $K2Ps$ ),  $\text{Piezo}1$ ,  $\text{MEC}-4$ ,  $\text{TRPA}1$ ,  $\text{Msc}$ , и управляемые напряжением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналы. На сегодняшний день точно неизвестно, как ультразвук влияет на активность этих каналов.

Эффекты модулированного ультразвука на нейронах могут существенно отличаться от эффектов непрерывного ультразвука. Наличие активных частот приводит к трансформации биологических эффектов. На частотах активации или подавления функциональной активности можно получить эффекты, превышающие по амплитуде эффекты непрерывного ультразвука, с возможностью изменения знака эффекта при изменении интенсивности. Из приведенных в статье данных видно, что при воздействии модулированного ультразвука с равными энергетическими параметрами можно получать частотно-зависимые эффекты стимуляции и подавления активности нейронов при существенно меньших энергиях в ультразвуковом пучке, чем при воздействии непрерывного ультразвука. Таким образом, можно существенно снизить интенсивность ультразвукового воздействия в физиотерапии с сохранением величины биологических эффектов при использовании модулированных ультразвуковых полей. Показана возможность управления модулированным ультразвуком функциональным состоянием нейронов, используя для коррекции различные части спектров действия, полученных как для отдельных нейронов, так и для сложных структур нейронов рыб.

Выводы.

- 1 . Для нейронов рыб показаны временные диапазоны формирования эффектов стимуляции при интенсивности ультразвука меньше  $0.1 \text{ Вт}/\text{см}^2$  и эффектов угнетения двигательной активности рыбок при интенсивности  $1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ .
2. Показано возможность восстановления функциональной активности рыбок с помощью стимуляции ультразвуком интенсивностью  $0.1 \text{ Вт}/\text{см}^2$  сразу после угнетающего воздействия ультразвуком интенсивностью  $0.7 - 1.0 \text{ Вт}/\text{см}^2$ .
3. Впервые показаны акустические спектры действия в диапазоне частот модуляции 2-14 Гц для нейронов головного мозга рыб, включая идентифицированные Маутнеровские нейроны.
4. Показана возможность снижения риска ультразвукового негативного воздействия с сохранением величины биологического эффекта при использовании модулированного ультразвука.
- 5 . Впервые показана возможность управления знаком биологического эффекта на нейронах рыб с использованием равноэнергетического воздействия модулированным ультразвуком.

## **Библиография**

1. Де Денг З., Лисанби С.Х. и Петерчев А.В. Компромисс между глубиной и фокусностью электрического поля при транскраниальной магнитной стимуляции: сравнение моделирования 50 конструкций катушек // Brain Stimul. 2013. № 6. С. 1–13. doi: 10.1016/j.brs.2012.02.005.
2. Рейнхарт Р.М.Г., Вудман Г.Ф. и Познер М.И. Улучшение долговременной памяти с помощью стимуляции настраивает зрительное внимание в одном испытании // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. № 112. С. 625–630. doi: 10.1073/pnas.1417259112.
3. Блэкмор Дж., Шриваста С., Саллет Дж., Батлер Ч.Р., Кливленд Р.О. Ультразвуковая нейромодуляция: обзор результатов, механизмов и безопасности // Ultrasound Med. Biol. 2019. № 45. С. 1509–1536.
4. Харви Э.Н. Влияние звуковых волн высокой частоты на сердечную мышцу и другие раздражимые ткани // Am. J. Physiol. 2019. № 91. С. 284–290.
5. Фрай Ф.Дж., Адес Х.В., Фрай У.Дж. Выработка обратимых изменений центральной нервной системы с помощью ультразвука // Science. 1958. № 127. С. 83–84.
6. Даунс М.Е. и др. Неинвазивная стимуляция периферических нервов с помощью фокусированного ультразвука *in vivo* // Phys. Med. Biol. 2018. № 63. 035011–11.
7. Муньос Ф., Ауруп К., Конофагу Э.Э., Феррера В.П. Модуляция функции и поведения мозга с помощью фокусированного ультразвука // Curr. Behav. Neurosci. Rep. 2018. № 5. С. 153–164.
8. Камимура Х.А.С. и др. Фокусированная ультразвуковая нейромодуляция корковых и подкорковых структур головного мозга с использованием частоты 1,9 МГц // Med. Phys. 2016. № 43. С. 5730–5735.
9. Туфаил Ю. и др. Транскраниальный импульсный ультразвук стимулирует неповрежденные цепи мозга // Neuron. 2010. № 66. С. 681–694.
10. Фини М., Тайлер У.Дж. Транскраниальный фокусированный ультразвук: новый инструмент неинвазивной нейромодуляции // Int. Rev. Psychiatry. 2017. № 29. С. 168–177.
11. Наор О., Крупа С., Шохам С. Ультразвуковая нейромодуляция // J. Neural Eng. 2016.

№ 13. 031003.

12. Ли В., Ким Х.К., Юнг Ю., Чанг Ю.А., Сонг И.Ю., Ли Дж.Х. и др. Транскраниальная фокусированная ультразвуковая стимуляция первичной зрительной коры человека // *Sci. Rep.* 2016. № 6. С. 1–12. doi: 10.1038/srep34026.
13. Ю С., Миттельштейн Д. Р., Хёрт Р. К., Лакруа Дж. и Шапиро М. Г. Сфокусированный ультразвук возбуждает кортикальные нейроны посредством механочувствительного накопления кальция и усиления ионных каналов // *Nat. Commun.* 2022. № 13. С. 493. DOI: 10.1038/s41467-022-28040-1.
14. Даллапиацца Р.Ф., Тимби К.Ф., Холмберг С., Гейтсман Дж., Лопес М.Б., Прайс Р.Дж. и др. Неинвазивная нейромодуляция и картирование таламуса с помощью низкоинтенсивного сфокусированного ультразвука // *J. Neurosurg.* 2018. № 128. С. 875–884. DOI: 10.3171/2016.11.JNS16976.
15. О С.Дж., Ли Дж.М., Ким Х.Б., Хан С., Бэ Дж.Ю., Хонг Г.С. и др. Ультразвуковая нейромодуляция через астроцитарный TRPA1 // *Curr. Biol.* 2019. № 29. С. 3386–3401. DOI: 10.1016/j.cub.2019.08.021.
16. Дуке М., Ли-Кубли К.А., Туфаил Ю., Магарам У., Патель Дж., Чакраборти А. и др. Соногенетический контроль клеток млекопитающих с использованием каналов A1 экзогенного транзиторного рецепторного потенциала // *Nat. Commun.* 2022. № 13. С. 600. DOI: 10.1038/s41467-022-28205-y.
17. Ню Х., Ю К. и Хе Б. Транскраниальный сфокусированный ультразвук вызывает устойчивую синаптическую пластичность в гиппокампе крыс // *Brain Stimul.* 2022. № 15. С. 352–359. DOI: 0.1016/j.brs.2022.01.015.
18. Делл'Италия Дж., Сангинетти Дж. Л., Монти М. М., Быстрицкий А., и Редженте Н. Текущее состояние потенциальных механизмов, поддерживающих сфокусированный ультразвук низкой интенсивности для нейромодуляции // *Front. Hum. Neurosci.* 2022. № 16. С. 1–23. DOI: 10.3389/fnhum.2022.872639.
19. Далецки Д. Механические биоэффекты ультразвука // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2004. № 6. С. 229–248.
20. О'Брайен-младший В.Д. Ультразвуково-биофизические механизмы // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2007. № 93. С. 212–255.
21. Чой Дж. Дж., Перно М., Смолл С. А., Конофагу Э. Э. Неинвазивное, транскраниальное и локализованное вскрытие гематоэнцефалического барьера с помощью сфокусированного ультразвука у мышей // *Ultrasound Med. Biol.* 2007. № 33. С. 95–104.
22. Туфаил Ю., Ёсихиро А., Пати С., Ли М.М., Тайлер У.Дж. Ультразвуковая нейромодуляция путем стимуляции мозга транскраниальным ультразвуком // *Nat. Protoc.* 2011. № 6. С. 1453–1470.
23. Кубанек Дж., Шукла П., Дас А., Баккус С.А., Гудман М.Б. Ультразвук вызывает поведенческие реакции посредством механического воздействия на нейроны и ионные каналы в простой нервной системе // *J. Neurosci.* 2018. № 38. С. 3081–3091.
24. Кубанек Дж. и др. Ультразвук модулирует токи ионных каналов // *Sci. Rep.* 2016. № 6. С. 24170.
25. Прието М.Л., Фирузи К., Хури-Якуб Б.Т., Мадуке М. Активация каналов Piezo1, но не NaV1.2 ультразвуком на частоте 43 МГц // *Ultrasound Med. Biol.* 2018. № 44. С. 1217–1232.
26. О С.-Дж. и др. Ультразвуковая нейромодуляция через астроцитарный TRPA1 // *Curr. Biol.* 2019. № 29. С. 3386–3401. д8.
27. Тайлер У.Дж. и др. Дистанционное возбуждение нейронных цепей с помощью низкоинтенсивного низкочастотного ультразвука // *PLoS One.* 2008. № 3. e3511–e11.
28. Блэкмор Д.Г., Разански Д. и Гетц Дж. Ультразвук как универсальный инструмент для

- краткосрочного и долгосрочного улучшения и мониторинга функций мозга // PLoS On. 2023. № 3. С.1174–1190. DOI: 10.1371/journal.pone.2023.02.018.
29. Йе Дж. и др. Ультразвуковой контроль активности нейронов посредством активации механочувствительного канала MscL // Nano Lett. 2018. № 18. С. 4148–4155.
30. Брохон С.Г., Кэмпбелл Э.Б., Маккиннон Р. Физический механизм открытия и механочувствительности человеческого канала TRAAK K+ // Nature. 2014. № 516. С. 126–130.
31. Мошков Д.А., Подольский И.Я., Кашапова Л.А., Тирас Н.Р., Масюк Л.Н., Музафарова Л.Н., Болотнова Г.П. Количественная характеристика двигательной активности золотых рыбок как возможный индикатор состояния маутнеровских нейронов // Ж. эволюц. биох. и физиол. 1982. № 18(2). С. 155–160.
32. Тирас Н.Р., Мошков Д.А. Электронно-микроскопическое исследование нарушения тормозной передачи в афферентных связях маутнеровских нейронов // Цитология, 1985. № 27(1). С. 40–45.
33. Итон Р.К., Лаванда В.А., Виланд К.М. Альтернативные нервные пути инициируют реакции быстрого старта после поражения маутнеровского нейрона у золотых рыбок // J. Comp. Physiol. 1982. № 145 (4). С. 485–496. DOI: 10.1007/BF00612814. S2CID 8529312.
34. Корн Х., Фабер Д.С. Клетка Маутнера полвека спустя: нейробиологическая модель принятия решений? // Neuron. 2005. № 47 (1). С. 13–28.  
doi:10.1016/j.neuron.2005.05.019.
35. Итон Р.К., Бомбардьери Р.А., Мейер Д.Л. Реакция испуга у костистых рыб, инициированная Маутнером // The Journal of Experimental Biology. 1977. № 66(1). С. 65–81. DOI: 10.1242/jeb.66.1.65.
36. Зоттоли С.Дж., Фабер Д.С. Клетка Маутнера: чему она нас научила? // Neuroscientist. 2000. № 6. С. 26–38. DOI: 10.1177/107385840000600111

## **Результаты процедуры рецензирования статьи**

*В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.*

*Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).*

Статья «Действие непрерывного и модулированного ультразвука на нейроны рыб», направленная в журнал «Физика биологии и медицины» посвящена исследованию действия непрерывного и импульсно модулированного ультразвука на морфофункциональное состояние нейронов головного мозга и идентифицированных центральных нейронов позвоночных – маутнеровских нейронов – на модели золотых рыбок. Главной целью исследований, проводимых в рамках обсуждаемой работы, является получение спектров действия ультразвука для нейронов. И на основании представленных в работе результатов, можно говорить, что данная цель для используемой экспериментальной модели была достигнута.

Оценку активности нейронов авторы работы проводили в кольцевой камере на основании анализа поведения рыбок – подсчёта в течение 10 минут числа секторов и поворотов, инициируемых активацией маутнеровских нейронов (МН). Воздействие ультразвуком на МН золотых рыбок проводилось на отдельной установке, блок-схема которой приведена авторами на соответствующем рисунке. Алгоритм проведения воздействия ультразвуком подробно описан в teste работы. Это даёт читателю полную возможность понять принцип проведённого эксперимента и, при желании, повторить его в собственной лаборатории, в т.ч. – с использованием другой экспериментальной модельной системы.

Также в обсуждаемой работе были исследованы морфологические изменения в МН с

использованием электронного микроскопа JEM-100B после стандартной процедуры фиксации ультратонких срезов нервной ткани. Таким образом, можно с уверенностью говорить, что в обсуждаемой работе было проведено комплексное исследование влияния ультразвука на МН с использованием как морфологических, так и поведенческих тестов.

Исследование, описанное в обсуждаемой статье, обладает высокой степенью научной новизны и актуальности. Его актуальность обусловлена тем, что применение ультразвука как неинвазивного метода нейромодуляции, имеющего более высокое пространственное разрешение, чем транскраниальная магнитная стимулация или стимулация постоянным электрическим током, применяемые на практике в настоящее время, сможет найти применение на практике для клинического лечения неврологических расстройств. Авторы работы показали, что при воздействии модулированного ультразвука с равными энергетическими параметрами можно получать частотно-зависимые эффекты стимулации и подавления активности нейронов при существенно меньших энергиях в ультразвуковом пучке, чем при воздействии непрерывного ультразвука. А это позволяет снизить интенсивность воздействия в физиотерапии с сохранением величины биологических эффектов. В обсуждаемой статье была продемонстрирована возможность управления с модулированным ультразвуком функциональным состоянием нейронов.

Обсуждаемая статья написана в хорошем научном стиле и понятна читателю, в т.ч. не являющемуся хорошим специалистом в области воздействия на организм неионизирующих излучений. Благодаря этому результаты обсуждаемого исследования смогут довольно быстро найти своё применение в областях, уже непосредственно связанных с клинической медициной.

Статья имеет классическую структуру: введение, описание методологии, результатов и их обсуждения и чётко написанные выводы. Содержание всех разделов работы достаточное и соответствует общим принципам представления научной работы.

Библиографический список состоит из 36 позиций. В обсуждении результатов и во введении проведён хороший анализ как отечественной, так и зарубежной литературы. Рассмотрены результаты основных работ по тематике статьи. Это позволяет с уверенностью говорить, что обсуждаемая статья имеет высокую научную значимость.

Выводы работы актуальны для многих областей науки и способны вызвать интерес у широкого круга аудитории.

На основании вышеизложенного, считаю, что статья «Действие непрерывного и модулированного ультразвука на нейроны рыб» должна быть опубликована в журнале «Физика биологии и медицины».

Физика биологии и медицины

Правильная ссылка на статью:

Ермолаев Е.С., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. Математическое моделирование газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких // Физика биологии и медицины. 2024. № 1. С. 55-76. DOI: 10.7256/2730-0560.2024.1.69226 EDN: REVVJU URL: [https://nbpublish.com/library\\_read\\_article.php?id=69226](https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=69226)

## Математическое моделирование газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких

Ермолаев Евгений Сергеевич

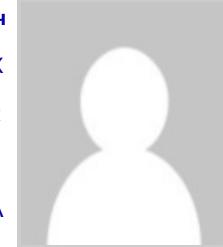
ORCID: 0000-0001-9325-703X

кандидат биологических наук

Научный сотрудник; ГНЦ РФ — ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76 А

✉ 1861894@mail.ru



Дьяченко Александр Иванович

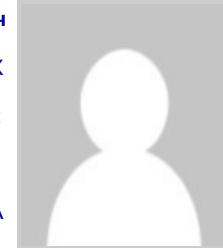
ORCID: 0000-0002-5272-222X

доктор технических наук

Заведующий лабораторией, ГНЦ РФ ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, шоссе Хорошёвское, 76А

✉ alexander-dyachenko@yandex.ru



Шулагин Юрий Алексеевич

кандидат биологических наук

в.н.с., ГНЦ РФ ИМБП РАН

123007, Россия, г. Москва, шоссе Хорошёвское, 76А

✉ shulagin-yury@yandex.ru



[Статья из рубрики "Медицинская физика"](#)

### DOI:

10.7256/2730-0560.2024.1.69226

### EDN:

REVVJU

### Дата направления статьи в редакцию:

04-12-2023

**Аннотация:** Хеморефлекторная регуляция дыхания играет основную роль в изменениях вентиляции легких человека в ответ на метаболические запросы и изменения парциального давления углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) и кислорода ( $\text{O}_2$ ) во вдыхаемом воздухе. Влияние экстремальных условий, таких как при аварийных работах в шахтах или при глубоководных погружениях, во время космических полетов, могут изменить реакцию системы дыхания на  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$ . Исследование соответствующих характеристик системы дыхания является важной фундаментальной и практической задачей. Одним из удобных способов исследований является математическое моделирование, которое позволяет снизить количество экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты, а также оценивать предположительность времени эффективной работы человека в таких условиях. Модель описывает динамику содержания газов в 3-х компартментах биологической системы и внешней среде, представленной 4-ым компартментом. Внешняя среда может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности, содержанием газов. Использована математическая модель газообмена кардиореспираторной системы человека с внешней средой – атмосферой или любого другого ограниченного пространства, в том числе устройств, предназначенных для исследования регуляции дыхания или средств индивидуальной защиты дыхания. Впервые получены результаты имитационного моделирования дыхания во время тестов с возвратным дыханием не только в легочном и тканевом компартментах, но и в мозговом компартменте. Представлены вентиляционные реакции на гиперкапнию при возвратном дыхании гипероксической дыхательной газовой смесью. В рамках исследования были промоделированы возвратное дыхание при различных начальных условиях и стационарный метод исследования регуляции вентиляции. Верификация модели путем сопоставления результатов моделирования с литературными данными показала ее адекватность. В рамках исследования представлена таблица чувствительности поведения математической модели к ее параметрам.

#### **Ключевые слова:**

газообмен, математическое моделирование, возвратное дыхание, кислород, углекислый газ, дыхание в покое, дыхание под нагрузкой, атмосфера, физиология человека, дифференциальные уравнения

#### **1. ВВЕДЕНИЕ**

Центральные и периферические хеморефлексы играют ключевую роль в регуляции легочной вентиляции в ответ на изменение парциального давления  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе.

В последнее время активно публикуются данные, связанные с влиянием хронической прерывистой гипоксии на регуляцию дыхания, изменениями, возникающими при апноэ во время сна. Кроме того, влияние экстремальных условий, таких как при аварийных работах в шахтах или при глубоководных погружениях, во время космических полетов, а также эффекты микрогравитации могут изменить реакцию системы дыхания на  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  и другие газы. Особую практическую пользу исследования регуляции дыхания представляют для разработки средств индивидуальной защиты органов дыхания,

используемые при различных непригодных для нормальной жизнедеятельности человека условиях, таких как при пожарах, обрушениях шахт и других катастрофах.

Для понимания влияния различных эффектов экстремальных условий на регуляцию дыхания необходимо изучать вентиляционную реакцию на гипоксию и гиперкапнию как в покое, так и в условиях долгосрочного и краткосрочного пребывания в таких условиях.

Характерным примером таких изменений регуляции дыхания в экстремальных условиях может быть влияние на систему дыхания таких физиологических эффектов краткосрочных космических полетов как перераспределение жидких сред организма. Эффекты невесомости можно моделировать и в наземных экспериментах с водной или сухой иммерсии, а также в экспериментах с изменением положения тела [1, 2].

Например, исследования вентиляционной реакции на гипоксию и гиперкапнию при различных положениях тела показали, что в горизонтальном положении тела наблюдается прирост внутрипищевого давления в ответ на прирост  $P_{ET}CO_2$ . При этом несмотря на то, что вентиляционная реакция на гипоксию без гиперкапнического стимула снижалась, внутрипищевое давление в ответ на гипоксический стимул остался неизменным [3].

Существует множество различных методов исследования вентиляционной реакции, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В традиционном методе возвратного дыхания испытуемый дышит в небольшой мешок так, что парциальное давление газов в системе мешок-легкие-кровь быстро выравнивается [4]. Мы исследовали вентиляционную реакцию на измененные газовые смеси в различных положениях тела, в антиортостатическом положении тела [5] и в условиях «сухой» иммерсии [6].

При этом с помощью математического моделирования можно оценить изменение парциальных давлений газа в выделенных компартментах организма в ответ на различные внешние воздействия. Моделирование позволяет снизить количество реальных экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты [7], а также оценивать время эффективной работы человека в таких условиях. Применение таких имитационных моделей для предсказания поведения физиологических параметров на основе численных решений дифференциальных уравнений может быть полезно для изучения системы управления дыханием [8] или при проектирования различных дыхательных аппаратов [9].

Первые математические модели «респираторного хемостата» были описаны еще в 1945 году J.S. Gray. Еще через 20 лет F.S. Grodins и G. James представили одно и двухкомпартментальные модели для количественной оценки реакции легочной вентиляции в ответ ингаляцию углекислого газа в стационарных условиях при артериальной гипоксемии и метаболических нарушениях в кислотно-щелочном балансе [10]. В отличие от модели J.S. Gray, модель F.S. Grodins позволяла исследовать вентиляционную реакцию не только в покое, но и при стационарных физических нагрузках. При этом модели не учитывали транспортные свойства крови при взаимодействии гипоксического и гиперкапнического воздействий, а также все временные задержки хеморефлексов.

Математическая модель E. Magosso и M. Ursino [8], которую мы приняли в качестве модели хеморегуляции дыхания для нашей обновленной четырех-компартментальной модели,

имеет удобную форму для исследования этих явлений. Например, в 2001 году E.Magosso и M.Ursino изучали эффекты от изменений содержания  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  в артериальной крови в кардиореспираторной системе с помощью математической модели и получили интересные результаты, которые полезны для анализа и рациональной интерпретации данных о физиологии дыхания человека [8]. Модель описывает афферентные пути хеморецепторов, эфферентную симпатическую активность и реакцию ЦНС с помощью дифференциальных уравнений.

Комpartmentальная математическая модель L.M. Ellwein [11] позволяет предсказывать реакцию кардиореспираторной системы на гиперкапнию у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Модель рассчитывает кровяное давление, кровоток и концентрацию газов ( $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$ ) в мозговом, легочном и тканевом компартментах в ответ на ступенчатое воздействие гиперкапнии.

Однако, в перечисленных моделях авторы не исследовали динамику газообмена и кровообращения при возвратном дыхании.

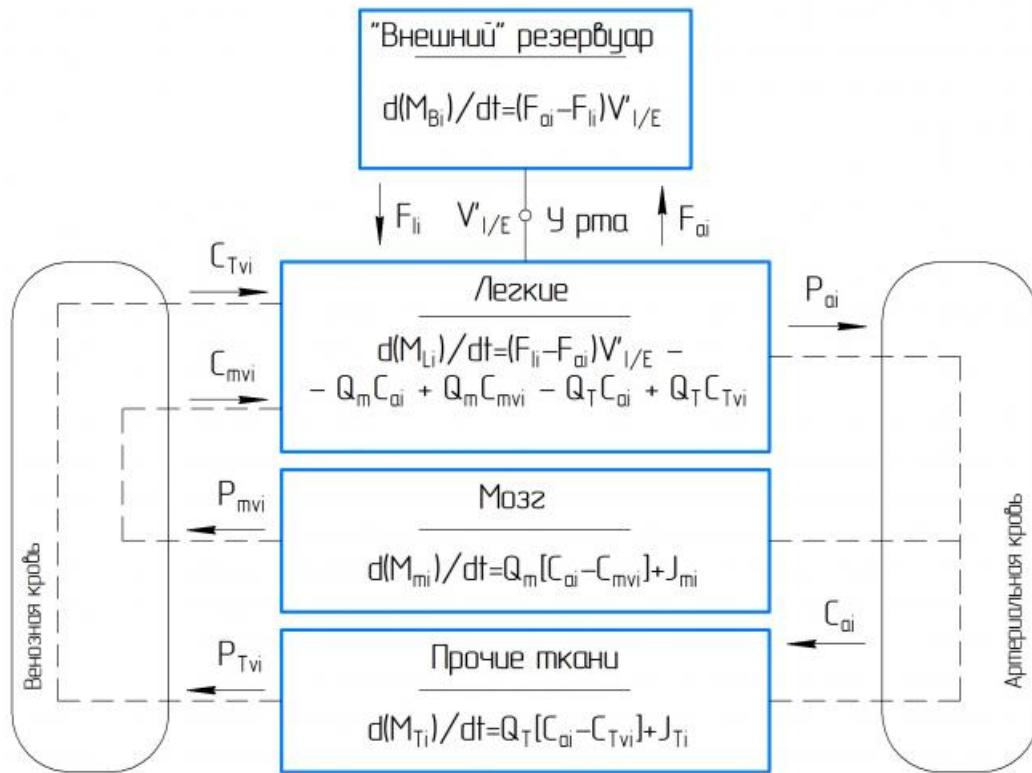
Группа ученых J.Duffin и A.Mohan разработали кусочно-линейную математическую модель центрального и периферического хеморефлекса [12]. Модель позволяла оценивать параметры дыхательного хеморефлекса по экспериментальным данным о вентиляционной реакции на изменение газового состава альвеолярного воздуха. Математическая модель J. Duffin [12] выделяет 3 независимых составляющих вентиляционного ответа – базальную составляющую, периферический и центральный стимулы, которые описываются простыми уравнениями. Таким образом, существуют некоторые пороги парциального давления  $\text{CO}_2$  в артериальной крови и тканях мозга, при достижении которых срабатывают эти составляющие, каждая из этих реакций имеет линейный характер. Однако, для исследования взаимодействия барорефлексов и хеморефлексов в различных условиях положения тела такая модель не удобна.

Математические модели используются для интерпретации физиологических данных об острой реакции кардиореспираторной системы в экстремальных условиях, а также для уточнения противоречивых результатов с целью формулирования единой теоретической основы физиологии кардиореспираторной системы. Используя экспериментальные данные о регуляции дыхания в покое, при гипервентиляции и во время возвратного дыхания, математическое моделирование позволяет предсказать реакцию кардиореспираторной системы в ответ на острые воздействия, что важно для оценки предположительного времени эффективной работы человека в таких условиях.

Целью данной работы было сопоставить результаты математического моделирования вентиляционных реакций на гиперкапнию, полученных различными методами, сравнить их с результатами экспериментов Д.Рида.

## 2. МЕТОДЫ

Математическая модель описывает газообмен в кардиореспираторной системе человека и внешнего пространства, заданного объема. Модель основана на общих физических представлениях о массообмене и переносе вещества в живых системах, представленных в виде систем с сосредоточенными параметрами.



**Рис. 1** – Блок схема четырех компартментальной математической модели газообмена человека при дыхании в покое, гипервентиляции и при возвратном дыхании, в которой артериальная кровь относится к компартменту «легкое», а венозная кровь относится к компартментам «мозг» и «прочие ткани». Отдельные компартменты выделены жирными линиями.

Модель основана на ранее представленной системе уравнений, описывающей вентиляционную реакцию на гипоксию и гиперкапнию при возвратном дыхании [13] и описывает общий принцип газообмена между компартментами не только при частном случае воздействия методом возвратного дыхания, но и при любых других условиях, в том числе в покое и гипервентиляции.

## 2.1. КОМПАРТМЕНТЫ МОДЕЛИ И ОСНОВНЫЕ УРАВНЕНИЯ

В наших предыдущих исследованиях в теле человека было выделено 2 резервуара – «легочный» компартмент и «тканевой» компартмент [7]. В настоящем исследовании выделен третий резервуар – «мозговой» компартмент. Четвертый резервуар модели – дыхательный контур (или внешний компартмент), находится вне тела человека, и описывает внешнюю среду – атмосферу или любое другое ограниченное пространство, из которого человек вдыхает и куда выдыхает воздух, в том числе устройства, предназначенные для исследования регуляции дыхания или средства защиты дыхания с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием вдыхаемых и выдыхаемых газов.

Ранее подобные модели применялись для анализа стационарных и переходных процессов в кардиореспираторной системе в ответ на различные стационарные уровни, а также ступенчатые входные возмущения содержания  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  [14]. Целью таких исследований было получение основных уравнений, описывающих регуляцию дыхания,

но не исследование реакции дыхания в измененных условиях, например, как при возвратном дыхании.

Уравнение баланса масс для каждого компартмента и газовой компоненты запишем следующим образом:

$$\frac{d}{dt}(M_{ji}) = \sum_{j,i} J_{ji}, \quad (1)$$

где  $j = T, L, B$  и  $S$  представляют «тканевой», «легочный», «мозговой» и «внешний» компартменты соответственно;  $i = 1, 2, 3$  представляют  $O_2, CO_2$ , и смесь прочих газов (азот ( $N_2$ ) и другие), которые не участвуют в газообмене и химических реакциях, соответственно;  $t$  – время;  $M_{ji}$  – количество газа  $i$  в компартменте  $j$ ;  $J_{ji}$  – количество газа  $i$  переходящего в компартмент  $j$  из любых других компартментов, или выделение и потребление газа  $i$  в компартменте  $j$ .

Таким образом, математическая модель описывается системой следующих уравнений баланса масс:

«Тканевой» компартмент:

$$\frac{d}{dt}(M_{Ti}) = [C_{ai}(t - t_1) - C_{Tvi}(t + t_2)] \times Q_T + J_{Ti}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (2)$$

«Легочный» компартмент:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(M_{Li}) = & [F_{li} \times V'_{AI} - F_{Ai} \times V'_{AE}] - \\ & - C_{ai} \times Q_T + C_{Tvi} \times Q_T - C_{ai} \times Q_B + C_{Bvi} \times Q_B, \quad i = 1, 2, 3 \end{aligned} \quad (3)$$

«Мозговой» компартмент:

$$\frac{d}{dt}(M_{Bi}) = [C_{ai}(t - t_3) - C_{Bvi}(t + t_4)] \times Q_B + J_{Bi}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (4)$$

где  $C_{Tvi}, C_{Bvi}$  и  $C_{ai}$  – содержание газа  $i$  в венозной крови «тканевого» и «мозгового» компартментов и артериальной крови вытекающей из «легочного» компартмента, соответственно;  $F_{ai}$  и  $F_{li}$  – это фракционные концентрации газа  $i$  в выдыхаемом и вдыхаемом альвеолярном газе (отношение молекул газа  $i$  к общему количеству молекул газовой смеси);  $Q_T$  – объемная скорость кровотока между «тканевым» и «легочным» компартментом, а  $Q_B$  – объемная скорость кровотока между «мозговым» и «легочным» компартментом;  $V'_{AI}$  и  $V'_{AE}$  – это инспираторная и экспираторная альвеолярная вентиляция с учетом  $V_{DC}$  физиологического мертвого пространства (см. уравнение (18)), не участвующее в газообмене, соответственно;  $J_{Bi}$  – это выделение или потребление газа  $i$  в «мозговом» компартменте;  $J_{Ti}$  – это выделение или потребление газа  $i$  в «тканевом» компартменте;  $t_1$  и  $t_3$  – это время переноса крови от легких к тканям, а именно к «тканевому» и «мозговому» компартментам, соответственно;  $t_2$  и  $t_4$  это соответственно время переноса крови от тканей к легким. Допущение о том, что потребление  $O_2$  и выделение  $CO_2$  в тканях «легочного» компартмента существенно

меньше, чем в «тканевом» и «мозговом» компартментах, позволяет исключить из уравнения (3) соответствующие параметры.

В частном, случае, все остальные газовые компоненты за исключением  $O_2$  и  $CO_2$ , могут быть исключены из метаболических и химических реакций, а значит  $J_3=0$ . Этот частный случай возникает при обычном дыхании воздухом, когда можно пренебречь изменением содержания азота в теле. Изменением содержания азота (и в целом «третьего газа») нельзя пренебречь в условиях гипербарии и гипобарии, т.е. при моделировании подводных и высотных ситуаций, при переходе на дыхание кислородом.

Уравнения, описывающие связь парциального давления газов и их фракционного содержания, имеют вид:

$$P = P_B - P_{H_2O}, \quad (5)$$

$$P_{ki} = P \times F_{ki}, k = A, I, i = 1, 2, 3 \quad (6)$$

$$\sum_{k,i} F_{ki} = 1, i = 1, 2, 3; k = A, I \quad (7)$$

где  $P_B$  – полное давление во «внешнем» компартменте;  $P$  – давление сухой газовой смеси в вдыхаемом и альвеолярном газе без учета паров воды;  $P_{ki}$  – парциальное давление  $O_2$ ,  $CO_2$ , и  $N_2$  во вдыхаемом и выдыхаемом (альвеолярном) газе;  $P_{H_2O} = 47$  мм рт. ст. давление насыщенных паров воды при температуре тела  $37^\circ C$ .

Диффузия газов между легочной кровью и альвеолами описывается следующим уравнением:

$$P_{ai} = P_{Ai} - \frac{Q_T * (C_{ai} - C_{Tvi})}{D_{Li}}, \quad (8)$$

где  $D_{Li}$  – диффузионные коэффициенты для  $i$ -ого газа, значения которых представлены в Таблице 1 и выбраны из литературных источников [\[15-17\]](#).

Фракционное содержание газов во вдыхаемой и выдыхаемой альвеолярной газовой смеси может быть определено посредством уравнений 2–7 и уравнения, описывающего газообмен во «внешнем» компартменте:

$$\frac{d}{dt} (M_{RB}) = F_{Ai} \times V'_{AE} - F_{li} \times V'_{Ai} + R_i, \quad (9)$$

«Внешний» компартмент может включать устройства для поглощения и выделения газов, например химический поглотитель  $CO_2$  или регенеративный патрон, производящий  $O_2$  (например, «самоспасатель»), работа которых описывается параметром  $R_i$ , в частном случае  $R_i = 0$ .

Внешняя среда, представленная 4-ым компартментом математической модели может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием газов.

Моделирование дыхательных маневров начинается со спокойного выдоха. В частном

случае при моделировании возвратного дыхания полный объем системы, состоящей из альвеолярного пространства, соединительных трубок, маски и рабочего объема емкости для возвратного дыхания составляет от 5 до 40 литров. Например, при дыхании из атмосферы объем «внешнего» компартмента существенно больше объема альвеолярного пространства и в расчетах выбран объем 10 000 литров.

Система из четырех компартментов представляет собой закрытую систему, при этом динамика газов во «внешнем» компартменте подчиняется закону идеального газа.

## 2.2. СПЕЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ

Количество газов в физически растворенной или связанный форме в «легочном» и «тканевом» компартменте можно описать следующими уравнениями [18]:

$$M_{Li} = F_{ai} \times (V_{alv} + V_{LT} \times \alpha_{Li} + V_{Lbl} \times \alpha_{bli}) + V_{Lbl} \times N_i \times S_{ai}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (10)$$

$$M_{Ti} = P_{Tvi} \times (V_{CT} \times \beta_{Ti} + V_{Cbl} \times \beta_{Tbli}) + V_{Cbl} \times N_i \times S_{Tvi}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (11)$$

Количество газов в физически растворенной или связанный форме в «мозговом» компартменте описывается следующим уравнением:

$$M_{Bi} = P_{Bvi} \times (V_{BT} \times \beta_{Bi} + V_{Bbl} \times \beta_{Bbli}) + V_{Bbl} \times N_i \times S_{Bvi}^{Hb}, i = 1, 2 \quad (12)$$

где  $V_{LT}$ ,  $V_{BT}$  и  $V_{CT}$  объемы легочной, мозговой и прочих тканей человека, соответственно;  $\alpha_{Li}$  растворимость газа  $i$  в легочной ткани или тканях «легочного» компартмента;  $\beta_{Ti}$  и  $\beta_{Vi}$  растворимость газа  $i$  в тканях, в том числе и мозговой ткани или в тканевой составляющей «тканевого» и «мозгового» компартментов, соответственно;  $V_{Lbl}$ ,  $V_{Cbl}$  и  $V_{Bbl}$  объем крови в «легочном», «тканевом» и «мозговом» компартментах, соответственно;  $\alpha_{bli}$  растворимость газа  $i$  в крови «легочного» компартмента;  $\beta_{Tbli}$  и  $\beta_{Bbli}$  растворимость газа  $i$  в крови «тканевого» и «мозгового» компартментов, соответственно;  $N_i$  относительное сродство к гемоглобину  $O_2$  и  $CO_2$ ;  $S_{ai}^{Hb}$ ,  $S_{Tvi}^{Hb}$  и  $S_{Bvi}^{Hb}$  насыщенность гемоглобина  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной и венозной крови, циркулирующей между компартментами.

Транспортные свойства крови описываются уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна [19]. Отметим, что были исследованы также варианты описания транспортных свойств крови по G.R.Kelman и A.R.Douglas [20, 21]. Поскольку расчетные динамики газообмена во всех вариантах описания транспортных свойств были близки, а процедура расчета проще у J.Spencer, то в настоящей работе мы представляем только результаты, полученные с использованием формул по J.Spencer.

Дыхательный цикл задаем как изменение ротового дыхательного потока по тригонометрическому закону:

$$Flw(t) = Flw_0 \times \sin(\omega \times t), \quad \text{где} \quad (13)$$

$$\omega = \frac{2\pi}{T_{BC}}, \quad (14)$$

где  $\omega$  циклическая частота дыхания; а  $T_{BC}$  длительность дыхательного цикла, включающего вдох и выдох.

Значит мгновенное значение альвеолярного объема  $V_{alv}$  можно выразить через определенный интеграл уравнения (13):

$$V_{alv} = V_{0alv} + \int_0^t Flw(t) dt, \quad (15)$$

где  $V_{0alv}$  объем газа в альвеолярном пространстве в начальный момент времени при спокойном выдохе;

Ранее A. Ben-Tal представил иерархическую классификацию математических моделей [22]. Согласно, этой классификации наша модель относится к моделям с газообменом, газотранспортными свойствами крови и периодическим дыханием. Однако, модели, представленные в работе A. Ben-Tal не описывают обратную связь зависимости вентиляции от уровня  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной крови и не применимы для исследования вентиляционной реакции при возвратном дыхании.

Полная вентиляция  $V'$  в модели регулируется периферическим и центральным хеморефлексами,  $V'_p$  и  $V'_c$  соответственно. Хеморефлексы и зависимости вентиляции, дыхательного объема и частоты от изменения парциального давления  $CO_2$  и  $O_2$  в артериальной крови описываются уравнениями, представленными в работах E.Magosso и M.Ursino [8]. В частности, полная вентиляция легких вычисляется следующим образом:

$$\dot{V} = \dot{V}_b + \dot{V}_p + \dot{V}_c \quad (16)$$

При этом дыхательный объем изменяется с вентиляцией и рассчитывается из полной вентиляции и частоты дыхания

$$V_T = \dot{V} * \omega, \quad (17)$$

Альвеолярная вентиляция легких вычисляется следующим образом с учетом  $V_{DC}$  физиологического мертвого пространства:

$$\dot{V}_{Ag} = \frac{(V_T - V_{DC})}{\omega} \quad \text{где } g = E, I \quad (18)$$

где  $V'_{AI}$  и  $V'_{AE}$  – это инспираторная и экспираторная альвеолярная вентиляция.

Отношение между динамическим давлением в альвеолярном пространстве и скоростью дыхательного потока описывается уравнением F.Rohrer [23]:

$$\Delta P_{alv} = m_1 \times \frac{d\dot{V}}{dt} + m_2 \left( \frac{d\dot{V}}{dt} \right)^2, \quad (19)$$

где  $\Delta P_{alv}$  – относительная разница давлений в альвеолярном пространстве и атмосфере;  $V'$  скорость дыхательного потока,  $m_1$  и  $m_2$  коэффициенты, характеризующие вязкие и турбулентные составляющие сопротивления дыханию, возникающие при дыхании.

Гиперкапния и гипоксия также стимулируют сердечно сосудистую систему. Изменение скорости кровотока в ответ на гипоксический и гиперкапнический стимулы описаны экспериментально полученными уравнениями, представленными в 2006 году в работе N.

Zhou и его соавторов [24]:

$$Q_j = Q_{j\text{rest}} + \Delta Q_{jCO_2}(P_{aCO_2}) + \Delta Q_{jO_2}(S_{aO_2}), j = T, B \quad (20)$$

где  $Q_j$  кровоток между «легочным» и «тканевым» компартментом или между «легочным» и «мозговым» компартментом,  $Q_{j\text{rest}}$  кровоток в покое,  $\Delta Q_{ji}$  – прирост объемной скорости кровотока в ответ на гипоксический или гиперкапнический стимулы.

### 2.3. ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Начальное количество  $O_2$  и  $CO_2$  в «легочном», «тканевом» и «мозговом» компартментах рассчитываются с помощью уравнений 10, 11 и 12 по соотношениям масс, представленным в работе [25]. Начальные значения парциального давления  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной и венозной крови представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Скорректированные параметры для среднестатистического человека

(исходные данные взяты из литературы).

	$O_2$	$CO_2$	
«Легочный» компартмент	$M_{LO_2} = 0.72 \text{ л}$ $P_{aO_2} = 95 \text{ мм рт.ст.}$ $a_{Lo_2} = 0.036$ $a_{bLo_2} = 0.043$ $F_{OalvO_2} = 0.14$ $D_{Lo_2} = 16.84 \text{ мл/мин/мм рт.ст.}$	$M_{LCO_2} = 1.2 \text{ л}$ $P_{aCO_2} = 39 \text{ мм рт.ст.}$ $a_{LCO_2} = 0.094$ $a_{bLCO_2} = 4.42$ $F_{OalvCO_2} = 0.055$ $D_{LCO_2} = 430.11 \text{ мл/мин/мм рт.ст.}$	$V_{Oalv} = 3.0 \text{ л}$ $V_{LT} = 1.0 \text{ л}$ $V_{LbI} = 2.0 \text{ л}$
«Тканевой» компартмент	$M_{TO_2} = 1.09 \text{ л}$ $P_{TvO_2} = 40 \text{ мм рт.мт.}$ $\beta_{To_2} = 2.86 \cdot 10^{-4} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$ $\beta_{TbLo_2} = 6.49 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$	$M_{TCO_2} = 13.7 \text{ л}$ $P_{TvCO_2} = 46 \text{ мм рт.мт.}$ $\beta_{Tco_2} = 3.9 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$ $\beta_{TbLCO_2} = 9.3 \cdot 10^{-3} \text{ мм рт.мт.}^{-1}$	$V_{CT} = 60.5 \text{ л}$ $V_{Cbl} = 3.4 \text{ л}$ $Q_{Trest} = 4.75 \text{ л/мин}$
«Мозговой»	$M_{bO_2} = 0.09 \text{ л}$	$M_{bCO_2} = 0.8 \text{ л}$	$V_{CT} =$

компартмент	$P_{BV}O_2 = 30$ мм рт.мт.	$P_{BV}CO_2 = 55$ мм рт.мт.	$V_{Cbi} = 1.0$ л $V_{Cbi} = 0.6$ л
	$\beta_{BO_2} = 1.2 \cdot 10^{-4}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$\beta_{BCO_2} = 6.97 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$Q_{Brest} = 0.75$ л/мин
	$\beta_{BbO_2} = 2.0 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	$\beta_{BbCO_2} = 12.27 \cdot 10^{-3}$ мм рт.мт. $^{-1}$	
$F_{0alv,i}$ - фракционная концентрация газа в альвеолярном воздухе в покое при спокойном выдохе; $P_{aO_2}$ - парциальное давление $O_2$ в артериальной крови; $P_{vO_2}$ - парциальное давление $O_2$ в венозной крови; $P_{aCO_2}$ - парциальное давление $CO_2$ в артериальной крови; $P_{vCO_2}$ - парциальное давление $CO_2$ в венозной крови			

Потребление  $O_2$  ( $J_{O_2}$ ) и выделение  $CO_2$  ( $J_{CO_2}$ ) в «мозговом» и «тканевом» компартментах равны 60 мл/мин и 56 мл/мин для тканей мозга и 154 мл/мин и 110.4 мл/мин для прочих тканей, соответственно [26-28]. В таблице 1 и таблице 2 приведены основные параметры трех компартментов модели, принятые для «среднего человека».

## Таблица 2

Исходные данные модели, характеризующие легочную вентиляцию «среднего человека» в покое.

Параметр	Численное значение	Размерность
$V'$	6.9	л/мин
$V_T$	1.26	л
$V_{DC}$	0.09	л
$T_{BC}$	6.5	с
$V'$ - альвеолярная вентиляция; $V_T$ - дыхательный объем		

Параметры, характеризующие вентиляционную реакцию, взяты из работы E.Magosso и M.Ursino и скорректированы для соответствия средним значениям вентиляционной реакции испытуемых из экспериментов Д.Рида [29].

Общий объем газов в биотехнической системе включающей, дыхательные объемы при полном вдохе, с полностью спущенной смесительной камерой и объемом трубок входящих в устройство для возвратного дыхания составляет от 5 до 40 л [29]. Начальная концентрация кислорода в устройстве составляет 20.93%, углекислого газа 0.03%, температура 27°C, а давление в системе составляет 760 мм рт.ст. с учетом паров газа.

Согласно экспериментальным данным Д. Рида в среднем, маневр возвратного дыхания длился 4 мин для возвратного дыхания с маленьким мешком и около 10 мин с большим мешком, а значит и время имитационного моделирования маневра возвратного дыхания

с помощью математической модели выбрано соответственно.

#### 2.4. ПАРАМЕТРЫ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ

Все расчеты проводились в программном пакете MATLAB R2017b (2017, Mathworks, USA) с использованием автоматического решателя (процедура DDES) с начальным шагом  $\Delta t = 0.01$  сек для численного решения дифференциальных уравнений.

Математическая модель представляет собой замкнутую систему из 10 обыкновенных дифференциальных уравнений с задержками и 15 алгебраического уравнения.

Анализ чувствительности модели проводился для имитационного моделирования спокойного дыхания, тогда как параметры парциального давления в каждом компартменте уравновешены и не имеют восходящего или нисходящего тренда. Оценивалось изменение среднего значения парциального давления с момента установления равновесия между компартментами, что происходило для всех параметров после 20 тысяч отсчетов имитационного моделирования. Изменение управляемых параметров на 20% в большую или меньшую сторону приводило к изменению равновесного значения парциального давления во всех компартментах и приведено в Таблице 3.

**Таблица 3**

Анализ чувствительности поведения математической модели на параметры, где  $J_{B\text{O}_2}$ ,  $J_{B\text{CO}_2}$ ,  $J_{T\text{O}_2}$ ,  $J_{T\text{CO}_2}$ ,  $Q_T$ ,  $Q_B$  – управляемые параметры, а  $P_{a\text{O}_2}$ ,  $P_{a\text{CO}_2}$ ,  $P_{v\text{O}_2}$ ,  $P_{v\text{CO}_2}$ ,  $P_{Bv\text{O}_2}$ ,  $P_{Bv\text{CO}_2}$  – управляемые параметры.

		$P_{a\text{O}_2}$	$P_{a\text{CO}_2}$	$P_{v\text{O}_2}$	$P_{v\text{CO}_2}$	$P_{Bv\text{O}_2}$	$P_{Bv\text{CO}_2}$
$J_{B\text{O}_2}$	+20%	-2.0 %	-	-	-	-40.0 %	-5.0 %
	-20%	2.4 %	-	-	-	28.0 %	5.0 %
$J_{B\text{CO}_2}$	+20%	-	1.5 %	-	1.0 %	-	26.0 %
	-20%	-	-3.0 %	-	-1.0 %	-	-9.0 %
$J_{T\text{O}_2}$	+20%	-5.0 %	-	-1.0 %	-	-	-
	-20%	3.0 %	-	1.0 %	-	-	-
$J_{T\text{CO}_2}$	+20%	-	15.0 %	-	18.0 %	-	16.0 %
	-20%	-	-18.0 %	-	-20.0 %	-	-13.0 %
$Q_T$	+20%		3.0 %	13.0 %	-2.0 %	-	5.0 %
	-20%		-2.0 %	-40.0 %	45.0 %	-	-1.0 %
$Q_B$	+20%	3.0 %	-9.0 %	-	-9.0 %	-	-8.0 %
	-20%	-5.0	9.0 %	-	9.0 %	-	13.0

		%					%
--	--	---	--	--	--	--	---

В таблице 3 рассматривалась чувствительность управляемых параметров к управляющим параметрам в условиях возвратного дыхания на временах порядка десятков минут. Также было обнаружено, что при вариации параметров  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $D_{Li}$  управляемые параметры почти не изменялись.

Кроме того, проводился анализ чувствительности уравнений (10), (11) и (12) к «емкостным» параметрам, определяющим количество газов в физически растворенной или связанной форме в каждом из компартментов. Оценивалось изменение значения общего количества газа в компартменте в ответ на изменение параметра на 20% в большую или меньшую сторону. Отметим, что при одновременном изменении нескольких управляющих параметров эффект может быть не аддитивным. Результаты приведены в Таблице 4.

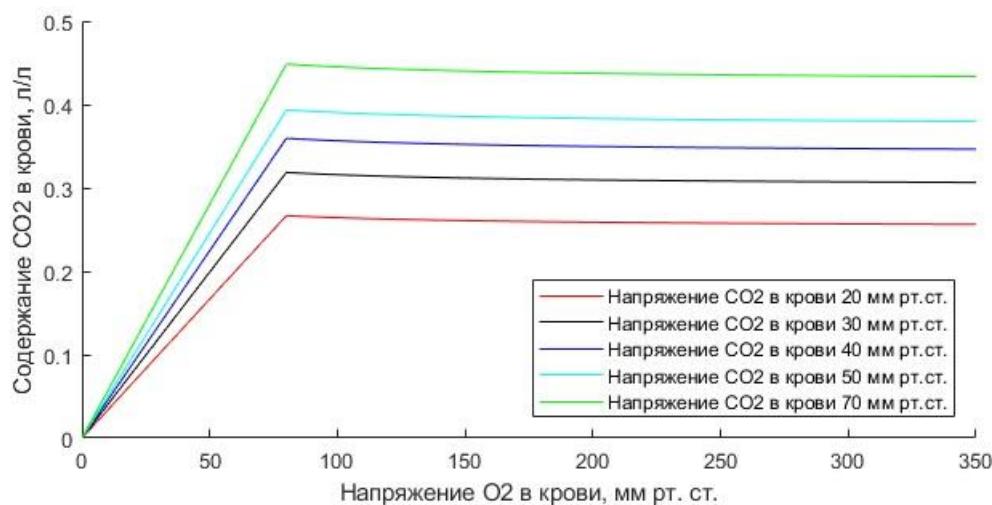
**Таблица 4**

Анализ чувствительности количеств газов в компартментах к величинам объемов и растворимостей газов в компартментах, где  $V_{alv}$ ,  $V_{Lb}$ ,  $V_{Cbl}$ ,  $V_{Bbl}$ ,  $V_{LT}$ ,  $V_{CT}$ ,  $V_{BT}$ ,  $a_{bl}$ ,  $\beta_{bl}$ ,  $a_T$ ,  $\beta_T$  – управляющие параметры, а  $M_{Lo2}$ ,  $M_{To2}$ ,  $M_{Bo2}$ ,  $M_{Lco2}$ ,  $M_{Tco2}$ ,  $M_{Bco2}$  управляемые параметры.

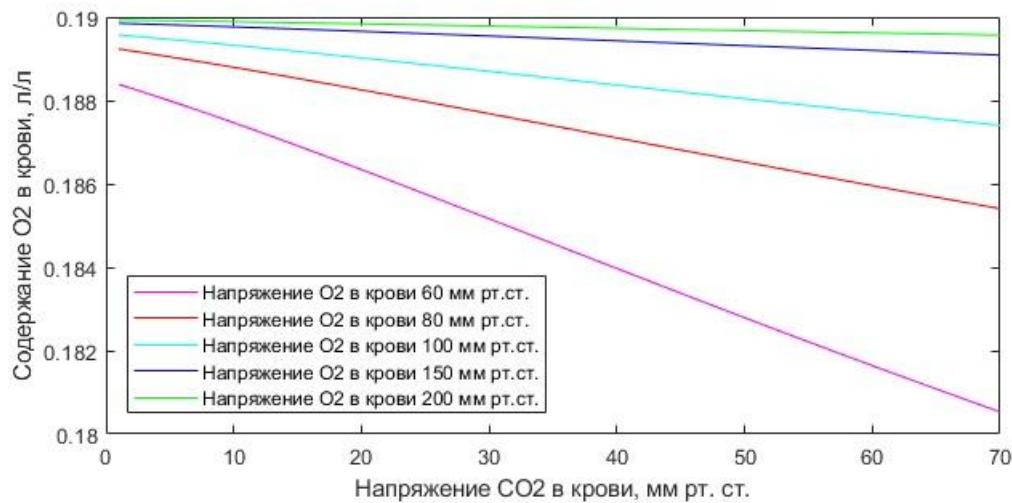
		$M_{Lo2}$	$M_{To2}$	$M_{Bo2}$	$M_{Lco2}$	$M_{Tco2}$	$M_{Bco2}$
$V_{alv}$	+20%	3.5 %	-	-	13.3 %	-	-
	-20%	-3.5 %	-	-	-13.3 %	-	-
$V_{Lb}$	+20%	6.6 %	-	-	16.0 %		
	-20%	-6.6 %	-	-	-16.0 %		
$V_{Cbl}$	+20%	-	15.3 %	-	-	3.0 %	-
	-20%	-	-	15.3 %	-	-3.0%	-
$V_{Bbl}$	+20%	-	-	18.0 %	-	-	7.0 %
	-20%	-	-	-	18.0 %	-	-7.0 %
$V_{LT}$	+20%	0.1 %	-	-	0.5 %	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-0.5%	-	-
$V_{CT}$	+20%	-	4.7 %	-	-	17.0%	-
	-20%	-	-4.7 %	-	-	-	17.0%
$V_{BT}$	+20%	-	-	2.0	-	-	13.0%

				%			
	-20%	-	-	-2.0 %	-	-	-13.0%
$\alpha_{bl}$	+20%	0.1 %	-	-	15.3%	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-	-	-
$\beta_{bl}$	+20%	-	6.7 %	8.0 %		2.5 %	6.0 %
	-20%	-	-6.7 %	-8.0 %		-2.5 %	-6.0 %
$\alpha_T$	+20%	0.1 %	-	-	0.5%	-	-
	-20%	-0.1 %	-	-	-0.5%	-	-
$\beta_T$	+20%	-	4.7 %	2.0 %	-	17,0%	13.0%
	-20%	-	-4.7 %	-2.0 %	-	-	-

Существенное влияние на выходные параметры модели оказывают транспортные свойства крови, описываемые уравнениями Хилла с учетом эффектов Бора и Холдейна. В частности, при достижении пороговых значений  $P_{O_2}$ , описывающих гипоксическое воздействие, замедляет рост кривой, описывающей нарастающую гиперкапнию при возвратном дыхании  $P_{CO_2}$ . Эффекты транспортных свойств крови представлены на рисунках 2 и 3 на исследуемых нами диапазонах  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$ , характерных для гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании.



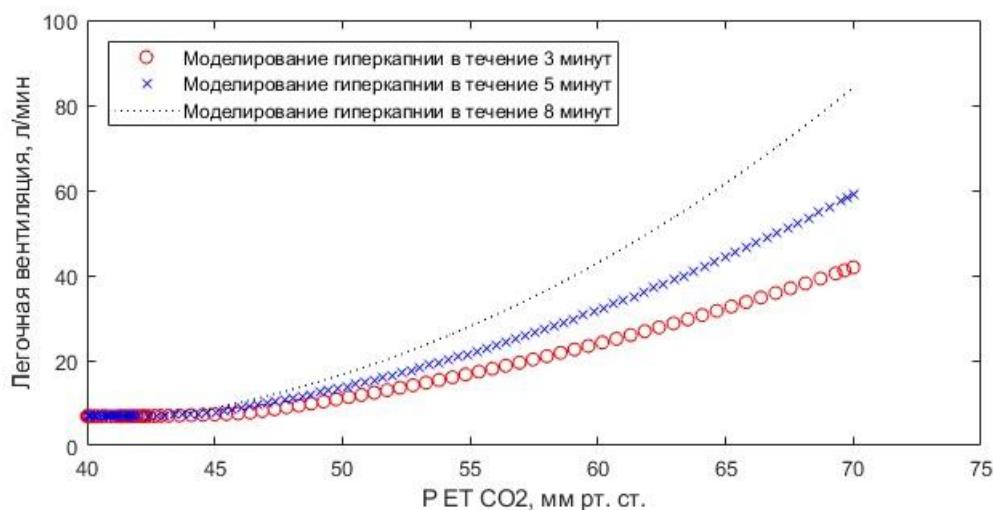
**Рис. 2** – Эффекты транспортных свойств крови. На рисунке изображена зависимость напряжения углекислого газа в крови при соответствующих уровнях гиперкапнии ( $P_{CO_2}$  равном 20, 30, 40, 50, 70 мм рт. ст.) и постепенном изменении напряжения кислорода в крови. Видно, что при падении напряжения кислорода ниже 80 мм рт. ст. наблюдается резкое изменение поведения кривой описывающей изменения напряжения углекислого газа в крови.



**Рис. 3** - Эффекты транспортных свойств крови. На рисунке изображена зависимость концентрации кислорода в крови при соответствующих уровнях парциального давления кислорода ( $P_{O_2}$  равном 60, 80, 100, 150, 200 мм рт. ст.) и постепенном нарастании гиперкапнии (как при возвратном дыхании). Видно, что рост гиперкапнии, сочетанный гипоксией, сопровождается эффектом «заваливания» кривой, описывающей изменение напряжения кислорода в крови, например, при возвратном дыхании.

Таким образом, при моделировании сочетанных воздействий гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании могут наблюдаться эффекты взаимного влияния содержаний кислорода и углекислого газа при достижении пороговых значений, описывающих гипоксию или гиперкапнию.

Кроме того, на рисунке 4 представлена чувствительность параметров вентиляции в ответ на длительность численного моделирования возвратного дыхания, демонстрируя инерционный характер математической модели хемочувствительности, описываемой уравнениями, представленными в работах E.Magosso и M.Ursino, и используемой в настоящей работе. Чувствительность оценивалась при отключении уравнений, описывающих газообмен между компартментами, без гипоксического воздействия (в диапазонах  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$ , при которых периферический хеморефлекс отключен). Моделирование осуществлялось при линейном росте гиперкапнии с 40 до 70 мм рт. ст., но с разной скоростью прироста гиперкапнии – 30 мм рт.ст. в течение 3, 5 и 8 минут.



**Рис. 4** – Влияние скорости роста  $P_{CO_2}$  на рост вентиляции в модели E.Magosso и M.Ursino

[уравнения 16-18, Appendix, E.Magozzo et al. 2001]. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляции (л/мин).

Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 70 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия в течение 3, 5 и 8 мин. Видно, что для более длительных подходов моделирования при всех прочих одинаковых параметрах (таких как физиологические параметры, характеризующие хеморефлекс, и отсутствие влияния уравнений описывающих газообмен) вентиляция в ответ на нарастающую гиперкапнию более выраженная, таким образом проявляя инерционные свойства центрального хеморефлекса.

## 2.5. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗВРАТНОГО ДЫХАНИЯ ПО МЕТОДУ Д.РИДА

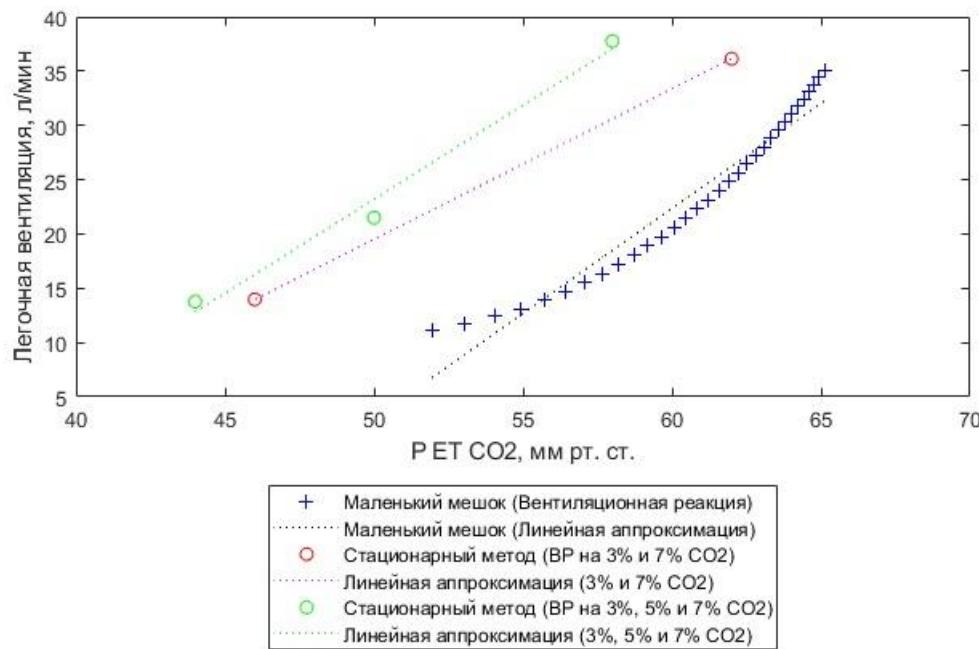
Результаты имитационного моделирования возвратного дыхания были сопоставлены с результатами экспериментов с возвратным дыханием по Д.Риду, описанным в его работах. Д. Рид в своих исследованиях проводил следующие эксперименты [29].

**Стандартная методика возвратного дыхания по Д.Риду:** мешок объемом от 4 до 6 литров для возвратного дыхания наполнен газовой смесью с 7% углекислого газа, 50% кислорода и 43% азота. Испытуемые предварительно были обучены методике, и готовились к эксперименту в течение 30 минут сидя в комфортных условиях, и дышали гипероксической газовой смесью. Исходное парциальное давление вдыхаемого кислорода в мешке до возвратного дыхания было около 350 мм рт. ст. Возвратное дыхание начиналось после максимально выдоха и продолжалось в течение 4x минут.

Период между тестами в сериях экспериментов с возвратным дыханием старались выдерживать равными отрезками и составлял от 6 до 11 минут.

$P_{ETCO_2}$  регистрировали в пределах от 35 мм рт. ст. до 85 мм рт. ст. с точностью измерения 0.5 мм рт. ст., в то время как  $P_{ETO_2}$  регистрировали в пределах от 0 мм рт. ст. до 400 мм рт. ст. с точностью измерения 4 мм рт. ст. Полная вентиляция рассчитывалась на 4-х минутных участках времени.

**Стационарные методы.** Кривые получены в результате 7 экспериментов на 3 испытуемых. Результаты получены двумя методами: а) по 30 минут дыхания гипероксической газовой смесью с 3% и 7% углекислого газа с промежутком спокойного дыхания комнатным воздухом в течение 30 минут; б) по 20 минут дыхания газовыми смесями с 3%, 5% и 7% углекислого газа без промежутков спокойного дыхания. Все газовые смеси содержали от 35 до 40% кислорода.



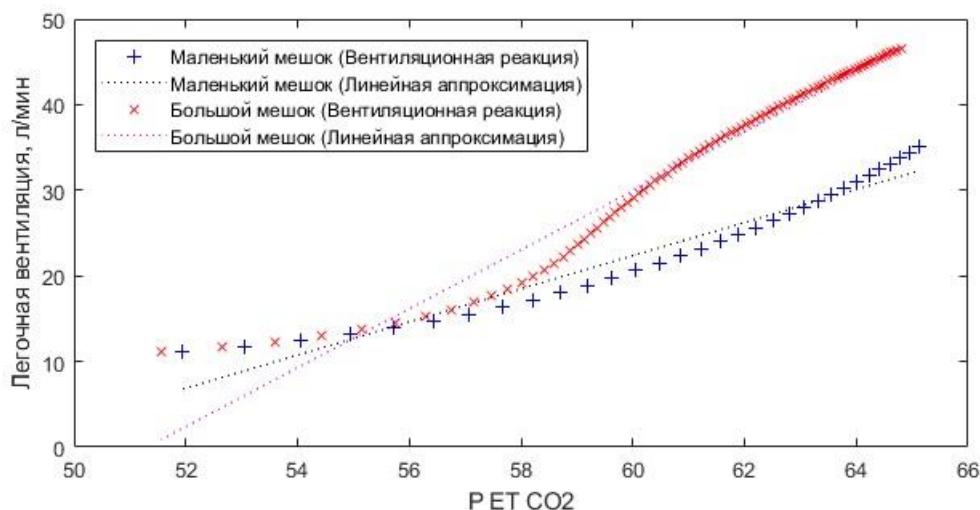
**Рис. 5** – Сравнение на плоскости « $P_{CO_2}$ -вентиляция» вентиляционных реакций, полученных в результате моделирования возвратного дыхания и стационарных методов, описанных в работах Д.Рида. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляция (л/мин). Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 65 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия и с предварительной гипероксической подготовкой (синяя кривая (x) на графике). Также представлено моделирование вентиляционной реакции, полученной стационарными методами по следующим схемам: а) по 30 минут дыхания газовой смесью с 3% и 7% углекислого газа с промежутком спокойного дыхания в 30 минут (красная кривая (o) на графике); б) по 20 минут дыхания газовыми смесями с 3%, 5% и 7% углекислого газа без промежутков спокойного дыхания (зеленая кривая (o) на графике). Результаты моделирования близки к результатам экспериментов Д.Рида [\[29\]](#).

В экспериментах Д.Рида [\[29\]](#) получены Средние значения вентиляционной реакции  $2.07 \pm 0.69$  и  $2.03 \pm 0.41$  л/мин/мм рт.ст., вентиляции при 55 мм рт.ст. -  $25.43 \pm 5.11$  и  $44.00 \pm 7.86$  л/мин, и точкой апноэ -  $42.14 \pm 2.10$  и  $33.20 \pm 0.95$  мм рт. ст. для метода возвратного дыхания и стационарного метода соответственно. Таким образом, и в эксперименте Д. Рида и в наших модельных расчетах величины вентиляционной реакции отличались между методами стационарного и возвратного дыхания незначительно, тогда как положение кривой вентиляционной реакции на плоскости  $P_{CO_2}$ -вентиляция, полученной стационарным методом, было существенно выше. Это различие проявляется в том, что значение параметра «точка апноэ», т.е. величина  $P_{CO_2}$  при нулевой вентиляции, полученная путем линейной аппроксимации кривой зависимости вентиляции от  $P_{CO_2}$ , меньше для стационарного метода по сравнению с методом возвратного дыхания.

Дополнительную валидацию модели можно произвести на основе сравнения экспериментальных результатов с мешками разных объемов и соответствующих теоретических расчетов.

В экспериментах Д.Рида в тестах возвратного дыхания с различными объемами мешка

наблюдались различные скорости роста  $P_{aCO_2}$ , при возвратном дыхании с мешком объемом 40 литров скорость прироста  $P_{aCO_2}$  снизилась в 2-3 раза по сравнению с возвратным дыханием с мешком объемом 5 литров [29].



**Рис. 6** – Сравнение вентиляционных реакций, полученных в результате моделирования возвратного дыхания для маленького (5 л) и большого мешка (40 л), описанных в работах Д.Рида. По оси абсцисс парциальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), по оси ординат вентиляция (л/мин). Представлено моделирование возвратного дыхания до уровня 65 мм рт. ст. при отсутствии гипоксического воздействия и с предварительной гипероксической подготовкой [Read, 1967].

По данным Д.Рида [29] мы нашли средние значения вентиляционной реакции  $2.10 \pm 0.53$  и  $3.04 \pm 1.82$  л/мин/мм рт.ст., вентиляции при 55 мм рт.ст. -  $27.43 \pm 5.94$  и  $34.07 \pm 7.08$  л/мин, вентиляции при 65 мм рт.ст. -  $48.44 \pm 8.38$  и  $64.41 \pm 23.79$  л/мин, и точкой апноэ -  $41.26 \pm 4.88$  и  $42.42 \pm 3.18$  мм рт. ст. для метода возвратного дыхания с маленьким и большим мешками соответственно, при этом скорость прироста  $CO_2$  составляет  $6.12 \pm 0.57$  и  $2.00 \pm 0.15$  мм рт.ст./мин.

Видно, что результаты моделирования близки к результатам экспериментов Д.Рида. Также, как и в экспериментах Д.Рида вентиляционная реакция, полученная при использовании меньшего объема ниже, чем при использовании большого мешка.

Сравнение расчетных и экспериментальных данных приведено в таблице 5 с указанием разброса экспериментальных данных.

**Таблица 5**

Сравнение вентиляционных реакций, полученных при имитационном моделировании (мод.) и реальных экспериментах Д.Рида (экс.). Сравнивали серии экспериментов с возвратным дыханием стандартным методом (RB) с маленьким мешком, стационарными методами (SS), возвратным дыханием стандартным методом с большим мешком (LB).

	$S_{VR}$ , л/мин/мм рт.ст.		$V'_{55}$ при $P_{CO_2}=55$ , л/мин		$V'_{65}$ при $P_{CO_2}=55$ , л/мин		$P_{CO_2}$ при $V'_0 = 0$ , мм рт.ст.	
Тип	RB	SS	RB	SS	RB	SS	RB	SS
Мод.	2.07	2.02	25.12	44.00	42.14	32.20		

Экс.	2.07	2.03	25.43	44.00	-	-	42.14	33.20
Мод.	1.94	1.56	13.73	40.34	34.43	48.16	48.36	36.27
Тип	RB	LB	RB	LB	RB	LB	RB	LB
Экс.	2.10	3.04	27.43	34.07	48.44	64.41	41.26	42.42
	±0.53	±1.82	±5.94	±7.08	±8.38	±23.79	±4.88	±3.18
Мод.	1.94	3.44	13.73	13.88	34.43	46.54	48.36	51.36

Сопоставление результатов численного моделирования с экспериментальными данными Д. Рида показали адекватность математической модели.

Предложенная математическая модель позволяет исследовать вентиляционную реакцию на гипоксию и сочетанную гипоксию и гиперкапнию, газообменные и регуляторные результаты произвольной вентиляции легких. Дополнительно можно включить в модель изменения частоты и глубины характеристик дыхания, эффекты изменения кровотока, легочных объемов, перераспределения жидких сред в результате гравитационных воздействий.

Однако модель имеет определенные допущения и ограничения. Выбор параметров компартментов и начальных значений моделируемых переменных производился на основе различных литературных источников, поэтому нельзя ожидать полного соответствия результатов имитационного моделирования и экспериментальных данных. В частности, транспортные свойства крови (к которым поведение модели довольно чувствительно) могут отличаться от заданных в используемых алгоритмах. Кроме того, экспериментальные данные получают с участием различных групп испытуемых, полный набор необходимых параметров которых остается неизвестным.

Валидация математической модели была ограничена экспериментальными данными, полученными в экспериментах Д. Рида.

В будущем предполагается валидация модели с помощью более широкого набора экспериментов на одной и той же выборке испытуемых, в различных положения тела и под влиянием эффектов микрогравитации. Кроме того, требуется валидация математической модели на экспериментальных данных, полученных в опытах с гипоксией. Также необходимо максимально внимательно исследовать транспортные свойства крови испытуемых для адекватного численного моделирования экспериментов.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическая модель описывает динамику содержания CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> и других газов в 3-х компартментах биологической системы и внешней средой, представленной 4-ым «внешним» компартментом математической модели. Внешняя среда может быть ограничена объемом устройства, к которому подключен человек, или объемом закрытого гермообъекта или представлена достаточно большим объемом, условно являющимся атмосферой с соответствующими параметрами температуры, давления, влажности и содержанием газов.

В рамках исследования были промоделированы стационарный метод исследования регуляции вентиляции и возвратное дыхание. В рамках исследования проанализирована чувствительность параметров модели. Вентиляционная реакция на гиперкапнию качественно изменяется в соответствие с экспериментальными данными.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

## Библиография

1. Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol., 2010. DOI: 10.1007/s00421-010-1750-x.
2. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol., 2019. V. 10. № 284. DOI: 10.3389/fphys.2019.00284.
3. Xie A., Takasaki Y., Popkin J. et al. Influence of body position on pressure and airflow generation during hypoxia and hypercapnia in man // J. Physiol., 1993. V. 465. P. 477-487.
4. Дьяченко А.И., Суворов А.В., Шулагин Ю.А., Ермолаев Е.С., Гончаров А.О. Методы и средства исследования хеморефлекторной регуляции вентиляции легких / "Фундаментальные науки-медицине. Биофизические медицинские технологии" в 2-х томах. Изд-во: МАКС Пресс, 2014. Т. 2. С. 170-193.
5. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., et al. Effect of Head Down Human Body Position on Chemoreflex Control of Breathing. // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 39, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; 2012 May 26–31, Beijing, China. P. 2068-2071.
6. Ермолаев Е.С., Паршин К.С., Шулагин Ю.А., Зарипов Р.Н., Дьяченко А.И. Влияние 21-суюточной «сухой» иммерсии на вентиляционную реакцию системы дыхания на нарастающую гиперкапнию // Авиакосмическая и экологическая медицина, 2023. Т. 57. № 6.
7. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Suvorov A.V., Parshin K.S.. Simulation of Gas Dynamics in a Subject Breathing via Self-Contained Self-Rescue Apparatus. // Romanian Journal of Physics, 2020. V. 65. № 704.
8. Maggoso E., Ursino M. A mathematical model of CO<sub>2</sub> effect on cardiovascular regulation. // Am J Physiol Heart Circ Physiol., 2001. V. 281. № 5. P. 2036-2052.
9. Matveikin V.G., Tugolukov E.N., Alekseyev S.Y. et al. A method for the development of self-contained breathing apparatus using computer modeling. // Int J Eng Technol 7, 2018. P. 481-486.
10. Grodins F.S., James G.. Mathematical models of respiratory regulation // Annals of the New York Academy of Sciences, 1963. V. 109 (2). P. 852-868, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb13510.x>
11. Ellweina L.M., Popeb S.R., Xiec A., Batzeld J.J., Kelley C.T., Olufsene M.S. Patient-specific modeling of cardiovascular and respiratory dynamics during hypercapnia // Math. Biosci., 2013. V. 241. № 1. P. 56-74. DOI: 10.1016/j.mbs.2012.09.003
12. Duffin J., Mohan R.V., Vasilou P. et al. A Model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement // Respir. Physiol., 2000. V. 120. P. 13-26.
13. Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Y.A. et al. Experimental and theoretical studies of human hypercapnic ventilatory response with the use of mathematical gas exchange modeling // H. Physiol., 2016. V. 42. № 7. P. 826-830.
14. Milhorn H.T. Jr., Benton R., Ross R., Guyton A.C. A mathematical model of the human respiratory control // System biophysical journal, 1965. Vol. 5.
15. Kulish V. Human Respiration: Anatomy and Physiology, Mathematical Modeling, Numerical Simulation and Applications: No. 3 Hardcover – 9 May 2006, ISBN-10: 1853129445, ISBN-13: 978-1853129445, Ch. 3. P.91. Equations (47-48).
16. Savoy J., Michoud M.C., Robert. M., Geiser J., Haab P., Piiper J. Comparison of steady

- state pulmonary diffusing capacity estimates for O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> in dogs // Respiration Physiology, 1980. V. 42. P. 43-59.
17. Turino G.M., Bergofsky E.H., Goldring R.M., Fishman A.P. Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity // J. Appl. Physiol., 1985. V.18. № 3. P. 447-456. DOI: 10.1152/jappl.1985.18.3.447.
18. Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Stepanov E. et al. System of metabolic gases transportation: Simulation and parameters estimation by noninvasive technique // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 31, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Prague, Czech Republic, 2010 Jun 3-8. P. 1587-1590.
19. Spencer J.L., Firouztal E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbone dioxide concentrations. // Ann. Biomed. Eng., 1979. V. 7. № 1. P. 59-66.
20. Kelman G.R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation // J. Appl. Physiol., 1966. V. № 4. P. 1375-1376. DOI: 10.1152/jappl.1966.4.1.1375.
21. Douglas A.R., Jones N.L., Reed J.W. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content // J. Appl. Physiol., 1985. V. 65. № 1. P. 473-477. DOI: 10.1152/jappl.1985.65.1.473.
22. Ben-Tal A. Simplified models for gas exchange in the human lungs // J. Theor. Biol., 2006. V.238. № 2. P. 474-495. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.005. Epub 2005 Jul 20.
23. Otis A.R., O. Fenn and H. Rahn. Mechanics of breathing in man // American Physiological Society, 1950. V. 2. № 11. P. 592-607. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592.
24. Zhou H., Saidel G.M., Cabrera M.E. Multi-organ system model of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport during isocapnic and poikilocapnic hypoxia // Respiratory Physiology & Neurobiology, 2007. V.156. P. 320-330.
25. Cherniack N.S., Longobardo G.S. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body // Physiol. Rev., 1970. V.50. № 2. P. 196-243.
26. Уэст. Дж. Физиология дыхания. М.: Мир, 1988. С. 196 с.
27. Farhi L.E., Rahn H. Dynamics of changes in carbon dioxide stores // Anesthesiology, 1960. V. 21. P. 604-614. DOI: 10.1097/00000542-196011000-00004.
28. West. J.B. The collaboration of Antoine and Marie-Anne Lavoisier and the first measurements of human oxygen consumption // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol., 2013. V. 305. P. L775-L785.
29. Read D.J.C. A clinical method for assisting the ventilatory response to carbon dioxide // Australas. Ann. Med., 1967. V. 16. № 1. P. 20-32. DOI: 10.1111/imj.1967.16.1.20

## **Результаты процедуры рецензирования статьи**

*В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.*

*Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).*

В рецензируемой статье рассматриваются вопросы математического моделирования газообмена человека для исследования регуляции вентиляции легких.

Методология исследования базируется на применении методов имитационного моделирования для изучения системы управления дыханием и проектирования различных дыхательных аппаратов.

Актуальность работы авторы связывают с тем, что применение методов математического моделирования регуляции дыхания представляют особую практическую пользу для разработки средств индивидуальной защиты органов дыхания, используемые при различных непригодных для нормальной жизнедеятельности человека условиях, таких как при пожарах, обрушениях шахт и других катастрофах.

Научная новизна работы, по мнению рецензента состоит в сопоставлении полученных

авторами результатов математического моделирования вентиляционных реакций на гиперкапнию, полученных различными методами, сравнение их с результатами реальных экспериментов, проведенных ранее другими учеными.

В публикации нашло отражение применение математического моделирования для оценки изменения парциальных давлений газа в выделенных компартментах организма в ответ на различные внешние воздействия. Моделирование позволяет снизить количество реальных экспериментов в экстремальных условиях или при испытании средств индивидуальной защиты, а также оценивать время эффективной работы человека в таких условиях. Авторы исследовали вентиляционную реакцию на измененные газовые смеси в различных положениях тела, в антиортостатическом положении тела и в условиях «сухой» иммерсии. Математическая модель описывает газообмен в кардиореспираторной системе человека и внешнего пространства, заданного объема. Модель основана на общих физических представлениях о массообмене и переносе вещества в живых системах, представленных в виде систем с сосредоточенными параметрами. Авторы считают, что при моделировании сочетанных воздействий гипоксии и гиперкапнии при возвратном дыхании могут наблюдаться эффекты взаимного влияния содержаний кислорода и углекислого газа при достижении пороговых значений, описывающих гипоксию или гиперкапнию. Особое внимание в публикации уделено имитационному моделированию возвратного дыхания. Предложенная математическая модель позволяет исследовать вентиляционную реакцию на гипоксию и сочетанную гипоксию и гиперкапнию, газообменные и регуляторные результаты произвольной вентиляции легких. В публикации удачно использованы приемы наглядного представления информации, работа иллюстрирована пятью таблицами и шестью рисунками, включает как итоги проведенных исследований, так и изложение перспектив дальнейших исследований.

Библиографический список включает 29 источников – научные публикации по рассматриваемой теме на иностранных и русском языках. В тексте публикации имеются адресные ссылки к списку литературы, подтверждающие наличие апелляции к оппонентам.

Тема статьи актуальна, материал отражает результаты проведенного авторами исследования, содержит элементы приращения научного знания, соответствует тематике журнала «Физика биологии и медицины», может вызвать интерес у читателей, рекомендуется к опубликованию.

**Физика биологии и медицины**

*Правильная ссылка на статью:*

Каспранский Р.Р., Бинги В.Н., Кошель И.В. Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов? // Физика биологии и медицины. 2024. № 1. DOI: 10.7256/2730-0560.2024.1.71398 EDN: RNPMKV URL: [https://nbpublish.com/library\\_read\\_article.php?id=71398](https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=71398)

## **Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов?**

**Каспранский Рустем Рамилевич**

кандидат медицинских наук

Заместитель директора по научной работе; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» ФМБА России

123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 23, корпус 2

✉ [kaspranski@mail.ru](mailto:kaspranski@mail.ru)



**Бинги Владимир Николаевич**

ORCID: 0000-0003-1341-9591

доктор физико-математических наук

Главный научный сотрудник; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» ФМБА России

123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 23, корпус 2

✉ [vnbm@mail.ru](mailto:vnbm@mail.ru)



**Кошель Иван Владимирович**

доктор медицинских наук

Исполняющий обязанности директора; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» ФМБА России

123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 23, корпус 2

✉ [koshel1979@mail.ru](mailto:koshel1979@mail.ru)



[Статья из рубрики "Медицинская физика"](#)

### **DOI:**

10.7256/2730-0560.2024.1.71398

### **EDN:**

RNPMKV

### **Дата направления статьи в редакцию:**

04-08-2024

**Аннотация:** Число биомедицинских исследований, в которых наблюдаемые эффекты определяются законами квантовой физики, постоянно растет. К ним относятся дыхание, зрение, обоняние, фотосинтез, мутации и др., объединенные единым названием «квантовая биология». Действие на организмы магнитных полей, – в т.ч. ослабленных по сравнению с геомагнитным полем, – одно из таких направлений. Магнитное поле может действовать только на магнитные моменты, важнейшим представителем которых является электрон. Магнитное поле меняет квантовую динамику электронов в организме, что, в конечном счете, приводит к наблюдаемым реакциям на биохимическом и поведенческом уровнях. Организмы на Земле эволюционировали в геомагнитном поле, – значит, его отсутствие может вызвать нарушения в нормальном функционировании организмов. Действительно, на эту тему имеется более двухсот научных публикаций. На сегодня надежно установлено, что гипомагнитное поле может изменять функционирование организмов от бактерий и грибов до млекопитающих и человека. В дальнем космическом полете и в будущих миссиях на Луну и Марс космонавты будут находиться в условиях гипомагнитного поля, – это меньше естественного геомагнитного поля более чем в сто раз. Такое ослабление магнитного поля сопряжено с дополнительным риском. В настоящем миниобзоре дана начальная информация об уровнях магнитного поля на Земле, в ближнем и дальнем космическом пространстве, а также на поверхности Луны и Марса. Приведены сведения о влиянии гипомагнитного поля на характеристики организма человека и о механизмах такого влияния. Сообщается об особенностях исследований в области магнитобиологии, требующих специальных статистических методов обработки результатов. Обсуждается сложность создания гипомагнитного поля в объемах, достаточных для размещения организма человека. Сформулированы первоочередные задачи в этом сравнительно новом направлении магнитобиологии.

### **Ключевые слова:**

магнитные биологические эффекты, человек, геомагнитное поле, гипомагнитное поле, межпланетное магнитное поле, космос, организм, магнитобиология, механизм радикальных пар, магнитная навигация животных

### **Введение**

Действие слабых магнитных полей (МП) описано во многих монографиях<sup>[1–5]</sup>. Установлено, что МП может инициировать разные, в том числе и токсические, явления в организмах<sup>[6]</sup>.

Хорошо известно, что Земля является собою магнит, т.е. обладает собственным магнитным полем, величина которого около 50 мкТл<sup>[7]</sup>. Это поле сравнительно невелико, и поэтому в обычной жизни мы его не замечаем. Однако убедиться в повсеместном присутствии геомагнитного поля (геоМП) можно с помощью компаса или смартфона. Для сравнения приведем уровни МП, нередко встречающиеся в жизни человека. Это поле обычного медицинского томографа, – оно в десятки тысяч раз больше чем геоМП. Напротив, дополнительные МП, действующие на пассажиров электротранспорта в десятки и сотни раз меньше чем геоМП<sup>[8]</sup>.

Биологические ткани в целом диамагнитны. Их реакция на МП, обусловленная

магнетизмом составляющих ткани атомов и молекул, очень мала. Относительная величина этих эффектов  $10^{-6}$  по порядку величины<sup>[9]</sup>. По этой причине полагали в течение долгого времени, что организмы не чувствительны к МП. Хотя отдельные попытки использовать МП в терапии известны более ста лет, лишь сравнительно недавно, около 40–50 лет назад, было надежно установлено, что живые клетки могут реагировать на МП своим поведением, — т.е. присущим для жизни образом<sup>[10]</sup>. Эти реакции пропадают вместе с прекращением функционирования клетки как живой системы. Оказывается, таким образом, что МП действует не на молекулы тканей, а на биологические процессы, хотя первичными акцепторами являются магнитные моменты молекул. Явление возникает на молекулярном уровне и является квантовым<sup>[11]</sup>.

Установлено, что различные организмы, как и организм человека, могут реагировать на мельчайшие изменения МП, составляющие приблизительно одну тысячную часть геоМП. К этим явлениям относятся магнитная навигация животных<sup>[12]</sup> и кардиоваскулярные реакции на магнитные бури<sup>[13]</sup>. Правда, не всегда удается наблюдать такие эффекты в лабораторных условиях, поскольку они в целом имеют случайный характер уже на молекулярном уровне. Их действие незаметно на фоне действия разных неконтролируемых физико-химических факторов<sup>[14]</sup>. Эти явления однако хорошо заметны статистически в масштабных исследованиях — в эпидемиологических исследованиях связи фоновых МП с заболеваемостью<sup>[15,16]</sup>.

Эффекты, инициированные существенным ослаблением геоМП, — в сто и более раз, — вызывают особый интерес. Такие МП называются гипомагнитными, или гипоМП, (от др.-греч. `ιότα ρίο` — под, внизу). Подавление геоМП в лабораторных условиях сопровождается изменениями биохимических показателей и поведения самых разных организмов: от бактерий и грибов до млекопитающих и человека, см. напр. обзоры<sup>[17–20]</sup>.

Цель настоящего обзора в том, чтобы дать первоначальное представление о гипоМП, его влиянии на организм человека и молекулярном механизме влияния с акцентом на возможность таких эффектов в дальних космических миссиях.

#### **Гипомагнитное поле**

МП в пространстве вокруг Земли определяется, главным образом, собственным геоМП Земли и потоком заряженных частиц от Солнца. В результате их взаимодействия образуется сложная магнитная структура — магнитосфера<sup>[21]</sup>.

Для грубых оценок МП вне Земли можно воспользоваться идеализацией, согласно которой геоМП представляет собой поле магнитного диполя. Оно снижается по мере удаления от Земли. Так величина МП на Международной космической станции на околосземной орбите на высоте 408 км составляет около 0.8 геоМП, а его направление меняется до противоположного на витке орбиты. На расстояниях от Земли порядка размеров Земли и более геоМП уменьшается быстро, приблизительно обратно пропорционально кубу расстояния, так что на расстояниях более 100 тысяч км геоМП составляет менее 10 нанотесла (нТл). В межпланетном пространстве МП намного слабее геомагнитного, — составляет 2–80 нТл<sup>[22(р. 396)]</sup>, что на три–четыре порядка меньше приповерхностного геоМП. ГипоМП рассматривают как один из факторов, который в ходе длительных миссий на Луну и Марс может повлиять на здоровье космонавтов и

совершенство выполняемых ими операций<sup>[23]</sup>.

Сведения о МП Луны получены в результате анализа образцов лунных пород в ходе выполнения программы «Аполлон», а также из магнитометрических данных программ Lunar Prospector и Kaguya<sup>[24]</sup>. МП Лунной коры неоднородно; неоднородность достигает величин порядка 1 нТл на градус<sup>[25]</sup>. Измерения затруднены магнитными помехами вследствие солнечной радиации. На высоте 30 км над лунной поверхностью магнитная индукция очень мала, в основном порядка 1 нТл с редкими аномалиями, где МП достигает величин около 10 нТл и более. На поверхности Луны, вблизи лунных пород, неоднородных по остаточной намагниченности, МП может достигать локальных значений в несколько сотен нТл. Марсианская МП менее нескольких микротесла. Оно обладает сложной динамической структурой в виде мелко- и крупномасштабных неоднородностей размером от десятков до нескольких тысяч км. В целом МП Марса можно охарактеризовать скорее равномерным распределением локальных магнитных аномалий, в которых абсолютная величина МП может меняться от 1–5 нТл до 20–40 нТл, а в некоторых аномалиях и до 1600 нТл на высоте 100 километров<sup>[26]</sup>.

В 2017 г. опубликован обзор 137 экспериментальных работ по биологическому действию гипомагнитного поля и возможным молекулярным механизмам такого действия<sup>[17]</sup>. Эксперименты были отобраны из около двухсот, доступных на тот момент, — по критериям методологического качества работ. На последующем интервале с 2017 по 2023 гг. появилось еще около 90 публикаций, рис. 1. Интересно их распределение по странам, представителями которых являлись авторы публикаций: Россия – 46, Китай – 28, Северная Америка – 14, Италия – 7, Германия – 3, Великобритания – 2, Еще 9 стран – 9.

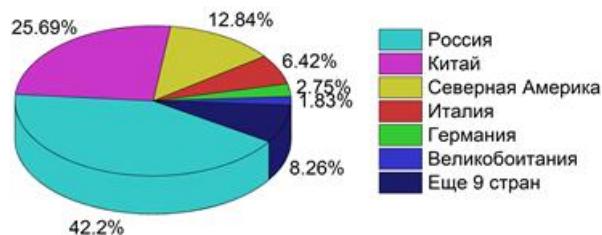


Рис. 1. Распределение публикаций по биологическим эффектам гипомагнитного поля за 2017–2023 гг. по странам.

Fig. 1. The distribution of publications on the biological effects of the hypomagnetic field from 2017 to 2023, by country.

Россия, Китай и Северная Америка являются основными «инвесторами» исследований в этой области. На их долю приходится около 80% работ. Видно, что российские и китайские работы преобладают над североамериканскими. Это объясняется, скорее всего, отсутствием окончательно установленного молекулярного механизма явления и, следовательно, пока еще фундаментальным характером исследований в данной области<sup>[27]</sup>. Эти факторы препятствуют практическим применению, в то время как западные страны в первую очередь инвестируют в прикладные разработки.

Однако на сегодня заметно ускорение исследований в области магнитобиологии. За последнее десятилетие только в Китае развернуты три высокотехнологичные лаборатории, где проводят исследования эффектов гипоМП. В этих и других

лабораториях определяют, в частности, гены, вовлеченные в формирование биологического отклика на гипоМП<sup>[28–36]</sup>. Уже известно, что одновременное действие, например, радиации и МП обладает синергизмом и не сводится к сумме действий радиации и МП по отдельности<sup>[37–39]</sup>. В теоретическом плане успехи не столь велики, но работы в направлении поиска биофизического механизма биологической эффективности гипоМП ведутся и позволяют надеяться на скорое решение этой проблемы<sup>[111]</sup>. В результате будет определена первичная биофизическая мишень действия МП на организм. Имеются предположения о том, что ею является клеточный процесс трансляции белков в рибосомах<sup>[40]</sup>. Этот сложный многоступенчатый ферментный механизм вовлекает в процесс трансляции образование т.н. спин-коррелированных пар радикалов, которые являются магниточувствительными<sup>[41]</sup>.

#### **Реакция организма человека на гипоМП**

О биологическом действии МП на организм человека известно не много. С одной стороны, имеются многочисленные эпидемиологические исследования, в целом подтверждающие связь здоровья человека с уровнем фоновых электромагнитных полей<sup>[42]</sup>. Однако эпидемиологические исследования устанавливают лишь корреляции, не предоставляемые сведений о причинно-следственных отношениях. Лабораторные же исследования действия МП и особенно гипоМП на человека сравнительно малочисленны. Это объясняется тем, что создание МП и гипоМП в объеме, допускающем пребывание человека в течение длительного времени, — сложная техническая задача<sup>[43]</sup>. Поэтому в большинстве работ при измерении психофизиологических реакций ограничиваются магнитной экспозицией частей организма<sup>[44]</sup>. Имеются лишь несколько публикаций о действии гипоМП на целый организм.

В<sup>[45]</sup> реверс направления МП величиной около геоМП приводил к снижению остроты ночного зрения человека: число ошибок распознавания контрастного стимула возрастало в 2–3 раза. В<sup>[46]</sup> мышечный трепор у 24 субъектов оценивали в условиях импульсного МП величиной 1 мТл в двойном слепом протоколе реального/имитационного воздействия. Авторы нашли, что эффекты были «небольшими» и что субъекты с трепором высокой амплитуды, по-видимому, более чувствительны к воздействию МП. Интерпретация этих данных затруднена, поскольку авторы не сообщают о скорости переключения МП и, значит, не учитывают эффектов магнитной индукции. В работе<sup>[47]</sup> область головы 17 субъектов экспонировали в 60-Гц МП величиной 200 мкТл в виде 2-сек импульсов. Было выявлено статистически значимое возникновение вызванных потенциалов в ЭЭГ измерениях в моменты включения/выключения МП. Очевидно, интерпретация затруднена по той же, что и выше причине. Отклик не на МП, а на индуцированные в мозге вихревые электрические токи не исключен.

Информация о действии именно гипоМП на организм человека скучна, несмотря на явную практическую значимость этого явления. Пребывание в гипоМП влияет на когнитивные функции организма человека. В одной из первых работ этого плана использовали 8-метровую систему прямоугольных катушек. В ее центральной зоне находились четверо испытуемых в течение трех недель. Отклик одной из когнитивных функций на недельное пребывание в гипоМП составил до 30% у трех испытуемых. Изменений физиологических характеристик не наблюдали. Уровень флуктуаций МП, который часто превышает остаточное постоянное МП в зоне экспозиции, не измеряли.

Этим могло объясняться отсутствие физиологических реакций.

<sup>[49]</sup> В серии экспериментов голову испытуемых помещали в систему магнитной экспозиции, в которой создавали либо аналог геоМП, либо гипоМП. Измеряли чувствительность зрительной системы к световым вспышкам. Изменение чувствительности до 7% было статистически значимо. В цикле исследований <sup>[50]</sup> исследовано влияние гипоМП 0.4 мкТл на когнитивные характеристики 40 субъектов. Пребывание в гипоМП в течение 45 мин вызывало статистически достоверные изменения в пяти из восьми измеряемых характеристик при величине эффектов от 1.3 до 6.2%. В гипоМП возрастало число ошибок и увеличивалось время выполнения заданий. Близкое к статистически значимому было изменение площади зрачка в гипоМП <sup>[51]</sup>.

Кубическую двухметровую систему магнитной экспозиции использовали в <sup>[52]</sup> для экспонирования испытуемых в МП порядка геоМП. Измеряли альфа-ритм ЭЭГ в ответ на вращение МП в горизонтальной плоскости. Отклик наблюдался, когда статическое вертикальное магнитное поле было направлено вниз, но не вверх. Авторы полагают, что это исключает все формы электрической индукции, включая артефакты от электродов. Эффекты имели яркий индивидуальный характер.

Способность к магнитной ориентации 34 мужчин тестировали в 1.9-м системе трех пар катушек Гельмгольца в <sup>[53]</sup>. Авторы нашли, что испытатели правильно указывали направление на магнитный север в условиях отсутствия сенсорных каналов, — в частности с закрытыми глазами, если их предварительно в течение нескольких минут экспонировали в геоМП. Если предварительное экспонирование осуществлялось в гипоМП, последующая правильная ориентация не достигалась.

В ходе работ по теме «Серена-Магнит» коллективом НИИ космической медицины (теперь ФНКЦ космической медицины ФМБА) совместно с Научно-клиническим центром ОАО РЖД проведены пилотные исследования влияния сочетанного воздействия гипогравитации и измененного магнитного поля на физиологические сдвиги в организме человека <sup>[54]</sup>. Исследования проводили при помощи систем магнитной экспозиции «Арфа» и «Фарадей», разработанных одним из авторов настоящей статьи и изготовленных под его руководством (<https://binhi.info>, дата обращения 30.06.2024). С использованием кубической 3-м системы «Фарадей», рис. 2, впервые доказано, что незначительные флуктуации геоМП являются одной из непосредственных причин наблюдаемых корреляций геомагнитной возмущенности и физиологического состояния организма <sup>[55]</sup>. Показано, что гипоМП вызывает статистически значимые изменения некоторых физиологических характеристик организма человека <sup>[56,57]</sup>.

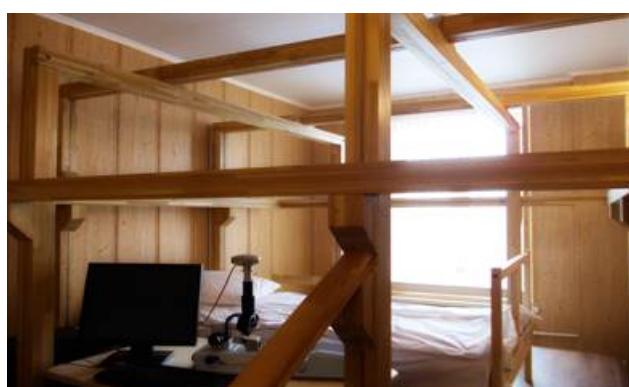


Рис. 2. Система магнитной экспозиции «Фарадей», предназначенная для мониторинга локального МП, — в частности, для записи и последующего воспроизведения магнитных бурь в лабораторных условиях.

Fig. 2: Magnetic exposure system "Faraday", designed for monitoring local magnetic fields, specifically for recording and reproducing magnetic storms in a laboratory setting.

В то же время в [58] таких изменений не найдено. В данной работе была использована система экспозиции «Арфа», как и в предыдущих работах, в которых эффект наблюдали, однако система была перемещена в другое здание. Заметим, что «Арфа» позволяет компенсировать МП и его флуктуации только по одной оси. По другим осям величина МП минимизируется лишь ориентацией главной оси бокса экспозиции вдоль усредненного вектора геоМП. Флуктуации локального МП по перпендикулярным осям не устраняются. Уровень флуктуаций сильно меняется в зависимости от расположения системы и может достигать в условиях большого города величин порядка микротесла. Непонятно, почему авторы не публикуют этой информации, заявляя в то же время о тысячекратном подавлении геоМП. Наличие остаточных флуктуаций МП означает, что величина создаваемого гипоМП может меняться в десятки раз в зависимости от размещения, что определенно сказывается на воспроизводимости наблюдаемых магнитных явлений.

[59] В [59] обследовали с двойным слепым контролем восемь мужчин, находившихся в «Арфе» в гипоМП около 100 нТл (см. однако вышеприведенное замечание) до 24 ч. Определяли 48 биохимических показателей из образцов венозной крови. Было установлено, что воздействие вызывает физическое утомление без выраженных субъективных ощущений.

Исследовали также сухие пятна крови хроматографически [60]; по этим данным эффект гипоМП либо отсутствовал, либо был недостоверным в силу недостаточной статистики.

В одной из последних публикаций [61] сообщается об экспозиции в системе «Арфа» шести мужчин при снижении геоМП до 1000 раз в течение 32 ч. К сожалению, в статье отсутствуют формулировки статистических гипотез и детали способа обработки данных, что не позволяет сделать надежных выводов. Тем не менее, можно было бы согласиться с заключением авторов о разном влиянии гипоМП на испытуемых в группах с преобладанием симпатических и парасимпатических влияний. Это требует дальнейших исследований при помощи более совершенных адаптивных систем магнитной экспозиции.

С одной стороны, как видно, имеется всего около десяти независимых научных коллективов, изучавших влияние гипоМП на организм человека, и немного большее количество публикаций. Этого не достаточно для каких-либо классификаций полученных данных или для надежных обобщений, тем более, что нет пока результатов, воспроизведенных разными лабораториями. С другой стороны, есть уже много данных о действии гипоМП на организмы вообще. Эти данные допускают классификации по физическим [17] и по биологическим [18,20] параметрам. Они ясно показывают, что эффекты гипоМП представлены практически во всех организмах и на всех уровнях организации. Другими словами, это фундаментальное явление, требующее глубокого изучения, в особенности в отношении организма человека.

Таким образом, доступные данные о влиянии гипоМП на организм человека противоречивы и пока не обладают должной согласованностью. Можно заключить лишь, что в ответ на экспозицию в гипоМП имеется тенденция к неблагоприятным следствиям, выражаящимся в снижении совершенства когнитивных функций в среднем. В то же

время испытатели показывают разнонаправленные индивидуальные эффекты величиной до 10% в тестах на чувствительность зрительного анализатора, на число ошибок и время выполнения заданий<sup>[14,62]</sup>. Это имеет прямое отношение к длительному пребыванию космонавтов на базовых станциях в ходе будущих дальних космических миссий, — МП в них будет в 100 и более раз меньше, чем на Земле. ГипоМП, наряду с гипогравитацией и радиацией, может быть фактором риска для космонавтов и их деятельности.

#### **Молекулярные механизмы действия гипоМП**

Подробное обсуждение возможных молекулярных механизмов действия гипоМП имеется в<sup>[17]</sup>. Действие МП на организмы вообще подразумевает действие на магнитные моменты атомов и молекул с необходимостью. Это требование выделяет правдоподобные механизмы из большого числа предложенных. Наиболее обсуждаемым к настоящему времени является спин-химический механизм радикальных пар, в котором МП действует на спиновые магнитные моменты электронов радикальных пар<sup>[63–65]</sup>. Проблема состоит в том, что чувствительность этого механизма к МП низка и пока не соответствует величине наблюдаемых явлений. Поэтому разрабатывались и альтернативные механизмы влияния МП на абстрактные одиночные магнитные моменты<sup>[66]</sup>, на магнитные моменты ядер<sup>[167,68]</sup> и орбитального движения молекулярных групп внутри белков и в других биофизических структурах<sup>[17,69]</sup>. Иная возможность состоит в действии МП на макроскопические магнитные моменты магнитных наночастиц, см. напр.<sup>[70,71]</sup>, присутствующих во многих организмах. Однако данный механизм неправдоподобен в организмах типа растений и разных бактерий, где магнитных наночастиц заведомо нет, но отклик на изменение МП имеется. Заметим, что много предложенных механизмов, основанных на силе Лоренца, на циклотронном и параметрическом резонансе и др. представляют на сегодня лишь исторический интерес<sup>[11]</sup>.

Недавно предложен сценарий усиления малых первичных химических сигналов в ответ на изменение внешнего МП<sup>[40]</sup>, способный снять недостаток чувствительности спин-химического механизма. Чувствительность может быть усиlena на два-три порядка включением спин-коррелированных радикальных пар в работу биополимерных ферментов, в частности, рибосомальных. При этом первичный сигнал МП преобразуется в рост количества неправильно свернутых нефункциональных и часто токсичных белковых глобул. Это создает дополнительную нагрузку на защитные функции организма и сказывается на скорости и безошибочности когнитивных процессов.

#### **Обсуждение**

В РФ существуют санитарные нормы СанПиН 2.1.8/2.2.4.2489-09, согласно которым пребывание в МП, ослабленном в 4 раза, должно быть не более двух часов в день. Это ограничивает неблагоприятное воздействие гипоМП на человека в производственных, жилых и общественных зданиях и сооружениях. Подобное ограничение, — самим фактом своего существования, — свидетельствует о признании неблагоприятного влияния гипоМП на здоровье человека.

В условиях дальнего космического полета и планируемых миссий с продолжительным пребыванием человека на Луне и Марсе воздействие гипоМП будет хроническим. Возможные последствия столь длительной экспозиции организма человека в гипоМП пока неясны. Можно однако утверждать, что гипоМП, наряду с гипогравитацией и радиацией, является фактором риска для здоровья и деятельности космонавтов.

Имеется информация о том, что действие МП на клетки заметно меняет величину эффектов ионизирующей радиации в них<sup>[38]</sup>. Иными словами, радиация и МП обладают синергическим действием. Не исключено, что гипоМП усиливает негативное влияние ионизирующего излучения и микро- и гипогравитации. К настоящему времени эффекты попарного комбинированного воздействия данных трех факторов на организм человека не изучены. Таким образом, разработка экспериментальной модели комбинированного воздействия гипомагнитной среды, гипогравитации и ионизирующего излучения является актуальной научной задачей.

Известно, что влияние МП на организм человека имеет индивидуальный характер<sup>[46,47,62]</sup>. Массивы значений измеряемых в опыте характеристик организма по этой причине являются гетерогенными, — т.е. не относятся к единой статистической популяции. Поэтому для обработки гетерогенных результатов экспериментов в области магнитобиологии стандартных статистических методов недостаточно, поскольку простое осреднение наблюдаемых отклонений по статистической выборке испытателей дает близкий к нулевому эффект. Для получения надежных выводов требуются специальные статистические методы<sup>[14]</sup>.

Обосновать природу эффектов гипоМП и оценить величину риска непросто, поскольку необходимо создать гипоМП в лабораторных условиях на Земле и протестировать немалое количество животных и испытателей. Производителей систем гипомагнитной экспозиции нет. Каждое устройство является уникальным, дорогим и высокотехнологичным. В настоящее время в Федеральном научно-клиническом центре Космической медицины ФМБА разрабатывается специальный проект, результатом которого будут научные оценки рисков хронического пребывания в гипоМП и средств соответствующей защиты. Будут разработаны методики тестирования космонавтов-кандидатов на индивидуальную чувствительность к ослаблению МП. Возрастет понимание природы повсеместного фундаментального явления действия МП на организмы.

К числу первоочередных в данном направлении можно было бы отнести следующие задачи. 1) Анализ существующих средств и методов создания гипоМП, сходных с ожидаемыми в пилотируемых межпланетных миссиях. 2) Разработка и создание экспериментальных устройств для экспозиции человека и малых лабораторных животных в гипоМП. 3) Проведение экспериментальных исследований для уточнения механизмов влияния гипоМП на живые организмы. 4) Проведение экспериментальных исследований по оценке когнитивных функций и физиологических сдвигов в организме человека в условиях комбинированного действия гипоМП и гипогравитации, — в условиях, характерных для пилотируемого полета на Луну. 5) Теоретическое изучение механизмов комбинированного действия на организм комплекса факторов, присущих межпланетной пилотируемой экспедиции.

#### **Заключение**

На сегодня надежно установлено, что гипоМП меняет функционирование организмов от бактерий и грибов до млекопитающих и человека. Эти эффекты имеют выраженный случайный и индивидуальный характер, что требует специальных статистических методов обработки результатов. Влияние гипоМП на организм человека не изучено в мере, достаточной для выводов о влиянии его на здоровье и показатели когнитивной деятельности. Длительное нахождение человека в гипоМП является, наряду с гипогравитацией и ионизирующей радиацией, одним из неблагоприятных факторов внешней среды. Из-за отсутствия достаточного количества экспериментальных,

наблюдательных и теоретических исследований однозначно ответить на вопрос, вынесенный в название статьи, пока невозможно. В этой ситуации принцип предосторожности как разумная стратегия управления рисками предусматривает продолжение исследований.

В связи с этим исследования влияния хронического гипоМП на здоровье человека и разработка средств и способов защиты являются актуальными и необходимыми мерами по медицинскому обеспечению безопасности человека, — сохранению его здоровья и работоспособности в межпланетных космических полетах.

## **Библиография**

1. Barnothy M.F. Biological Effects of Magnetic Fields. New York: Plenum, 1964.
2. Grissom C.B. Magnetic field effects in biology: A survey of possible mechanisms with emphasis on radical-pair recombination // Chemical Reviews. 1995. Vol. 95, № 1. P. 3–24.
3. Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит, 2011.
4. Бучаченко А.Л. Магнито-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине // Успехи химии. 2014. № 1. С. 1–12.
5. Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields. 4th ed. / ed. Greenebaum B., Barnes F. Boca Raton: CRC Press, 2019. Vol. 1, 2.
6. Ghodbane S. et al. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies // BioMed Research International. 2013. Vol. 2013. P. 602987.
7. Яновский Б.М. Земной магнетизм. Ленинград: Изд. ЛГУ, 1978.
8. Sarimov R.M., Binhi V.N. Low-frequency magnetic fields in cars and office premises and the geomagnetic field variations // Bioelectromagnetics. 2020. Vol. 41, № 5. P. 360–368.
9. Павлович С.А. Магнитная восприимчивость организмов. Минск: Наука и техника, 1985.
10. Холодов Ю.А. Магнетизм в биологии. М.: Наука, 1970.
11. Бинги В.Н., Рубин А.Б. О квантовой природе магнитных явлений в биологии // Физика биологии и медицины. 2023. № 1. С. 44–73.
12. Wiltschko R., Wiltschko W. Magnetic Orientation in Animals. Berlin: Springer, 1995.
13. Бреус Т.К., Бинги В.Н., Петрович А.А. Магнитный фактор солнечно-земных связей и его влияние на человека: Физические проблемы и перспективы // Успехи физических наук. 2016. № 5. С. 568–576.
14. Binhi V.N. Random effects in magnetobiology and a way to summarize them // Bioelectromagnetics. 2021. Vol. 42, № 6. P. 501–515.
15. Huss A., Peters S., Vermeulen R. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: A systematic review and meta-analysis // Bioelectromagnetics. 2018. Vol. 39, № 2. P. 156–163.
16. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 80. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Lyon: IARC Press, 2002.
17. Binhi V.N., Prato F.S. Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories // PLoS ONE. 2017. Vol. 12, № 6. P. e0179340.
18. Sarimov R.M., Serov D.A., Gudkov S.V. Hypomagnetic conditions and their biological action (review) // Biology. 2023. Vol. 12, № 1513.
19. Никитина Е.А. et al. Слабое статическое магнитное поле: Воздействие на нервную систему // Журнал высшей нервной деятельности. 2022. № 6. P. 783–799.
20. Sinčák M., Sedlakova-Kadukova J. Hypomagnetic fields and their multilevel effects on living organisms // Processes. 2023. Vol. 11, № 282.
21. Тарасов Л.В. Земной магнетизм. Долгопрудный: Издательский Дом Интеллект, 2012.
22. Физика космоса – Маленькая энциклопедия. 2-е изд. / ред. Сюняев Р.А. М.: Советская энциклопедия, 1986.

23. Kokhan V.S. et al. Risk of defeats in the central nervous system during deep space missions // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Elsevier Science, 2016. P. S0149763416302974.
24. Oliveira J.S., Wieczorek M.A. Testing the axial dipole hypothesis for the moon by modeling the direction of crustal magnetization // *Journal of Geophysical Research: Planets*. 2017. Vol. 122, № 2. P. 383–399.
25. Klokočník J. et al. *Atlas of the Gravity and Magnetic Fields of the Moon*. Switzerland AG: Springer Geophysics, 2022.
26. Бреус Т.К. et al. Особенности магнитосферы Марса по данным спутников *Марс-3* и *Фобос-2*: сопоставление с результатами *MGS* и *MAVEN* // Космические исследования. 2021. № 6. С. 504–518.
27. Binhi V.N., Rubin A.B. Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research // *Cells*. 2022. Vol. 11, № 2. P. 274.
28. Dhiman S.K., Galland P. Effects of weak static magnetic fields on the gene expression of seedlings of *Arabidopsis thaliana* // *Journal of Plant Physiology*. 2018. Vol. 231. P. 9–18.
29. Volpe P., Eremenko T. Gene expression in a space-simulating magnetically shielded environment // *The Environmentalist*. 2005. Vol. 25, № 2. P. 83–92.
30. Wang X.K. et al. Effects of hypomagnetic field on magnetosome formation of *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 // *Geomicrobiology Journal*. 2008. Vol. 25, № 6. P. 296–303.
31. Martino C.F. et al. Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells // *Bioelectromagnetics*. 2010. Vol. 31, № 4. P. 296–301.
32. Xu C. et al. A near-null magnetic field affects cryptochrome-related hypocotyl growth and flowering in *Arabidopsis* // *Advances in Space Research*. 2012. Vol. 49, № 5. P. 834–840.
33. Khodanovich M.Yu. et al. Effect of long-term geomagnetic field weakening on aggressiveness of rats and opioidergic neurons activation // *Tomsk State University Journal of Biology*. 2013. № 1(21). P. 146–160.
34. Mo W.-C. et al. Transcriptome profile of human neuroblastoma cells in the hypomagnetic field // *Science China – Life Sciences*. 2014. Vol. 57, № 4. P. 448–461.
35. Wan G.-J. et al. Cryptochromes and hormone signal transduction under near-zero magnetic fields: New clues to magnetic field effects in a rice planthopper // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 7. P. e0132966.
36. Xu C. et al. Gibberellins are involved in effect of near-null magnetic field on *arabidopsis* flowering // *Bioelectromagnetics*. 2017. Vol. 38, № 1. P. 1–10.
37. Thun-Battersby S., Mevissen M., Loscher W. Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-Tesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer // *Cancer Research*. 1999. Vol. 59, № 15. P. 3627–3633.
38. Politanski P. et al. Combined effect of X-ray radiation and static magnetic fields on reactive oxygen species in rat lymphocytes in vitro // *Bioelectromagnetics*. John Wiley; Sons, 2013. Vol. 34, № 4. P. 333–336.
39. Buchachenko A.L., Kuznetsov D.A. Genes and cancer under magnetic control // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2021. Vol. 15, № 1. P. 1–11.
40. Binhi V.N. Statistical amplification of the effects of weak magnetic fields in cellular translation // *Cells*. 2023. Vol. 12. P. 724.
41. Зельдович Я.Б., Бучаченко А.Л., Франкевич Е.Л. Магнитно-спиновые эффекты в химии и молекулярной физике // УФН. 1988. № 1. С. 3–45.
42. Miller A.B. et al. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102) // *Environmental Research*. 2018.

Vol. 167. P. 673–683.

43. Makinistian L., Vives L. Devices, facilities, and shielding for biological experiments with static and extremely low frequency magnetic fields // IEEE Journal of Electromagnetics, RF, and Microwaves in Medicine and Biology. 2024. Vol. 8. P. 1–16.
44. Di Lazzaro V. et al. A consensus panel review of central nervous system effects of the exposure to low-intensity extremely low-frequency magnetic fields // Brain Stimulation. 2013. Vol. 6, № 4. P. 469–476.
45. Cremer-Bartels G., Krause K., Küchle H.J. Influence of low magnetic-field-strength variations on the retina and pineal gland of quail and humans // Albrecht von Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1983. Vol. 220, № 5. P. 248–252.
46. Legros F., Beuter A. Individual subject sensitivity to extremely low frequency magnetic field // NeuroToxicology. 2006. Vol. 27, № 4. P. 534–546.
47. Carrubba S. et al. Evidence of a nonlinear human magnetic sense // Neuroscience. 2007. Vol. 144, № 1. P. 356–367.
48. Beischer D.E., Miller E.F. II, Knepton J.C. Jr. Exposure of man to low intensity magnetic fields in a coil system. Pensacola, Florida: Naval Aerospace Medical Institute, NAMI-1018, 1967.
49. Thoss F., Bartsch B. The geomagnetic field influences the sensitivity of our eyes // Vision Research. 2007. Vol. 47, № 8. P. 1036–1041.
50. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А. Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека // Биофизика. 2008. № 5. С. 856–866.
51. Саримов Р.М. Влияние гипомагнитных условий на размер зрачка человека // Физика биологии и медицины. 2024. (В этом выпуске)
52. Wang C.X. et al. Transduction of the geomagnetic field as evidenced from alpha-band activity in the human brain // eNeuro. 2019. Vol. 6, № 2. P. e0483.
53. Chae K.-S. et al. Human magnetic sense is mediated by a light and magnetic field resonance-dependent mechanism // Scientific Reports. 2022. Vol. 12, № 1. P. 8997.
54. Pishchalnikov R.Y. et al. Cardiovascular response as a marker of environmental stress caused by variations in geomagnetic field and local weather // Biomedical Signal Processing and Control. 2019. Vol. 51. P. 401–410.
55. Gurfinkel Yu.I. et al. Geomagnetic storm under laboratory conditions: Randomized experiment // International Journal of Biometeorology. 2017. Vol. 62, № 4. P. 501–512.
56. Gurfinkel Yu.I. et al. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation // Life Sciences in Space Research. 2016. Vol. 8. P. 1–7.
57. Демин А.В., Суворов А.В., Орлов О.И. Особенности гемодинамики у здоровых мужчин в гипомагнитных условиях // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. № 2. С. 63–68.
58. Kukanov V.Y. et al. Effect of simulated hypomagnetic conditions on some physiological parameters under 8-hour exposure. Experiment Arfa-19. // Human Physiology. 2023. Vol. 49, № 2. P. 138–146.
59. Маркин А.А. et al. Влияние гипомагнитной среды на метаболизм и психофизиологические реакции здорового человека // Физиология человека. 2023. № 6. С. 84–91.
60. Каширина Д.Н. et al. Исследование белкового состава сухих пятен крови здоровых добровольцев в эксперименте с гипомагнитными условиями // Физиология человека. 2023. № 1. С. 104–115.
61. Попова О.В., Русанов В.Б., Орлов О.И. Вегетативная регуляция кровообращения и биоэлектрические процессы в миокарде человека в моделируемых гипомагнитных условиях // Медицина экстремальных ситуаций. 2024. № 2. С. 1–9.
62. Бинги В.Н. Два типа магнитных биологических эффектов: Индивидуальный и

- групповой // Биофизика. 2012. № 2. С. 338–345.
63. Buchachenko A. Magneto-Biology and Medicine. New York: Nova Science, 2014.
  64. Hore P.J., Mouritsen H. The radical-pair mechanism of magnetoreception // Annual Review of Biophysics. 2016. Vol. 45, № 1. P. 299–344.
  65. Binhi V.N. Nonspecific magnetic biological effects: A model assuming the spin-orbit coupling // The Journal of Chemical Physics. 2019. Vol. 151, № 20. P. 204101.
  66. Binhi V.N., Prato F.S. A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis // Bioelectromagnetics. 2017. Vol. 38, № 1. P. 41–52.
  67. Бинги В.Н. Ядерные спины в первичных механизмах биологического действия магнитных полей // Биофизика. 1995. № 3. С. 677–691.
  68. Бинги В.Н. Дефекты структуры жидкой воды в магнитном и электрическом полях // Биомедицинская радиоэлектроника. 1998. № 2. С. 7–16.
  69. Binhi V.N., Savin A.V. Molecular gyroscopes and biological effects of weak extremely low-frequency magnetic fields // Physical Review E. 2002. Vol. 65, № 5. P. 051912.
  70. Binhi V.N., Chernavsky D.S. Stochastic resonance of magnetosomes fixed in the cytoskeleton // Biophysics. 2005. Vol. 50, № 4. P. 599–603.
  71. Winklhofer M., Kirschvink J.L. A quantitative assessment of torque-transducer models for magnetoreception // J. R. Soc. Interface. 2010. Vol. 7, № Suppl. 2. P. S273–S289.

## **Результаты процедуры рецензирования статьи**

*В связи с политикой двойного слепого рецензирования личность рецензента не раскрывается.*

*Со списком рецензентов издательства можно ознакомиться [здесь](#).*

Статья «Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов?», поданная в журнал «Физика биологии и медицины», является теоретическим исследованием литературных источников без представления собственных экспериментальных исследований авторов, проведённых непосредственно в рамках обсуждаемой работы. То есть данную работу следует считать скорее обзором.

В работе проанализированы 62 литературных источника, авторы обсуждаемой статьи приводили информацию касательно влияния гипомагнитной среды на биологические объекты. Данная тематика является весьма актуальной, так как без понимания изменений в организме, имеющих место при существенном ослаблении влияющего на него магнитного поля, с чем обязательно будут сталкиваться космонавты при межпланетных перелётах, не может идти и речи о планировании пилотируемых межпланетных миссий.

В некоторых местах обсуждаемой статьи информация подаётся не совсем корректно. Так, авторы приводят точное значение величины магнитного поля Земли, не приводя ссылок на литературу. По тексту работу можно найти несколько подобных фраз, где на приведённую информацию нет ссылки. При описании подобных фактов необходимо всегда давать ссылки на источники. Это не только даёт читателю представление о достоверности информации, но также показывает, на сколько научное сообщество вовлечено в данную проблему. Это можно понять по количеству ссылок.

На мой взгляд название статьи выбрано авторами неудачно. Судя по названию, статья должна быть посвящена медицинским аспектам влияния гипомагнитной среды на организм человека с упором на описание её влияния на деятельность нервной системы, анализаторов и моторную деятельность. Однако в данной связи авторами представлена довольно обрывочная несистематизированная информация. Для адекватного понимания читателями вопроса, указанного в названии статьи, авторам следовало бы представить информацию о влиянии гипомагнитной среды на различные системы органов и органные

комплексы, описать физиологические и, возможно, при наличии таковой информации, морфологические изменения. Далее следовало бы привести примеры психофизиологических и профпатологических исследований космонавтов после длительного пребывания на орбите. Проанализировав эти данные в статье, можно было бы хотя бы в первом приближении ответить на вопрос «Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов?»

Это первый вариант доработки статьи.

Второй вариант её доработки предполагает описание влияния гипомагнитной среды на биологические объекты, в целом. В данном случае необходимо изменить название статьи, чтобы оно чётче соответствовало данной тематике. Сам же анализ научных исследований в данном случае целесообразно было бы проводить, разбив исследуемые работы на категории: 1) эксперименты на молекулярных моделях, 2) на органеллах, 3) на клеточных культурах одноклеточных и многоклеточных организмах, 4) на беспозвоночных, 5) на холоднокровных позвоночных, 6) на птицах, 7) на млекопитающих, 8) данные о психофизиологических исследованиях космонавтов после длительного пребывания в гипомагнитной среде.

Обзорная статья, написанная на должном уровне по указанному плану будет представлять реальный интерес и будет обладать очень высокой научной значимостью. Таким образом, статья «Связано ли ослабление магнитного поля в космосе с риском ошибок в деятельности космонавтов?» нуждается в небольшой доработке и может быть принята в печать только после внесения изменений, описанных выше. При выборе того, каким образом проводить доработку статьи, я бы выбрал второй вариант. Однако авторы вольны работать со своей рукописью по своему усмотрению.

## Англоязычные метаданные

### Frequency-dependent changes in the activity of blood enzymes under the action of modulated ultrasound.

Pashovkin Timofei Nikolaevich

Doctor of Biology

Leading Researcher; Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences - a separate division of the FITC PNCBI RAS

29 Nauki ave., 48 sq., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

 pashovkin@mail.ru



**Abstract.** The subject of the study is frequency-dependent changes in the activity of blood enzymes of laboratory animals (rats) under the influence of modulated ultrasound of a therapeutic range of intensities. With equal-energy exposure to the enzyme systems under study, action spectra are shown for the following enzymes: creatine kinase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, cholinesterase, indicating the possibility of frequency control of the functional state of enzymes, activation and inhibition of enzyme activity at frequencies specific for each enzyme. The activity of all enzymes is controlled in two ways: a) by changing the frequency of the influencing signal and b) by changing the energy (or amplitude) of the influencing signal at the biologically active frequency. Obtaining detailed action spectra is a necessary condition for developing the theoretical basis for determining biologically active frequencies and mechanisms of frequency-dependent responses of specific biological systems to external influences of modulated waves. The main conclusions of the study are:

The main approach to studying modulated waves is to obtain and use action spectra for various biological systems.

Using exposure at an active frequency, it is possible, by changing the energy of the impacting ultrasound, to obtain multidirectional effects.

Thus, both the modulation frequency and the impact energy can be factors in controlling the functional state of enzyme systems using modulated ultrasonic waves.

The purpose of the article is to show the presence of frequency-dependent responses of various enzyme systems when exposed to modulated ultrasonic waves of a therapeutic range of intensities - performed using the example of five enzyme systems. The action spectra for these systems and the possibility of transforming these spectra when changing the ultrasound intensity are presented. The possibility of controlling the magnitude and sign of the responses of the studied enzyme systems, both the modulation frequency and the energy of ultrasonic influence, has been demonstrated.

**Keywords:** cholinesterase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, creatine kinase, modulation frequency, blood enzymes, enzyme activity, modulation, ultrasound

### References (transliterated)

1. Grigor'ev Yu.G. (1996) Rol' modulyatsii v biologicheskem deistvii elektromagnitnogo izlucheniya // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya, T. 36, № 5, S. 659-670.
2. Gapeev A.B., Sokolov P.A., Chemeris N.K. (2001) Model'nyi analiz osobennostei deistviya modulirovannykh elektromagnitnykh polei na kletochnom urovne pri

- razlichnykh parametrakh moduliruyushchikh signalov // *Biofizika*, Т. 46, № 4, S. 661-675.
3. Gapeev A.B., Chemeris N.K. (2000) Model'nyi podkhod k analizu deistviya modulirovannogo elektromagnitnogo izlucheniya na kletki zhivotnykh // *Biofizika*, Т. 45, № 2, S. 299-312.
  4. Gapeev A.B., Yakushina V.S., Chemeris N.K., Fesenko E.E. (1997) Modulirovannoe EMI kraina vysokikh chastot nizkoi intensivnosti aktiviruet ili ingibiruet respiratornyi vzryv neitrofilov v zavisimosti ot chastoty modulyatsii // *Biofizika*, Т. 42, № 5, S. 1125-1134.
  5. Pashovkina M.S., Akoev I.G. (1996) Deistvie impul'sno-modulirovannogo mikrovolnovogo izlucheniya 2375 MGts na ATFaznuyu aktivnost' aktomiozina myshts krys // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. Т. 36, № 5, S. 700-705.
  6. Pashovkina M.S., Akoev I.G. (2000) Izmenenie aktivnosti shchelochnoi fosfatazy v syvorotke krovi morskikh svinok in vitro pri deistvii amplitudno-modulirovannogo sverkhvysokochastotnogo elektromagnitnogo polya 2375 MGts // *Biofizika*. Т. 45, № 1, S. 130-136.
  7. Pashovkina M.S., Akoev I.G. (2001) Vliyanie intensivnosti SVCh EMI na napravленность и выразленность реакций shchelochnoi fosfatazy syvorotki krovi pri slabykh amplitudno-modulirovannykh vozdeistviyah // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. Т. 41, № 1, S. 62-66.
  8. Pashovkina M.S., Akoev I.G. (2000) Issledovanie izmeneniya aktivnosti aspartataminotransferazy syvorotki krovi cheloveka pri nizkikh amplitudno-modulirovannykh SVCh EMI vozdeistviyah // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. Т. 40, № 6, S. 700-702.
  9. Pashovkina M.S., Akoev I.G., Pashovkin T.N. (2002) Izmenenie aktivnosti nekotorykh fermentov zhivotnykh i cheloveka pri vozdeistvii modulirovannykh mikrovoln i fenomeny vyyavlennykh nelineinykh effektov // V kn. *Biologicheskie effekty slabых elektromagnitnykh izluchenii*. Pushchino, S. 26-37.
  10. Gapeev A.B., Chemeris N.K. (1999) Deistvie nepreryvnogo i modulirovannogo EMI KVCh na kletki zhivotnykh. Obzor. Chast' I. Osobennosti i osnovnye gipotezy o mekhanizmakh biologicheskogo deistviya EMI KVCh // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. – Т. VI, N 1. – S. 15-22.
  11. Svidovy V.I., Kolmakov V.N., Kuznetsov G.V. (1985) Izmenenie aktivnosti aminotransferaz i pronaemosti eritrocytarnykh membran pri vozdeistvii infrazvuka i nizkochastotnogo shuma // *Gigiena i sanitariya*. N 10, S. 73-74.
  12. Svidovy V.I., Kolmakov V.N., Kuleba V.A., Timofeeva V.M. (1987) Izmenenie pronaemosti, obshchei ATF-aznoi aktivnosti eritrocytov i superoksiddismutaznoi aktivnosti plazmy krovi pri vozdeistvii infrazvuka // *Gigiena i sanitariya*. – N 5, S. 78-79.
  13. Alekseev S.V., Kolmakov V.N., Svidovy V.I. (1984) Vliyanie nizkochastotnykh akusticheskikh kolebanii na nekotorye svoistva membran eritrocytov // *Gigiena i sanitariya*, N 2, S. 82-84.
  14. Kolmakov V.N., Svidovy V.I., Shleikin A.G. (1984) Vliyanie nizkochastotnykh akusticheskikh kolebanii na nekotorye komponenty membran eritrocytov // *Gigiena truda i profzabol.*, N 10, S. 48-49.
  15. Novikov A.M. (1976) Gistokhimicheskie issledovaniya fermentativno-metabolicheskikh izmenenii v poperechno-polosatykh myshechnykh volokon pod deistviem infrazvuka // *Trudy LSGMI*, Т. 114, S. 30-32.
  16. Gabovich R.D., Shutenko O.I., Krechkovskii E.A. (1984) Vliyanie infrazvuka na protsessy bioenergetiki, ul'trastrukturnyu organizatsiyu organov i nekotorye protsessy

- regulyatsii //Gigiena i sanitariya, N3, S. 9-15.
17. Barseyan V.O. (1981) Issledovanie deistviya khimicheskikh agentov i ul'trazvuka na aktivnost' shchelochnoi fosfatazy.//*Dissertatsiya k.b.n.*, Erevan.
  18. Svidovy V.I., Shleikin A.G. (1987) O vliyanii infrazvuka na aktivnost' suksinatdegidrogenazy tkanei //Gigiena truda i profzabol., N 5, S. 50-52.
  19. Goncharova L.P., Kadyskina E.N., Makarova I.N., Rodionova L.P. (1984) Sravnitel'noe izuchenie deistviya shuma raznoi intensivnosti na nekotorye komponenty antioksidantnoi sistemy kletki //Antioksidanty i adaptatsiya. L., S. 22-26.
  20. Melkoyan M.M., Melik-Agaeva E.A. (1984) Vliyanie shuma na protsessy lipidnoi pereoksidatsii //Biol. zh.Armenii, T. 37, N8, S. 668-677.
  21. Alekseev S.V., Svidovy V.I., Velichko L.N. (1983) Vliyanie nizkochastotnykh akusticheskikh kolebanii na fosfolipidnyi sostav tsel'noi krovi i nekotorykh tkanei zhivotnykh. // *Gigiena truda i profzabolevanii*. N3, S. 39-41.
  22. Sarvazyan A.P., Belousov L.V., Petropavlovskaya M.N., Ostroumova T.V. (2002) The action of low-intensity pulsed ultrasound on amphibian embrionic tissues // *Ultrasound in Med. & Biol.* 2002, № 8, S. 639-654.
  23. E.V.Mel'nikova, V.K.Uteshev, T.N.Pashovkin, A.A.Sokolova, V.A.Yashin, V.N.Karnaukhov, E.N.Gakhova. (2006) Izmenenie pronitsaemosti zarodyshevykh obolochek amfibii dlya fluorescencykh krasitelei pod deistviem ul'trazvuka.// *Biofizika*, 2005, T. 50. Vyp. 3, S. 500-504.
  24. Pashovkin T.N. (2005) Biologicheskie effekty amplitudno-modulirovannykh ul'trazvukovykh polei terapeuticheskogo diapazona intensivnosti. // *V sb. materialov II Evraziiskogo kongressa po meditsinskoi fizike i inzhenerii «Meditinskaya fizika – 2005»*, Moskva, 21-24 iyunya 2005 g., S. 223.
  25. Pashovkin, T.N., Pashovkina, M.S. (2005) Effects of amplitude-modulated therapeutic ultrasound on blood enzymes // *5TH International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Abstracts. October 27–29 October, 2005, Harvard Medical School, Boston, T063*, P. 39.
  26. Gakhova E.N., Pashovkin T.N., Mel'nikova E.V., Uteshev V.K., Sadikova D.G. (2007) Ul'trazvuk mozhet izmenyat' pronitsaemost' zarodyshevykh obolochek amfibii. // *Veterinarnaya patologiya*, № 1, S. 7-9.
  27. Uteshev V.K., Pashovkin T.N., Gakhova E.N. (2010) Vyzhivaemost' zarodyshei amfibii posle vozdeistviya modulirovannogo ul'trazvuka terapeuticheskogo diapazona intensivnosti. //*Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, № 4, S. 7-10.
  28. Oleshkevich A.A., Pashovkin T.N. (2014) Kolichestvennyi analiz deistviya modulirovannogo ul'trazvuka na nekotorye kletki tkanei zhivotnykh. // *Veterinariya, zootehnika i biotekhnologiya/ Nauchno-prakticheskii zhurnal. FGBOU VPO MGAVMiB*, – № 5. – S. 27-33.
  29. Oleshkevich, A.A., Pashovkin, T.N. (2015) Effect of modulated ultrasound in *Natrinema Pallidum* (*Halobacterium halobium*) and *Avilibrio fisheri* // *Mater. Mezdunarodnogo Simpoziuma «MIKROORGANIZMY I BIOSFERA» MICROBIOS-2015*, 25-30 noyabrya 2015. Tashkent, Uzbekistan.
  30. Oleshkevich A.A., Vasilevich F.I., Pashovkin T.N. (2015) Biokhimicheskie i biofizicheskie effekty nepreryvnykh i modulirovannykh ul'trazvukovykh voln na *Alivibrio fisheri* i *Natrinema pallidum*. //*Veterinariya, zootehnika i biotekhnologiya*, № 12, S. 50-56.
  31. Gapeyev, A.B., Lysenko, Yu.N., Pashovkin, T.N. (2016) Combined drug and ultrasound

- on cancer treatment // *Priglashennyi ustnyi doklad na International Conference on "New Approaches fighting Cancer and Aging"*, December 2-3, 2016 in Nanjing, China.
32. Pashovkin T.N., Shil'nikov G.V., Sarvazyan A.P. (1986) Sposob vizualizatsii ul'trazvukovogo polya // A.s. № 1206693 . B.i. № 3, 23.01.86 g.
  33. Pashovkin T.N., Shil'nikov G.V. (2000) Registratsiya i analiz raspredelenii intensivnosti v ul'trazvukovykh puchkakh s ispol'zovaniem krasitelei // *Nauchnoe priborostroenie*, T. 10, № 3. S. 17-26.
  34. Sadikova D.G., Pashovkin T.N. (2005) Raspredelenie intensivnosti v secheniyakh ul'trazvukovykh puchkov terapeuticheskikh i diagnosticheskikh izluchatelei v zhidkikh sredakh // *V sb. materialov II Evraziiskogo kongressa po meditsinskoi fizike i inzhenerii «Meditsinskaya fizika – 2005»*, Moskva, 21-24 iyunya 2005 g., S. 225.
  35. Pashovkin T.N., Pashovkina M.S., Sadikova D.G., Shil'nikov G.V. (2006) Raspredelenie intensivnosti v ul'trazvukovykh puchkakh terapeuticheskikh izluchatelei s ispol'zovaniem krasitelei: 3-mernoe predstavlenie raspredelenii intensivnosti v secheniyakh ul'trazvukovykh puchkov i 3D-rekonstruktsiya ul'trazvukovykh polei v vodnykh sredakh. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, T. XIII, № 3, S. 155-159.
  36. Bawin SM, Gavalas-Medici R, Adey WR (1973): Effects of modulated very high frequency fields on specific brain rhythms in cats. *Brain Res* N 58. Pp. 365–384.
  37. Bawin S.M., Kaczmarek L.K., Adey W.R. (1975). Effects of modulated VHF fields on the central nervous system. *Ann NY Acad Sci* N 247, Pp. 74–80.
  38. Blackman CF, Elder JA, Weil CM, et al. (1979). Induction of calcium ion efflux from brain tissue by radio frequency radiation: effects of modulation frequency and field strength. *Radio Sci* N 14, Pp. 93–98.
  39. Blackman C.F., Benane S.G., House D.E., et al. (1985). Effects of ELF (1–120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. *Bioelectromagnetics* N 6, Pp. 327–338.
  40. Byus C.V., Lundak R.L., Fletcher R.M. et al. (1984). Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured lymphocytes to modulated microwave fields. *Bioelectromagnetics* N 15. Pp. 217–238.
  41. Litovitz T, Krause D, Penafiel M, et al. (1993). The role of coherence time in the effects of microwaves on ornithine decarboxylase activity. *Bioelectromagnetics* N 14. Pp. 395–404.
  42. Dalecki, D., Raeman, C.H., Child, S.Z. and Carstensen, E.L., (1995). Intestinal hemorrhage from exposure to pulsed ultrasound, *Ultrasound in medicine & biology*. V 21, N 8. Pp. 1067-1072.
  43. [Bialek and Wit, 1984] Bialek W, Wit HP (1984). Quantum limits to oscillator stability: theory and experiments on acoustic emissions from the human ear. *Phys Lett* N 104A. Pp. 173–178.
  44. Lennart D. Johns (2002). Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis *Journal of Athletic Training*, V 37, N 3. Pp. 293–299.
  45. Pinamonti S., Gallenga P.E., Masseo V. (1982). Effects of pulsed ultrasound on human erythrocytes in vitro. *Ultrasound Med Biol.* N 8. Pp. 631–638.
  46. Nykanen M. (1995). Pulsed ultrasound treatment of the painful shoulder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Rehabil Med.* N 27. Pp. 105–108.
  47. Dyson M. (1987). Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. *Physiotherapy*. N 73. Pp. 116–120.
  48. Kitchen S.S., Partridge C.J. (1990). A review of therapeutic ultrasound. *Physiotherapy*.

- N 76. Pp. 593–600.
49. Nilsson A.M., Odselius R., Roijer A., Olsson S.B. (1995). Pro- and antifibrinolytic effects of ultrasound on streptokinase-induced thrombolysis. *Ultrasound Med Biol.* V 21. Pp. 833–840.
50. Ter Haar G. (1999). Therapeutic ultrasound. *Eur J Ultrasound.* N 9. Pp. 3–9.

## The effect of hypomagnetic conditions on the size of a person's pupil

Sarimov Ruslan Maratovich

PhD in Biology

Senior researcher, GPI RAS

38 Vavilova str., Moscow, 119991, Russia

 rusa@kapella.gpi.ru



**Abstract.** Earlier it was reported that hypomagnetic conditions resulting from a 100-fold decrease in geomagnetic field induction affect human cognitive processes, which was evaluated in several computer tests. Exposure in hypomagnetic conditions for 40 minutes led to a statistically significant increase in both the execution time and the number of errors in the tasks. The magnitude of this magnetic effect, averaged over 40 healthy subjects in 80 hour experiments, was about 1.7 percent. This paper describes the results of a study in which the characteristics of the state of the right eye of each subject were recorded on video, while the subject performed cognitive tests. It turned out that under hypomagnetic conditions, the pupil size increases. This effect was calculated based on the processing of a large array of data, including more than a million video frames. The average magnetic effect was about 1.6 percent. Taking into account the heterogeneity, the significance level of the effect is close to significant (0.07, ANOVA, the subjects' factor is random). Magnetic reactions recorded both for different cognitive tests and for pupil size observed simultaneously do not correlate. Approximately equal numbers of testers showed positive and negative effects in each test. Non-specific reactions to the magnetic field appear to be random.

**Keywords:** non-specific magnetic effect, color perception test, Shepard test, Stroop test, reaction rate test, magnetic fields, human magnetic response, eye pupil size, hypomagnetic conditions, biological effects

## References (transliterated)

1. Johnsen, S., & Lohmann, K. J. (2008). Magnetoreception in animals. *Physics today*, 61(3), 29-35.
2. Mouritsen, H. (2012). Sensory biology: Search for the compass needles. *Nature*, 484(7394), 320-321. doi:10.1038/484320a
3. Binhi, V. N., & Rubin, A. B. (2022). Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*, 11(2), 1-15. doi:10.3390/cells11020274
4. Schüz, J., Lagorio, S., & Bersani, F. (2009). Electromagnetic fields and epidemiology: an overview inspired by the fourth course at the International School of Bioelectromagnetics. *Bioelectromagnetics*, 30(7), 511-524. doi:10.1002/bem.20510
5. Ghione, S., Del Seppia, C., Mezzasalma, L., Emdin, M., & Luschi, P. (2004). Human head exposure to a 37 Hz electromagnetic field: effects on blood pressure,

- somatosensory perception, and related parameters. *Bioelectromagnetics*, 25(3), 167-175. doi:10.1002/bem.10180
6. Cook, C. M., Saucier, D. M., Thomas, A. W., & Prato, F. S. (2006). Exposure to ELF magnetic and ELF-modulated radiofrequency fields: the time course of physiological and cognitive effects observed in recent studies (2001-2005). *Bioelectromagnetics*, 27(8), 613-627. doi:10.1002/bem.20247
  7. Beischer, D. E. (1971). The null magnetic field as reference for the study of geomagnetic directional effects in animals and man. *Ann N Y Acad Sci*, 188, 324-330. doi:10.1111/j.1749-6632.1971.tb13107.x
  8. Beischer, D. E., Miller II, E. F., & Knepton, J. C. (1967). Exposure of man to low intensity magnetic fields in a coil system (Vol. 1018): Naval Aerospace Medical Institute, Naval Aviation Medical Center.
  9. Thoss, F., & Bartsch, B. (2007). The geomagnetic field influences the sensitivity of our eyes. *Vision Res*, 47(8), 1036-1041. doi:10.1016/j.visres.2007.01.022
  10. Gurfinkel, Y. I., At'kov, O. Y., Vasin, A. L., Breus, T. K., Sasonko, M. L., & Pishchalnikov, R. Y. (2016). Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. *Life Sci Space Res (Amst)*, 8, 1-7. doi:10.1016/j.lssr.2015.11.001
  11. Gurfinkel', Yu. I., Vasin, A. L., Matveeva, T. A., & Sasonko, M. L. (2014). Otsenka vliyaniya gipomagnitnykh uslovii na kapillyarnyi krovotok, arterial'noe davlenie i chastotu serdechnykh sokrashchenii. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*, 48, 24-30.
  12. Demin, A. V., Suvorov, A. V., & Orlov, O. I. (2021). Osobennosti gemodinamiki u zdorovykh muzhchin v gipomagnitnykh usloviyakh. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*, 55, 63-68.
  13. Kukanov, V. Y., Vasin, A. L., Demin, A. V., Schastlivtseva, D. V., Bubeev, Y. A., Suvorov, A. V., . . . Orlov, O. I. (2023). Effect of Simulated Hypomagnetic Conditions on Some Physiological Parameters under 8-Hour Exposure. Experiment Arfa-19. *Human Physiology*, 49(2), 138-146.
  14. Bingi, V. N. (2012). Dva tipa magnitnykh biologicheskikh effektov: individual'nyi i gruppovoi. *Biofizika*, 57, 338-345.
  15. Binhi, V. N., & Sarimov, R. M. (2009). Zero magnetic field effect observed in human cognitive processes. *Electromagn. Biol. Med.*, 28(3), 310-315. doi:10.3109/15368370903167246
  16. Sarimov, R. M., Bingi, V. N., & Milyaev, V. A. (2008). Vliyanie kompensatsii geomagnitnogo polya na kognitivnye protsessy cheloveka. *Biofizika*, 53, 856-866.
  17. Wand, M.P., Jones, M.C. (1994) Kernel smoothing. CRC press.
  18. Rouaud, M. (2013) Probability, statistics and estimation. Propagation of uncertainties, 191, 1110.
  19. Sarimov, R., Alipov, E. D., & Belyaev, I. Y. (2011). Fifty hertz magnetic fields individually affect chromatin conformation in human lymphocytes: Dependence on amplitude, temperature, and initial chromatin state. *Bioelectromagnetics*, 32(7), 570-579. doi:10.1002/bem.20674
  20. Schüz, J., Petters, C., Egle, U. T., Jansen, B., Kimbel, R., Letzel, S., . . . Vollrath, L. (2006). The "Mainzer EMF-Wachhund": results from a watchdog project on self-reported health complaints attributed to exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 27(4), 280-287. doi:10.1002/bem.20212
  21. Binhi, V. N. (2021). Random Effects in Magnetobiology and a Way to Summarize Them. *Bioelectromagnetics*, 42(6), 501-515. doi:10.1002/bem.22359

22. Gegear, R. J., Foley, L. E., Casselman, A., & Reppert, S. M. (2010). Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism. *Nature*, 463(7282), 804-807. doi:10.1038/nature08719
23. Kirschvink, J. L., Kobayashi-Kirschvink, A., Diaz-Ricci, J. C., & Kirschvink, S. J. (1992). Magnetite in human tissues: a mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics*, Suppl 1, 101-113. doi:10.1002/bem.2250130710
24. Bingi, V. N., & Chernavskii, D. S. (2005). Stokhasticheskii rezonans magnitosom, zakreplennykh v tsitoskelete. *Biofizika*, 50, 684-688.
25. Binhi, V. (2008). Do naturally occurring magnetic nanoparticles in the human body mediate increased risk of childhood leukaemia with EMF exposure? *Int J Radiat Biol*, 84(7), 569-579. doi:10.1080/09553000802195323
26. Binhi, V. N. (2006). Stochastic dynamics of magnetosomes and a mechanism of biological orientation in the geomagnetic field. *Bioelectromagnetics*, 27(1), 58-63. doi:10.1002/bem.20178

## **Effect of continuous and modulated ultrasound on fish neurons.**

Pashovkin Timofei Nikolaevich

Doctor of Biology

Leading Researcher; Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences - a separate division of the FITC PNCBI RAS

29 Nauki ave., 48 sq., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

✉ pashovkin@mail.ru



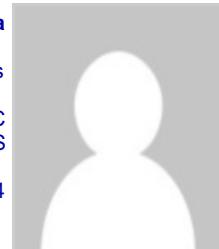
Sadikova Diana Gable'fartovna

PhD in Physics and Mathematics

Researcher; Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences - a separate enterprise of the FITC PNCBI RAS

142290, Russia, Pushchino, Studentskiy lane, 16, sq. 54

✉ sdg7@list.ru



**Abstract.** Currently, transcranial ultrasound stimulation (TUS) is being intensively developed as a new non-invasive method of neuromodulation. A convenient model for demonstrating ultrasonic neuromodulation is the nervous system of fish. Experiments have been carried out on Goldfishes. We have recorded general swimming reaction and turning reaction of fishes in the special chamber which bottom had been divided into sectors. We observed decrease of general swimming reaction and turning reaction after influence of continuous ultrasonic waves of therapeutic intensities ( $f = 0.88$  MHz), when intensity was more than  $0.7$  W/cm<sup>2</sup>, and increase of these responses at intensities less than  $0.1$  W/cm<sup>2</sup>. Application of modulated ultrasonic fields as an acting factor produced changes of activity of fishes dependent on a modulating frequency. The action spectra have been received using an amplitude modulation (AM) of low frequency. This spectra reflect the work of the whole brain (tests of change of a general swimming reaction of fishes), and the work of identified Mauthner's neuron, that is responsible for turning response of fishes. The action spectrum for Mauthner's neuron is more expressed and contains three kinds of frequencies by the action on fishes activity: frequency of activation (8 Hz), partially depressing (6, 10 Hz) and neutral (3, 7, 9 Hz). Spectra are received at equienergy action AM of ultrasonic sound irrespective of a modulating frequency

(porosity = 2) and spatial average and temporal average intensities of 0.35 W/cm<sup>2</sup>. From an action spectrum we can conclude, that on one modulating frequency effects of a carrier frequency are relaxed, and on others strengthen. This approach can find application in ultrasonic therapy when it is necessary to make ultrasonic action more effective and to decrease potential hazard of action due to the cavity action.

**Keywords:** activation, turning response, motor activity, frequency modulation, neuromodulation, Mauthner neuron, action spectrum, modulation, ultrasound, suppression

## References (transliterated)

1. De Deng Z., Lisanbi S.Kh. i Peterchev A.V. Kompromiss mezhdu glubinoi i fokusnost'yu elektricheskogo polya pri transkranial'noi magnitnoi stimulyatsii: srovnenie modelirovaniya 50 konstruktsii katushek // Brain Stimul. 2013. № 6. C. 1–13. doi: 10.1016/j.brs.2012.02.005.
2. Reinkhart R.M.G., Vudman G.F. i Pozner M.I. Uluchshenie dolgovremennoi pamyati s pomoshch'yu stimulyatsii nastraivaet zritel'noe vnimanie v odnom ispytanii // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. № 112. C. 625–630. doi: 10.1073/pnas.1417259112.
3. Blekmor Dzh., Shrivastava S., Sallet Dzh., Batler Ch.R., Klivlend R.O. Ul'trazvukovaya neiromodulyatsiya: obzor rezul'tatov, mekhanizmov i bezopasnosti // Ultrasound Med. Biol. 2019. № 45. C. 1509–1536.
4. Kharvi E.N. Vliyanie zvukovykh voln vysokoi chastoty na serdechnuyu myshtsu i drugie razdrazhimye tkani // Am. J. Physiol. 2019. № 91. C. 284–290.
5. Frai F.Dzh., Ades Kh.V., Frai U.Dzh. Vyrobokta obratimykh izmenenii tsentral'noi nervnoi sistemy s pomoshch'yu ul'trazvuka // Science. 1958. № 127. C. 83–84.
6. Dauns M.E. i dr. Neinvazivnaya stimulyatsiya perifericheskikh nervov s pomoshch'yu fokusirovannogo ul'trazvuka in vivo // Phys. Med. Biol. 2018. № 63. 035011–11.
7. Mun'os F., Aurup K., Konofagu E.E., Ferrera V.P. Modulyatsiya funktsii i povedeniya mozga s pomoshch'yu fokusirovannogo ul'trazvuka // Curr. Behav. Neurosci. Rep. 2018. № 5. C. 153–164.
8. Kamimura Kh.A.S. i dr. Fokusirovannaya ul'trazvukovaya neiromodulyatsiya korkovykh i podkorkovykh struktur golovnogo mozga s ispol'zovaniem chastoty 1,9 MGts // Med. Phys. 2016. № 43. C. 5730–5735.
9. Tufail Yu. i dr. Transkranial'nyi impul'snyi ul'trazvuk stimuliruet nepovrezhdennye tsepi mozga // Neuron. 2010. № 66. C. 681–694.
10. Fini M., Tailer U.Dzh. Transkranial'nyi fokusirovannyi ul'trazvuk: novyi instrument neinvazivnoi neiromodulyatsii // Int. Rev. Psychiatry. 2017. № 29. C. 168–177.
11. Naor O., Krupa S., Shokham S. Ul'trazvukovaya neiromodulyatsiya // J. Neural Eng. 2016. № 13. 031003.
12. Li V., Kim Kh.K., Yung Yu., Chang Yu.A., Song I.Yu., Li Dzh.Kh. i dr. Transkranial'naya fokusirovannaya ul'trazvukovaya stimulyatsiya pervichnoi zritel'noi kory cheloveka // Sci. Rep. 2016. № 6. C. 1–12. doi: 10.1038/srep34026.
13. Yu S., Mittel'shtein D. R., Khert R. K., Lakrua Dzh. i Shapiro M. G. Sfokusirovannyi ul'trazvuk vozbuzaet kortikal'nye neirony posredstvom mekhanochuvstvitel'nogo nakopleniya kal'tsiya i usileniya ionnykh kanalov // Nat. Commun. 2022. № 13. C. 493. DOI: 10.1038/s41467-022-28040-1.
14. Dallaplatsta R.F., Timbi K.F., Kholmberg S., Geitsman Dzh., Lopes M.B., Prais R.Dzh. i dr. Neinvazivnaya neiromodulyatsiya i kartirovanie talamus s pomoshch'yu

- nizkointensivnogo sfokusirovannogo ul'trazvuka // J. Neurosurg. 2018. № 128. C. 875–884. DOI: 10.3171/2016.11.JNS16976.
15. O S.Dzh., Li Dzh.M., Kim Kh.B., Khan S., Be Dzh.Yu., Khong G.S. i dr. Ul'trazvukovaya neiomodulyatsiya cherez astrotsitarnyi TRPA1 // Curr. Biol. 2019. № 29. C. 3386–3401. DOI: 10.1016/j.cub.2019.08.021.
  16. Duke M., Li-Kubli K.A., Tufail Yu., Magaram U., Patel' Dzh., Chakraborti A. i dr. Sonogeneticheskii kontrol' kletok mlekopitayushchikh s ispol'zovaniem kanalov A1 ekzogenного tranzitorного retseptornogo potentsiala // Nat. Commun. 2022. № 13. C. 600. DOI: 10.1038/s41467-022-28205-y.
  17. Nyu X., Yu K. i Khe B. Transkranial'nyi sfokusirovannyi ul'trazvuk vyzyvaet ustochivuju sinapticheskuyu plastichnost' v gippokampe krys // Brain Stimul. 2022. № 15. C. 352–359. DOI: 0.1016/j.brs.2022.01.015.
  18. Dell'Italiya Dzh., Sanginetti Dzh. L., Monti M. M., Bystritskii A., i Redzhente N. Tekushchee sostoyanie potentsial'nykh mekhanizmov, podderzhivayushchikh sfokusirovannyi ul'trazvuk nizkoi intensivnosti dlya neiomodulyatsii // Front. Hum. Neurosci. 2022. № 16. C. 1–23. DOI: 10.3389/fnhum.2022.872639.
  19. Daletski D. Mekhanicheskie bioeffekty ul'trazvuka // Annu. Rev. Biomed. Eng. 2004. № 6. C. 229–248.
  20. O'Braien-mladshii V.D. Ul'trazvuko-biofizicheskie mekhanizmy // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2007. № 93. C. 212–255.
  21. Choi Dzh. Dzh., Perno M., Smoll S. A., Konofagu E. E. Neinvazivnoe, transkranial'noe i lokalizovannoe vskrytie gematoentsefalicheskogo bar'era s pomoshch'yu fokusirovannogo ul'trazvuka u myshei // Ultrasound Med. Biol. 2007. № 33. C. 95–104.
  22. Tufail Yu., Esikhiro A., Pati S., Li M.M., Tailer U.Dzh. Ul'trazvukovaya neiomodulyatsiya putem stimulyatsii mozga transkranial'nym ul'trazvukom // Nat. Protoc. 2011. № 6. C. 1453–1470.
  23. Kubanek Dzh., Shukla P., Das A., Bakkus S.A., Gudman M.B. Ul'trazvuk vyzyvaet povedencheskie reaktsii posredstvom mekhanicheskogo vozdeistviya na neirony i ionnye kanaly v prostoi nervnoi sisteme // J. Neurosci. 2018. № 38. C. 3081–3091.
  24. Kubanek Dzh. i dr. Ul'trazvuk moduliruet toki ionnykh kanalov // Sci. Rep. 2016. № 6. C. 24170.
  25. Prieto M.L., Firuzi K., Khuri-Yakub B.T., Maduke M. Aktivatsiya kanalov Piezo1, no ne NaV1.2 ul'trazvukom na chastote 43 MGts // Ultrasound Med. Biol. 2018. № 44. C. 1217–1232.
  26. O S.-Dzh. i dr. Ul'trazvukovaya neiomodulyatsiya cherez astrotsitarnyi TRPA1 // Curr. Biol. 2019. № 29. C. 3386–3401. d8.
  27. Tailer U.Dzh. i dr. Distantsionnoe vozbuzhdenie neironnykh tsepej s pomoshch'yu nizkointensivnogo nizkochastotnogo ul'trazvuka // PLoS One. 2008. № 3. e3511–e11.
  28. Blekmor D.G., Razanski D. i Getts Dzh. Ul'trazvuk kak universal'nyi instrument dlya kratkosrochnogo i dolgosrochnogo uluchsheniya i monitoringa funktsii mozga // PLoS On. 2023. № 3. C.1174–1190. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.02.018.
  29. Ie Dzh. i dr. Ul'trazvukovoi kontrol' aktivnosti neironov posredstvom aktivatsii mekhanochuvstvitel'nogo kanala MsCl // Nano Lett. 2018. № 18. C. 4148–4155.
  30. Brokhon S.G., Kempbell E.B., Makkinnon R. Fizicheskii mekhanizm otkrytiya i mekhanochuvstvitel'nosti chelovecheskogo kanala TRAAK K+ // Nature. 2014. № 516. C. 126–130.
  31. Moshkov D.A., Podol'skii I.Ya., Kashapova L.A., Tiras N.R., Masyuk L.N., Muzaferova L.N., Bolotnova G.P. Kolichestvennaya kharakteristika dvigatelej'noi aktivnosti zolotykh

- rybok kak vozmozhnyi indikator sostoyaniya mautnerovskikh neironov // Zh. evolyuts. biokh. i fiziol. 1982. № 18(2). C. 155-160.
32. Tiras N.R., Moshkov D.A. Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie narusheniya tormoznoi peredachi v afferentnykh svyazyakh mautnerovskikh neironov // Tsitologiya, 1985. № 27(1). C. 40-45.
33. Iton R.K., Lavanda V.A., Viland K.M. Al'ternativnye nervnye puti initsiirovuyut reaktsii bystrego starta posle porazheniya mautnerovskogo neirona u zolotykh rybok // J. Comp. Physiol. 1982. № 145 (4). C. 485-496. DOI: 10.1007/BF00612814. S2CID 8529312.
34. Korn Kh., Faber D.S. Kletka Mautnera polveka spustya: neurobiologicheskaya model' prinyatiya reshenii? // Neuron. 2005. № 47 (1). C. 13-28.  
doi:10.1016/j.neuron.2005.05.019.
35. Iton R.K., Bombard'eri R.A., Meier D.L. Reaktsiya ispuga u kostistykh ryb, initsiirovannaya Mautnerom // The Journal of Experimental Biology. 1977. № 66(1). C. 65-81. DOI: 10.1242/jeb.66.1.65.
36. Zottoli S.Dzh., Faber D.S. Kletka Mautnera: chemu ona nas nauchila? // Neuroscientist. 2000. № 6. C. 26-38. DOI: 10.1177/107385840000600111

## Simulation of human breathing gas exchange for the ventilation regulation study

Ermolaev Evgenii Sergeevich

PhD in Biology

Researcher; SSC RF—IMBP RAS

123007, Russia, Moscow, Khoroshevskoe highway, 76 A

✉ 1861894@mail.ru

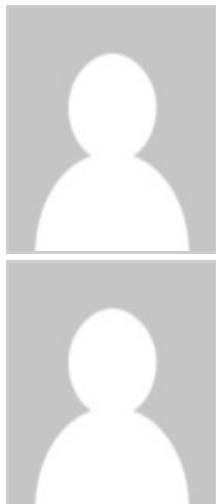
D'yachenko Aleksandr Ivanovich

Doctor of Technical Science

Head of laboratory, IMBP RAS

76A Khoroshevskoe shosse, Moscow, 123007, Russia

✉ alexander-dyachenko@yandex.ru



Shulagin Yuryi Alekseevich

PhD in Biology

Leading researcher, IMBP RAS

76A Khoroshevskoe shosse, Moscow, 123007, Russia

✉ shulagin-yury@yandex.ru



**Abstract.** The chemoreflex control of breathing plays a major role in human lung ventilation adjustment in response to metabolic demands and CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> partial pressure changes in the inhaled air.

The extreme conditions, e.g. emergency work in mines or deep-sea diving, space flights, can change the respiratory system reaction to CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>.

The study of the relevant respiratory system characteristics is an important fundamental and practical task.

One of the convenient ways of research is mathematical simulation, which allows to reduce the number of experiments in extreme conditions or experiments for the personal protective equipment testing, as well as to forecast the estimated time of effective human work in such conditions.

The model describes the dynamics of the gas content in the 3 compartments of the biological system and the external environment represented by the 4th compartment.

The external environment can be limited by the volume of the device to which a person is connected, or by the volume of a closed hermetic object, or represented by a sufficiently large volume, conditionally being an atmosphere with appropriate parameters.

A mathematical model of the breathing gas exchange with the external environment (the atmosphere or any other limited space) is presented.

It is the first time, the simulation results of breathing at rest, during hyperventilation and rebreathing tests are presented, including gas dynamics in the pulmonary and tissue compartments, as well as in the brain compartment.

Hypercapnia ventilation reaction during rebreathing tests with a hyperoxic - hypercapnic gas mixtures and different rebreathing bags in comparison with stationary methods of breathing control study.

Verification of the model by simulation results with the literature data comparison showed the simulation model's adequacy. A sensitivity table of the simulation model behavior in response to parameters changes is presented.

**Keywords:** breathing under loading stress, respiration during rest, carbon dioxide, oxygen, rebreathing, mathematical simulation, gas exchange, atmosphere, human physiology, differential equations

## References (transliterated)

1. Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol., 2010. DOI: 10.1007/s00421-010-1750-x.
2. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol., 2019. V. 10. № 284. DOI: 10.3389/fphys.2019.00284.
3. Xie A., Takasaki Y., Popkin J. et al. Influence of body position on pressure and airflow generation during hypoxia and hypercapnia in man // J. Physiol., 1993. V. 465. P. 477-487.
4. D'yachenko A.I., Suvorov A.V., Shulagin Yu.A., Ermolaev E.S., Goncharov A.O. Metody i sredstva issledovaniya khemoreflektornoi reguljatsii ventilyatsii legkikh / "Fundamental'nye nauki-meditsine. Biofizicheskie meditsinskie tekhnologii" v 2-kh tomakh. Izd-vo: MAKS Press, 2014. T. 2. S. 170-193.
5. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., et al. Effect of Head Down Human Body Position on Chemoreflex Control of Breathing. // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 39, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering; 2012 May 26-31, Beijing, China. P. 2068-2071.
6. Ermolaev E.S., Parshin K.S., Shulagin Yu.A., Zaripov R.N., D'yachenko A.I. Vliyanie 21-sutochnoi «sukhoi» immersii na ventilyatsionnyu reaktsiyu sistemy dykhaniya na narastayushchuyu giperkapniyu // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina, 2023. T. 57. № 6.
7. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Suvorov A.V., Parshin K.S.. Simulation of Gas Dynamics in a Subject Breathing via Self-Contained Self-Rescue Apparatus. // Romanian Journal of Physics, 2020. V. 65. № 704.

8. Maggrosso E., Ursino M. A mathematical model of CO<sub>2</sub> effect on cardiovascular regulation. // Am J Physiol Heart Circ Physiol., 2001. V. 281. № 5. P. 2036-2052.
9. Matveikin V.G., Tugolukov E.N., Alekseyev S.Y. et al. A method for the development of self-contained breathing apparatus using computer modeling. // Int J Eng Technol 7, 2018. P. 481-486.
10. Grodins F.S., James G.. Mathematical models of respiratory regulation // Annals of the New York Academy of Sciences, 1963. V. 109 (2). P. 852-868, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb13510.x>
11. Ellweina L.M., Popeb S.R., Xiec A., Batzeld J.J., Kelleye C.T., Olufsene M.S. Patient-specific modeling of cardiovascular and respiratory dynamics during hypercapnia // Math. Biosci., 2013. V. 241. № 1. P. 56-74. DOI: 10.1016/j.mbs.2012.09.003
12. Duffin J., Mohan R.V., Vasilou P. et al. A Model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement // Respir. Physiol., 2000. V. 120. P. 13-26.
13. Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Y.A. et al. Experimental and theoretical studies of human hypercapnic ventilatory response with the use of mathematical gas exchange modeling // H. Physiol., 2016. V. 42. № 7. P. 826-830.
14. Milhorn H.T. Jr., Benton R., Ross R., Guyton A.C. A mathematical model of the human respiratory control // System biophysical journal, 1965. Vol. 5.
15. Kulish V. Human Respiration: Anatomy and Physiology, Mathematical Modeling, Numerical Simulation and Applications: No. 3 Hardcover – 9 May 2006, ISBN-10: 1853129445, ISBN-13: 978-1853129445, Ch. 3. P.91. Equations (47-48).
16. Savoy J., Michoud M.C., Robert. M., Geiser J., Haab P., Piiper J. Comparison of steady state pulmonary diffusing capacity estimates for O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> in dogs // Respiration Physiology, 1980. V. 42. P. 43-59.
17. Turino G.M., Bergofsky E.H., Goldring R.M., Fishman A.P. Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity //J. Appl. Physiol., 1985. V.18. № 3. P. 447-456. DOI: 10.1152/jappl.1985.18.3.447.
18. Dyachenko A.I., Shulagin Y.A., Stepanov E. et al. System of metabolic gases transportation: Simulation and parameters estimation by noninvasive technique // In: Long M, editor. IFMBE Proceedings 31, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Prague, Czech Republic, 2010 Jun 3-8. P. 1587-1590.
19. Spencer J.L., Firouztal E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbone dioxide concentrations. // Ann. Biomed. Eng., 1979. V. 7. № 1. P. 59-66.
20. Kelman G.R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation // J. Appl. Physiol., 1966. V. № 4. R. 1375-1376. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.4.1375.
21. Douglas A.R., Jones N.L., Reed J.W. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content // J. Appl. Physiol., 1985. V. 65. № 1. P. 473-477. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.1.473.
22. Ben-Tal A. Simplified models for gas exchange in the human lungs // J. Theor. Biol., 2006. V.238. № 2. P. 474-495. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.005. Epub 2005 Jul 20.
23. Otis A.R., O. Fenn and H. Rahn. Mechanics of breathing in man // American Physiological Society, 1950. V. 2. № 11. P. 592-607. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592.
24. Zhoua H., Saidel G.M., Cabrera M.E. Multi-organ system model of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport during isocapnic and poikilocapnic hypoxia // Respiratory Physiology & Neurobiology, 2007. V.156. P. 320-330.
25. Cherniack N.S., Longobardo G.S. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body //

- Physiol. Rev., 1970. V.50. № 2. R. 196-243.
26. Uest. Dzh. Fiziologiya dykhaniya. M.: Mir, 1988. S. 196 s.
27. Farhi L.E., Rahn H. Dynamics of changes in carbon dioxide stores // Anesthesiology, 1960. V. 21. P. 604-614. DOI: 10.1097/00000542-196011000-00004.
28. West. J.B. The collaboration of Antoine and Marie-Anne Lavoisier and the first measurements of human oxygen consumption //Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol., 2013. V. 305. P. L775-L785.
29. Read D.J.C. A clinical method for assisting the ventilatory response to carbon dioxide // Australas. Ann. Med., 1967. V. 16. № 1. P. 20-32. DOI: 10.1111/imj.1967.16.1.20

## **Is the weakening of the magnetic field in space associated with the risk of errors in the activities of astronauts?**

**Kaspranski Rustem Ramilevich** 

PhD in Medicine

Deputy Director for Science; Federal State Budgetary Institution 'Federal Scientific and Clinical Center for Space Medicine' FMBA of Russia

23 Gamalei str., building 2, Moscow, 123098, Russia

 kaspranski@mail.ru

**Binbi Vladimir Nikolaevich** 

Doctor of Physics and Mathematics

Chief Researcher; Federal State Budgetary Institution 'Federal Scientific and Clinical Center for Space Medicine' FMBA of Russia

23 Gamalei str., building 2, Moscow, 123098, Russia

 vnbin@mail.ru

**Koshel Ivan Vladimirovich** 

Doctor of Medicine

Acting Director; Federal State Budgetary Institution 'Federal Scientific and Clinical Center for Space Medicine' FMBA of Russia

23 Gamalei str., building 2, Moscow, 123098, Russia

 koshel1979@mail.ru

**Abstract.** The number of biomedical studies where the observed effects are determined by the laws of quantum physics is constantly growing. These include respiration, vision, smell, photosynthesis, mutations, etc., united by name "quantum biology". The effect on organisms of magnetic fields, including those weakened in comparison with the geomagnetic field, is one of such studies. The magnetic field can act only on magnetic moments, the most important representative of which is the electron. The magnetic field changes the quantum dynamics of electrons in the body, which ultimately leads to the observed reactions at the biochemical and behavioral levels. Organisms on Earth have evolved in a geomagnetic field, which means that its absence can cause disturbances in the normal functioning of organisms. Indeed, there are more than two hundred scientific publications on this topic. Today, it has been reliably established that the hypomagnetic field can change the functioning of organisms from bacteria and fungi to mammals and humans. In deep space flight and in future missions to the Moon and Mars, astronauts will be in a hypomagnetic field, which is less than a natural geomagnetic field by more than a hundred times. Such a weakening of the magnetic field is associated with

an additional risk. This mini review provides initial information about the levels of the magnetic field on Earth, in near and distant outer space, and on the surfaces of the Moon and Mars. Information is provided on the hypomagnetic field effects on the human body and about the mechanisms of such effects. It is reported about the features of research in magnetobiology that require special statistical methods for processing the results. The complexity of creating a hypomagnetic field in volumes sufficient to accommodate the human body is discussed. The primary tasks in this relatively new research field are formulated.

**Keywords:** animal magnetic navigation, radical pair mechanism, magnetobiology, organism, cosmos, interplanetary magnetic field, hypomagnetic field, geomagnetic field, human, magnetic biological effects

## References (transliterated)

1. Barnothy M.F. Biological Effects of Magnetic Fields. New York: Plenum, 1964.
2. Grissom C.B. Magnetic field effects in biology: A survey of possible mechanisms with emphasis on radical-pair recombination // Chemical Reviews. 1995. Vol. 95, № 1. P. 3–24.
3. Bingi V.N. Printsipy elektromagnitnoi biofiziki. M.: Fizmatlit, 2011.
4. Buchachenko A.L. Magnito-zavisimye molekulyarnye i khimicheskie protsessy v biokhimii, genetike i meditsine // Uspekhi khimii. 2014. № 1. S. 1–12.
5. Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields. 4th ed. / ed. Greenebaum B., Barnes F. Boca Raton: CRC Press, 2019. Vol. 1, 2.
6. Ghobane S. et al. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies // BioMed Research International. 2013. Vol. 2013. P. 602987.
7. Yanovskii B.M. Zemnoi magnetizm. Leningrad: Izd. LGU, 1978.
8. Sarimov R.M., Binhi V.N. Low-frequency magnetic fields in cars and office premises and the geomagnetic field variations // Bioelectromagnetics. 2020. Vol. 41, № 5. P. 360–368.
9. Pavlovich S.A. Magnitnaya vospriimchivost' organizmov. Minsk: Nauka i tekhnika, 1985.
10. Kholodov Yu.A. Magnetizm v biologii. M.: Nauka, 1970.
11. Bingi V.N., Rubin A.B. O kvantovoi prirode magnitnykh yavlenii v biologii // Fizika biologii i meditsiny. 2023. № 1. S. 44–73.
12. Wiltschko R., Wiltschko W. Magnetic Orientation in Animals. Berlin: Springer, 1995.
13. Breus T.K., Bingi V.N., Petrukovich A.A. Magnitnyi faktor solnechno-zemnykh svyazei i ego vliyanie na cheloveka: Fizicheskie problemy i perspektivy // Uspekhi fizicheskikh nauk. 2016. № 5. S. 568–576.
14. Binhi V.N. Random effects in magnetobiology and a way to summarize them // Bioelectromagnetics. 2021. Vol. 42, № 6. P. 501–515.
15. Huss A., Peters S., Vermeulen R. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: A systematic review and meta-analysis // Bioelectromagnetics. 2018. Vol. 39, № 2. P. 156–163.
16. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 80. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Lyon: IARC Press, 2002.
17. Binhi V.N., Prato F.S. Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories // PLoS ONE. 2017. Vol. 12, № 6. P. e0179340.

18. Sarimov R.M., Serov D.A., Gudkov S.V. Hypomagnetic conditions and their biological action (review) // Biology. 2023. Vol. 12, № 1513.
19. Nikitina E.A. et al. Slaboe staticheskoe magnitnoe pole: Vozdeistvie na nervnyuyu sistemу // Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti. 2022. № 6. P. 783–799.
20. Sinčák M., Sedlakova-Kadukova J. Hypomagnetic fields and their multilevel effects on living organisms // Processes. 2023. Vol. 11, № 282.
21. Tarasov L.V. Zemnoi magnetizm. Dolgoprudnyi: Izdatel'skii Dom Intellekt, 2012.
22. Fizika kosmosa – Malen'kaya entsiklopediya. 2-e izd. / red. Syunyaev R.A. M.: Sovetskaya entsiklopediya, 1986.
23. Kokhan V.S. et al. Risk of defeats in the central nervous system during deep space missions // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. Elsevier Science, 2016. P. S0149763416302974.
24. Oliveira J.S., Wieczorek M.A. Testing the axial dipole hypothesis for the moon by modeling the direction of crustal magnetization // Journal of Geophysical Research: Planets. 2017. Vol. 122, № 2. P. 383–399.
25. Klokočník J. et al. Atlas of the Gravity and Magnetic Fields of the Moon. Switzerland AG: Springer Geophysics, 2022.
26. Breus T.K. et al. Osobennosti magnitosfery Marsa po dannym sputnikov Mars-3 i Fobos-2: sopostavlenie s rezul'tatami MGS i MAVEN // Kosmicheskie issledovaniya. 2021. № 6. S. 504–518.
27. Bini V.N., Rubin A.B. Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research // Cells. 2022. Vol. 11, № 2. P. 274.
28. Dhiman S.K., Galland P. Effects of weak static magnetic fields on the gene expression of seedlings of *Arabidopsis thaliana* // Journal of Plant Physiology. 2018. Vol. 231. P. 9–18.
29. Volpe P., Eremenko T. Gene expression in a space-simulating magnetically shielded environment // The Environmentalist. 2005. Vol. 25, № 2. P. 83–92.
30. Wang X.K. et al. Effects of hypomagnetic field on magnetosome formation of *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 // Geomicrobiology Journal. 2008. Vol. 25, № 6. P. 296–303.
31. Martino C.F. et al. Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells // Bioelectromagnetics. 2010. Vol. 31, № 4. P. 296–301.
32. Xu C. et al. A near-null magnetic field affects cryptochrome-related hypocotyl growth and flowering in *Arabidopsis* // Advances in Space Research. 2012. Vol. 49, № 5. P. 834–840.
33. Khodanovich M.Yu. et al. Effect of long-term geomagnetic field weakening on aggressiveness of rats and opioidergic neurons activation // Tomsk State University Journal of Biology. 2013. № 1(21). P. 146–160.
34. Mo W.-C. et al. Transcriptome profile of human neuroblastoma cells in the hypomagnetic field // Science China – Life Sciences. 2014. Vol. 57, № 4. P. 448–461.
35. Wan G.-J. et al. Cryptochromes and hormone signal transduction under near-zero magnetic fields: New clues to magnetic field effects in a rice planthopper // PLoS One. 2015. Vol. 10, № 7. P. e0132966.
36. Xu C. et al. Gibberellins are involved in effect of near-null magnetic field on *arabidopsis* flowering // Bioelectromagnetics. 2017. Vol. 38, № 1. P. 1–10.
37. Thun-Battersby S., Mevissen M., Loscher W. Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-Tesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the

- 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer // Cancer Research. 1999. Vol. 59, № 15. P. 3627–3633.
38. Politanski P. et al. Combined effect of X-ray radiation and static magnetic fields on reactive oxygen species in rat lymphocytes in vitro // Bioelectromagnetics. John Wiley; Sons, 2013. Vol. 34, № 4. P. 333–336.
39. Buchachenko A.L., Kuznetsov D.A. Genes and cancer under magnetic control // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2021. Vol. 15, № 1. P. 1–11.
40. Binh V.N. Statistical amplification of the effects of weak magnetic fields in cellular translation // Cells. 2023. Vol. 12. P. 724.
41. Zel'dovich Ya.B., Buchachenko A.L., Frankevich E.L. Magnitno-spinovye effekty v khimii i molekulyarnoi fizike // UFN. 1988. № 1. S. 3–45.
42. Miller A.B. et al. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102) // Environmental Research. 2018. Vol. 167. P. 673–683.
43. Makinstian L., Vives L. Devices, facilities, and shielding for biological experiments with static and extremely low frequency magnetic fields // IEEE Journal of Electromagnetics, RF, and Microwaves in Medicine and Biology. 2024. Vol. 8. P. 1–16.
44. Di Lazzaro V. et al. A consensus panel review of central nervous system effects of the exposure to low-intensity extremely low-frequency magnetic fields // Brain Stimulation. 2013. Vol. 6, № 4. P. 469–476.
45. Cremer-Bartels G., Krause K., Küchle H.J. Influence of low magnetic-field-strength variations on the retina and pineal gland of quail and humans // Albrecht von Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1983. Vol. 220, № 5. P. 248–252.
46. Legros F., Beuter A. Individual subject sensitivity to extremely low frequency magnetic field // NeuroToxicology. 2006. Vol. 27, № 4. P. 534–546.
47. Carrubba S. et al. Evidence of a nonlinear human magnetic sense // Neuroscience. 2007. Vol. 144, № 1. P. 356–367.
48. Beischer D.E., Miller E.F. II, Knepton J.C. Jr. Exposure of man to low intensity magnetic fields in a coil system. Pensacola, Florida: Naval Aerospace Medical Institute, NAMI-1018, 1967.
49. Thoss F., Bartsch B. The geomagnetic field influences the sensitivity of our eyes // Vision Research. 2007. Vol. 47, № 8. P. 1036–1041.
50. Sarimov R.M., Bingi V.N., Milyaev V.A. Vliyanie kompensatsii geomagnitnogo polya na kognitivnye protsessy cheloveka // Biofizika. 2008. № 5. S. 856–866.
51. Sarimov R.M. Vliyanie gipomagnitnykh uslovii na razmer zrachka cheloveka // Fizika biologii i meditsiny. 2024. (V etom vypuske)
52. Wang C.X. et al. Transduction of the geomagnetic field as evidenced from alpha-band activity in the human brain // eNeuro. 2019. Vol. 6, № 2. P. e0483.
53. Chae K.-S. et al. Human magnetic sense is mediated by a light and magnetic field resonance-dependent mechanism // Scientific Reports. 2022. Vol. 12, № 1. P. 8997.
54. Pishchalnikov R.Y. et al. Cardiovascular response as a marker of environmental stress caused by variations in geomagnetic field and local weather // Biomedical Signal Processing and Control. 2019. Vol. 51. P. 401–410.
55. Gurfinkel Yu.I. et al. Geomagnetic storm under laboratory conditions: Randomized experiment // International Journal of Biometeorology. 2017. Vol. 62, № 4. P. 501–512.
56. Gurfinkel Yu.I. et al. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation // Life Sciences in Space Research. 2016. Vol. 8. P. 1–7.

57. Demin A.V., Suvorov A.V., Orlov O.I. Osobennosti gemodinamiki u zdrovykh muzhchin v gipomagnitnykh usloviyakh // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021. № 2. S. 63–68.
58. Kukanov V.Y. et al. Effect of simulated hypomagnetic conditions on some physiological parameters under 8-hour exposure. Experiment Arfa-19. // Human Physiology. 2023. Vol. 49, № 2. P. 138–146.
59. Markin A.A. et al. Vliyanie gipomagnitnoi sredy na metabolizm i psikhofiziologicheskie reaktsii zdorovogo cheloveka // Fiziologiya cheloveka. 2023. № 6. S. 84–91.
60. Kashirina D.N. et al. Issledovanie belkovogo sostava sukhikh pyaten krovi zdorovykh dobrovol'tsev v eksperimente s gipomagnitnymi usloviyami // Fiziologiya cheloveka. 2023. № 1. S. 104–115.
61. Popova O.V., Rusanov V.B., Orlov O.I. Vegetativnaya reguljatsiya krovoobrashcheniya i bioelektricheskie protsessy v miokarde cheloveka v modeliruemых gipomagnitnykh usloviyakh // Meditsina ekstremal'nykh situatsii. 2024. № 2. S. 1–9.
62. Bingi V.N. Dva tipa magnitnykh biologicheskikh effektov: Individual'nyi i gruppovoi // Biofizika. 2012. № 2. S. 338–345.
63. Buchachenko A. Magneto-Biology and Medicine. New York: Nova Science, 2014.
64. Hore P.J., Mouritsen H. The radical-pair mechanism of magnetoreception // Annual Review of Biophysics. 2016. Vol. 45, № 1. P. 299–344.
65. Binhi V.N. Nonspecific magnetic biological effects: A model assuming the spin-orbit coupling // The Journal of Chemical Physics. 2019. Vol. 151, № 20. P. 204101.
66. Binhi V.N., Prato F.S. A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis // Bioelectromagnetics. 2017. Vol. 38, № 1. P. 41–52.
67. Bingi V.H. Yadernye spiny v pervichnykh mehanizmakh biologicheskogo deistviya magnitnykh polei // Biofizika. 1995. № 3. S. 677–691.
68. Bingi V.N. Defekty struktury zhidkoi vody v magnitnom i elektricheskom polakh // Biomeditsinskaya radioelektronika. 1998. № 2. S. 7–16.
69. Binhi V.N., Savin A.V. Molecular gyroscopes and biological effects of weak extremely low-frequency magnetic fields // Physical Review E. 2002. Vol. 65, № 5. P. 051912.
70. Binhi V.N., Chernavsky D.S. Stochastic resonance of magnetosomes fixed in the cytoskeleton // Biophysics. 2005. Vol. 50, № 4. P. 599–603.
71. Winklhofer M., Kirschvink J.L. A quantitative assessment of torque-transducer models for magnetoreception // J. R. Soc. Interface. 2010. Vol. 7, № Suppl. 2. P. S273–S289.