

На правах рукописи

Саримов Руслан Маратович

**ВЛИЯНИЕ ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ НА
НЕКОТОРЫЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ЧЕЛОВЕКА**

03.00.01 – радиобиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва, 2009

**Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институт
общей физики им. А.М. Прохорова РАН (ИОФРАН).**

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук
Бинги Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук
Рубанович Александр Владимирович
(Институт общей генетики РАН)

кандидат биологических наук
Ушаков Вадим Леонидович (Национальный
исследовательский ядерный университет “МИФИ”)

Ведущая организация:

Институт когнитивных исследований при
РНЦ “Курчатовский институт”

Защита состоится «24 декабря» 2009 г в 15 ч 30 мин на заседании
диссертационного совета Д 501.001.65 при Московском государственном
университете имени М.В. Ломоносова по адресу 119899, г. Москва, ГСП-1,
Ленинские горы, дом 1, Биологический факультет, аудитория 557

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова.

Отзывы просим присылать по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ,
Биологический факультет, Веселовой Т.В. Факс: (495) 939-11-15

Автореферат разослан « » ноября 2009 г

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор биологических наук

Т.В. Веселова

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Более полувека считалось, что слабые электромагнитные поля (ЭМП), не вызывающие нагрева биологических тканей, т.е. нетепловые ЭМП, безопасны для человека. Однако за последние годы накопился большой массив данных, показывающий потенциальную опасность таких полей. Всемирная организация здравоохранения признала, что долговременное воздействие низкочастотного магнитного поля (НЧ МП) интенсивностью 300 нТл и более "обладает возможным канцерогенным эффектом по отношению к людям". Основанием явилось то, что 15 крупных эпидемиологических исследований [IARC, 2002] показали увеличение риска заболеваемости лейкозом у детей, подвергавшихся хроническому воздействию НЧ МП.

Помимо канцерогенной опасности, нетепловые ЭМП оказывают влияние на работу многих систем организма [Кудряшов, Рубин, 2008; Григорьев и др., 1997; Пресман, 1968]. Были обнаружены эффекты НЧ МП на сердечнососудистую [Бреус и др., 2008; Леднев и др., 2008], эндокринную [Reiter, 1993; Темурьянц и др., 2001], иммунную [Lyle *et al.*, 1988] и нервную системы человека [Холодов, 1982; 1992]. Показано, что возможные неблагоприятные последствия от действия нетепловых НЧ МП для организма связаны с замедлением репарационных процессов в лимфоцитах [Беляев и др., 2005], активации белков теплового шока [Tokalov *et al.*, 2004], с изменением ритмики нервных клеток [Агаджанян и др., 1992].

Особенно чувствительна к слабым ЭМП нервная система. У людей, длительное время подвергавшихся воздействию НЧ МП, наблюдались неврологические расстройства [Verkasalo *et al.*, 1997] и развитие некоторых нейродегенеративных болезней, например болезни Альцгеймера [Roosli *et al.*, 2007].

При кратковременной экспозиции наблюдались изменения в когнитивных процессах. Имеются обзоры работ о влиянии НЧ МП на электрофизиологические и когнитивные процессы человека [Cook *et al.*, 2002; 2006]. В большинстве работ наблюдали угнетение высшей нервной деятельности, которое выражалось в ухудшении кратковременной памяти и внимания [Preece *et al.*, 1998; Trimmel *et al.*, 1998], в изменении скорости реакции [Whittington *et al.*, 1996] и болевого порога [Shupak *et al.*, 2004; Ghione *et al.*, 2004]. Отмечены изменения ритмов головного мозга, в основном альфа ритма [Cook *et al.*, 2004; Ghione *et al.* 2005]. Однако в некоторых работах изменения в когнитивных процессах найдены не были [Delhez *et al.*, 2004; Kurokawa *et al.*, 2003].

Данные о влиянии постоянных магнитных полей (ПМП) на нервную систему человека также противоречивы. С одной стороны, принято считать, что ПМП в диапазоне до 8 Тл не влияют на здоровье [Chakeres *et al.*, 2005] при длительности

экспозиции порядка десятков минут, свойственной для МРТ сканирования. С другой стороны, существуют исследования, показывающие, что гораздо меньшие ПМП способны вызывать разнообразные биологические эффекты, потенциально вредные для здоровья [Бинги, 2002]. Экспозиция в поле с магнитной индукцией порядка геомагнитного поля (ГМП) и меньше также приводила к возникновению биологических эффектов [Veishcer, 1967; Подковкин, 1995; Thoss *et al.* 2003; 2007]. Кроме того флуктуации ГМП сами по себе вызывают биологические эффекты [Гурфинкель, 2000].

Противоречивость данных о влиянии слабых и сверхслабых МП на организмы обусловлена, в частности, невысокой воспроизводимостью этих эффектов. Причины невысокой воспроизводимости в магнитобиологических экспериментах остаются невыясненными. Предполагается, что не все физические факторы электромагнитной экспозиции, существенные для воспроизведения результатов, принимаются во внимание. Также мало внимания уделяется построению выборки для исследований, особенно это касается экспериментов с участием людей. Подбор биологических объектов важен, если принять во внимание гипотезу, что у части людей существует повышенная индивидуальная чувствительность к ЭМП. По многочисленным данным доля людей с повышенной чувствительностью к ЭМП составляет от 1.5 до 5% [Hillert *et al.*, 2002, Schreier *et al.*, 2006].

Биологические эффекты ПМП и НЧ МП в зависимости от напряженности МП можно условно разделить на три группы. Границы раздела связаны с естественным ГМП, величина которого для разных магнитных широт составляет 24–68 мкТл. Эффекты относительно сильных ПМП с индукцией, на один–два порядка большей ГМП, хорошо воспроизводимы. Для НЧ МП с индукцией 1–10 мТл и более эффекты также надежно установлены: такие поля вызывают в тканях вихревые токи с плотностью более 1 мА/м^2 , что превышает плотность естественных биотоков. Слабые МП с индукцией порядка ГМП и меньше (1–100 мкТл) особенно интересны с точки зрения влияния на здоровье людей. НЧ МП данного диапазона часто встречаются в повседневной жизни. Установлено, что ГМП используется многими мигрирующими животными и птицами. Известно, что нижняя граница индукции МП, которое могло бы вызывать биологические эффекты, имеет величину около 0.2 мкТл [Binhi and Chernavskii, 2005]. Биологическое влияние еще меньших МП является на данный момент парадоксальным, поскольку предложенные механизмы не объясняют причины биологической рецепции таких полей.

Настоящая работа посвящена исследованию влияния компенсации ГМП, примерно в сто раз, до уровня меньше 0.4 мкТл, на когнитивные процессы человека, а также некоторым биологическим и физическим аспектам невоспроизво-

димости экспериментов с МП. Условия, которые возникают в результате такой компенсации ГМП, далее называются гипомагнитными условиями (ГМУ). Необходимость проведения исследований воздействий ГМУ на организмы обусловлена фундаментальной задачей — поиском механизмов биологических эффектов МП, а также возрастающей экологической нагрузкой. С каждым годом растет интенсивность фоновых ЭМП.

В 2006 году Всемирная организация здравоохранения отметила необходимость и далее проводить исследования влияния МП на когнитивную деятельность человека: “Рекомендуется продолжать исследования воздействия постоянных магнитных полей на когнитивную способность и поведение... Поскольку нет ясности, в каких направлениях необходимо проводить исследования, одним из возможных направлений может являться исследование воздействия магнитного поля на выполнение комплекса интеллектуальных задач, которые включают стандартные тесты на внимательность, время реагирования и запоминания...” [WHO Environmental health criteria. Static field, 2006]

Цель работы. Цель данной работы — изучение влияния гипомагнитных условий на некоторые психофизиологические процессы человека.

Задачи исследования:

1. Проверка гипотезы о влиянии гипомагнитных условий на когнитивные функции человека.
2. Разработка нескольких психофизиологических тестов, позволяющих всесторонне оценить когнитивную деятельность человека во время экспозиции ЭМП.
3. Разработка статистических методов, позволяющих определить индивидуальную чувствительность человека к воздействию ЭМП на основе данных нескольких тестов.
4. Проверка гипотезы о влиянии электростатического поля на формирование биологических эффектов ЭМП.
5. Проверка гипотезы о существовании физиологически выделенных групп, по-разному реагирующих на ГМУ.

Научная новизна. Впервые создана установка для реализации ГМУ, которая позволяет компенсировать постоянную и низкочастотную составляющие ГМП и электростатическое поле.

Показано, что нахождение в ГМУ влияет на психофизиологические процессы человека. Влияние выражается в увеличении числа ошибок и времени ответа при выполнении когнитивных тестов, причем эффекты ГМУ зависят от пола,

возраста, аллергологического статуса и самочувствия испытуемого. Установлено, что женщины в ГМУ проходили тесты хуже, чем мужчины.

Впервые построено распределение магнитных эффектов, — индивидуальных реакций на ГМУ, для группы из 40 испытуемых.

Впервые показано, что распределение магнитных эффектов близко к нормальному распределению со средней величиной, сдвинутой относительно нуля.

Впервые показано, что при усложнении когнитивных задач величина эффектов ГМУ возрастала.

Впервые предложены методы определения индивидуальной чувствительности к ГМУ на основе многомерного статистического анализа данных, полученных в когнитивных тестах.

Практическая ценность. Предложена автоматизированная, компьютерная методика для оценки чувствительности людей к воздействию постоянных и переменных ЭМП. Методика основана на тестировании когнитивных функций людей в контрольных и опытных условиях.

В исследовании выделены биологические факторы, которые имеют наибольшую значимость в формировании биологических эффектов ГМУ. Найдены оптимальные параметры когнитивных тестов (время предъявления заданий, сложность и т.д.), для которых в среднем магнитные эффекты максимальны.

На основе многомерных методов статистики — факторного (ФА) и дискриминантного анализа (ДА) — предложены методы редукции многомерных данных о биологической эффективности ГМУ и выделения в них наиболее важных параметров. Данные методы могут иметь широкое применение для исследований биологических эффектов ЭМП.

Положения, выносимые на защиту:

- ГМУ угнетают когнитивную деятельность человека. Угнетение выражается в росте количества ошибок и замедлении времени выполнения тестовых заданий.
- На основании результатов около 58000 отдельных измерений получено распределение средних эффектов компенсации магнитного поля для 40 человек. Распределение близкое к нормальному целиком сдвинуто в сторону положительных значений со средней величиной 1.8%.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на международной конференции “Биофизические аспекты онкологических заболеваний. Электромагнитные механизмы” (Прага, 2008); на Четвертом международном семинаре по исследованиям в области космической радиации и Семнадцатом ежегодном семинаре НАСА исследователей воздействия космической радиации на здо-

ровье (Москва – Санкт-Петербург, 2006); на международной конференции “Космическая погода: ее влияние на биологические объекты и человека” (Москва, 2005); на международной конференции “Детская лейкемия” (Лондон, 2004); на Научных сессиях МИФИ-2007 (Москва, 2007) и МИФИ-2009 (Москва, 2009),

Личное участие автора. Результаты исследований, послуживших основой для научных положений и выводов диссертации, получены при определяющем участии автора диссертации. Система подавления флуктуаций НЧ МП, программное обеспечение (когнитивные тесты и программа для АЦП платы), поиск и подбор испытуемых (более 60 человек на предварительной и 40 человек в заключительной стадии исследований), непосредственно эксперименты, статистический анализ и обработка данных — выполнены лично автором.

Публикации. Результаты исследования отражены в 10 печатных работах, в том числе в 5 журналах из списка ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методики, изложения полученных результатов и их обсуждения, выводов и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 142 машинописных страницах, включая 18 рисунков и 15 таблиц. Библиография содержит 186 наименований, из них 62 на русском и 124 на иностранных языках.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, которые учитывались при проведении исследований и статистической обработке данных.

В ходе проведения исследований учитывались и контролировались следующие физические факторы в месте проведения исследований:

- Постоянные магнитные поля
- Электростатические поля
- Низкочастотные ЭМП
- Температура
- Давление

Биологические факторы, по которым проводился подбор испытуемых и (или) статистический анализ данных:

- Возраст
- Пол
- Аллергологический статус
- Самочувствие испытуемых на момент начала эксперимента

При тестировании также учитывались:

- Сложность заданий
- Порядок прохождения экспериментов
- Время экспозиции в ГМУ

В автореферате представлены данные только по тем факторам или параметрам, которые влияли на величину эффектов ГМУ.

Система экспозиции. Система экспозиции состояла из четырех кольцевых катушек диаметром 1 м с расстоянием между ними 0.5 м. Ослабление МП в экспериментах достигали путем создания ПМП равного и противоположно направленного локальному ГМП величиной около 44 мкТл. С помощью датчика, МП, расположенного параллельного оси системы, была реализована система компенсации постоянной составляющей МП, а также активной компенсации флуктуаций в низкочастотном диапазоне до 10 Гц. Вариации МП внутри установки в ходе эксперимента не превышали ± 0.4 мкТл вдоль вектора ГМП. Вариации по двум осям ортогональным ГМП также не превышали ± 0.4 – 0.6 мкТл. МП в экспериментах контролировали с помощью измерителя магнитной индукции ТМИ-01 (ИОФ РАН) с точностью около 0.1 мкТл.

По поверхности системы была реализована камера Фарадея, ослабляющая внешнее ЭП приблизительно на два порядка. Внутри системы, две вертикально закрепленные сетки размером 60х60 см, расположенные на расстоянии 60 см друг от друга, с размером ячейки 1 см, позволяли создавать в районе головы испытуемого контролируемое ЭП. Во всех экспериментах, кроме предварительных, использовали горизонтальное ЭП величиной 100 В/м для моделирования естественных условий.

Проведение эксперимента. Интервал времени отдельного эксперимента с одним испытуемым, 1 ч. 17 мин., состоял из 7 равных подинтервалов по 11 мин., называемых здесь для удобства «сериями». В первой серии испытуемый адаптировался к тестам (11 минут). Затем, во 2 и 3 сериях, испытуемый выполнял тесты по-прежнему в неизменных условиях для определения индивидуальных референсных значений измеряемых величин (22 минуты). Наконец, в 4–7 сериях (44 минуты), испытуемый либо продолжал эксперимент в контрольных условиях, когда МП было примерно равно ГМП (41.5 ± 0.4 мкТл), либо в ГМУ (0 ± 0.4 мкТл). Полное или частичное отсутствие МП для организма — это фактически новый фактор окружающей среды, или воздействие, поэтому контрольные условия, т.е. отсутствие ГМУ, в период времени 4–7 серии далее будем называть мнимым воздействием (МВ), или Sham, согласно англоязычной литературе.

Участники экспериментов¹ были подобраны таким образом, чтобы можно было исследовать гендерную и возрастную зависимость эффектов ГМУ. Общая группа из 40 человек была разделена на 4 подгруппы по 10 человек: молодые мужчины, молодые женщины, пожилые мужчины и пожилые женщины со средним возрастом 24 года, 26 лет, 53 года и 49 лет, соответственно.

В эксперименте испытуемые проходили тесты, в которых измерялись параметры когнитивной деятельности. В каждой серии испытуемый поочередно выполнял четыре теста, в которых исследовались следующие когнитивные параметры: 1) скорость реакции, 2) время распознавания слов (тест на соответствие смысла слова и его цвета), 3) кратковременная память на цвет и 4) образное мышление человека (тест на идентификацию буквы). В каждом из тестов измеряли время ответа и количество ошибок. Компьютерные программы тестов были созданы в лаборатории в среде Delphi. Тесты 1 и 3 были разработаны самостоятельно, тесты 2 и 4 были модифицированы из известных когнитивных тестов, ранее предложенных Д. Струпом и Р. Шепардом.

Каждый испытуемый проходил тестирование дважды: в одном из экспериментов включались ГМУ, другой эксперимент проходил полностью в контрольных условиях или в условиях мнимого воздействия. Второе тестирование осуществлялось через 40–60 дней после первого. Порядок прохождения эксперимента в условиях МВ или ГМУ определялся случайным образом. Испытуемый не знал, в каких условиях проходил тестирование — в условиях ГМУ или МВ.

Перед каждым экспериментом испытуемые оценивали свое состояние по пятибалльной шкале и отвечали на вопрос, как часто у него наблюдается аллергическая реакция. У 27 человек аллергические реакции либо вообще не наблюдались, либо наблюдались крайне редко, раз в несколько лет. Данные испытуемые были отнесены к группе с аллергологическим статусом “–”. У 11 человек аллергические реакции наблюдались несколько раз в течение одного года, а еще у двух человек — несколько раз в месяц. Две последние группы испытуемых отнесли к группе с аллергологическим статусом “+”.

На предварительной стадии исследований помимо оптимизации системы экспозиции, когнитивных тестов и методики экспериментов ставилась задача исследования влияния электрического поля на когнитивные функции человека. На данном этапе работы приняло участие 44 испытуемых, которые были разделены на 4 группы по 11 человек (8 мужчин и 3 женщины) в каждой. Каждая группа проходила эксперименты в одном из четырех режимов экспозиции: МВ (41.5 мкТл), ГМУ (<2мкТл), горизонтальное ЭП напряженностью 500 В/м, совместное

¹ Все участники дали добровольное «информированное согласие» на участие в экспериментах по протоколу, утвержденному комиссией по этике научных исследований ИОФ РАН.

воздействие ЭП (500 В/м) и ГМУ (2мкТл). Предварительные эксперименты проходили без системы компенсации магнитных флуктуаций в низкочастотной области. Статистическая обработка данных на данном этапе проведена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Нормирование результатов. Измеряемые величины во всех тестах, как в режиме МВ, так и в режиме ГМУ, т.е. на интервале с четвертой по седьмую серию, нормировали для каждого испытуемого на его индивидуальные референсные значения, выявляемые на интервале со второй по третью серии. Индивидуальные референсные значения находили по формуле:

$$R'_{mn} = \frac{1}{2} \sum_{j=2}^3 \frac{1}{N_m} \sum_i^{N_m} R_{ijmn} ,$$

где i — номер измерения, j — номер серии, m — номер измеряемого параметра в когнитивных тестах, n — порядковый номер испытуемого, R_{ijmn} — измерение в i -ом испытании j -ой серии m -ого параметра для n -ого испытуемого. N_m — число испытаний при измерении m -ого параметра в течение одной серии. Таким образом, ошибку в тесте на кратковременную цветовую память и времена ответов во всех тестах, нормировали следующим образом:

$$e_{ijmn} = R_{ijmn} / R'_{mn}$$

Количество ошибок в остальных тестах нормировали следующим образом:

$$e_{jmn} = 1 + \frac{1}{N_m} \sum_i^{N_m} R_{ijmn} - R'_{mn}$$

Здесь e_{ijmn} и e_{jmn} — нормированные значения измеряемых величин.

Для дисперсионного и дискриминантного анализа измеряемые величины усредняли для каждой серии следующим образом:

$$e_{jmn} = \langle e_i \rangle_{jmn} ,$$

угловые скобки означают усреднение по индексам внутри скобок; здесь и далее индекс j (номер серии) принимает значения от четырех до семи.

В кластерном и факторном анализе в качестве оценочных параметров использовали индивидуальные эффекты испытуемых в ГМУ, определяемые следующим образом:

$$E_{mn} = \frac{\langle e_j \rangle_{mn}^z - \langle e_j \rangle_{mn}^c}{\langle e_j \rangle_{mn}^c}$$

Здесь верхние индексы z и c показывают, в каких условиях, ГМУ или МВ, соответственно, были измерены величины e_{ijmn} и получены значения средние внутри серий e_{jmn} и их средние по сериям $\langle e_j \rangle_{mn}$.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка результатов осуществлена несколькими методами. Для первичной оценки эффектов ГМУ отдельно для каждого измеряемого параметра использовали t -тест Стьюдента. Учет множественных сравнений проводился с помощью поправки Бонферрони и метода “False discovery rate” [Benjamini, 1995]. Нормальность распределения параметров проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, однородность дисперсий — с помощью критерия Левена. Количество измерений для групп МВ и ГМУ менялся от 160 до 7800 в зависимости от когнитивного параметра.

Оценку вкладов различных факторов в измеряемые величины производили с помощью многомерного дисперсионного анализ MANOVA (Multivariate analysis of variance).

Для выделения групп людей с разной чувствительностью к воздействию ГМУ использовали кластерный (КА), дискриминантный (ДА) и факторный (ФА) анализы. КА позволил выявить группы людей с приблизительно одинаковыми реакциями на ГМУ.

КА обычно используют, когда нет априорных гипотез относительно возможной структуры данных; он является объективным методом структуризации данных, хотя проверки статистической значимости в данном анализе нет. В качестве метода объединения использовался метод Варда [Ward, 1963] древовидной кластеризации.

В ДА использовали линейный дискриминант Фишера (Fisher Linear Discriminant). Этот метод позволял оценить вклад каждого измеряемого параметра в разделение групп МВ и ГМУ, а также классифицировать испытуемых по их чувствительности к МП. Результатом ДА для каждой серии эксперимента и для каждого испытуемого были значения дискриминантных функций (ДФ) и коэффициентов k_m :

$$D_{jn}^c = \text{Const} + \sum_m k_m e_{jmn}^c, \quad D_{jn}^z = \text{Const} + \sum_m k_m e_{jmn}^z,$$

где D_{jn}^c, D_{jn}^z — значения ДФ для МВ и ГМУ для каждой серии j для n -ого испытуемого, Const — постоянный коэффициент и k_m — коэффициент ДФ для каждого когнитивного параметра m . Для каждого испытуемого вычислены средние значений ДФ для МВ и ГМУ. Эти значения ДФ были использованы для определения индекса индивидуальной чувствительности (ИИЧ-Д) к ГМУ согласно выражению:

$$I_n' = \langle D_j^c \rangle_n - \langle D_j^z \rangle_n$$

Для сравнения ИИЧ-Д с индексами, полученными в ФА, индекс для каждого испытуемого нормировали на выборочное стандартное отклонение группы индексов для всех испытуемых:

$$I_n = \frac{I_n'}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_n (\langle I_n' \rangle - I_n')^2}}$$

Для составления альтернативного индекса индивидуальной чувствительности ИИЧ-Фв был использован ФА. В отличие от ИИЧ-Д, в котором результаты каждого эксперимента МВ и ГМУ учитывались отдельно, ИИЧ-Фв основан на разности эффектов ГМУ и МВ одного и того же испытуемого. Индекс, вычисленный с помощью ФА, основан на переходе от восьми когнитивных параметров к четырем факторам. Данные факторы построены на основе корреляционной матрицы эффектов и учитывают 70% дисперсии первоначальных данных.

Количество факторов было выбрано как среднее между критерием Кайзера, оставляющим три фактора (59% общей дисперсии) и критерием “каменистой осыпи”, оставляющим пять факторов (80% общей дисперсии). Оставшиеся четыре фактора отражают более 70% дисперсии исходных параметров.

Для факторов были найдены факторные нагрузки f_{ma} , где a — номер фактора. Факторные нагрузки вычислены с использованием вращения варимакс. Взяв отношение полученных в ФА значений факторных нагрузок к собственным значениям λ_a , были получены коэффициенты для расчета каждого фактора и вычислены значения факторов для каждого испытуемого:

$$F_{na} = \sum_m \frac{f_{ma}}{\lambda_a} E_{mn}$$

Индекс индивидуальной чувствительности ИИЧ-Фв получен путем сложения факторов, каждый из которых умножен на дисперсию v_a , показывающую вклад данного фактора в общую дисперсию исходных параметров.

$$J_n^{\alpha,\beta} = \sum_a F_{na} v_a + g^{\alpha,\beta},$$

где $g^{\alpha,\beta}$ — поправочный коэффициент, учитывающий различия в опыте прохождения тестов в ГМУ для первого и второго эксперимента. Коэффициент равнялся g^α , для группы проходившей тесты в ГМУ во втором эксперименте и g^β , для группы проходившей тесты в ГМУ в первом эксперименте:

$$g^{\alpha} = -\frac{1}{2}(\langle J'_n \rangle^{\alpha} - \langle J'_n \rangle^{\beta}), \quad g^{\beta} = \frac{1}{2}(\langle J'_n \rangle^{\alpha} - \langle J'_n \rangle^{\beta})$$

Для сравнения ИИЧ-Фв с индексом, полученным в ДА, индекс для каждого испытуемого нормировали на выборочное стандартное отклонение группы индексов для всех испытуемых:

$$J_n = \frac{J'_n}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_n (\langle J'_n \rangle - J'_n)^2}}$$

Статистическая обработка данных и математический анализ осуществлен с использованием стандартных статистических компьютерных программ. В качестве погрешностей на графиках отложена стандартная ошибка среднего (стандартное отклонение оценки среднего).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе предварительных экспериментов с участием 44 испытуемых выяснилось, что электростатическое поле напряженностью 500 В/м вызывает эффекты сопоставимые по величине с эффектами ГМУ, хотя направленность эффектов ЭП не всегда совпадала с эффектами ГМУ (Рис. 1). Так в тесте на идентификацию букв замедление времени ответа для ГМУ составило $4.4 \pm 1.6\%$, ($p < 0.01$, t -тест), а для ЭП $6.3 \pm 1.5\%$ ($p < 0.001$, t -тест). Для данного теста, также как и для других тестов, величина эффектов совместного воздействия ГМУ и ЭП была примерно равна сумме эффектов для данных воздействий по отдельности, эффект для ГМУ+ЭП составлял $11.5 \pm 1.6\%$ ($p < 0.001$, t -тест). Это может говорить о разной природе биологических мишеней для МП и ЭП.

При проведении магнитобиологических исследований уровню ЭП на месте экспозиции обычно не придают значения. Однако, теоретически, ЭП напряженностью в сотни вольт/метр могут приводить к эффектам того же порядка, что и эффекты слабых МП [Binhi, 2002]. Такие электрические поля встречаются в неэкранированных лабораторных помещениях и непредсказуемо меняют свою величину и направление в зависимости от электризации пластиковых покрытий и погоды. Поэтому в дальнейших экспериментах для устранения возможного неконтролируемого вклада ЭП в наблюдаемые магнитные эффекты использована камера Фарадея.

Эффекты гипомангнитных условий. В основной части исследований эксперименты проводились в двух режимах экспозиции, МВ и ГМУ. Испытуемые, выполнявшие тесты в ГМУ, показали результаты хуже, чем в условиях МВ.

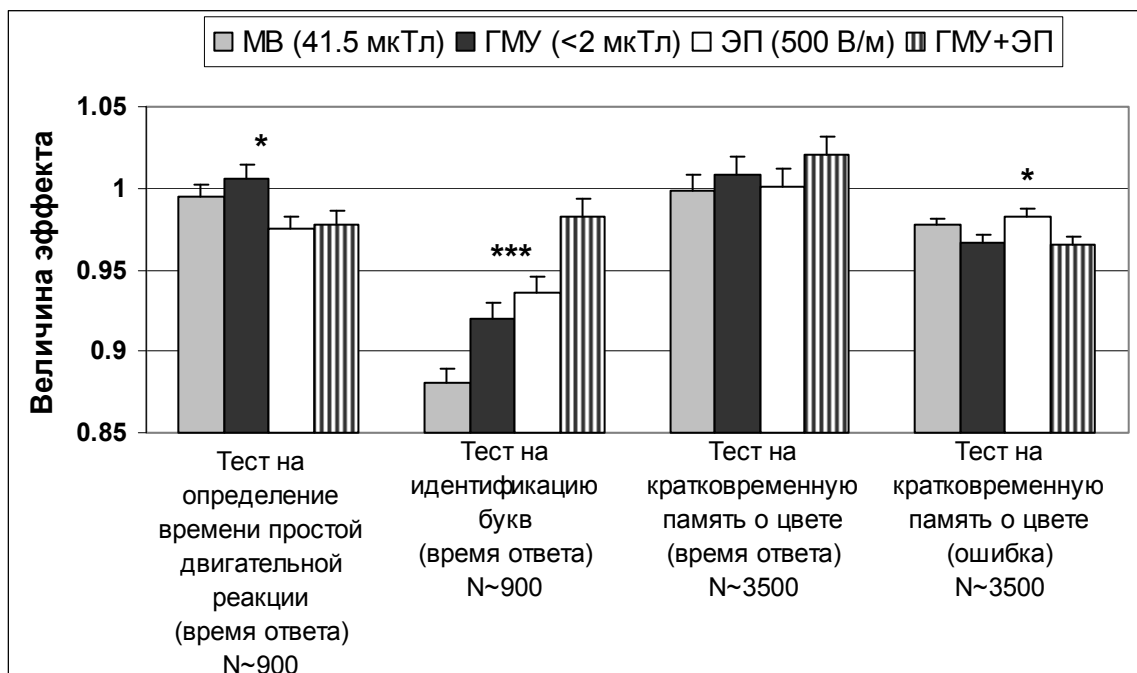


Рис. 1 Средние эффекты для времени ответа в трех тестах и ошибки в тесте на кратковременную память о цвете. Усреднение производилось по отдельным измерениям в серии, по сериям и по испытуемым. Над столбцами показаны уровни значимости, полученные с помощью ANOVA. Здесь и везде далее (*– $p<0.05$, **– $p<0.01$, ***– $p<0.001$). После названия тестов показаны объемы выборок для каждой группы.

Ухудшение выражалось в росте числа ошибок и увеличении времени ответа (Рис. 2). Для 5 из 8 измеряемых параметров эффекты были статистически значимыми (t -тест). Наибольшие эффекты обнаружены в самом сложном, по мнению испытуемых, а также по количеству ошибочных ответов, тесте на идентификацию буквы (эффект для количества ошибок $5.1\pm 1.6\%$, $p<0.01$, t -тест). Величина эффекта для данного теста сопоставима с 6–7% изменениями чувствительности глаза человека в гипомагнитных условиях полученных в работе [Thoss *et al.* 2007]. Наименьшие эффекты получены в тесте на определение времени простой двигательной реакции (эффект для времени ответа $0.7\pm 0.9\%$), а также в тесте на кратковременную цветовую память (эффект ошибки в определении цвета $0.1\pm 1.3\%$). Средняя величина эффектов по всем тестам составила $1.8\pm 0.4\%$ ($p<0.001$, t -тест).

То, что в работе удалось продемонстрировать статистическую достоверность столь малых эффектов, что необычно для испытаний на группе всего из сорока человек, является следствием внушительной статистики, — число отдельных измерений составило около 58000. Это и определило возможность наблюдения 1–2% эффектов.

Поскольку в работе производилось более десятка независимых сравнений, то, для учета множественных сравнений, уровень значимости вводился с по-

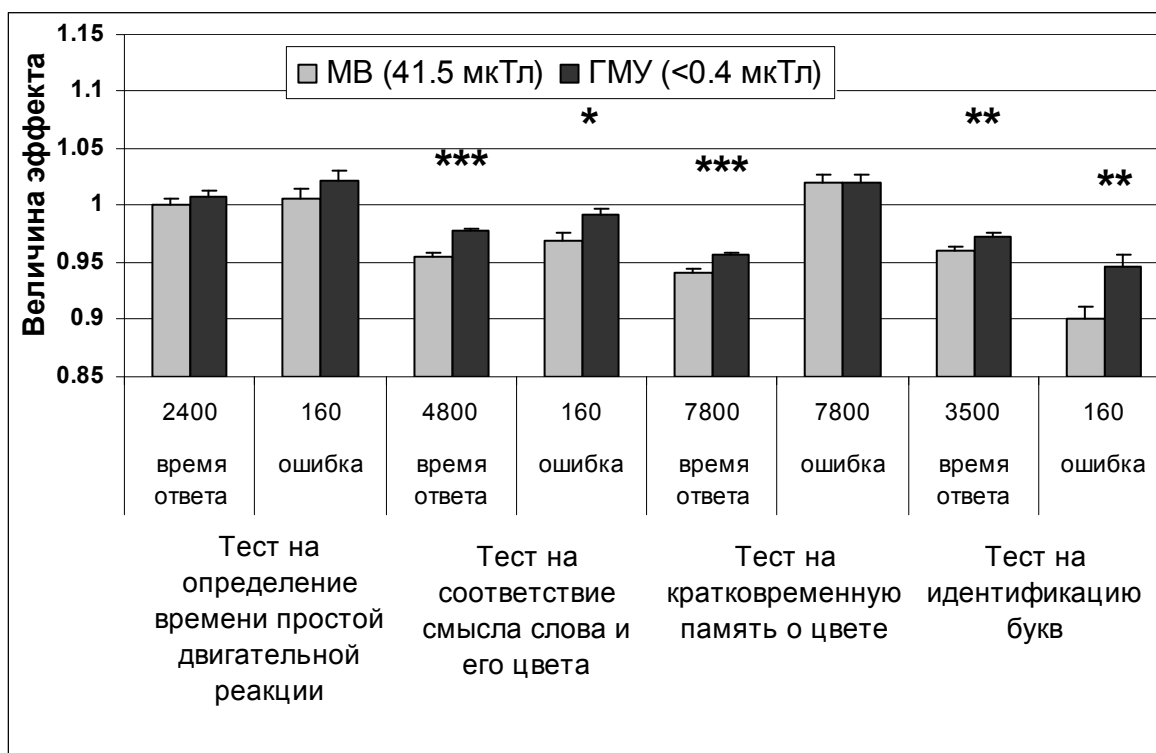


Рис. 2 Средние эффекты для времени ответа и ошибки в четырех тестах. Усреднение производилось по отдельным измерениям в серии, по сериям и по испытуемым. Над столбцами показаны уровни значимости, полученные с помощью *t*-теста. Под столбцами показаны объемы выборок для каждой группы.

правкой. Сравнимые группы с уровнем значимости $p < 0.001$ статистически значимо различались при использовании поправки Бонферрони, а для $p < 0.01$ при использовании метода “False discovery rate”.

Известна гипотеза о природе биологических эффектов МП, согласно которой первичная рецепция МП осуществляется магнитными наночастицами, образующимися в клетках организма [Kirschvink *et al.*, 1992]. Теоретически, нелинейная стохастическая динамика таких частиц обеспечивает чувствительность к вариациям МП порядка десятых долей мкТл [Binhi and Chernavskii, 2005].

Интересно сопоставить данные когнитивных тестов с концентрацией магнитных наночастиц и их конгломератов, в тех участках мозга, которые ответственны за выполнение задач в используемых психофизиологических тестах. В работе [Schultheiss-Grassi *et al.*, 1999] показано, что содержание магнитных наночастиц в мозжечке в несколько раз меньше, чем в гиппокампе или коре головного мозга. Можно предположить, что и магнитные эффекты в тестах, вовлекающих функции мозжечка, будут меньше. Действительно, эффекты в тесте на скорость реакции были минимальны, по сравнению с эффектами в других тестах (Рис. 2).

Влияние пола и возраста испытуемых на эффекты гипоманнитных условий. Поскольку в организме человека присутствуют магнитные наночастицы,

Табл. 1 Основные результаты многомерного дисперсионного анализа.

Выборки факторов	F	p-уровень
ЭМ (МВ–ГМУ)	3.35	0.0012
ЭМ (МВ–ГМУ) * * Возраст (Молодые–Пожилые)	1.20	0.30
ЭМ (МВ–ГМУ) * * Пол (Мужчины–Женщины)	1.75	0.09
ЭМ (МВ–ГМУ) * * Возраст (Молодые–Пожилые) * * Пол (Мужчины–Женщины)	2.68	0.008

было интересно сопоставить группы людей, с максимальными эффектами МП, с группами людей, обладающих повышенным естественным содержанием таких наночастиц. Известны данные [Dobson, 2002], что концентрация таких частиц у мужчин значительно увеличивается с возрастом. У женщин такая корреляция с возрастом найдена не была. Оценка содержания магнитных наночастиц размером меньше 200 нм на данный момент возможна лишь *post mortem*, поэтому число таких измерений невелико. Если механизм магниторецепции связанный с магнитными наночастицами действительно имеет место, то по результатам когнитивных тестов для разных биологических групп можно сделать косвенную оценку содержания таких наночастиц.

Для оценки влияния факторов “Пол” и “Возраст” на величину эффектов ГМУ

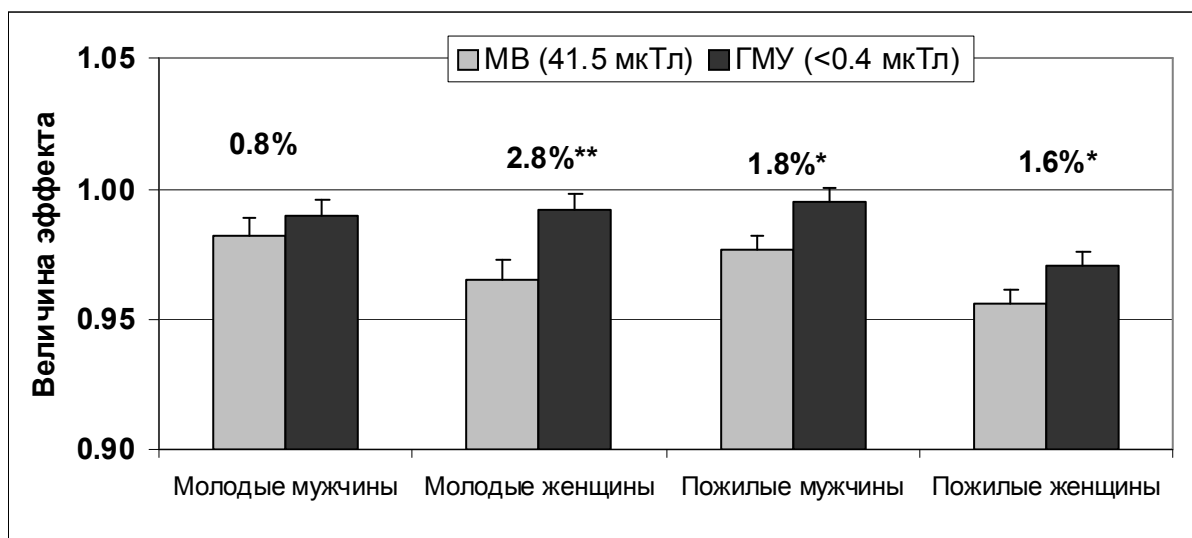


Рис. 3 Средние по всем тестам эффекты для групп, разделенных по полу и возрасту. Над столбцами показана разность эффектов для групп МВ и ГМУ и уровни значимости, полученные с помощью *t*-теста.

использован многомерный дисперсионный анализ (MANOVA). В Табл. 1 показаны основные результаты MANOVA. Группы эффектов МВ и ГМУ статистически значимо различаются $p=0.001$. Разница средних значений для групп, разделенных факторами “ЭМ*Пол*Возраст” (ЭМ — электромагнитная экспозиция) значима ($p<0.01$). То есть с помощью MANOVA показано, что факторы “Пол” и “Возраст” важны для формирования биологических эффектов ГМУ.

На Рис. 3 представлены средние по всем тестам эффекты для групп испытуемых, разделенных по полу и возрасту. Наименьшие средние эффекты в ГМУ наблюдались у молодых мужчин, а наибольшие у молодых женщин. Если рассматривать отдельно эффекты для групп “Пол” и “Возраст”, то средние по всем тестам эффекты у женщин были больше, чем у мужчин, соответственно $2.2\pm 0.6\%$ ($p<0.001$, t -тест) и $1.3\pm 0.5\%$ ($p<0.05$, t -тест). Средние для всех тестов эффекты для групп, разделенных только по возрасту, практически не различались: у молодых испытуемых эффект ГМУ равнялся $1.8\pm 0.6\%$ ($p<0.01$, t -тест), у пожилых — $1.7\pm 0.6\%$ ($p<0.01$, t -тест).

Полученные в работе гендерные отличия схожи с данными эпидемиологических исследований людей “чувствительных” к ЭМП. В англоязычной литературе данный феномен носит название синдрома гиперчувствительности к электричеству (electromagnetic hypersensitivity syndrome, EHS). В таких исследованиях отмечено, что количество женщин с EHS больше чем мужчин с данным синдромом. В [Hillert *et al.*, 2002] показано, что 1.5% из 10 тысяч опрошенных шведов проявили EHS, причем из них 62% составили женщины. Среди 2 тысяч опрошенных калифорнийцев количество гиперчувствительных составило 3.2%, причем количество женщин, 59%, также превысило количество мужчин [Levallois *et al.*, 2002]. Похожие пропорции в группах с EHS были получены в германских [Schuz *et al.*, 2006] и швейцарских [Schreier *et al.*, 2006] исследованиях. Напротив, корреляция между частотой EHS и возрастом была найдена лишь в одной из представленных выше работ [Hillert *et al.*, 2002].

Влияние самочувствия испытуемого и его аллергологического статуса на эффекты гипомангнитных условий. Перед каждым экспериментом выявляли субъективную оценку самочувствия и аллергологического статуса испытуемого. Испытуемый оценивал свое самочувствие по 5-ти бальной шкале. В 80-ти экспериментах 33 раза испытуемые оценили свое самочувствие на “5”, 44 раза на “4” и три раза на “3”. Оценка самочувствия, в целом, характеризует общее состояние здоровья испытуемого, поскольку 31 человек из 40 не меняли оценку в повторном эксперименте.

На Рис. 4. представлены средние по всем тестам эффекты для разных показателей “самочувствия” и “аллергологического статуса”.

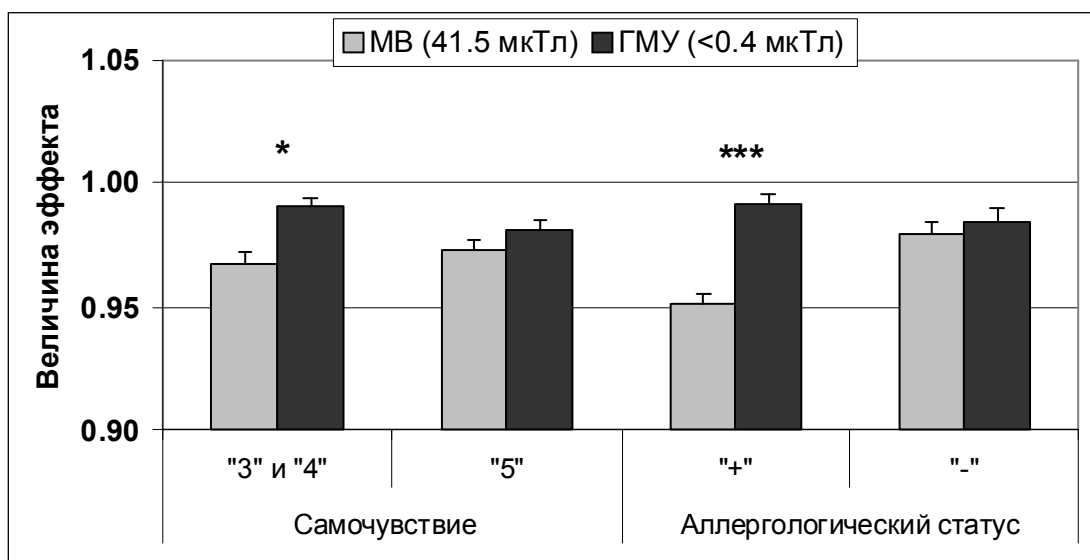


Рис. 4 Средние по всем тестам эффекты для групп, разделенных по показателям “Самочувствие” и “Аллергологический статус”. Над столбцами показаны уровни значимости, полученные с помощью *t*-теста.

Из рисунка видно, что при отличном самочувствии и отсутствии у испытуемого аллергических проявлений, величины средних эффектов ГМУ значимо не отличались от значений МВ. Напротив, если испытуемый давал оценку хорошего или удовлетворительного самочувствия или положительного аллергологического статуса эффекты МВ и ГМУ были статистически значимо различны. Особенно сильные эффекты были у людей с положительным аллергологическим статусом, в среднем для всех тестов $4.3 \pm 0.8\%$ ($p < 0.001$, *t*-тест).

О корреляции между аллергенными проявлениями и чувствительностью к ЭМП сообщали в одной из недавних эпидемиологических работ (Eltiti *et al.*, 2007).

Влияние сложности предъявляемых заданий на величину эффектов гипомангнитных условий в тесте на идентификацию буквы. Из Рис. 2 видно, что наибольшая величина эффекта ГМУ $5.1 \pm 1.7\%$ была получена в тесте на идентификацию букв. По мнению самих испытуемых, данный тест оказался самым сложным среди всех тестов. Количество ошибочных ответов в среднем в данном тесте составляло $21 \pm 1\%$. Для сравнения аналогичный показатель в тесте на соот-

Табл. 2 Количество ошибочных ответов и среднее время ответа в контрольных сериях (2-3 серии).

Измеряемые параметры	“Б”	“Г”	“Ч”
Количество ошибочных ответов в контрольных сериях, %	22	24	34
Среднее время ответа в контрольных сериях, с	2.11	2.09	2.24

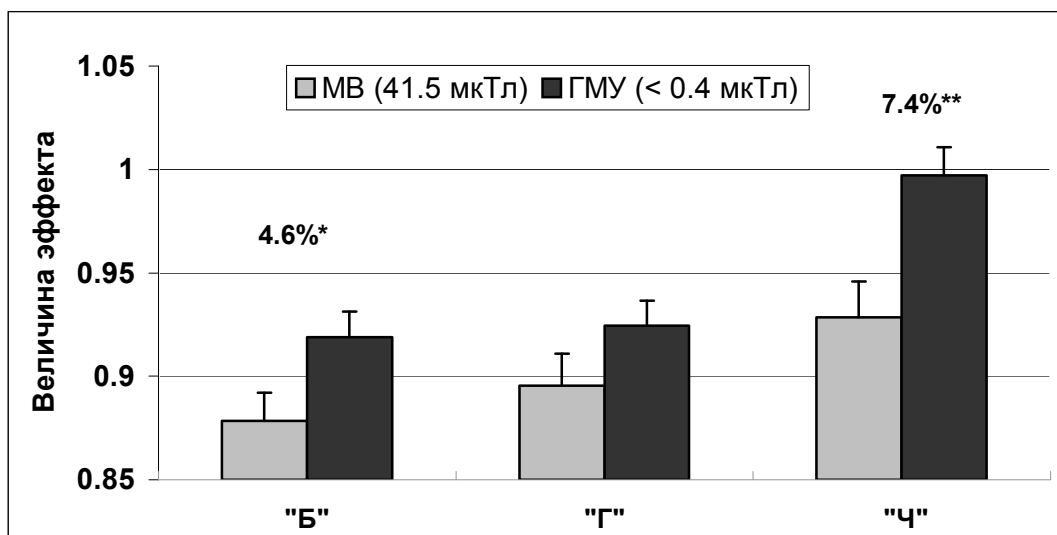


Рис. 5 Зависимость количества ошибок в тесте на идентификацию буквы от предъявляемых букв в условиях МВ и МП. Усреднение производилось по отдельным измерениям в серии, по сериям и по испытуемым. Над столбцами показаны уровни значимости, полученные с помощью *t*-теста.

ветствие смысла слова и его цвета составил всего $8.2 \pm 0.6\%$.

Из представленных в тесте букв наиболее сложная для идентификации является буква "Ч". В контрольных сериях количество ошибок при идентификации данной буквы было в 1.5 раза больше, чем для букв "Б" и "Г", а среднее время ответа на 150 мс больше (Табл. 2).

Для того, чтобы подтвердить предположение о том, что величина эффектов в ГМУ была больше для сложных тестов, построили зависимость величины эффектов ГМУ от предъявляемой буквы "Б", "Г" или "Ч" (Рис. 5).

Действительно, величина эффекта ГМУ для буквы "Ч" была максимальна и составляла $7.4 \pm 2.5\%$ ($p < 0.01$). Эффекты для буквы "Б" были почти в два раза меньше, а для "Г" не были значимыми, хотя количество ошибок в ГМУ также было больше.

Индивидуальная чувствительность к гипомагнитным условиям.

Кластерный анализ (КА) был использован для выделения групп людей со сходной реакцией на ГМУ. Выяснилось, что с помощью древовидной кластеризации можно выделить три группы людей (Рис. 6). Средние по всем тестам эффекты ГМУ для кластеров 1, 2 и 3 соответственно равны $-3.5 \pm 0.9\%$, $2.4 \pm 0.4\%$ и $7.3 \pm 1.4\%$. Из рис. 6 видно, что девять человек вошли в первый кластер, пять в третий, а наибольшее количество человек, 27, вошло во второй кластер. Характерно, что для данной группы величина эффектов ГМУ для всех измеряемых параметров, составила от 1% до 6%.

Для анализа индивидуальной чувствительности испытуемого к ГМУ построено распределение средних по восьми измеряемым параметрам эффектов

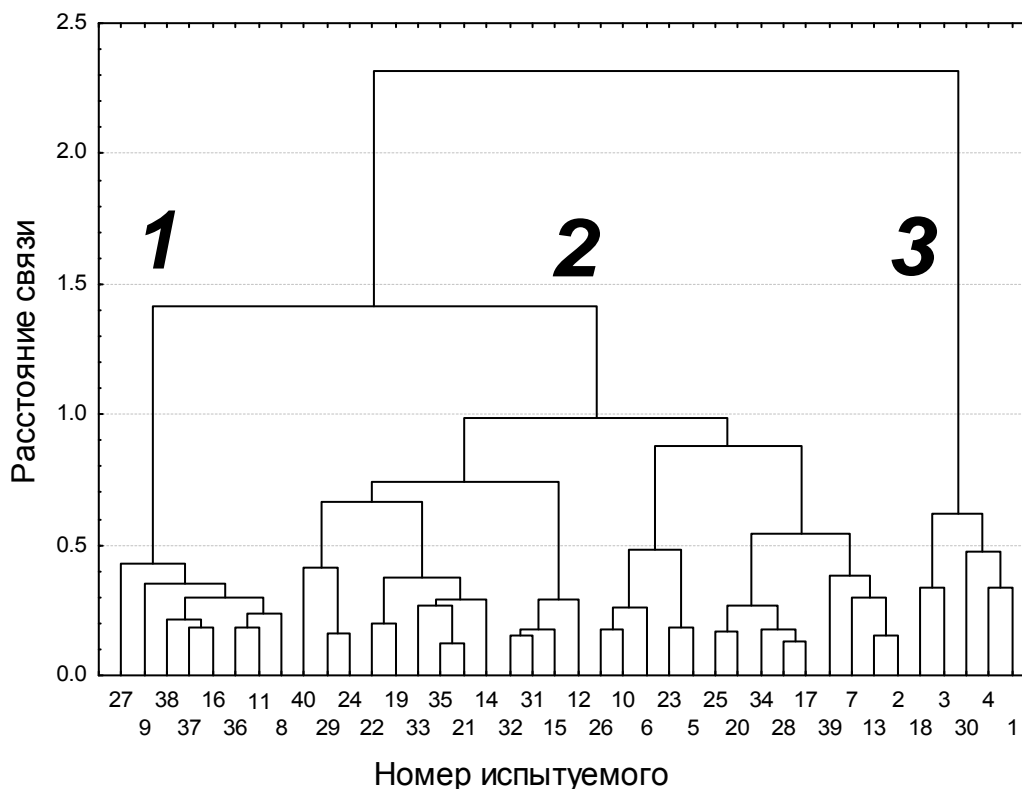


Рис. 6 Расстояние связи между индивидуальными эффектами 40 испытуемых. Кластеризация производилась методом Варда. Использовалось евклидово расстояние.

ГМУ, Рис. 7. Для построения распределения использована функция оценки плотности (kernel density estimation):

$$d(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{x - x_i}{w} \right)^2 \right],$$

где x_i — массив данных, n — количество элементов массива, w — параметр детализации, или сглаживания, распределения. Распределение эффектов, в целом, имеет гауссов характер и не позволяет надежно выделить группы людей с разной чувствительностью к ГМУ (Рис. 7), хотя тенденция к существованию групп заметна.

Результаты КА и распределение средних эффектов свидетельствуют, что **магнитные эффекты ГМУ вообще сформированы вкладами всех испытуемых, а не какой либо отдельной группы, демонстрирующей особенно большие эффекты.**

Глобальный средний магнитный эффект, согласно распределению средних эффектов, составил 1.8% (Рис. 7). Можно было бы предположить, что этот средний эффект сформирован всего несколькими испытуемыми, случайно показавшими исключительно большой эффект. Однако это не так. Если исключить из

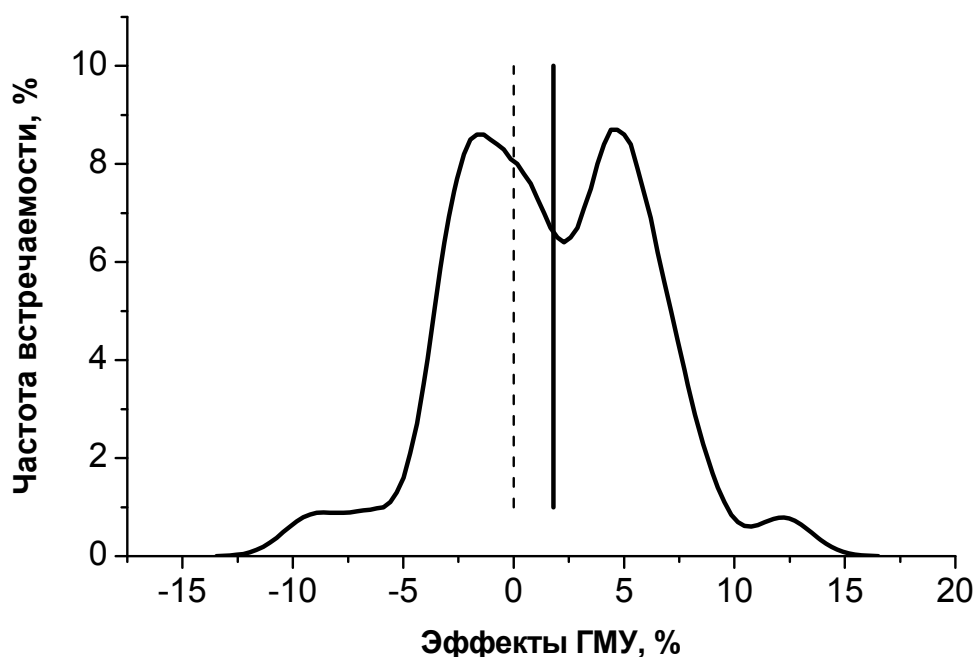


Рис. 7 Функция оценки плотности средних эффектов ГМУ для 40 испытуемых (параметр сглаживания $w=0.3$). Вертикальными линиями помечены: пунктир — положение нуля, полная линия — среднее значение эффекта для 40 испытуемых.

анализа группу людей с максимальными эффектами, четыре человека со средними эффектами 7-12%, то статистическая значимость общего магнитного эффекта сохраняется, при величине эффекта 1.5%.

В экспериментах нередко возникали ситуации, когда при экспозиции в ГМУ испытуемый, совершая большее количество ошибок, чем в условиях МВ, одновременно выполнял тесты быстрее, поэтому средний по тестам эффект не очень удобный параметр для анализа индивидуальной чувствительности к ГМУ. Очевидно, что для индивидуального анализа, нужны более объективные критерии, чем средний по тестам эффект. Для решения данной задачи были использованы многомерные методы статистики и введены индексы индивидуальной чувствительности, которые, исходя из результатов когнитивных тестов, позволяли объективно оценить чувствительность каждого испытуемого к ГМУ.

Распределение индексов чувствительности (Рис. 8), в отличие от распределения средних эффектов (Рис. 7), асимметрично. Средние значения индексов ИИЧ-Д, ИИЧ-Фв составляют 0.52 и 0.33 соответственно. Небольшие пики в областях значений от двух и выше имеют как ИИЧ-Д, так и ИИЧ-Фв (на графике показаны стрелками). Каждый из пиков обусловлен большими (≥ 1.8) значениями индексов пяти испытуемых для ИИЧ-Д и четырех испытуемых для ИИЧ-Фв, причем, только у одного из испытуемых одновременно значения всех индексов пре-

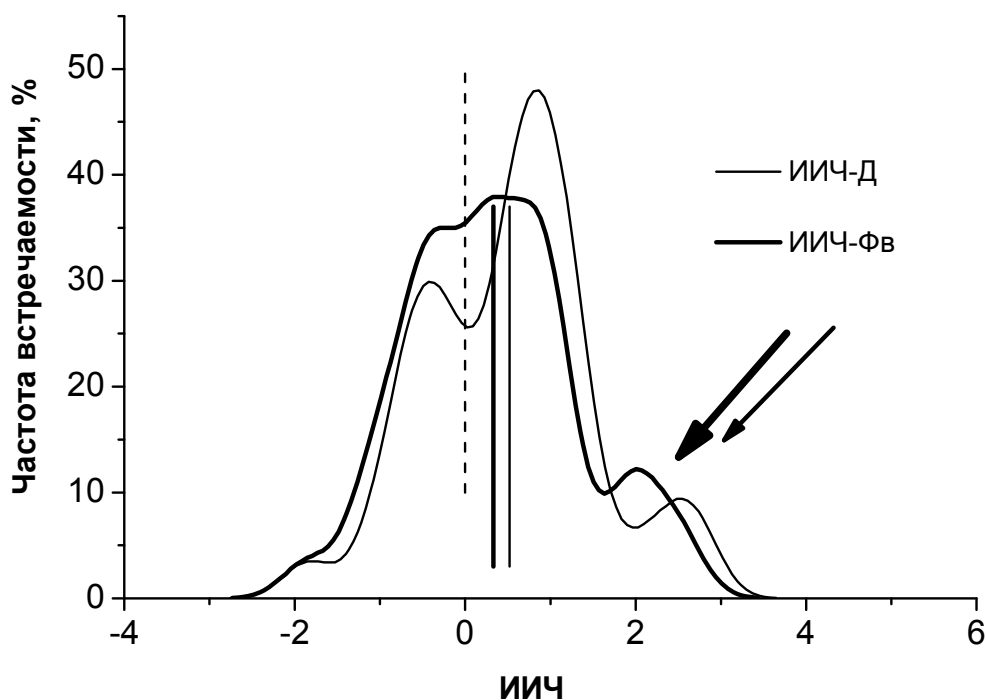


Рис. 8 Функции оценки плотности индексов индивидуальной чувствительности для 40 испытуемых (параметр сглаживания $w=0.3$). Вертикальными линиями помечены: пунктир — положение нуля, тонкая линия — среднее значение для ИИЧ-Д, толстая линия — среднее значение для ИИЧ-Фв.

вышли 1.8. Четыре из восьми испытуемых выделенных в ДА и ФА совпали с испытуемыми, выделенными в КА (кластер №3). Это говорит о том, что результаты, полученные в ДА и ФА, а так же результаты кластеризации дополняют друг друга. Общее количество “гиперчувствительных” испытуемых, выделенных хотя бы в одном анализе, составило девять человек. Характерно, что в группе “гиперчувствительных” по сравнению со всеми испытуемыми больше женщин, 67% и 50% соответственно, и аллергиков — 67% и 33% соответственно.

Методы, которые можно использовать для поиска групп “гиперчувствительных” людей разнообразны. Результат кластеризации зависит от выбранного метода. Индекс ИИЧ-Фв получен в результате определенного выбора числа факторов, а также типа вращения. Кроме того, критерий Колмогорова-Смирнова не дал статистически значимого отклонения от нормальности для обоих индексов ($p>0.2$). Чтобы доказать отклонения от нормальности распределения на рис. 8 при том же характере распределения общее количество испытуемых должно быть более 150 для ИИЧ-Д и более 300 для ИИЧ-Ф. Поэтому существование такой группы испытуемых не может быть установлено достоверно на основании результатов данной работы: можно говорить лишь о том, что результаты не противоречат этой гипотезе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование не имеет аналогов в магнитобиологии как по количеству факторов (12), учитываемых при проведении экспериментов и анализе полученных результатов, так и по числу измерений (58000). Большое количество измерений для относительно небольшой группы в 40 испытуемых позволило надежно установить факт угнетения когнитивной деятельности при экспозиции в ГМУ, а также исследовать влияние некоторых биологических и физических факторов на величину магнитных эффектов.

Эффекты ГМУ зависят от многих факторов и поэтому трудно воспроизводимы. Сложно полностью воспроизвести физические условия в месте эксперимента. Группы испытуемых неизбежно отличаются при повторении исследований в разных лабораториях, трудно полностью воспроизвести методику и режимы проведения экспериментов. Поэтому важна оценка возможного разброса магнитных эффектов.

В исследовании получено распределение средних эффектов магнитных полей, из которого следует, что все распределение, по форме в целом симметричное относительно своего среднего, целиком сдвинуто в сторону более сильных магнитных эффектов. Это означает, что небольшой магнитный эффект сформирован всей массой испытуемых. Это важно, поскольку можно обстоятельно исследовать одного испытуемого и не найти магнитных эффектов. Даже в небольшой группе магнитные эффекты недостаточно воспроизводимы. Для статистической значимости вывода о существовании эффектов ГМУ, необходима группа людей размером более 30–40 человек.

ВЫВОДЫ

1. Компенсация ГМП до уровня менее 0.4 мкТл угнетает когнитивную деятельность человека. Угнетение выражается в росте количества ошибок и замедлении времени ответа в тестах. Общий средний магнитный эффект составляет величину $1.8 \pm 0.4\%$.

2. Впервые получено распределение средних эффектов компенсации магнитного поля, в группе из 40 человек. Распределение целиком сдвинуто в сторону положительных значений, означающих угнетение когнитивной деятельности.

3. Индивидуальные биологические эффекты ГМУ зависят от пола и возраста испытуемого.

4. Биологические эффекты ГМУ зависят от сложности задания. Максимальные эффекты наблюдались как в самом сложном тесте, тесте на идентификацию букв (рост количества ошибок $5.1 \pm 1.6\%$), так и для самой сложной буквы в данном тесте (“С”, рост количества ошибок $7.4 \pm 2.5\%$).

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Саримов Р.М., Бинги В.Н. Применение методов многомерного статистического анализа для исследования индивидуальной чувствительности человека к нулевым магнитным полям. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. М., 2009, 1, с 20–31.
2. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А., Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека // Биофизика. 2008, 53(5), с.856–866.
3. Бинги В.Н., Заруцкий А.А., Капранов С.В., Котельников С.Н., Миляев В.А., Саримов Р.М. Метод исследования влияния “магнитного вакуума” на цветовую память человека. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005, 45(4), 451–456.
4. Бинги В.Н., Миляев В.А., Саримов Р.М., Заруцкий А.А. Влияние электростатического и «нулевого» магнитного полей на психофизиологическое состояние человека. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2006, 8-9, с. 49–57.
5. Binhi V. N., Sarimov R. M. Zero magnetic field effect observed in human cognitive processes // Electromagnetic Biology and Medicine. 2009, 28, 310-315.
6. Саримов Р.М., Бинги В.Н. Влияние нулевого магнитного и электростатического полей на психофизиологическое состояние человека // Тезисы докладов "Космическая погода: ее влияние на биологические объекты и человека". М., 2005, с. 60–62
7. Малицкий А.Н., Саримов Р.М., Бинги В.Н. Исследование некоторых психофизиологических характеристик человека в слабых электростатических и магнитных полях // Научная сессия МИФИ–2007, Том 5, с. 166–168
8. Саримов Р.М., Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека. Роль биологических факторов в формировании эффектов такой компенсации. // Научная сессия МИФИ–2009, Том 5, с. 167–170.
9. Binhi V.N., Kapranov S.V., Milyaev V.A., Sarimov R.M. Psychophysiological reactions in human to ELF magnetic fields // 26th Annual BEMS Meeting. Washington, USA, 2004, Abstract Book, p. 185–186.
10. Sarimov R.M., Binhi V.N. Effect of electrostatic and zero magnetic fields on psychophysiological state of humans // 4-th International Workshop on Space Radiation Research and 17-th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop. Moscow- St.Petersburg, 2006, Book of Abstracts, p. 117–118.