

ВЛИЯНИЕ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

© В. В. Крылов,¹ Е. А. Осипова, М. Г. Таликина, Ю. Г. Изюмов

Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанова РАН,
пос. Борок, Ярославская обл., 152742;

¹ электронный адрес: kryloff@ibiw.yaroslavl.ru

В обзоре приведены данные о влиянии искусственных и естественных магнитных полей на митотическую активность животных и растительных клеток. На основании рассмотренной информации модуляция пролиферативной активности может рассматриваться в качестве одного из неспецифических показателей воздействия слабых магнитных полей на биологические объекты. Предложены подходы к изучению механизмов влияния слабых искусственных и естественных магнитных флуктуаций на митотическую активность. Рассмотрена роль криптохромов в возникновении описанных эффектов.

Ключевые слова: митоз, клеточный цикл, магнитное поле, геомагнитная буря, циркадный ритм, криптохромы.

Магнитные поля естественного происхождения существуют на протяжении всей биологической эволюции. К ним относят геомагнитное поле, генерируемое, как принято считать, токами в жидком металлическом ядре планеты. В некоторых регионах на геомагнитное поле накладываются поля, порождаемые намагниченностью горных пород (так называемые магнитные аномалии). Напряженность естественных магнитных полей колеблется в незначительных пределах в результате взаимодействия магнитосферы Земли с веществом солнечного ветра (Akasofu, Charman, 1972). За последнее столетие магнитный фон претерпел серьезные модификации за счет появления антропогенных магнитных полей. Такие поля возникают при работе приборов, преобразующих электрическую энергию, их интенсивность, частота и направление варьируют в очень широких пределах (Leitgeb et al., 2008).

Влияние сильных магнитных полей на организмы происходит за счет теплового воздействия и (или) перераспределения частиц и молекул, обладающих магнитным моментом, в биологических системах (Бинги, 2002). Воздействие слабых магнитных полей с энергией, не превышающей тепловой шум молекул, на организмы до настоящего времени выглядит парадоксальным с физической точки зрения. Однако за последние годы накоплено большое количество достоверных эмпирических данных, подтверждающих влияние этого фактора на живые системы (см., например: Бинги, 2011, гл. 2). Регистрация биологических эффектов слабых магнитных полей часто сводится к оценке ограниченного числа показателей. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что первичные мишени воздействия слабых магнитных полей на биологические объекты связаны с небольшим числом биохимических процессов (Шувалова и др., 1991; Канцерова и др., 2013). Поэтому часто перед изучением биологических эффектов слабых магнитных полей исследователи ведут также целенаправленный поиск физиологических условий, при

которых биологическая система проявит свою магнито-чувствительность (Бинги, Савин, 2003). Выбор объекта исследований и оцениваемых признаков имеет решающее значение при планировании таких магнитобиологических экспериментов.

В последнее время в литературе появилось достаточное количество сведений об изменениях показателей митотического процесса в растительных и животных клетках при различном магнитном воздействии, что позволяет рассматривать модуляцию пролиферативной активности в качестве одного из неспецифических показателей влияния магнитных полей на биологические объекты. Однако эти сведения разрозненны. Сравнения и анализа данных из разных источников до настоящего времени не проводилось. В данном обзоре приведены результаты исследований эффекта различных магнитных влияний на пролиферативную активность клеток в растительных и животных тканях, рассмотрены вероятные механизмы влияния слабых естественных и искусственных магнитных полей на митотическую активность.

Влияние искусственных магнитных полей на митотическую активность

В научной литературе можно найти сообщения об изменении митотической активности клеток в ответ на различное магнитное воздействие. В частности, есть сведения о том, что сильное постоянное магнитное поле с величиной индукции 1 Тл приводит к увеличению митотического индекса в культурах раковых клеток (Luo et al., 2016). При воздействии постоянного магнитного поля (45 мТл) на репчатый лук *Allium cepa* митотический индекс в клетках корневой меристемы не изменялся, но достоверно возрастало число делящихся клеток в профазе и метафазе (Peteiro-Cartelle, Cabezas-Cerrato, 1989). В рабо-

те Фоcea с соавторами (Focea et al., 2012), выполненной на проростках кукурузы *Zea mays*, сообщается об увеличении митотической активности в корневой меристеме после экспозиции растений в относительно сильном переменном магнитном поле с частотой 50 Гц и амплитудой 10 мТл. При этом наблюдали прямую линейную зависимость ($r^2 = 0.99$) между усилением митотического процесса и временем экспозиции (Focea et al., 2012). Такая же связь между митотической активностью в корневой меристеме проростков кукурузы и временем экспозиции ($r^2 = 0.99$) описана в экспериментах с использованием в качестве действующего фактора электромагнитного поля радиочастотного диапазона, имитирующего сигнал мобильного телефона (Racuciu, 2009). Сообщается также, что экспозиция новорожденных крыс *Rattus norvegicus* в переменном магнитном поле (0.5 мТл, 50 Гц) в течение 30 сут приводила к значительному увеличению митотического индекса в клетках костного мозга из большеберцовой кости (Rageh et al., 2012). Однако позднее в экспериментах этих исследователей, выполненных на взрослых мышах *Mus musculus* с индуцированной асцитной карциномой Эрлиха, 1-часовая экспозиция животных в более сильном переменном магнитном поле (10 мТл, 50 Гц) в течение 2 нед приводила не к увеличению, а к снижению митотической активности в клетках костного мозга (El-Bialy, Rageh, 2013). Примечательно, что в других экспериментах на мышах с индуцированной аденокарциномой последовательная экспозиция в различных постоянных и переменных магнитных полях также приводила к снижению митотической активности опухолевых клеток (Tofani et al., 2002). Есть и другие сведения об уменьшении митотического индекса в ответ на действие постоянных и переменных магнитных полей (Erdal et al., 2007; Eren et al., 2010).

Относительно слабые магнитные поля с величиной индукции менее 0.5 мТл также могут оказывать влияние на митотическую активность клеток. Сообщается, в частности, о том, что проращивание семян боба обыкновенного *Vicia faba* в переменном магнитном поле (50 Гц, 100 мкТл) в течение 8 сут приводит к достоверному увеличению митотического индекса в клетках апикальной корневой меристемы по сравнению с контролем (Rajendra et al., 2005). В исследовании влияния переменного магнитного поля, генерируемого линиями электропередач (50 Гц), на пролиферацию меристемных клеток в корнях проростков пшеницы *Triticum baеoticum* и репчатого лука также было обнаружено увеличение митотического индекса, сопровождающееся увеличением числа хромосомных aberrаций (Aksoy et al., 2010). Индукция магнитного поля в точках экспозиции убывала от 1 мкТл до 100 нТл, и авторы наблюдали прямую зависимость между увеличением митотического индекса и числа хромосомных aberrаций, с одной стороны, и индукцией поля (удаленностью от источника) — с другой. В похожем исследовании Шашурин с соавторами (2014) оценивали митотическую активность в клетках апикальной корневой меристемы у проростков подорожника среднего *Plantago media* после их экспозиции в магнитных полях с промышленной частотой 50 Гц и различной амплитудой (от 350 нТл до 2 мкТл). В отличие от результатов, полученных Аксом с соавторами (Aksoy et al., 2010), показана обратная зависимость между значением митотического индекса и индукцией поля, т. е. снижение митотической активности в ответ на примененное воздействие (Шашурин и др., 2014).

В отдельных публикациях сообщается о влиянии относительно слабых магнитных полей на пролиферативную активность животных клеток. В лаборатории В. В. Леднева исследовали зависимость митотической активности неопластов у регенерирующих планарий *Dugesia tigrina* от частоты переменной компоненты комбинированных магнитных полей, а также от соотношения величин магнитной индукции переменной и постоянной компонент комбинированных магнитных полей (Леднев и др., 1996а, 1996б; Тирас и др., 1996). В экспериментах использовали поля с частотой от 8 до 32.4 Гц для получения условий параметрического резонанса для ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также поля с частотами от 889 до 1830 Гц для получения условий параметрического резонанса для спинов атомов водорода (Белова, Панчелюга, 2010). Величина индукции переменной составляющей не превышала 80 мкТл. Было обнаружено, что экспозиция регенерирующих планарий в комбинированных магнитных полях с параметрами резонанса для ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} или спинов атомов водорода приводила к значительному увеличению митотического индекса в неопластах (Леднев и др., 1996а, 1996б; Тирас и др., 1996).

Таким образом, в литературе можно обнаружить как описания эффектов усиления митотической активности клеток в ответ на действие различных магнитных полей (Леднев и др., 1996а, 1996б; Тирас и др., 1996; Rajendra et al., 2005; Racuciu, 2009; Aksoy et al., 2010; Focea et al., 2012; Rageh et al., 2012; Luo et al., 2016), так и упоминания о снижении митотического индекса (Tofani et al., 2002; Erdal et al., 2007; Eren et al., 2010; El-Bialy, Rageh, 2013; Шашурин и др., 2014). Причины такой разнонаправленности могут быть обусловлены как различиями в сроках экспозиции и параметрах полей, исследованных разными авторами, так и особенностями использованных биологических тест-систем. Митотический индекс — это интегральный показатель, который модулируется различными биохимическими процессами. Переход клетки к митотическому делению осуществляется по завершении синтеза ДНК и обеспечивается так называемым фактором, стимулирующим митоз, который синтезируется в цитоплазме в конце интерфазы. Известна биохимическая структура входящих в него компонентов, включающая в себя циклин, зависимую от циклина неактивную протеинкиназу и активный фактор стимуляции митоза (Ченцов, 2004). По-видимому, магнитные поля могут воздействовать на первичные мишени, которые связаны с модулирующими митоз биохимическими факторами. Сложная сеть компонентов, участвующих в подготовке и осуществлении митотического процесса, помимо магнитного воздействия модулируется комплексом внешних и внутренних параметров (Омельянчук и др., 2004). Вероятно, соотношение этих параметров в каждом конкретном случае определяет направленность того ответа со стороны митотического процесса, который вызовет экспозиция в магнитном поле.

Влияние естественных магнитных полей и имитации геомагнитных флуктуаций на митотическую активность

Встречаются единичные публикации о связи показателей митотической активности с флуктуациями геомагнитного поля. Так, например, в работе Диатроптова (2015) говорится о достоверной связи динамики митоти-

**Некоторые эффекты постоянных и низкочастотных магнитных полей
на митотическую активность животных и растительных клеток
(данные ранжированы в порядке убывания интенсивности магнитного воздействия)**

Объект	Магнитное воздействие	Эффект	Литературный источник
Культура клеток HeLa (цервикальная карцинома человека)	Постоянное магнитное поле 1 Тл	Увеличение МИ	Luo et al., 2016
Корневая меристема кукурузы	Переменное магнитное поле 10 мТл, 50 Гц	То же	Focea et al., 2012
Клетки костного мозга мышей с индуцированной карциномой Эрлиха	То же	Снижение МИ	El-Bialy, Rageh, 2013
Опухолевые клетки мышей с индуцированной аденокарциномой	Комбинация постоянного и переменного (50 Гц) магнитных полей (усредненная по времени индукция 5.5 мТл)	То же	Tofani et al., 2002
Клетки костного мозга крыс	Переменное магнитное поле 1 мТл, 50 Гц	» »	Erdal et al., 2007
То же	Переменное магнитное поле 0.5 мТл, 50 Гц	Увеличение МИ	Rageh et al., 2012
Корневая меристема боба	Переменное магнитное поле 100 мкТл, 50 Гц	То же	Rajendra et al., 2005
Корневая меристема подорожника	Переменное магнитное поле 0.35—2 мкТл, 50 Гц	Снижение МИ	Шашурин и др., 2014
Корневая меристема лука и пшеницы	Переменное магнитное поле 0.1—1 мкТл, 50 Гц	Увеличение МИ	Aksoy et al., 2010
Необласты регенерирующих планарий	Переменные магнитные поля 0.06—80 мкТл в диапазоне 8—1830 Гц	То же	Леднев и др., 1996а, 1996б; Тирас и др., 1996
Корневая меристема лука	Имитация сильной геомагнитной бури в диапазоне 0—5 Гц, размах флуктуаций около 300 нТл	» »	Таликина и др., 2013а
Эмбрионы плотвы	То же	» »	Таликина и др., 2013б
Эмбрионы леща	» »	» »	Таликина, Крылов, 2011
Эмбрионы плотвы	Смещение суточной геомагнитной вариации на 12 ч относительно цикла день—ночь	» »	Крылов и др., 2017

Примечание. МИ — митотический индекс.

ческой активности эпителиальных клеток пищевода крыс с Ар-индексом геомагнитной активности (показатель, отражающий среднесуточные флуктуации геомагнитного поля на основе измерений, производимых сетью геомагнитных обсерваторий) в короткие периоды наблюдений 4—16 января 2012 г. ($r = -0.52$) и 3—16 июля 2013 г. ($r = -0.48$). Нанушьян и Мурашев (2003) ежедневно фиксировали апикальную меристему корней лука, затем оценивали наличие в ней многоядерных клеток, т. е. отклонений митотического процесса от нормы. Оказалось, что частота встречаемости многоядерных клеток увеличивалась с ростом геомагнитной активности, оцененной при помощи Кр-индекса (показатель, отражающий флуктуации геомагнитного поля за 3-часовые интервалы мирового времени на основе измерений, производимых сетью геомагнитных обсерваторий).

Недавно была реализована возможность воспроизведения в эксперименте сложных геомагнитных флуктуаций на основе записей реальных геомагнитных событий. Для этой цели магнитограммы переводят в цифровую форму и затем через цифроаналоговые преобразователи транслируют на систему колец Гельмгольца, внутри которой генерируются магнитные поля (Крылов и др., 2011). В серии работ исследовали влияние такой имитации геофизических процессов на митотическое деление клеток у эмбрионов плотвы *Rutilus rutilus* и в меристеме корешков репчатого лука. В частности, после экспозиции эмбрионов плотвы в имитации двух геомагнитных бурь продолжительностью 24 ч, воспроизведенных на основе сигналов, зарегистрированных 29—31 октября 2003 г.,

было отмечено достоверное по сравнению с контролем увеличение митотического индекса за счет увеличения числа клеток на отдельных стадиях митоза. Различий между контролем и опытом в частоте встречаемости хромосомных aberrаций обнаружено не было (Таликина и др., 2013б). Аналогичные результаты были получены после экспозиции эмбрионов леща *Abramis brama* в условиях имитации геомагнитной бури, воспроизведенной на основе сигнала, зарегистрированного 29—30 октября 2003 г. (Таликина, Крылов, 2011). Экспозиция лукович *A. serra* с 3-суточными корнями в имитации тех же геомагнитных бурь вызывала достоверное по сравнению с контролем увеличение митотического индекса в корневой меристеме. При этом в экспериментальных группах регистрировали значимое увеличение доли aberrантных митозов (Таликина и др., 2013а).

Стимуляция митотической активности после экспозиции животных и растительных объектов в условиях имитации геомагнитных бурь согласуется с описанными ранее эффектами влияния искусственных постоянных и переменных магнитных полей на пролиферацию клеток. Высокая частота встречаемости хромосомных aberrаций в меристемных клетках корней лука после экспозиции в имитации геомагнитных бурь, возможно, связана с неодинаковой продолжительностью митотического деления животных и растительных клеток (Алов, 1972). Кроме этого, по сравнению со взрослым растением у развивающихся эмбрионов могут более строго функционировать системы репарации, не позволяющие накапливать хромосомные aberrации. Примечательно, что другие авторы в

экспериментах с луком также наблюдали увеличение митотического индекса и числа хромосомных aberrаций в ответ на магнитное воздействие (Aksoy et al., 2010). Именно для лука описана связь между отклонениями митотического процесса от нормы и геомагнитным Кр-индексом (Нанушьян, Мурашев, 2003).

В отдельном исследовании было проверено предположение о том, что экспозиция икры и спермы *R. rutilus* в условиях имитации геомагнитной бури перед оплодотворением может каким-то образом сказаться на показателях митотической активности у зародышей. Воздействию магнитных полей, имитирующих естественные геомагнитные флуктуации во время бури, подвергали половые продукты производителей плотвы, отцеженные отдельно в сухие бюксы. Поскольку время нахождения половых продуктов без воды ограничено, в качестве действующего фактора был использован короткий 25-минутный отрезок записи главной фазы сильной геомагнитной бури, во время которого происходили наиболее значительные геомагнитные флуктуации. Статистически значимых эффектов влияния примененного воздействия на показатели митотического деления бластомеров у эмбрионов в этих экспериментах выявлено не было (Изюмов и др., 2015).

Имитация геомагнитной бури — это довольно слабый физический фактор, и, судя по полученным результатам, он не оказывает значимого влияния на относительно стабильные сформированные системы, которыми являются сперматозоиды и яйцеклетки до оплодотворения. Однако этот фактор может оказать влияние на активные синтетические процессы. Причем были получены однонаправленные ответы от различных объектов (эмбрионы двух видов карповых рыб и апикальная корневая меристема лука) на воздействие имитации геомагнитных бурь, что говорит о неспецифичном характере данной реакции. Неоднократно описанная линейная зависимость пролиферативной активности делящихся клеток в ответ на экспозицию разных тест-систем в магнитных полях с различными частотой и амплитудой от силы воздействия и времени экспозиции (Rasciu, 2009; Eren et al., 2010; Focsea et al., 2012) даже в случае слабых полей (Aksoy et al., 2010; Шашурин и др., 2014) подтверждает предположение об универсальном характере данной реакции на магнитное воздействие. Описанные выше эффекты влияния магнитных полей на митотический индекс представлены в таблице. Примечательно, что со снижением значений параметров исследуемых полей ниже границы тепловых и электрохимических эффектов (Бинги, 2002, 2011) исследователи в большинстве случаев регистрировали увеличение митотической активности.

Возможный механизм влияния естественных и искусственных магнитных полей на митотическую активность

По всей видимости, описанные выше эффекты магнитного влияния на пролиферативную активность клеток в различных тест-системах могли быть следствием модуляции магниточувствительного звена в цепи процессов, обеспечивающих митотическое деление. На основании известных науке данных мы постараемся выделить основное направление поиска такого звена.

Хорошо известно, что митотический процесс в различных тканях имеет циркадную ритмичность (Matsu

et al., 2003; Nagoshi et al., 2004; Tamai et al., 2012), что выражается в наличии некой динамики значений митотического индекса в пределах суток (Гриф, 1994; Буторина, До Ныи Тиен, 2008; Хлебова, Ерещенко, 2014). Вообще, околосуточная ритмичность позволяет эффективно использовать ресурсы, она свойственна большинству биологических процессов (Reppert, Weaver, 2002). Механизмы поддержания циркадных ритмов хорошо известны (Dunlap, 1999). В качестве основного синхронизатора этих биологических ритмов выступает фотопериод. У растений воспринимаемые пигментами изменения освещенности поддерживают основной циркадный осциллятор, представляющий собой циклическую экспрессию генов *CCA1*, *LHY* и *TOC1* (McClung, 2006). У животных информация о фотопериоде с сетчатки глаза поступает в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, где находится основной водитель ритма, который координирует все подчиненные циркадные осцилляторы в периферических тканях (Reppert, Weaver, 2002). Циркадная ритмичность митотического процесса у биологических объектов подчиняется описанным основным осцилляторам (Hunt, Sassone-Corsi, 2007; Johnson, 2010; Masri et al., 2013). Причем выяснилось, что огромную роль в регуляции околосуточных ритмов на клеточном уровне играют криптохромы (рис. 1, а) — чувствительные к синему цвету флавопротеины, использующие флавинадениндинуклеотид в качестве светочувствительного хромофора (Cashmore et al., 1999; Sancar, 2003). Сегодня известно, что в систему поддержания циркадных клеточных ритмов встроены криптохром-1 (CRY1) и криптохром-2 (CRY2), которые выступают в роли репрессоров транскрипции факторов молекулярной циркадной системы (Griffin et al., 1999; Hunt, Sassone-Corsi, 2007). В цитоплазме криптохромы связываются с белками часовых генов (PER). Такие димеры проникают в ядро и при достижении высоких концентраций ингибируют экспрессию комплекса циркадных генов, включая свои собственные (Kume et al., 1999). Это приводит к снижению концентрации криптохромов и белков часовых генов и возобновлению транскрипции факторов молекулярной циркадной системы за счет деградации димеров. Периодичность работы описанной системы с обратной связью является одним из нескольких механизмов поддержания околосуточной ритмичности сложной молекулярной циркадной системы (Schibler, Sassone-Corsi, 2002). Эта система в свою очередь оказывает существенное влияние на митотический процесс. В частности, среди генов, экспрессия которых в клетке регулируется димерами CRY-PER, можно обнаружить *wee1*, *p21* и другие гены, кодирующие активаторы и ингибиторы циклинзависимых киназ, которые в свою очередь непосредственно модулируют клеточный цикл на уровне переходов $G_1 \rightarrow S$ и $G_2 \rightarrow M$ (Hunt, Sassone-Corsi, 2007; Johnson, 2010; Masri et al., 2013).

Однако помимо участия в поддержании циркадных ритмов криптохромы рассматриваются сегодня как наиболее вероятные биологические магнитодетекторы, посредством которых некоторые виды животных способны воспринимать незначительные изменения магнитных полей порядка геомагнитного (Ritz et al., 2000). Предполагается, что внешнее магнитное поле может влиять на спиновое состояние бирадикалов, образующихся в криптохромах при переносе электронных дырок с кофактора флавинадениндинуклеотида на остатки триптофана (рис. 1, б). Если во время этого процесса спиновое состояние бирадикала под воздействием поля изменится с син-

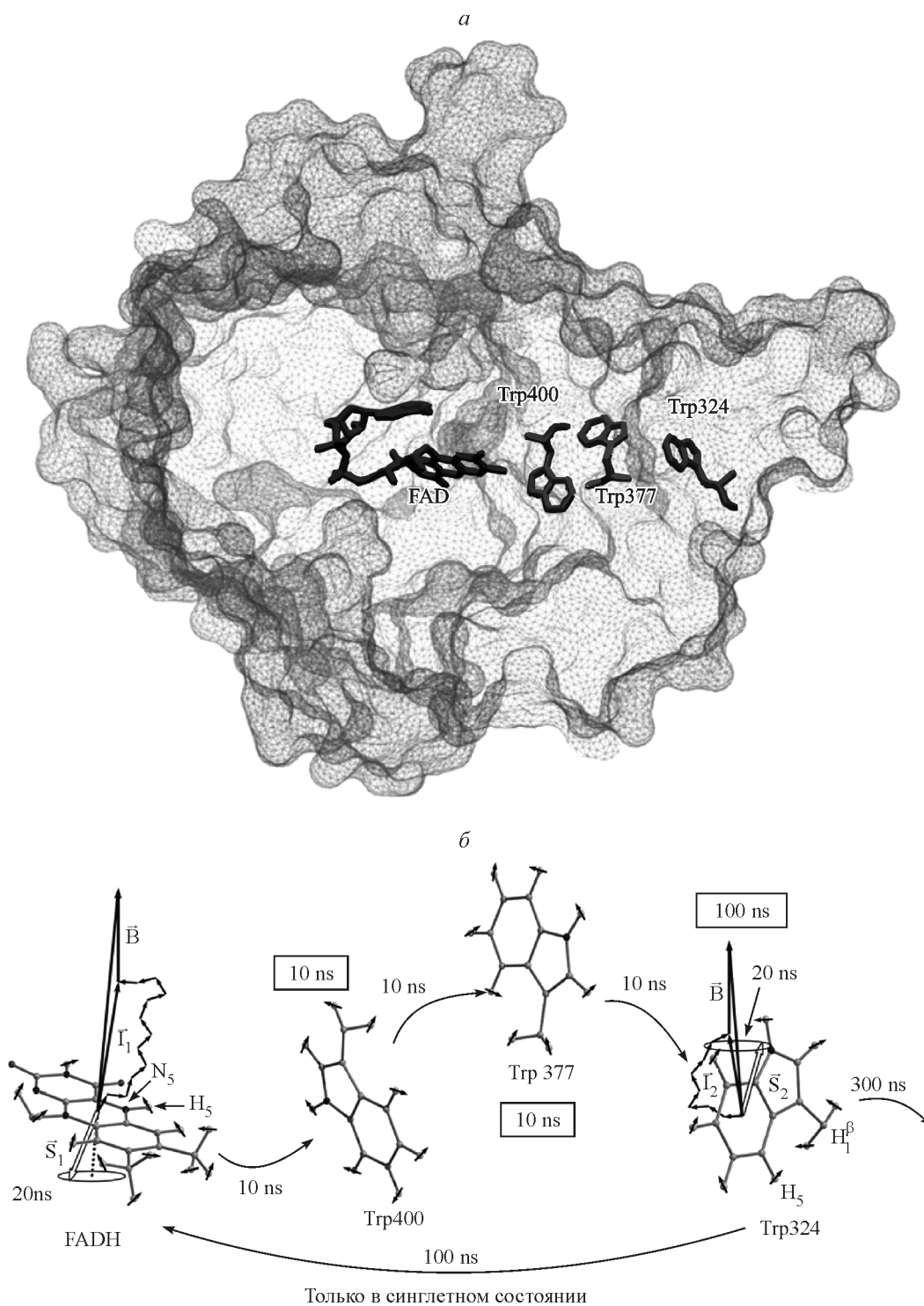


Рис. 1. Криптохром-1 от *Arabidopsis thaliana* (а) и схема переноса электронной дырки между восстановленным кофактором флавинадениндинуклеотидом (FADH) и остатками триптофана (б).

При возбуждении FADH светом электронная дырка последовательно проходит через остатки триптофана с образованием бирадикалов FADH — Trp400⁺, Trp377⁺ и Trp324⁺. Последний бирадикал прекращает свое существование за счет обратного электронного переноса, осуществляемого только в синглетном состоянии, либо депротонирования. Предполагается, что внешнее магнитное поле порядка геомагнитного может влиять на спиновое состояние бирадикалов в криптохромах, изменяя вероятность процессов обратного электронного переноса и депротонирования. Некоторые исследователи полагают, что изменение соотношения синглетных и триплетных продуктов указанной реакции лежит в основе биологической магниторецепции. Использованы иллюстрации из статьи: Solov'ov I. A., Chandler D. E., Schulten K. 2007. Magnetic field effects in *Arabidopsis thaliana* cryptochrome-1. Biophys. J. 92 : 2711—2726; по разрешению издательства Elsevier.

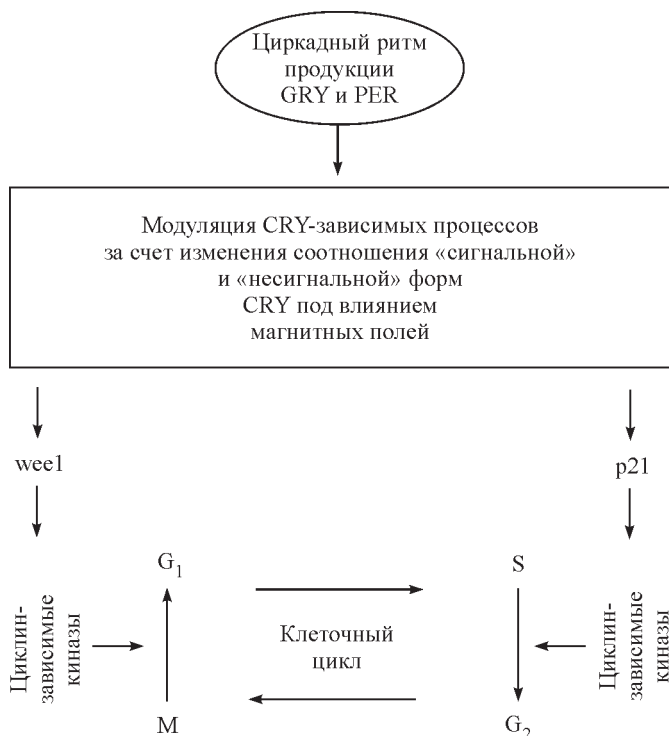


Рис. 2. Схема вероятного участия криптохромов в реализации эффектов магнитных полей.

Объяснения см. в тексте.

глетного на триплетное, то молекула криптохрома перейдет в состояние, сигнализирующее об изменении внешнего магнитного окружения (Solov'yov et al., 2007). Эта модель не лишена противоречий (Kavokin, 2009). Однако за последнее время накопилось значительное количество экспериментальных данных, указывающих на ключевую роль криптохромов в биологической магниторецепции (Nore, Mouritsen, 2016).

Таким образом, сегодня нам известно о молекулах, по-видимому, вовлеченных в процессы биологической магниторецепции и способных оказывать существенное влияние на пролиферацию. С учетом этих факторов была предложена гипотеза, предполагающая восприятие магнитного поля организмами, не использующими геомагнитное поле для ориентации в пространстве (Krylov, 2017). В основе этой гипотезы лежит предположение о том, что дополнительным водителем циркадных биологических ритмов может выступать суточная геомагнитная вариация, возникающая за счет изменения токов в ионосфере Земли при различной освещенности ионосферы Солнцем в течение суток (Bliss, Heppner, 1976; Welker et al., 1983). При этом криптохромы выступают в роли детекторов, которые улавливают изменения внешнего магнитного поля. Геомагнитные бури в таком случае будут восприниматься организмом как один из пиков суточной вариации геомагнитного поля в ряду регулярных суточных флуктуаций, который не согласуется с естественным циклом освещенности — другим синхронизатором циркадных биологических ритмов. Биологические эффекты геомагнитных бурь при этом возникают вследствие десинхронизации биологических процессов, контролируемых этими двумя водителями ритма. Можно предположить, что соотношение «сигнальной» и «несигнальной» форм криптохромов, обусловленное магнитным воздей-

ствием (Solov'yov et al., 2007), в ходе регуляции внутриклеточных циркадных ритмов димерами CRY-PER (Kume et al., 1999; Schibler, Sassone-Corsi, 2002) непосредственно повлияет на показатели митотического процесса (Johnson, 2010; Masri et al., 2013). Схематическая иллюстрация возможного влияния магнитных полей на пролиферацию клеток приведена на рис. 2. Примечательно, что именно концентрацию биохимических регуляторов с малой скоростью биосинтеза и распада рассматривают в качестве интегратора, в котором может усредняться и накапливаться воздействие геомагнитных флуктуаций (Бреус и др., 2016). Однако работы, в которых исследовалось бы изменение концентрации криптохромов в ответ на экспозицию биологических объектов в магнитных полях, нам неизвестны. В качестве косвенного подтверждения описанной гипотезы можно привести достоверную стимуляцию пролиферации бластомеров у эмбрионов плотвы после экспозиции в условиях смещения суточной геомагнитной вариации на 6 и 12 ч относительно смены дня и ночи (Крылов и др., 2017), т. е. эффекты влияния имитации геомагнитных бурь и смещения суточной геомагнитной вариации на митотическую активность были, по сути, идентичны.

Следует также добавить, что криптохромы модулируют синтез мелатонина (Yamanaka et al., 2010). Изменение же концентрации мелатонина в ответ на экспозицию биологических объектов в различных магнитных полях описано довольно подробно. В частности, повышение геомагнитной активности (см., например: Рапопорт и др., 2001; Weydahl et al., 2001; Burch et al., 2008) и искусственные низкочастотные магнитные поля (Wilson et al., 1989; Reiter, 1998; Touitou, Selmaoui, 2012) приводят к снижению концентрации мелатонина или его метаболитов в биологических жидкостях. Приведенные данные косвенно указывают на то, что механизмы возникновения биологических эффектов различных по своим параметрам слабых магнитных полей (низкочастотные искусственные магнитные поля, имитация геомагнитной активности, смещение суточной геомагнитной вариации) могут быть сходными и зависеть от криптохромов. По-видимому, модуляция митотической активности в животных и растительных тканях — это один из чувствительных показателей влияния магнитных воздействий на биологические объекты, поскольку он напрямую зависит от концентрации и, вероятно, от функционального состояния криптохромов в клетке.

Заключение

Искусственные магнитные поля с различными параметрами могут вызывать снижение или увеличение митотической активности животных и растительных клеток. Воздействие естественных геомагнитных флуктуаций, представляющих собой слабые колебания в диапазоне ультранизких частот, на биологические объекты приводит в основном к стимуляции пролиферативной активности клеток. Сходство описанных эффектов после экспозиции животных и растений в имитации геомагнитных флуктуаций указывает на неспецифичность реакции клеточного цикла в ответ на слабое магнитное воздействие. Исходя из этого митотический индекс может быть использован в качестве одного из универсальных показателей влияния магнитных полей на биологические объекты.

Предложенный механизм влияния магнитных воздействий на митотический процесс в тканях растений и животных позволяет объяснить описанные примеры модуляции пролиферативной активности искусственными и естественными магнитными полями. Однако требуются дополнительные исследования для подтверждения или опровержения предложенной гипотезы и выяснения вовлеченности криптохромов в описанные процессы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-34-00187-мол_а).

Список литературы

- Алов И. А. 1972. Цитофизиология и патология митоза. М.: Медицина. 263 с. (Alov I. A. 1972. Cytophysiology and pathology of mitosis. Moscow: Medicine. 263 p.)
- Белова Н. А., Панчелюга В. А. 2010. Модель Леднева: теория и эксперимент. Биофизика. 55 (4) : 750—766. (Belova N. A., Panchelyuga V. A. 2010. Lednev's model: theory and experiment. Biophysics. 55 (4) : 661—674.)
- Бинхи В. Н. 2002. Магнитобиология: эксперименты и модели. М.: Милта. 592 с. (Binhi V. N. 2002. Magnetobiology: underlying physical problems. San Diego: Acad. Press. 473 p.)
- Бинхи В. Н. 2011. Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит. 592 с. (Binhi V. N. 2011. Principles of electromagnetic biophysics. Moscow: Fizmatlit. 592 p.)
- Бинги В. Н., Савин А. В. 2003. Физические проблемы действия слабых магнитных полей на биологические системы. УФН. 173 : 265—300. (Binhi V. N., Savin A. V. 2003. Effects of weak magnetic fields on biological systems: physical aspects. Phys. Usp. 46 : 259—291.)
- Бреус Т. К., Бинги В. Н., Петрукович А. А. 2016. Магнитный фактор солнечно-земных связей и его влияние на человека: физические проблемы и перспективы. УФН. 186 (5) : 568—576. (Breus T. K., Binhi V. N., Petrukovich A. A. 2016. Magnetic factor of the solar terrestrial relations and its impact on the human body: physical problems and prospects for research. Phys. Usp. 59 : 502—510.)
- Буторина А. К., До Ньы Тиен 2008. Ритмы суточной митотической активности у золотистой фасоли *Vigna radiata* (L.) R. Wilczek. Цитология. 50 (8) : 729—733. (Butorina A. K., Do Nhu Tien 2008. The rhythms of daily mitotic activity in *Vigna radiata* (L.) R. Wilczek. Tsitologiya. 50 (8) : 729—733.)
- Гриф В. Г., Мачс Э. М. 1994. Ритмы митотической активности и клеточные циклы в меристемах растений. Цитология. 36 (11) : 1069—1080. (Grif V. G., Machs E. M. 1994. Rhythms of mitotic activity and cell cycles in plant meristems. Tsitologiya. 36 (11) : 1069—1080.)
- Диатроптов М. Е. 2015. Морфофункциональные параметры эндокринной и иммунной системы и пролиферативная активность эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов. Дис. ... докт. биол. наук. М.: 263 с. (Diatroptov M. E. 2015. Morphofunctional parameters of endocrine and immune systems and the proliferative activity of the epithelium in the infradian range of biorhythms. Theses Doct. Biol. Sci. Moscow. 263 p.)
- Изюмов Ю. Г., Таликина М. Г., Крылов В. В. 2015. Митоз бластомеров, вылупление, выживаемость и размерные характеристики предличинок плотвы *Rutilus rutilus* после действия главной фазы сильной магнитной бури на икру и спермию. Вopr. ихтиол. 55 (1) : 95—100. (Izyumov Yu. G., Talikina M. G., Krylov V. V. 2015. Blastomere mitosis, hatching, survival rate, and size parameters of prolarvae in the roach *Rutilus rutilus* following exposure of eggs and sperm to main phase of a strong magnetic storm. J. Ichthyol. 55 (1) : 119—124.)
- Канцерова Н. П., Ушакова Н. В., Крылов В. В., Лысенко Л. А., Немова Н. Н. 2013. Модуляция активности Ca²⁺-зависимых протеиназ беспозвоночных животных и рыб при воздействии слабых низкочастотных магнитных полей. Биоорган. химия. 39 (4) : 418—423. (Kantserova N. P., Ushakova N. V., Krylov V. V., Lysenko L. A., Nemova N. N. 2013. Modulation of Ca²⁺-dependent protease activity in fish and invertebrates by weak low-frequency magnetic fields. Russ. J. Bioorgan. Chem. 39 (4) : 373—378.)
- Крылов В. В., Зотов О. Д., Клайн Б. И. 2011. Устройство для генерации магнитных полей и компенсации локального низкочастотного магнитного поля. Патент RU 108 640 U1 (Россия) от 13.05.2011. (Krylov V. V., Zotov O. D., Klain B. I. 2011. A device for the generating of magnetic fields and compensating for a local low-frequency magnetic field. Patent RU 108 640 U1 (Russia) on 13.05.2011.)
- Крылов В. В., Осипова Е. А., Панкова Н. А., Таликина М. Г., Чеботарева Ю. В., Изюмов Ю. Г., Батракова А. А., Непомнящих В. А. 2017. Влияние временного смещения суточной геомагнитной вариации на эмбрионы плотвы *Rutilus rutilus* L. Сравнение с эффектами имитации геомагнитных бурь. Биофизика. 62 : 825—832. (Krylov V. V., Osipova E. A., Pankova N. A., Talikina M. G., Chebotareva Yu. V., Izyumov Yu. G., Batrakova A. A., Nepomyashchikh V. A. 2017. The impact of a temporal shifting of diurnal geomagnetic variation on roach *Rutilus rutilus* L. embryos and its comparison with the effects of simulated geomagnetic storms. Biofizika. 62 : 825—832.)
- Леднев В. В., Сребницкая Л. К., Ильясова Е. Н., Рождественская З. Е., Климов А. А., Белова Н. А., Тирас Х. П. 1996а. Магнитный параметрический резонанс в биосистемах: экспериментальная проверка предсказаний теории с использованием регенерирующих планарий *Dugesia tigrina* в качестве тест-системы. Биофизика. 41 (4) : 815—825. (Lednev V. V., Srebnitskaya L. K., Ilyasova E. N., Rozhdestvenskaya Z. E., Klimov A. A., Belova N. A., Tiras Kh. P. 1996a. Magnetic parametric resonance in biosystems: experimental verification of the theory predictions using the regenerating planarian *Dugesia tigrina* as a test system. Biofizika. 41 (4) : 815—825.)
- Леднев В. В., Сребницкая Л. К., Ильясова Е. Н., Рождественская З. Е., Климов А. А., Тирас Х. П. 1996б. Слабое комбинированное магнитное поле, настроенное на параметрический резонанс ядерных спинов атомов водорода, увеличивает пролиферативную активность необластов в регенерирующих планариях *Dugesia tigrina*. Докл. РАН. 348 (6) : 830—833. (Lednev V. V., Srebnitskaya L. K., Ilyasova E. N., Rozhdestvenskaya Z. E., Klimov A. A., Tiras Kh. P. 1996b. Weak combined magnetic field tuned to the parametric resonance of hydrogen atoms nuclear spins increases the proliferative activity of neoblasts in the regenerating planarian *Dugesia tigrina*. Dokl. RAS. 348 (6) : 830—833.)
- Нанушьян Е. Р., Мурашев В. В. 2003. Индукция многоядерных клеток в апикальных меристемах *Allium cepa* L. возмущением геомагнитного поля. Физиол. раст. 50 (4) : 587—592. (Nanush'yan E. R., Murashev V. V. 2003. Induction of multinuclear cells in the apical meristems of *Allium cepa* L. by geomagnetic field outrages. Russ. J. Plant Physiol. 50 : 522—526.)
- Омельянчук Л. В., Трунова С. А., Лебедева Л. И., Федорова С. А. 2004. Основные события клеточного цикла, их регуляция и организация. Генетика. 40 (3) : 293—310. (Omelyanchuk L. V., Trunova S. A., Lebedeva L. I., Fedorova S. A. 2004. Key events of the cell cycle: regulation and organization. Russ. J. Genet. 40 (3) : 219—234.)
- Рапопорт С. И., Шаталова А. М., Ораевский В. Н., Малиновская Н. К., Веттерберг Л. 2001. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью во время магнитных бурь. Терапевт. архив. 73 (12) : 29—33. (Rapoport S. I., Shatalova A. M., Oraevskii V. N., Malinovskaia N. K., Vetterberg L. 2001. Melatonin production in hypertensive patients during magnetic storms. Terapevt. Arkh. 73 (12) : 29—33.)
- Таликина М. Г., Изюмов Ю. Г., Крылов В. В. 2013а. Реакция животных и растительных клеток на действие типичной магнитной бури. Геофиз. проц. биосф. 12 (1) : 14—20. (Talikina M. G., Izyumov Yu. G., Krylov V. V. 2013a. Response of animal and vegetative cells to the effect of a typical magnetic storm. Izv. Atmos. Oceanic Phys. 49 (8) : 779—783.)
- Таликина М. Г., Крылов В. В. 2011. Влияние типичной магнитной бури на митоз зародышевых клеток плотвы (*Rutilus ru-*

- tilus) и леща (*Abramis brama*). В кн.: Сборник материалов IV Всероссийской конференции по водной экотоксикологии «Антропогенное влияние на водные организмы и экосистемы». Борок: ИБВВ РАН. 215—216. (Talikina M. G., Krylov V. V. 2011. Influence of a typical magnetic storm on the mitosis of embryonic cells in roach (*Rutilus rutilus*) and bream (*Abramis brama*). In: Proceedings of the IV Russian conference on aquatic ecotoxicology «Anthropogenic influence on aquatic organisms and ecosystems». Bork: IBW RAS. 215—216.)
- Таликина М. Г., Крылов В. В., Изюмов Ю. Г., Чеботарева Ю. В. 2013б. Влияние типичной магнитной бури на митоз зародышевых клеток и размерно-массовые показатели предличинок плотвы (*Rutilus rutilus* L.). Биол. внутр. вод. 6 (1) : 56—60. (Talikina M. G., Krylov V. V., Izumov Yu. G., Chebotareva Yu. V. 2013b. The effect of a typical magnetic storm on mitosis in the embryo cells and the length and weight of roach (*Rutilus rutilus* L.) prolarvae. Inland Water Biol. 6 (1) : 48—52.)
- Тирас Х. П., Сребницкая Л. К., Ильясова Е. Н., Климов А. А., Леднев В. В. 1996. Влияние слабого магнитного поля на скорость регенерации планарий *Dugesia tigrina*. Биофизика. 41 (4) : 826—831. (Tiras Kh. P., Srebnitskaya L. K., Ilyasova E. N., Klimov A. A., Lednev V. V. 1996. Influence of a weak magnetic field on the regeneration rate of planarians *Dugesia tigrina*. Biofizika. 41 (4) : 826—831.)
- Хлебова Л. П., Ересченко О. В. 2014. Ритмы суточной митотической активности у березы повислой (*Betula pendula* Roth.) в условиях Алтайского края. Изв. АлтГУ. 83 (3—1) : 100—104. (Khlebova L. P., Ereschenko O. V. 2014. The rhythms of daily mitotic activity in birch (*Betula pendula* Roth.) in Altai krai. Izvestiya AltGU. 83 (3—1) : 100—104.)
- Ченцов Ю. С. 2004. Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига. 495 с. (Chentsov Yu. S. 2004. Introduction to cell biology. Moscow: Akademkniga. 495 p.)
- Шашиурин М. М., Прокопьев И. А., Шеин А. А., Филиппова Г. В., Журавская А. Н. 2014. Ответная реакция подорожника среднего на действие электромагнитного поля промышленной частоты (50 Гц). Физиол. раст. 61 (4) : 517—521. (Shashurin M. M., Prokopiev I. A., Shein A. A., Filippova G. V., Zhuravskaya A. N. 2014. Physiological responses of *Plantago media* to electromagnetic field of power-line frequency (50 Hz). Russ. J. Plant Physiol. 61 (4) : 484—488.)
- Шувалова Л. А., Островская М. В., Сосунов Е. А., Леднев В. В. 1991. Влияние слабого магнитного поля в режиме параметрического резонанса на скорость кальмодулин-зависимого фосфорилирования миозина в растворе. ДАН СССР. 317 (1) : 227—230. (Shuvalova L. A., Ostrovskaya M. V., Sosunov E. A., Lednev V. V. 1991. Weak magnetic field influence on the speed of calmodulin dependent phosphorylation of myosin in solution. Dokl. Acad. Sci. USSR. 317 (1) : 227—230.)
- Акасофу С. И., Чапман С. 1972. Solar-terrestrial physics. Oxford: Clarendon Press. 891 p.
- Аксой Н., Унал Ф., Озкан С. 2010. Genotoxic effects of electromagnetic fields from high voltage power lines on some plants. Int. J. Environ. Res. 4 : 595—606.
- Bliss V. L., Heppner F. H. 1976. Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field. Nature 261 : 411—412.
- Burch J. B., Reif J. S., Yost M. G. 2008. Geomagnetic activity and human melatonin metabolite excretion. Neurosci. Lett. 438 : 76—79.
- Cashmore A. R., Jarillo J. A., Wu Y. J., Liu D. 1999. Cryptochromes: blue light receptors for plants and animals. Science. 284 : 760—765.
- Dunlap J. C. 1999. Molecular bases for circadian clocks. Cell. 96 (2) : 271—290.
- El-Bialy N. S., Rageh M. M. 2013. Extremely low-frequency magnetic field enhances the therapeutic efficacy of low-dose cisplatin in the treatment of Ehrlich carcinoma. Biomed. Res. Int. Article ID 189352.
- Erdal N., Gurgul S., Celik A. 2007. Cytogenetic effects of extremely low frequency magnetic field on Wistar rat bone marrow. Mutat. Res. 630 : 69—77.
- Eren P., Vardar F., Birbir Y., Inan D., Unal M. 2010. Cytotoxic effects of an electromagnetic field on the meristematic root cells of lentils (*Lens clunaris* Medik.). Fresen. Environ. Bull. 19 : 481—488.
- Focea R., Capraru G., Racuciu M., Creanga D., Luchian T. 2012. Aberrant cell divisions in root meristeme of maize following exposure to X-rays low doses compared to similar effects of 50 Hz electromagnetic exposure. EPJ Web of Conferences. 24 : Article ID 06004.
- Griffin E. A. Jr., Staknis D., Weitz C. J. 1999. Light-independent role of CRY1 and CRY2 in the mammalian circadian clock. Science. 286 : 768—771.
- Hore P. J., Mouritsen H. 2016. The radical-pair mechanism of magnetoreception. Annu. Rev. Biophys. 45 : 299—344.
- Hunt T., Sassone-Corsi P. 2007. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. Cell. 129 : 461—464.
- Johnson C. H. 2010. Circadian clocks and cell division: what's the pacemaker? Cell Cycle. 9 : 3864—3873.
- Kavokin K. V. 2009. The puzzle of magnetic resonance effect on the magnetic compass of migratory birds. Bioelectromagnetics. 30 : 402—410.
- Krylov V. V. 2017. Biological effects related to geomagnetic activity and possible mechanisms. Bioelectromagnetics. Doi: 10.1002/bem.22062.
- Kume K., Zylka M. J., Sriram S., Shearman L. P., Weaver D. R., Jin X., Maywood E. S., Hastings M. H., Reppert S. M. 1999. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. Cell. 98 : 193—205.
- Leitgeb N., Cech R., Schrottner J., Lehofer P., Schmidpeter U., Rampetsreiter M. 2008. Magnetic emissions of electric appliances. Int. J. Hyg. Environ. Health. 211 : 69—73.
- Luo Y., Ji X. M., Liu J. J., Li Z. Y., Wang W. C., Chen W., Wang J. F., Liu Q. S., Zhang X. 2016. Moderate intensity static magnetic fields affect mitotic spindles and increase the antitumor efficacy of 5-FU and Taxol. Bioelectrochemistry. 109 : 31—40.
- Masri S., Cervantes M., Sassone-Corsi P. 2013. The circadian clock and cell cycle: interconnected biological circuits. Curr. Opin. Cell Biol. 25 (6) : 730—734.
- Matsuo T., Yamaguchi S., Mitsui S., Emi A., Shimoda F., Okamura H. 2003. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division *in vivo*. Science. 302 : 255—259.
- McClung C. R. 2006. Plant circadian rhythms. Plant Cell. 18 : 792—803.
- Nagoshi E., Saini C., Bauer C., Laroche T., Naef F., Schibler U. 2004. Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. Cell. 119 : 693—705.
- Peteiro-Cartelle F. J., Cabezas-Cerrato J. 1989. Influence of a static magnetic field on mitosis in meristematic cells of *Allium cepa*. J. Bioelect. 8 (2) : 167—178.
- Racuciu M. 2009. Effects of radiofrequency radiation on root tip cells of *Zea mays*. Rom. Biotech. Lett. 14 : 4366—4370.
- Rageh M. M., El-Gebaly R. H., El-Bialy N. S. 2012. Assessment of genotoxic and cytotoxic hazards in brain and bone marrow cells of newborn rats exposed to extremely low-frequency magnetic field. J. Biomed. Biotechnol. Article ID 716023.
- Rajendra P., Sujatha-Nayak H., Sashidhar R. B., Subramanyam C., Devendranath D., Gunasekaran B., Aradhya R. S. S., Bhasakaran A. 2005. Effects of power frequency electromagnetic fields on growth of germinating *Vicia faba* L., the broad bean. Electromagn. Biol. Med. 24 : 39—54.
- Reiter R. J. 1998. Melatonin in the context of the reported bioeffects of environmental electromagnetic fields. Bioelectrochem. Bioenerg. 47 : 135—142.
- Reppert S. M., Weaver D. R. 2002. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. 418 : 935—941.
- Ritz T., Adem S., Schulten K. 2000. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds. Biophys. J. 78 : 707—718.
- Sancar A. 2003. Structure and function of DNA photolyase and cryptochrome blue-light photoreceptors. Chem. Rev. 103 : 2203—2237.
- Schibler U., Sassone-Corsi P. 2002. A web of circadian pacemakers. Cell. 111 : 919—922.

Solov'yov I. A., Chandler D. E., Schulten K. 2007. Magnetic field effects in *Arabidopsis thaliana* cryptochrome—1. *Biophys. J.* 92 : 2711—2726.

Tamai T. K., Young L. C., Cox C. A., Whitmore D. 2012. Light acts on the zebrafish circadian clock to suppress rhythmic mitosis and cell proliferation. *J. Biol. Rhythms.* 27 : 226—236.

Tofani S., Cintonino M., Barone D., Berardelli M., De Santi M. M., Ferrara A., Orlassino R., Ossola P., Rolfo K., Ronchetti F., Tripodi S. A., Tosi P. 2002. Increased mouse survival, tumor growth inhibition and decreased immunoreactive p53 after exposure to magnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 23 : 230—238.

Toutou Y., Selmaoui B. 2012. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14 : 381—399.

Welker H. A., Semm P., Willig R. P., Commentz J. C., Wiltshko W., Vollrath L. 1983. Effects of an artificial magnetic-field on serotonin-n-acetyltransferase activity and melatonin content of the rat pineal gland. *Exp. Brain Res.* 50 : 426—432.

Weydahl A., Sothorn R. B., Cornelissen G., Wetterberg L. 2001. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N. *Biomed. Pharmacother.* 55 (Suppl. 1) : 57—62.

Wilson B. W., Stevens R. G., Anderson L. E. 1989. Neuroendocrine mediated effects of electromagnetic-field exposure: possible role of the pineal gland. *Life Sci.* 45 (15) : 1319—1332.

Yamanaka Y., Suzuki Y., Todo T., Honma K., Honma S. 2010. Loss of circadian rhythm and light-induced suppression of pineal melatonin levels in Cry1 and Cry2 double-deficient mice. *Genes Cells.* 15 : 1063—1071.

Поступила 30 VI 2017

THE INFLUENCE OF MAGNETIC FIELDS ON MITOTIC ACTIVITY

V. V. Krylov,¹ E. A. Osipova, M. G. Talikina, Yu. G. Izyumov

I. D. Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Borok, Yaroslavl Region, 152742;

¹ e-mail: kryloff@ibiw.yaroslavl.ru

This review presents contemporary data on the effects of natural and artificial magnetic fields on the mitotic activity of cells in animal and plant tissues. Based on the considered information, the modulation of proliferative activity could be considered as a nonspecific indicator of the weak magnetic fields' influence on organisms. Approaches to finding out the mechanisms by which the weak artificial and natural magnetic fluctuations influence on mitotic activity are proposed. The crucial role of cryptochromes in the emergence of the described effects is pointed out.

Key words: mitosis, cell cycle, magnetic field, geomagnetic storm, circadian rhythm, cryptochrome.