

УДК 612.13

Н.Н. Кизилова

АГРЕГАЦИЯ В МАГНИТНОМ ПОЛЕ

ВВЕДЕНИЕ

Результаты первых систематических экспериментов, обнаруживших влияние внешних полей на физико-химические свойства крови, в том числе и на агрегационные свойства эритроцитов, были опубликованы в [55]. С тех пор появились тысячи новых публикаций, касающихся поведения крови и клеточных суспензий в магнитном поле. Сравнительно небольшая часть их содержит результаты экспериментов, обнаруживших изменение процессов агрегации клеток, причем теоретические модели подобных эффектов практически отсутствуют.

Важность изучения воздействия внешних полей на агрегацию обусловлена, во-первых, сведениями об изменениях гематологических показателей (в том числе и коагулологических) у людей, работающих в условиях промышленного производства, где имеются источники сильных постоянных и переменных магнитных, а также СВЧ-электромагнитных полей, во-вторых, имеющимися клиническими методиками, использующими воздействие электромагнитных полей на организм для достижения терапевтического эффекта или в диагностике, в-третьих, использованием электромагнитных полей в промышленности для изменения коагулологических свойств различных смесей и магнитной обработки воды [44]. Кроме того, даже малые эффекты воздействия магнитных полей на различные клетки могут приобретать значение в условиях измененной силы тяжести.

Сведения о коагуляции и структурообразовании в не биологических суспензиях, помещенных в электромагнитное поле, частично систематизированы [44]. Обзоры, касающиеся изменения процессов агрегации в суспензиях биологических макромолекул и клеток при действии внешних полей отсутствуют. Теоретически процессы агрегации в магнитном поле хорошо изучены для суспензий ферромагнитных частиц. Однако в случае биологических суспензий агрегация не сводится к намагничиванию и магнитному взаимодействию взвешенных частиц, поскольку большая часть таких суспензий диамагнитна, а суспензия клеток крови обнаруживает лишь слабые парамагнитные свойства.

В настоящей работе представлен обзор экспериментальных данных, посвященных изучению процессов агрегации в суспензиях биологических макромолекул и в крови во внешних магнитных полях, обсуждаются возможные механизмы наблюдаемых явлений и сделаны оценки их вклада в процесс агрегации, рассмотрены имеющиеся теоретические модели.

1. ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА КРОВЬ

Исследование влияния электрических и магнитных полей на живые системы, а также собственных полей живых организмов привлекает внимание ученых уже несколько столетий. В последние 10-15 лет появилось множество публикаций, посвященных сравнительно узкому разделу этой общей проблемы - влиянию внешних магнитных полей на кровь и ее движение по сосудам. Ознакомление с этими материалами (их число измеряется многими сотнями) приводит к мысли о том, что многие из них, особенно всевозможные краткие сообщения, помещаемые в трудах конференций типа [1, 2], не поддаются анализу из-за неполноты и неясности изложения (скажем, говорится о каких-то эффектах, но не указывается, наблюдались ли они во время магнитного воздействия или после него, было ли воздействие приложено к организму или к изолированной пробе крови и т.д.). В вопросе о возможности магнитогидродинамических эффектов при течении крови по сосудам обнаруживается еще более прискорбная картина (см. обзор [16]). Вместе с тем, были и продолжают появляться действительно серьезные публикации, в которых с соблюдением всех норм проведения и описания исследований сообщаются новые важные результаты (см., например, [30, 37, 46, 48-50, 63, 74, 76]).

Агрегация эритроцитов и, возможно, других клеток, как будет видно из дальнейшего, действительно испытывает - хотя и слабое - влияние магнитных полей. Механизмы его представляют значительный интерес, однако их понимание остается весьма неполным.

2. ОСНОВНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

2.1. Изменение агрегации в магнитном поле

2.1.1. Суспензии биологических макромолекул. В работе [36] изучалась агрегация молекул родопсина при фотоокислении фоторецепторных мембран в суспензии во внешнем магнитном поле. В сильных полях (до 0,6 Тл) степень агрегации была ниже, чем в контроле. Эффект отмечался лишь в полях с напряженностью выше 0,3 Тл. При этом оптическая плотность суспензии практически не изменялась ($\delta \sim 4\%$), т.е. ориентационные эффекты отсутствовали. Изменение агрегации авторы связывали с биохимическими сдвигами.

В водном растворе лизоцима (концентрация $C=0,01$), помещенном в постоянное магнитное поле ($B=600$ Гс), при комнатной температуре наблюдались цецеобразование и изменение диэлектрических свойств раствора [52]. Измерения показали, что магнитная восприимчивость χ образца в этом случае растет. Максимальное изменение имело место при $B=600$ Гс и составляло 1% от исходного значения χ , что в 10 раз выше, чем возможное изменение χ в диамагнетиках. При дальнейшем увеличении B магнитная восприимчивость снижается, и при 800 Гс эффект отсутствует. Авторы отмечают, что подобный характер зависимости $\chi(H)$ наблюдается у сверхпроводящих материалов (эффект Мейсснера).

Однако экспериментальное изучение агрегации молекул лизоцима в растворах при разных сроках хранения, различных C и рН в постоянном ($B = 50-3000$ Гс) и переменном ($f = 9,2$ ГГц, $B < 3$ кГс) магнитных полях оптическими методами показало, что изменение агрегации находится в пределах погрешности эксперимента [59].

2.1.2. Кровь. В суспензии отмытых эритроцитов ($C = 0,45$), помещенных в поле кольцевого постоянного магнита, наблюдалось более раннее по сравнению с контролем начало агрегации [83]. Предполагалось, что механизмом усиления агрегатобразования является движение эритроцитов как намагничивающихся частиц по градиенту магнитного поля, что способствует сближению, увеличению числа столкновений и агрегации клеток.

При оседании суспензии эритроцитов в неоднородном поле наблюдался медленный рост агрегации в начале оседания и быстрый рост скорости оседания в конце [83]. К сожалению, хотя в работах [82,83] и говорится о строгом экспериментальном обосновании всех выводов, однако в них не содержится соответствующих таблиц или графиков, иллюстрирующих предлагаемые суждения, поэтому использовать результаты для количественных оценок или оценки воспроизводимости эксперимента не представляется возможным.

Экспериментально наблюдалось увеличение агглютинации седиментирующих эритроцитов свежей крови при иммуноконфликтной реакции в поле постоянного магнита ($H = 3$ кЭ, $|\text{grad}H| \sim 10-100$ Э/см) и электромагнита ($H = 12-15$ кЭ) в виде усиления образования неплотных контактов эритроцитов, сцепленных участками поверхностей и легко дезагрегирующих при небольших сдвиговых напряжениях [64], что объясняли ориентацией, выстраиванием и агрегацией клеток в поле. Авторы считают, что, поскольку слабые связи поверхностей в реакции антиген-антитело чувствительны к любому механическому воздействию, то вращение во внешнем магнитном поле может приводить к изменению условий взаимодействия антигенных групп поверхностей, которое и лежит в основе наблюдавшегося эффекта.

После воздействия постоянного магнитного поля ($H = 300$ Э, время воздействия $t = 10$ мин, $T = 20$ °С) на кровь наблюдалось увеличение агрегируемости тромбоцитов, что связывали с выделением из мембран факторов свертывания (фосфолипидов) в среду и снижением поверхностного заряда [38].

Действие импульсного магнитного поля (длительность импульса $t = 1$ мс, максимальная напряженность 2500 кА/м, $f = 189$ Гц, 1-100 импульсов) на гепаринизированную кровь приводило к увеличению вязкости, которая росла с увеличением количества импульсов [41]. Максимальное увеличение вязкости (на 51,6%) наблюдалось при 100 импульсах воздействия. При микроскопическом исследовании отмечалось образование под действием поля "монетных столбиков" из 3-6 эритроцитов. За время от 20 до 30 мин после "омагничивания" столбики распадались, а вязкость снижалась до контрольных значений.

2.2. Ориентационные эффекты в магнитном поле

Агрегация клеток и макромолекул обусловлена адсорбцией, молекулярным взаимодействием поверхностей и противостоящим электростатическим отталкиванием, а сближение до критических расстояний, на которых возможны контакты поверхностей, связано обычно с действием гидродинамических сил. Следовательно, вращение и ориентация агрегирующих частиц в суспензии может изменить условия взаимодействия их поверхностей.

Возможный механизм действия постоянного магнитного поля на процессы агрегации в биологических суспензиях связан с ориентацией и вращением клеток и макромолекул, обладающих анизотропией магнитной восприимчивости $\delta\chi = \chi_{||} - \chi_{\perp}$, где $\chi_{||}$ и χ_{\perp} – значения

магнитной восприимчивости объекта в направлениях, параллельных и перпендикулярных вектору напряженности H соответственно. Вращение и ориентацию различных биологических объектов, обладающих анизотропией магнитной восприимчивости χ , наблюдали в экспериментах.

2.2.1. Ориентация макромолекул. При медленной полимеризации фибрина в сильном постоянном магнитном поле ($B = 11$ Тл) образуются высокоориентированные гели [60]. Показатель δn , характеризующий двойное лучепреломление образца, не зависит от концентрации белка в диапазоне $C = 0,01-0,08$ (что связывали со слабыми силами межмолекулярного взаимодействия и отсутствием конформационных изменений макромолекул), а при больших C показатель $\delta n / C$ линейно растет с ростом напряженности H внешнего поля. Предполагалось, что механизм эффекта связан с ориентацией плоскостей ароматических остатков параллельно оси молекулы. С ростом числа ориентированных остатков показатель $\delta n / C$ растет до насыщения. Изменение показателей полимеризации фибрина и количества фибриногена в крови наблюдалось в экспериментах [28] *in vivo* с кроликами в постоянном поле с напряженностью $H = 2,5$ кЭ.

Ориентация в постоянном магнитном поле ($B = 14$ и 23 кГс) наблюдалась в полимерных растворах [8] при концентрации полимера выше 5% (для получения эффекта необходимо достижение сверхкритической концентрации, обеспечивающей образование нематической фазы).

Полагают, что ориентация биологической мембраны в магнитном поле может происходить благодаря диамагнетизму составляющих ее молекул. Так, суммарное взаимодействие α -спиралей мембранных белков, обладающих высокой анизотропией магнитных свойств, с внешним полем достаточна для ориентации палочек сетчатки в растворе при $B \geq 1$ Тл [65].

Наличие магнитной анизотропии макромолекул белков и их структур связывают со спецификой строения молекул: ориентацией ароматических групп относительно оси молекулы и ориентацией пептидных цепей [84]. Измерения показывают, что значения $\delta\chi$ белковых структур достаточны ($\delta U/kT \gg 1$) для их ориентации в поле напряженностью $H \sim 10^{-4}$ Э, что проявляется в наличии дихроизма и двойного лучепреломления биологических образцов в постоянном магнитном поле.

2.2.2. Ориентация клеток. Ориентация хлореллы и некоторых других биологических клеток в магнитном поле с $B = 10$ кГс в плоскости, перпендикулярной вектору H , отмечалась по анизотропии флуоресценции суспензий [55]. Различие интенсивностей флуоресценции $f_{||}$ и f_{\perp} для взвесей хлореллы: $f_{||}/f_{\perp} = 1,03-1,57$. Расчеты времени вращения в приближении твердой однородной сферы, обладающей магнитной анизотропией, дали значения, соответствующие экспериментально измеренным временам релаксации анизотропии флуоресценции при выключении поля.

Ориентация прямых полых липидных цилиндров при $B = 2-4$ Тл по направлению B обнаружена в процессе измерений двойного лучепреломления образцов [73]. По известным геометрическим параметрам липидных цилиндров рассчитано значение анизотропии магнитной восприимчивости $\delta\chi = -(7 \pm 1) 10^{-9}$ ед. СГС. Ориентационные эффекты обнаружены и у других суспензий, частицы которых обладают анизотропией магнитных свойств - суспензии филаментов бактериофагов Pf_1 и fd [60], хлоропластов, палочек сетчатки [65], родопсина [58].

2.2.3. Ориентация серповидных эритроцитов. Большое количество работ посвящено изучению магнитных свойств крови у больных серповидноклеточной анемией.

В серповидном эритроците молекулы дезокси-Нв или НвС полимеризованы в нити, выстроенные параллельно в пучки, которые деформируют клетку, придавая ей характерную вытянутую форму. Полимеры HbS ориентированы параллельно границе клетки, а плоскости гема расположены перпендикулярно этому направлению [54, 71]. Такие эритроциты обладают высокой диамагнитной анизотропией ($\chi_{||}/\chi_{\perp} \ll 1$) [69]. Зная число макромолекул в нитях и значение магнитной анизотропии гемоглобина [72], рассчитывали магнитную анизотропию серповидного эритроцита и вращение его во вращающемся магнитном поле [77]. На основе модели серповидного эритроцита как вытянутого эллипсоида вращения получены значения $\delta\chi \sim 10^{-9}$ ед. СГС. Время вращения одиночной клетки в магнитном поле по этой модели получилось пропорциональным H^{-2} , что соответствует экспериментальным данным.

В суспензии серповидных эритроцитов в условиях гипоксии наблюдались световой дихроизм и двойное лучепреломление, причем теоретические расчеты величины эффектов по модели ориентированных вдоль клетки молекул HbS совпадали с экспериментальными результатами, полученными методом поляризационной спектроскопии [54].

У нормальных и серповидных эритроцитов в условиях достаточной оксигенации анизотропия не обнаружена [70]. Для нормальных эритроцитов экспериментально измеренные оптические характеристики удовлетворительно описываются моделью, в которой молекулы НвА ориентированы радиально либо образуют поверхности, концентрические поверхности эритроцита [54]. В рамках этих моделей анизотропия магнитных свойств отсутствует.

Ориентация серповидных эритроцитов (длинная ось перпендикулярна вектору напряженности) наблюдалась в постоянном магнитном поле ($B = 3,5$ кГс) [70]. Обнаружена температурная зависимость ориентационного эффекта: структура HbS исчезает при снижении температуры до 0°C , а структура НвС сохраняется при охлаждении.

Экспериментально измерены значения $\delta\chi$ для кристаллов дезокси-Нв: $\delta\chi = \chi_{||} - \chi_{\perp} \sim 1.1 \cdot 10^{-9}$ ед. СИ [72] и липосом из яичного лецитина $\delta\chi \sim 2.1 \cdot 10^{-8}$.

2.2.4 Следствия ориентации. Одним из механизмов влияния магнитного поля на процессы агрегации может быть следующая цепь событий: ориентация макромолекул или их участков во внешнем постоянном поле - конформационные изменения молекулы - изменение условий взаимодействия поверхностей агрегирующих частиц. Ориентация в структурах макромолекул приводит к росту магнитной анизотропии. Расчеты ориентирующего действия магнитного поля проводили в предположении, что суммарная магнитная восприимчивость образца $\chi = N\chi_0$, где N - число частиц, а χ_0 - магнитная восприимчивость частицы [64]. Эта гипотеза соответствует предположению о магнитном насыщении. Более точным был бы учет распределения ориентированных молекул по Больцману с использованием формулы Ланжевена для оценки парамагнитной восприимчивости. Увеличение χ в магнитном поле приводит к росту магнитного взаимодействия частиц суспензии (δU пропорционально χ^2), что при достаточных концентрациях может служить механизмом ориентационных эффектов. Вращение макромолекулы

или клетки в магнитном поле, вызывая механическое перемешивание суспензии, может влиять на чувствительные к механическим воздействиям биохимические реакции, например, те, где образуются слабые пептидные связи. Вращение и ориентация макромолекул и клеток могут влиять на биохимические реакции, которые связаны с локальными реакционными центрами, расположенными на поверхности молекул и клеток. Расчеты [80] показывают, что вращение таких систем приводит к увеличению скорости соответствующих реакций.

2.3. Агрегация при протекании суспензии в поперечном магнитном поле

При движении суспензии заряженных частиц по трубе, помещенной во внешнее поперечное магнитное поле, на стенках можно зарегистрировать разность потенциалов. В результате электрофоретического движения заряженных частиц в индуцированном электрическом поле происходит разделение зарядов. В экспериментах с протеканием крови в трубе при $H=2,5$ кЭ получали разность потенциалов на стенке $\delta\varphi \sim 70 \pm 20$ мкВ в зависимости от диаметра трубки и скорости течения [19]. В результате электрофореза происходило скопление самых легких отрицательно заряженных частиц - тромбоцитов - у одной стороны стенки трубки, их агрегация и тромбообразование. То же происходит на стенке сосуда [17]. В пробах крови, взятых с одной стороны, отмечалось увеличение числа тромбоцитов, значительно снижались время свертывания и время кровотока, а СОЭ увеличивалась в 2-3 раза. В пробах с противоположной стороны названные параметры значительно не изменялись. На основании этих экспериментов была предложена методика магнитогемодинамического тромбирования артериальных аневризм путем наложения магнитного поля должной ориентации. В результате за счет избытка положительно заряженных частиц и наличия благоприятных условий для тромбообразования (малые скорости сдвига внутри аневризмы) происходят агрегация и тромбирование дна аневризмы - места, где наиболее вероятен разрыв артерии [18].

При протекании крови по сосуду в поперечном магнитном поле возможны ситуации, когда в результате ветвления сосудов в одни участки сосудистого русла будет поступать кровь с избытком отрицательных частиц, а в другие - с избытком положительных. Именно этим авторы работы [17] объясняли наблюдавшееся изменение микроциркуляции в капиллярной сети межпальцевой перепонки лягушки в поперечном поле напряженностью $H=0,5-17$ кЭ (микрокинофотосъемка), когда в артериолах и прекапиллярах, отходящих от артерии с одной стороны, происходят замедление течения, агрегация и тромбирование сосудов (интима сосудов имеет отрицательный заряд), а также открытие шунтов, в результате чего избыток положительно заряженных частиц попадает в венозное русло, вызывая там увеличение агрегации клеток крови. Возможно, именно этим объясняется феномен интенсификации капиллярного кровотока в магнитном поле, наблюдавшийся во многих экспериментах разных авторов [3, 17, 21, 25].

Изучение зависимости процессов агрегации в движущейся крови от электрических параметров клеток на основе исследования электромагнитного взаимодействия поляризованных клеток с учетом пространственного разделения заряда нуждается в ответе на вопрос о характере распределения клеток в движущемся потоке. В работах разных авторов, например, [17], используется теоретическая модель [45], по которой эритроциты располагаются в потоке

движущейся крови концентрическими слоями, предопределяющими неоднородное распределение электромагнитных параметров суспензии. Исходя из этой модели, рассчитывается электрическое и магнитное взаимодействие эритроцитов, хотя эффект ориентации эритроцитов в потоке крови непосредственно наблюдался лишь в разбавленной суспензии [24].

3. ОБСУЖДЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ

3.1. Магнитофорез как возможный механизм изменения агрегации в магнитном поле

Механизмом изменения агрегации в магнитном поле может являться магнитофорез частиц. Возможность осуществления движения клеток крови за счет разности магнитных свойств частиц и среды экспериментально обследуется в связи с изучением возможностей магнитофоретической сепарации в биологических суспензиях (см., например, [29]). При этом в условиях ограниченного объема суспензии будет происходить сближение частиц до критических расстояний, на которых возможно агрегатообразование (например, адсорбция мостиковых макромолекул на поверхностях клеток). Видимо, именно этот механизм имели в виду авторы работы [83], пытаясь объяснить результаты экспериментов по агрегации эритроцитов в магнитном поле.

Эритроциты являются намагничивающимися частицами, поскольку НЬ и некоторые его формы обладают слабыми парамагнитными свойствами. Измеренные значения удельной парамагнитной восприимчивости для metHb составляют:

$$\chi_{\text{met}} = +(0,54 \pm 0,05) \cdot 10^{-6} \text{ [47]}$$

$$\chi_{\text{met}} = +(7,27 \pm 0,14) \cdot 10^{-6} \text{ [35]}$$

$$\chi_{\text{met}} = +(0,51 \pm 0,02) \cdot 10^{-6} \text{ [32]}$$

$$\chi_{\text{met}} = +(13 \pm 33) \cdot 10^{-8} \text{ [75]}$$

Для дезокси-НЬ:

$$\chi_{\text{НЬ}} = +3,88 \cdot 10^{-6} \text{ [68]}$$

Для окси-НЬ:

$$\chi_{\text{НЬO}_2} = -(0,46 \pm 0,05) \cdot 10^{-6} \text{ [47]}$$

$$\chi_{\text{НЬO}_2} = -(7,1 - 7,3) \cdot 10^{-6} \text{ [31]}$$

$$\chi_{\text{НЬO}_2} = -0,13 \cdot 10^{-8} \text{ [75]}$$

Для $\chi_{\text{НЬO}_2}$ обнаружена зависимость $\chi(T)$, что связывают с термической дезоксигенацией НЬ [47]. Измерялась диамагнитная восприимчивость одиночных лейкоцитов ($\kappa = -0,728 \cdot 10^{-6}$) и лимфоцитов ($\kappa = -0,726 \cdot 10^{-6}$) [35].

Наличие у эритроцитов и лейкоцитов слабых магнитных свойств, отличающихся от свойств плазмы или буферного раствора, позволяет осуществлять их направленное перемещение в магнитных полях с большими градиентами напряженности (например, поля намагниченной проволоки или цилиндра) и сепарацию суспензий на фракции, отличающиеся по магнитным свойствам, без повреждения клеток, что очень важно в практических приложениях [68]. Следовательно, возможны смещение клеток на значительные расстояния, образование скоплений клеток и изменение условий их агрегации во внешнем магнитном поле.

Единственная известная количественная теория агрегации эритроцитов в магнитном поле учитывает только один механизм действия поля - пондеромоторную силу, вызывающую движение эритроцитов как намагничивающихся частиц [40]. Кровь при этом рассматривалась как

двухфазная среда, состоящая из несущей ньютоновской жидкости и взвешенных в ней несжимаемых слабонамагничивающихся частиц. Для описания процессов агрегации использовалось уравнение баланса числовой концентрации частиц в единице объема. Функция, характеризующая скорость образования агрегатов, определялась методами теории размерностей. Магнитное взаимодействие частиц не учитывалось. Получено квазиодномерное решение двумерной задачи об оседании эритроцитов в длинной тонкой трубке в случае осесимметричного поля в предположении, что агрегаты равномерно распределены в плоскости поперечного сечения седиментационной трубки в течение всего процесса седиментации. Было получено условие на компоненты вектора напряженности, при котором такое оседание реализуется. Численные расчеты оседания эритроцитов в стандартном капилляре, используемом в клинической практике для диагностического теста СОЭ, показали, что во внешнем магнитном поле с практически достижимыми параметрами ($(H \nabla)H \sim 10^{12}-10^{13} \text{ A}^2/\text{M}^3$) может быть получено значительное (в 2 раза) ускорение седиментации. Имеется теоретическая модель агрегации и оседания суспензии эритроцитов в магнитном поле, где существенно влияние поперечной составляющей пондеромоторной силы, которая приводит к неравномерному распределению агрегатов в плоскости поперечного сечения [14]. Эти процессы приводят к дополнительному сближению и агрегации частиц и, соответственно, к ускорению оседания. Выражение для скорости агрегации эритроцитов получено из модельных геометрических соображений. Рассмотрены квазиодномерное и точное решения двумерной системы уравнений, описывающей оседание эритроцитов в осесимметричном магнитном поле. Получены условия на компоненты вектора напряженности, при котором решение квазиодномерной системы совпадает с точным решением двумерной задачи.

Процессы агрегации эритроцитов приводят к тому, что их оседание неустойчиво по отношению к малым изменениям однородного распределения клеток в плоскости поперечного сечения седиментационной трубки. Неустойчивость оседания может быть причиной зависимости показателя теста СОЭ от внешних условий. Устойчивость решения двумерной системы уравнений движения для оседающих и агрегирующихся частиц во внешнем магнитном поле с учетом поперечной составляющей пондеромоторной силы изучалась в [15]. Теоретические расчеты по полученной модели показали, что с помощью практически достижимых полей ($(H \nabla)H \sim 10^{12} \text{ A}^2/\text{M}^3$) можно стабилизировать неустойчивое гравитационное оседание эритроцитов во всем диапазоне значений константы агрегации, полученной из экспериментов по обычному гравитационному оседанию. Таким образом точность диагностического теста СОЭ может быть повышена.

Поскольку достоверных экспериментальных данных об агрегации эритроцитов при оседании в магнитном поле нет, для расчетов использовались значения скорости агрегации при гравитационном оседании, уточненные на основании модельных геометрических соображений. Более точные расчеты могут быть выполнены только на основании экспериментального изучения закономерностей агрегации клеток крови в неоднородном магнитном поле, как это делается при исследовании агрегации модельных магнитных частиц, например, в высокоградиентном поле намагниченной проволоочки [62].

Экспериментально наблюдался магнитофорез и молекул белков (глобулинов) с $\chi = -0,4 \cdot 10^{-6}$ во внешнем поле ($B=1,2 \text{ Тл}$) в окрестности намагниченного цилиндра, что приводило к росту концентрации белка вблизи его поверхности [81]. Зарегистрированное при этом изменение концентрации составило $\delta C \sim 10^{-3}$.

3.2. Магнитное взаимодействие эритроцитов как намагничивающихся частиц

Магнитное взаимодействие эритроцитов как слабонамагничивающихся частиц мало, однако оценка вклада энергии магнитного взаимодействия в общую энергию взаимодействия эритроцитов как заряженных коллоидных частиц, насколько можно судить по имеющейся литературе, отсутствует. Для оценки будем считать, что удельная магнитная восприимчивость гема $\chi = 4,1 \cdot 10^{-27}$ ед. СГС [56]. Тогда объемная восприимчивость внутриклеточного раствора $\chi_v = \chi_0 N$, где N - число молекул НЬ в эритроците. Магнитный момент гема $m_0 = 2,27 \cdot 10^{-20} = 2,45 \mu_B$, где μ_B - магнетон Бора. Для воды удельная восприимчивость $\chi_{H_2O} = -0,719 \cdot 10^{-6}$ ед. СГС/см³ [56]. Для производных гемоглобина магнитные моменты: $m_{met} = (5, 6-5,8) \mu_B$ для metHb; $m_0 = 0$ для Hb(O₂)₄ и Hb(CO₂)₄; $m_{hb} = (5,2-5,5) \mu_B$ для дезокси-НЬ [6]. В образце крови может быть до 16% Fe с $\mu_0 = 5,9 \mu_B$ [56]. Для эритроцита $\chi_v = w_0 K_v (1 - \alpha)$, где $(1 - \alpha)$ учитывает диамагнетизм клетки, $\alpha \sim 0,03$ [75]. Значения объемных магнитных восприимчивостей различных производных НЬ приведены выше. Магнитные свойства эритроцита в целом определяются соотношением имеющихся в нем форм НЬ. Наиболее сильно парамагнитные свойства выражены у metHb, содержание которого в нормальной крови менее 4% (в зависимости от возраста эритроцита), но значительно возрастает при некоторых патологических состояниях.

Для полностью дезоксигенированного эритроцита: $K_v = -0,413 \cdot 10^{-6}$, а для оксигенированного $K_v = -0,73 \cdot 10^{-6}$. Отсюда магнитный момент эритроцита $M_s = \chi_v w_0 N = -6,334 \cdot 10^{-17} N$. Параметр $M_s N / kT$ характеризует соотношение энергии магнитного взаимодействия и броуновского движения: $M_s N / kT = \chi_v N^2 / kT \geq 1$ при $N \geq 25,8 \cdot 10^9$. Тогда энергия магнитного взаимодействия эритроцитов в приближении сферических частиц определяется формулой

$$U_{mag} = -2M_s^2 / R^3 = -8,024 \cdot 10^{-33} N^2 / R^3$$

В постоянном магнитном поле с напряженностью $H = 5$ кЭ имеет место зависимость $U_{mag} = -2,006 \cdot 10^{-25} / R^3$, а максимальная энергия достигает $2 \cdot 10^{-16}$ эрг.

Кроме магнитных сил между эритроцитами действуют еще силы молекулярного притяжения и электростатического отталкивания. Энергия молекулярного взаимодействия сферических частиц радиуса a , на расстояниях $h \ll a$, имеет вид [12]:

$$U_m = -Aa / 12h$$

где A - постоянная Гамакера. Для биологических клеток $A = 10^{-14} - 10^{-16}$ эрг [43]. Энергия ионно-электростатического взаимодействия U_i слабозаряженных сферических частиц в случае $\kappa a \gg 1$ (κ^{-1} - толщина двойного электрического слоя клетки) имеет вид [12]:

$$U_i = \epsilon_f a \psi_s^2 \ln(1 + e^{-\kappa h}) / 2$$

где ϵ_f - диэлектрическая проницаемость среды, ψ_s - потенциал поверхности клетки. Для эритроцитов известны экспериментально измеренные значения ζ -потенциала ($\zeta = 15$ мВ [24]) и расчетные значения κ^{-1} при нормальных физиологических параметрах плазмы: $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$ [42].

Отсюда можно рассчитать зависимости энергии парного взаимодействия эритроцитов $U_{\Sigma} = U_i + U_m$ и $U'_{\Sigma} = U_i + U_m + U_{mag}$ от расстояния h между их поверхностями. При физиологически нормальных показателях гематокрита $C \sim 0,4$ среднее расстояние между поверхностями клеток $h \sim 5 \cdot 10^{-5}$ см. Особенность агрегации эритроцитов состоит в фиксации клеток на расстояниях h порядка длины мостиковой макромолекулы, адсорбированной на поверхностях клеток (для фибриногена $h \sim 40$ нм). Следовательно, изучение кривых $U_{\Sigma}(h)$ имеет физиологический смысл при $h \sim 10^{-7}—10^{-14}$ см. Для плазмы крови $\epsilon_f = 80$, однако имеются данные о различии значений ϵ_f в узких пространствах между поверхностями сблизившихся эритроцитов и в объеме [43]; предлагается использовать для расчетов U_i значения $\epsilon_f \sim 10$.

Расчеты U_{Σ} и U'_{Σ} показывают, что наличие магнитного взаимодействия не влияет на высоту $U_{\Sigma max}$ потенциального барьера, а, следовательно, и на скорость быстрой коагуляции. Однако для эритроцитов физиологически значимой будет являться фиксация не в ближней, а в дальней потенциальной яме ($h \sim 10-50$ нм). При нормальных физиологических параметрах крови ($\epsilon_f = 80$, $\kappa^{-1} = 8 \text{ \AA}$) только в случае $A = 10^{-16}$ эрг наличие магнитного взаимодействия приведет к заметному углублению дальней потенциальной ямы (относительное изменение $\delta U / U_{\Sigma} = (U_{\Sigma} - U'_{\Sigma}) / U_{\Sigma} = 1,02$. Минимум U'_{Σ} будет соответствовать фиксации на $h^* = 4-8$ нм. На расстояниях $h \sim 100$ нм магнитное взаимодействие с энергией $U_{mag} \sim 10^{-16}$ эрг сравнимо по величине с молекулярным взаимодействием; на расстояниях же $h = 0,5-10$ мкм магнитное притяжение на порядок выше молекулярного, а электростатическое отталкивание пренебрежимо мало. Следовательно, магнитное притяжение может, наряду с молекулярным, принимать участие в агрегации на стадии гидродинамического сближения клеток на расстояниях $h < 25$ нм, при которых начинается образование агрегата [24]. По мере сближения клеток электростатическое отталкивание поверхностей будет расти и процессы агрегации будут определяться лишь конкуренцией электростатического отталкивания и молекулярного притяжения. Относительный вклад U_{mag} в эти процессы будет определяться условиями конкретной задачи и сильно зависеть от электрических параметров крови. Так, Ψ_s и ζ для клеток уменьшаются при различных патологиях, а *in vitro* - при длительном хранении крови [7, 13, 27]. Внешние воздействия, различные патологии, изменения pH крови приводят к снижению κ^{-1} клеток [23]. Расчеты при $\kappa^{-1} = 4 \text{ \AA}$ показывают, что в области расстояний $h^* \sim 7 \text{ \AA}$ (для $\Psi_s = 10$ мВ) и $h^* \sim 15 \text{ \AA}$ (для $\Psi_s = 100$ мВ) возможна ситуация, когда $U_{\Sigma} > 0$, а $U'_{\Sigma} < 0$. Таким образом, при патологических состояниях наличие магнитного взаимодействия обусловит переход из области отталкивания клеток в область их притяжения, влияя на агрегацию.

"Сила агрегации" эритроцитов определяется силой молекулярного взаимодействия в мостиковых макромолекулах F_m , силой электростатического отталкивания поверхностей F_i и гидродинамической силой F_h , вызывающей дезагрегацию [24]. Оценки показывают, что при $h = 20$ нм, $\epsilon_f = 10$ сила, обусловленная центральным магнитодипольным взаимодействием, на тех же

расстояниях имеет порядок $F_{\text{mag}} > 1,5 F_m$, $F_i \sim F_h \sim F_m$. Таким образом, при исследовании баланса сил агрегирующих клеток во внешнем магнитном поле, необходимо учитывать их взаимодействие как наведенных магнитных диполей. Роль магнитного взаимодействия возрастает при изменениях рН среды, (ζ и Ψ_S , эритроцитов, как это имеет место при различных патологиях).

Примечания

1. При агрегации эритроцитов в соответствии с мостиковым механизмом адсорбция мостиковых макромолекул приводит к изменению потенциалов Ψ_S поверхностей, а, следовательно, и энергии U_i клеток. Для более точных оценок необходимы данные о зависимости электрических свойств (потенциала) поверхности от адсорбции на ней, например, фибриногена. Имеется зависимость электрических параметров клетки от адсорбции холестерина на мембране: барьер ионно-электростатического отталкивания значительно снижается при адсорбции макромолекул на поверхности.

2. При оценке U_{mag} использовалось приближение центрального магнитодипольного взаимодействия. Реальное же индуцированное поле клетки будет отличаться от поля диполя и сильно зависеть от формы эритроцита. В литературе имеются указания на то, что учет взаимодействия намагничивающихся тел как пространственной системы может давать энергетические кривые, значительно отличающиеся от кривых центрального взаимодействия [4]. Следовательно, более точные расчеты могут быть проведены с учетом специфической формы взаимодействующих эритроцитов (дискоид или сфероид).

Можно оценить энергию взаимодействия агрегатов разного размера, например, одиночного эритроцита и агрегата из N клеток. Используя выражения для U_m и U_i сферических частиц разных радиусов, получим [12], что значимость магнитного взаимодействия клеток значительно возрастает при наличии крупных агрегатов.

3. Для суспензий магнитных частиц известен феномен увеличения устойчивости агрегата к внешним воздействиям при агрегации во внешнем магнитном поле. Предварительные оценки показывают, что в балансе дезагрегирующих сил магнитное взаимодействие будет сравнимо по порядку величины с молекулярным притяжением, и, следовательно, возможно некоторое увеличение устойчивости агрегата, например, к сдвиговым напряжениям во внешнем поле. Точные расчеты должны учитывать специфику обратимой агрегации эритроцитов с учетом динамики адсорбционных потенциалов поверхностей.

4. Действие ультразвука на раствор НЬ приводит к быстрому окислению НЬ в metNb (за счет образования OH^- и H^+ в процессе кавитации) [51]. Следовательно, во внешнем ультразвуковом поле происходит значительное усиление парамагнитных свойств эритроцитов. При озвучивании суспензий эритроцитов во внешнем магнитном поле следует ожидать, помимо известных феноменов группировки частиц [26], значительного увеличения агрегатообразования из-за парамагнитного взаимодействия эритроцитов.

3.3. Магнитофорез и конвективная поляризация

Различие магнитных свойств клеток крови и несущей жидкости невелико ($\delta\chi \sim 10^{-7}$ ед. СГС), однако оно обуславливает значительные макроскопические эффекты. Так, показана возможность сепарации дезоксигенированных эритроцитов [68], разделения Т- и В-лимфоцитов, живых и неживых лимфоцитов [34]. Показана возможность терапевтической диагностики по

величине магнитной восприимчивости сыворотки крови [39].

При магнитофоретическом движении частиц происходит их электрическая поляризация благодаря смещению зарядов диффузной части двойного электрического слоя вместе с обтекающим частицу потоком жидкости. О наличии конвективной поляризации клеток и увеличении U_{Σ} за счет поляризационного взаимодействия говорят результаты экспериментов [5], обнаружившие зависимость некоторых процессов, в частности, оседания эритроцитов, от концентрации клеток в суспензии. Предполагалось, что причиной концентрационных эффектов является взаимодействие частиц, поляризующихся при оседании. Поскольку скорость оседания одиночного эритроцита в плазме $v_{sed} \sim 4 \cdot 10^{-3}$ см/с, а средняя скорость магнитофореза $v_{mf} \sim 4 \cdot 10^{-2}$ см/с [68], то следует ожидать значительных эффектов, связанных с поляризацией клеток при движении в магнитном поле.

Соотношение конвективного и диффузионного переноса определяется безразмерным параметром Пекле $Pe = av/D$, где D - эффективный коэффициент диффузии ионов в суспензии, a - радиус частицы. В крови, учитывая наличие крупных молекул белков и свободных радикалов, можно принять $D \sim 10^{-7}$ см²/с (для фибриногена), тогда $Pe = 50$ для $v = v_{mf}$, а для $v = v_{sed}$ значения параметра Pe будут на два порядка ниже. Следовательно, процессы поляризации клеток и образования потенциала Дорна должны качественно различаться для седиментационного и магнитофоретического потенциалов.

Оценка поляризации эритроцита как непроницаемой сферической частицы приводит для оседающих частиц к значению энергии взаимодействия $U_{dd} \sim 10^{-20}$ эрг, малому по сравнению с U_m , U_{mag} , приведенными выше. В случае магнитофоретического движения клеток $U_{dd} \sim 10^{-16}$ эрг, что уже сравнимо с величинами U_m , U_{mag} на расстояниях 10^{-6} - 10^{-3} см.

Представление седиментационного потенциала $E_{sed} = 1,7 \cdot 10^3$ С В/см по формуле Смолуховского, которая верна лишь в случае невзаимодействующих частиц, когда $R \gg a$ или $C \ll 1$, для $C < 0,1$ дает $E_{sed} < 170$ В/см. Эти значения хорошо согласуются с экспериментальными измерениями для небиологических коллоидных частиц [11]. Измерения седиментационного потенциала эритроцитов проводились в [33], но, поскольку данные представлены в относительных единицах, нет возможности сравнить их с расчетными. В формуле Смолуховского учитывается лишь общий тангенциальный поток ионов у поверхности обтекаемой частицы. Более строгая теория, учитывающая наличие двух потоков - катионов и анионов с учетом различия их коэффициентов диффузии и наличия нормальных электромиграционных и диффузионных потоков, развита в [11].

Следует ожидать, что, поскольку эритроцит является частицей, проницаемой для ионов, то наличие потока через поверхность приведет к отличию реальных величин при седиментации и магнитофорезе от рассчитанных по формуле Смолуховского. На это указывают и авторы [5], эксперименты которых показали, что скорость оседания эритроцитов, обработанных ингибиторами АТФазы, меньше, чем необработанных. При обтекании проницаемой частицы потоком проводящей жидкости потоки ионов к поверхности клетки будут слагаться из электромиграционных, диффузионных и конвективных. Концентрация ионов в этом случае описывается уравнением диффузии, а уравнение для потенциала следует из уравнения Пуассона и условия локальной электронейтральности среды за пределами двойного электрического слоя. Поле скоростей определяется из уравнений гидродинамики. Поскольку вне двойного слоя объемные заряды отсутствуют, то для несжимаемой среды отсутствуют и объемные силы.

Граничные условия с учетом проницаемости частицы должны задавать скорость на внешней границе слоя (т.е. на поверхности частицы), равную скорости электроосмотического скольжения, выраженную по формуле Смолуховского для электроосмоса [12]. Налагаются также условия компенсации тангенциальных потоков ионов бислоя нормальными потоками из объема среды [11].

Опуская дальнейшие подробности, укажем, что, согласно результатам расчетов, перенос через мембрану определяет специфику электрических параметров суспензии, характерных для живых биологических клеток. Возможно, именно эти процессы лежат в основе различия поведения во внешнем магнитном поле суспензий живых и неживых клеток крови, наблюдавшегося в экспериментах [34].

Поляризация клетки за счет сноса подвижных макромолекул бислоя электроосмотическим потоком жидкости у поверхности без учета диффузионно-электрических процессов в двойном электрическом слое рассматривалась в [67].

В случае слабозаряженной клетки, в частности, для клеток крови, можно принять модель электронейтральной частицы, для которой выполняются предположения о квазистационарном транспорте через мембрану [10]. В описании конвективной поляризации необходимо учесть зависимость потока через мембрану от значений скорости на поверхности клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возросший в последние десятилетия интерес к электромагнитным явлениям в живой природе и к взаимодействию организмов с внешними электрическими и магнитными полями обусловил появление большого числа работ, подавляющая часть которых содержит лишь конспективное изложение результатов наблюдений или практических медицинских рекомендаций. Чтобы выделить из этого потока сообщений достоверные данные, полезно опираться на результаты точных измерений в хорошо контролируемых лабораторных условиях и на тщательный анализ потенциально возможных механизмов, начиная с наиболее простых. Особое внимание должно быть уделено взаимодействиям с электрическими и магнитными полями на уровне клетки и субклеточных структур. Фундаментальные элементы таких взаимодействий частично уже известны: слабые магнитные свойства макромолекул и мембранных компонент, электрокинетические свойства клеток и т. п. Существует реальная возможность обсуждения количественной значимости различных механизмов с использованием достоверных оценок и решения модельных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы медицинской магнитологии: Материалы докл. Всес. Пленума Пробл. Комис. МЗ СССР "Магнитобиология и магнитотерапия в медицине", Ереван, 12-16 окт. 1987. - Ереван: Айастан, 1988. - 97 с.
2. Магнитобиология и магнитотерапия. Тез. докл. Всес. симпоо. с междунар. участием. - Сочи, Куйбышев, 1991.
3. Амосов И.С., Малыгина А.И., Морозова Т.Г. Микроциркуляция в магнитном поле // Матер. II конф. по применению магнитных жидкостей. - Сухуми, 1985. - С. 79-80.

4. Багаев В.Н., Тетюхин В.В. Взаимодействие реальных диполей и структурообразование в дисперсных системах // Инж.-физ. журн. - 1985. - Т. 48, N 3. - С. 507-508.
5. Балмуханов Б.С., Басенова А.Т. Межклеточные взаимодействия при оседании в разбавленных суспензиях // Биофизика. - 1990. - Т. 35, N 5. - С. 809-812.
6. Волькеттейн М.В. Биофизика. - М.: Наука, 1988. - 592 с.
7. Голованов М.В. Электрические свойства клетки как индикатор патологического состояния организма // Электромагнитные поля в биосфере. Т.2. - М., 1984. - С.284-287.
8. Грибанов А.В., Бельникевич Н.Г., Кольцов А.И., Френкель С.Я. Действие магнитного поля на сернокислые растворы поли-*n*-фенилентерефталамида // Высокомолекулярн. соединения. Краткие сообщ. сер. Б. - 1976. - Т. 18, N 6. - С. 440-441.
9. Градский А.С. Взаимодействие между частицами в седиментационно неустойчивых системах // Колл. журн. - 1989. - Т. 51, N 6. - С. 1075-1081.
10. Дерагин Б.В., Духин С.С. О силах диффузиофоретического дальнего действия // Колл. журн. - 1984. - Т. 46, N 4. - С. 645-650.
11. Духин С.С. Электрофорез. — М.: Наука, 1976. — 574 с.
12. Духин С.С., Эстрела-Льопис В.Р., Жолковский Э.К. Электроповерхностные явления и электрофильтрация. - Киев: Наук, думка, 1985. - 288 с.
13. Зацепина Г.Н., Ноздрачева А.Н., Ноздрачев М.Н. Заряд поверхности лимфоцитов как критерий функционального состояния организма // Биофизика. - 1980. - Т. 25, N 4. С. 721-726.
14. Кизилова Н.Н. О влиянии радиального движения эритроцитов на их оседание в трубке во внешнем магнитном поле // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. - 1990. - N 5. С. 120-129.
15. Кизилова Н.Н. Устойчивость оседания эритроцитов крови в постоянном магнитном поле // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. - 1989. - N 6. - С. 66-70.
16. Кизилова Н.Н., Регирер С.А. О магнитогидродинамических эффектах при движении крови // Биофизика. - 1991. - Т. 36, N 1. - С. 147-153.
17. Кикут Р.П., Калнберз В.К., Миллер Л.А., Трейманис К.А. Механизм возникновения микроциркуляторных феноменов в постоянном магнитном поле // Мех. полимеров. - 1975. - N 5. - С. 891-894.
18. Кикут Р.П. Особенности внутрианевризматического кровотока при магнитогидродинамическом тромбировании // Труды Рижского НИИ травматологии и ортопедии. Вып. 13. - Рига, 1975. - С. 141-143.,
19. Кикут Р.П. Влияние магнитных полей на систему крови и кровообращение // Реакции биологических систем на магнитные поля. - М., - 1978. - С. 149-166.
20. Кондорский Е.И., Норина С.Б., Литвинчук Н.В., Шалыгин А.Н. Магнитная восприимчивость одиночных эритроцитов человека // Биофизика. - 1981. - Т. 26, N 6. - С. 1104-1106.
21. Корнатовский Я.И., Мулкевич В.Л., Костных И.М. Влияние магнитных полей различных напряженностей на некоторые показатели крови и сосудистой системы // Применение магнитных полей в клинике. - Тез. докл. обл. конф. - Куйбышев, 1976. - С. 51-53.
22. Котык К., Яначек К. Мембранный транспорт. - М.: Мир, 1980. - 341 с.

23. Красногорская Н.В., Мирошников А.И., Фомченков В.М., Иванов А.Ю. Методы измерения электрических параметров клеток и их использование в биологии и медицине // Электромагнитные поля в биосфере. Т. 2. - М., 1984. - С. 271-284.
24. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. - М.: Медицина, 1982. - 271 с.
25. Лозовецкая Л.М., Почечуева Г.Л., Алексеева Н.П., Берлин Ю.В. Изменения микроциркуляции под влиянием магнитного поля // Примен. магн. полей в клин. мед. и экспер. - Куйб., 1979. - С. 75-76.
26. Лосев Е.С., Пичугина И.А. Группировка частиц суспензии в поле стоячей звуковой волны // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. - 1984. - N 5. - С. 81-88.'
27. Маркосян А.А., Лисовская И.Л., Маркосян Р.А. Электрокинетические характеристики и межклеточные взаимодействия форменных элементов крови // Усп. физиол. наук. - 1977. - Т. 8, N 1. - С. 91-108.
28. Мацкевичене В.Б., Платонова А. Т. Влияние постоянного магнитного поля на систему фибриноген-фибрин // Исследования по геомагнетизму, аэрономии и физике солнца. Вып. 17. - 1971. - С. 142-146.
29. Мирошников А.И., Фомченков В.М., Иванов А.Ю. Электрофизиологический анализ и разделение клеток. - М.: Наука, 1986. - 184 с.
30. Овчаренко Ф.Д. и др. Особенности электроповерхностных явлений в клеточных суспензиях // Усп. соврем. биол. - 1991. - Т. III, N 2. - С. 276-287.
31. Пирузян Л.А., Кузнецов А.А., Чиков В.М. О магнитной гетерогенности биологических систем // Изв. АН СССР. Сер. биологич. - 1980. - N 5. - С. 645-654.
32. Пирузян Л.А., Кузнецов А.А., Чиков В.М. Магнитофорез и гравитационная седиментация эритроцитов // Изв. АН СССР. Сер. биологич. - 1984. - N 1. - С. 28-31.
33. Пирузян Л.А. Середа А.П. Юртаев В.В. Биомедицинские подходы к электрокинетической характеристике осаждения эритроцитов // Изв. АН СССР. Сер. биологич. - 1989. - N 4. - С. 522-526.
34. Плявинь Ю.А., Блум Э.Я., Яворковский Л.И. и др. Магнитные свойства и магнитная седиментация лимфоцитов // Магнитная гидродинамика. - 1979, N 1. - С. 140-142.
35. Плявинь Ю.А., Блум Э.Я. Магнитные свойства и пара- и диамагнитный форез клеток крови при высокоградиентной магнитной сепарации // Магнитная гидродинамика. - 1983, N 4. - С. 3-14.
36. Погожева И.Д., Кузнецов В.А., Лившиц В.А., Кузнецов А.А. Влияние магнитного поля на агрегацию молекул родопсина при фотоокислении фоторецепторных мембран // Биофизика. - 1983. - Т. 28, N 2. - С. 336-337.
37. Подойницын С.Н., Бахарев В.Н., Лукин Ю.В., Туркин С.И., Грицкова И.А., Зубов В.П., Буряков А.Н. Высокоградиентная магнитная сепарация клеток, меченных магнитными латексными частицами. 1. Осаждение меченых клеток // Биотехнология. - 1989. - Т. 5, N 3. - С. 371-375.
38. Русяев В.Ф., Куксинский В.Е., Шефчель И.Е. Электрокинетические свойства форменных элементов крови при воздействии физических факторов // Биофизика. - 1976. -

- Т. 21, N 4. - С. 679-683.
39. Сельков Е.А., Соколова Е.А., Калинина Е.В. Удельная магнитная восприимчивость сыворотки крови и спинномозговой жидкости // Биофизика. - 1962. - Т. 7, N 4. - С. 483-486.
 40. Сивакова Н.Н. Влияние магнитного поля на оседание агрегирующих слабомагнитчивающихся частиц // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. - 1987. - N 5. - С. 77-85.
 41. Славцов Ю.Н. Вискозиметрическое исследование действия импульсного магнитного поля на изолированную периферическую кровь человека и животных // Актуальные вопросы медицинской магнитобиологии. - Саранск, 1977. - С. 36-38.
 42. Сунеуров А.Ю. Разделение и анализ клеток физическими методами // Итоги науки и техники. Сер. Цитология. Т. 4. - М., 1984*- С. 1-145.
 43. Тухватулин Р.Т., Роман И.И. Применение теории устойчивости лиофобных коллоидов для описания энергетического взаимодействия эритроцитов // Физиологические механизмы адаптации у животных и растений. - Томск, 1979. - С. 54-61.
 44. Физико-химическая механика дисперсных структур в магнитных полях. - Киев: Наук, думка, 1976. - 193 с.
 45. Чижевский А.Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов. - Киев: Наук, думка, 1973.
 46. Чипов В.М., Кузнецов А.А., Терентьев А.Н. Магнитные свойства биологических объектов и применение неоднородных магнитных полей для диагностики заболеваний // Магнитобиология и магнитотерапия: Тез. Первый болгар.-сов. симпоз. - София, 1989. - С. 59.
 47. Малыгин А.Н., Кротов К.А. Влияние температуры и рН среды на магнитные свойства эритроцитов человека // Биофизика. - 1988. - Т. 33, N 3. - С. 529-530.
 48. Шалыгин А.Н., Кротов К.А. Магнитный захват одиночных биологических клеток и модельных агрегатов клеточных мембран // Усп. физ. наук. - 1990. - Т. 160, N 7. - С. 83-104.
 49. Шалыгин А.Н., Переведенцева Е.В., Барышев М.В. Магнитные свойства и особенности структурной организации фосфолипидных бислоев // Ж. физ. химии. - 1990. - Т. 64, N 6. - С. 1623-1629.
 50. Шалыгин А.Н., Переведенцева Е.В., Тяжелова Т.В. Анизотропия диамагнитной восприимчивости фосфолипидов в ламеллярной фазе // Ж. физ. химии. - 1990. - Т. 64, N 5. - С. 1337-1341.
 51. Эльпинер И.В. Биофизика ультразвука. - М.: Наука, 1973.
 52. Ahmed N.A.G., Galderwood J.H., Frohlich H., Smith C.W. // Nature. - 1975. - Vol. 256. P. 371.
 53. Barnothy J.M. Theoretical considerations. Introduction // Biological effects of magnetic fields. - New York, 1964. - P. 3-24.
 54. Beach D.A., Bustamante C., Wells K.S., Foucar K.M. Differential polarization imaging. III. Theory confirmation. Patterns of polymerization of hemoglobin S in red blood sickle cells // Biophys. J. - 1988.,- Vol. 53, N 3. - P. 449-456.
 55. Biological effects of magnetic fields. - New York: Plenum Press, 1964. - 220 p.

56. Cerdonio M., Condi-Castellano A., Calabrese L. Room-temperature magnetic properties of oxi- and carboximono-hemoglobin // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1978. - Vol. 75, N 10. P. 4916-4919.
57. Cerdonio M., Morante S., Torresani D. Reexamination of the evidence for paramagnetism in oxy- and carbonmonoxyhemoglobin // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1985. - Vol. 82, N 1. - P. 102-104.
58. Chabre M. Diamagnetic anisotropy and orientation of alfa-helix in frog rhodopsin and meta II intermediate // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1978. - Vol. 75. - P. 5471-5474.
59. Chu C.W., Chen V.K.H., Sugavara K., Huang C.Y. Search for magnetic field induced aggregation of lysozyme molecules in dilute aqueous solutions // Solid State Comm. - 1976. - Vol. 19, N 4. - P. 357-359.
60. Freyeinet L.-M., Torbet J., Hudry-Clegeon G. Fibrinogen and fibrin in strong magnetic fields. Complementary results and discussion // Biochimie. - 1984. - Vol. 66, N 2. - P. 81-85.
61. Friedlaender F.J., Takayaiu M. A study of the mechanisms of particle buildup on single ferromagnetic wires and spheres // IEEE Trans. Magn. - 1982. - Vol. 18, N 3. - P. 817-821.
62. Geacintov N.E., Van Nostrand F., Becker J.E., Tinkel J.B. Magnetic field induced orientation of photosynthetic systems // Biochim. et biophys. acta. - 1972. - Vol. 267, N 1. - P. 65-79.
63. Goodman E.M., Sharpe P.T., Greenebaum B., Marnn M.T. Pulsed magnetic fields alter the cell surfaces // FEBS Letters. - 1986. - Vol. 199, N 2. - P. 275-278.
64. Hackel E., Smith A.E., Montgomery D.J. Agglutination of human erythrocytes // Biological effects of magnetic fields. - New York, 1964. - P. 218-228.
65. Hong F.T., Mauzerall D., Marro A. Magnetic anisotropy and the orientation of retinal rods in a homogeneous magnetic field // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1971. - Vol. 68. - P. 1283-1285.
66. Knox R., Davidovich M. Theory of fluorescence polarization in magnetically oriented photosynthetic systems // Biophys. J. - 1978. - Vol. 24, N 3. - P. 689-712.
67. Me Laughlin S., Poo M.M. The role of electro-osmosis in the electric field induced movement of charged macromolecules on the surfaces of cells // Biophys. J. - 1981. - Vol. 34, N 1. - P. 85-93.
68. Melville D., Paul F., Roath S. High gradient magnetic separation of red cells from whole blood // IEEE Trans. Magn. - 1975. - Vol. 11, N 6. - P. 1701-1704.
69. Murayama M., Olsou R., Lennings W. Molecular orientation in horse hemoglobin crystals and sickled erythrocytes // Biochim. et Biophys. Acta. - 1965. - Vol. 94, N 1. - P. 194-199.
70. Murayama M. Orientation of sickled erythrocytes in a magnetic field // Nature. - 1965. - Vpl. 206, N 4982. - P. 420-422.
71. Murayama M. Molecular mechanism of red cell "sickling" // Science. - 1966. - Vol. 153, N 3732. - P. 145-149.
72. Nakano N., Otsuka J., Tasaki A. Paramagnetic anisotropy measurements on a single crystal of deoxyhemoglobin // Biochim. et Biophys. Acta. - 1972. - Vol. 278. - P. 355-371.
73. Neurath P. W. Magnetically produced translation and rotation of red blood cells // Bull.

-
- Amer. Phys. Soc. - 1964. - Vol. 9, N 6. - P. 681.
74. Okazaki M., Maeda N., Shiga T. Effects of an inhomogeneous magnetic field on flowing erythrocytes // Eur. Biophys. J. - 1987. - Vol. 14, N 3. - P. 139-145.
75. Pauling L., Coryell C. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1936. - Vol. 22. - P. 210-216.
76. Popov S.V., Margolis L.B. Formation of cell outgrowths by external force: a model study // J. Cell Sci. - 1988. - Vol. 90, N 3. - P. 379-389.
77. Ribeiro P.C. Rotation of the sickled cells in homogeneous magnetic fields // Biophys. J. - 1981. - Vol. 36, N 2. - P. 443-447.
78. Rosenblatt C., Yager P., Schoeu P.E. Orientation of lipid tubules by a magnetic field // Biophys. J. - 1987. - Vol. 52. - P. 299-301.
79. Shalygin A.N., Norina S.B., Kondorsky E.I. Behavior of erythrocytes in high gradient magnetic field // J. Magn. Mater. - 1983. - Vol. 31, N 2. - P. 555-556.
80. Shoup D., Lipari G., Szabo A. Diffusion controlled biomolecular reaction rates. The effect of rotational diffusion and orientation constraints // Biophys. J. - 1981. - Vol. 36, N 3. - P. 697-714.
81. Simonsen W.J., Gills S.J. Magnetosedimentation in macromolecular solutions // Rev. Sci. Instr. - 1974. - Vol. 45, N 11. - P. 1425-1426.
82. Swarnamani S., Singh M. Influence of dextran and inhomogeneous magnetic field on aggregation // Biorheology. - 1989. - Vol. 26, N 3. - P. 565-566.
83. Stoornamom S., Singh M. Analysis of erythrocyte aggregation mechanism in presence of dextran and magnetic field by ultrasound scattering in blood // Biorheology. - 1989. - Vol. 26, N 4. - P. 847-862.
84. Worcester D.L. Structural origins of diamagnetic anisotropy in proteins // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1978. - Vol. 75, N 11. - P. 5475-5477.