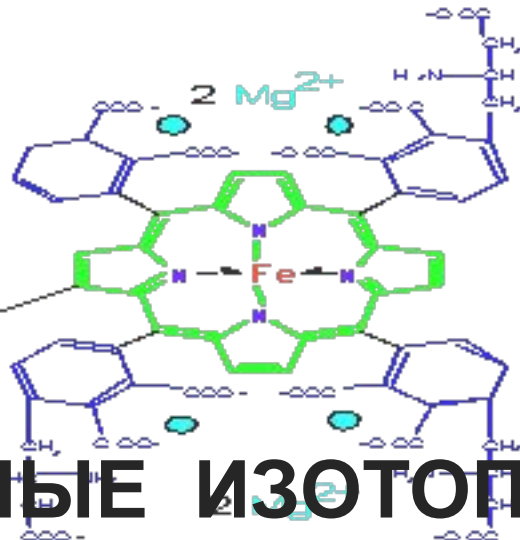




РНИМУ

имени Н.И. ПИРОГОВА



# МАГНИТНЫЕ ИЗОТОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ (МИЭ)

## В МЕТАЛЛ-ЗАВИСИМОМ ФЕРМЕНТАТИВНОМ КАТАЛИЗЕ И ИХ РОЛЬ В ФАРМАКОЛОГИИ

### *Нанокатиониты*



# Магнитный изотопный эффект

выражается в **зависимости скорости химической реакции** (или вероятности рождения молекулы)

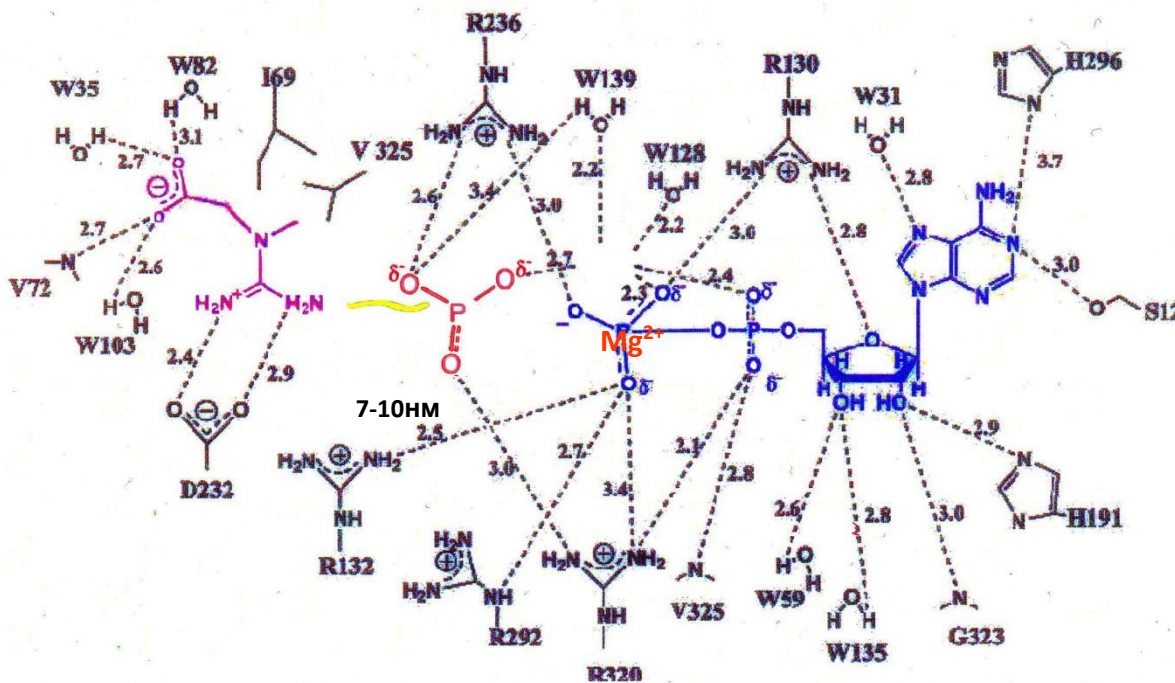
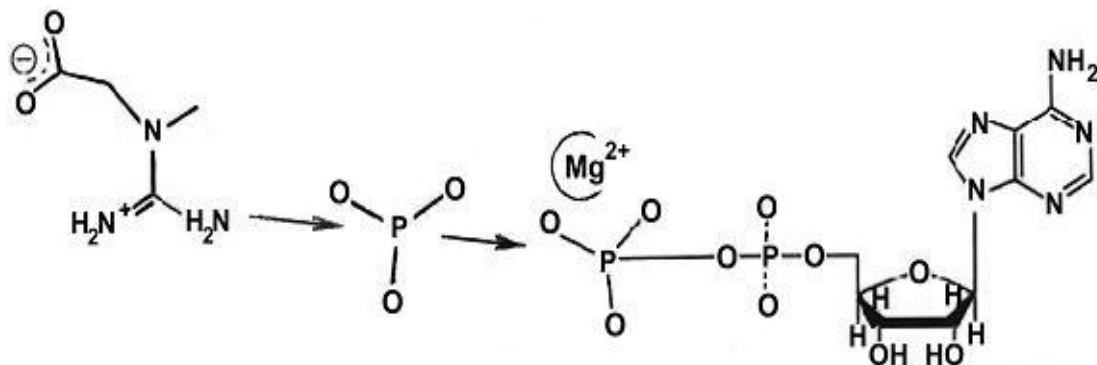
**от** ядерного спина,  
его проекции,  
магнитного момента и  
энергии электро-ядерного (*сверхтонкого Кулоновского*) взаимодействия.

*Step E.N.// Chem. Phys. Lett. 1991. 186. P. 405.*

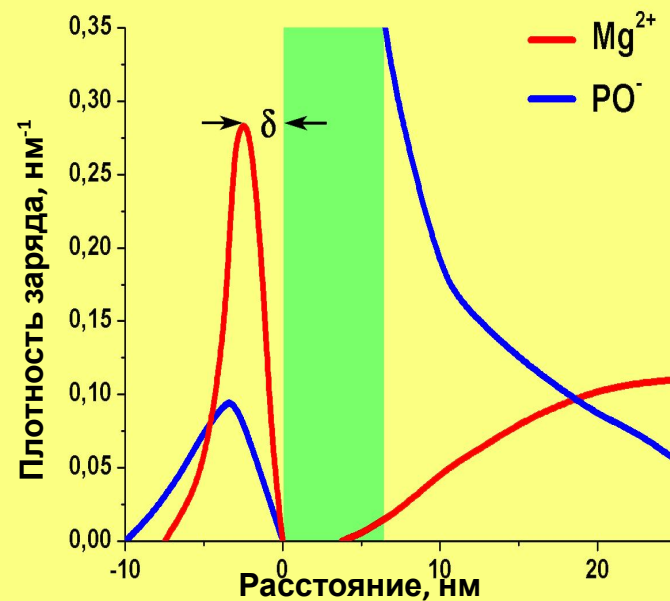
# Распространенность изотопов биологически активных двухвалентных металлов в природе

Нуклид	Распространенность в природе, %	Ядерный спин	Ядерный магнитный момент, $\mu$
$^{24}\text{Mg}$	78,99	0	
$^{25}\text{Mg}$	10,00	+5/2	-0,85545
$^{26}\text{Mg}$	11,01	0	
$^{64}\text{Zn}$	48,6	0	
$^{66}\text{Zn}$	27,9	0	
$^{67}\text{Zn}$	4,1	-5/2	+0,87515
$^{68}\text{Zn}$	18,8	0	
$^{70}\text{Zn}$	0,6	0	
$^{40}\text{Ca}$	96.94	0	
$^{43}\text{Ca}$	1.317	-7/2	+0,87515

# Нанотопология активного сайта



Влияние нанотопологии каталитического сайта КК на перекрывание электронных плотностей реагентов

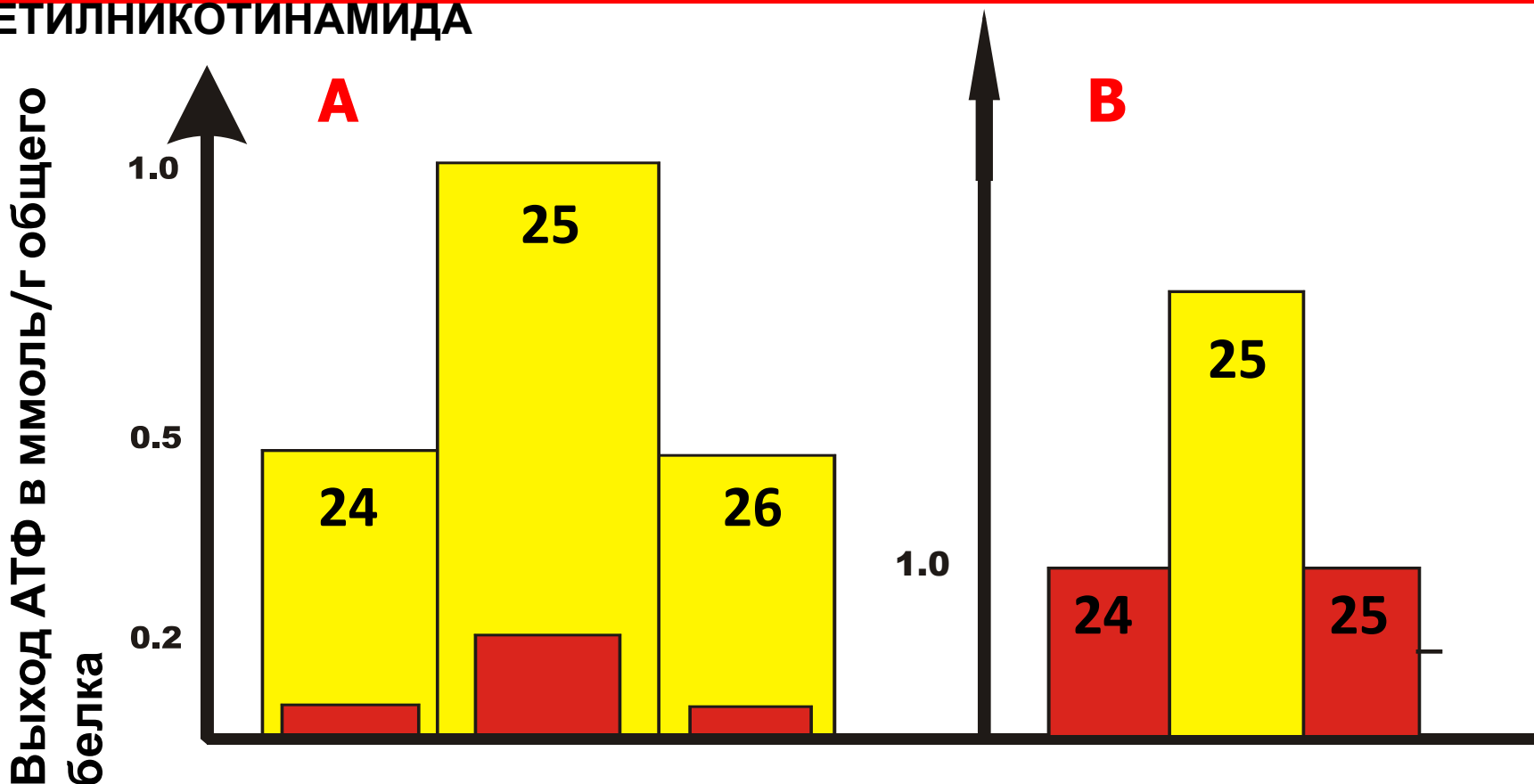


Комбинированное решение уравнений Шредингера и Пуассона

# Скорость образования АТФ митохондрией (А) и креатинкиназой (В) как функция изотопа Mg

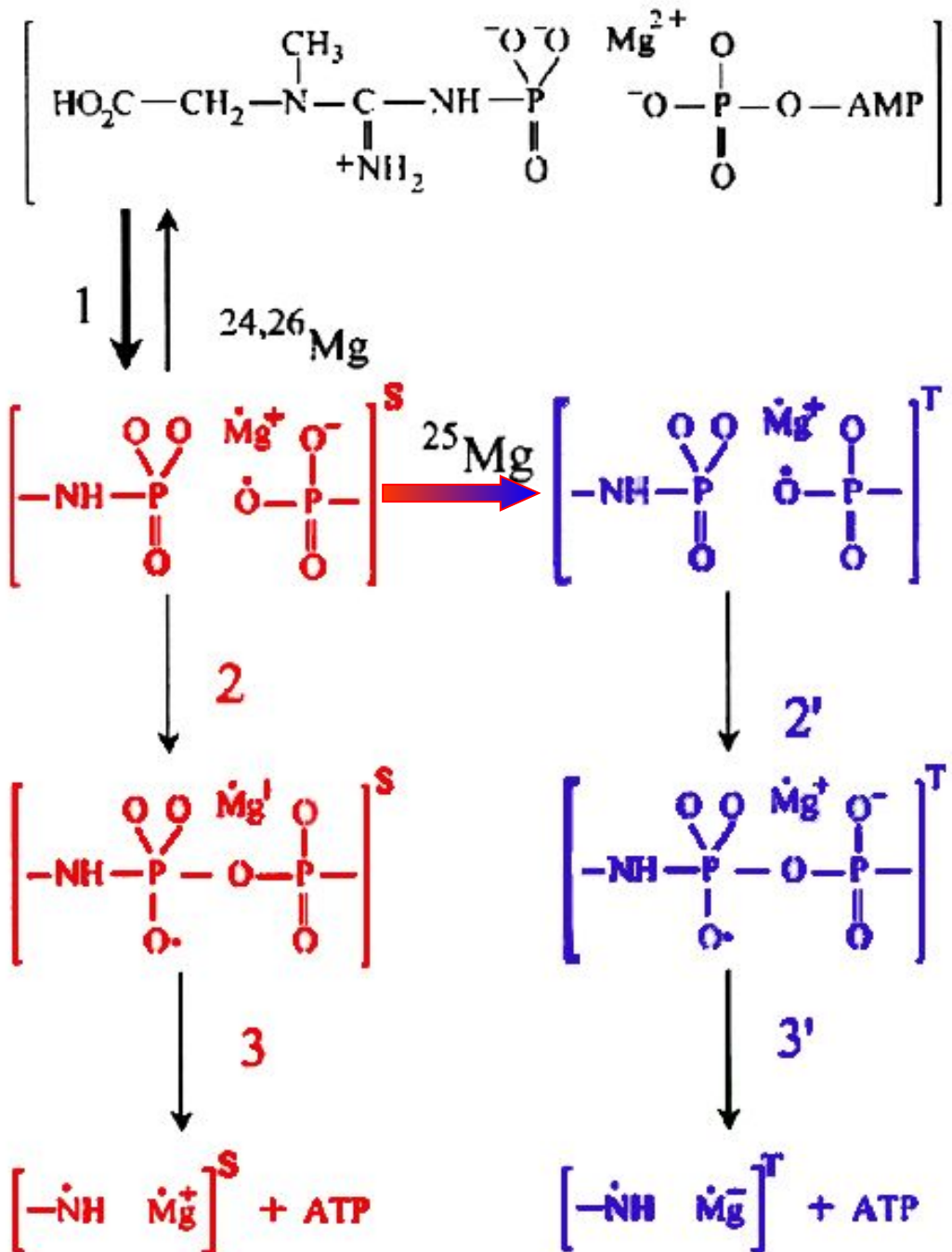
ИНТАКТНАЯ

МИТОХОНДРИЯ, ПОДВЕРГНУТАЯ СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ 1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА

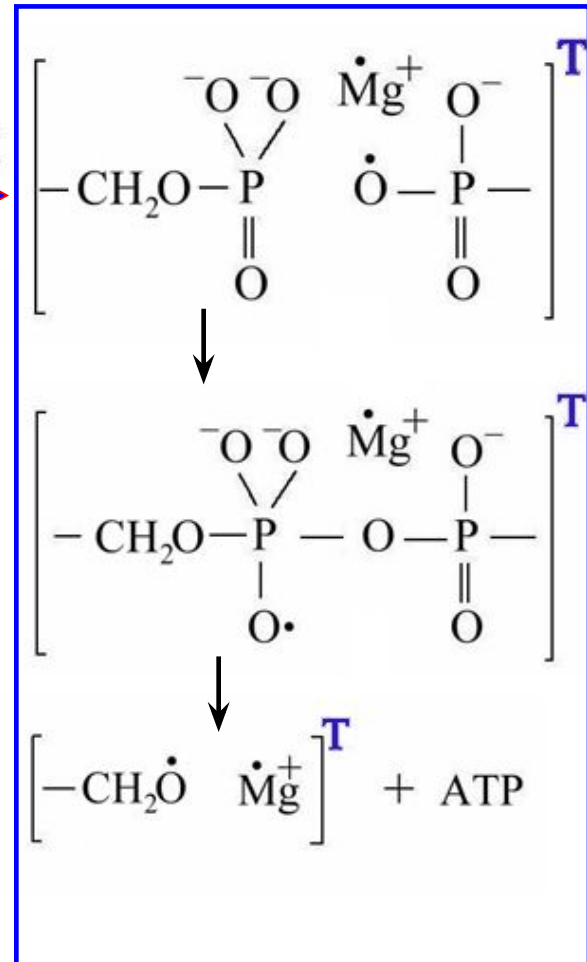
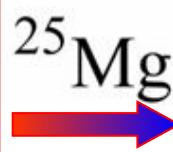
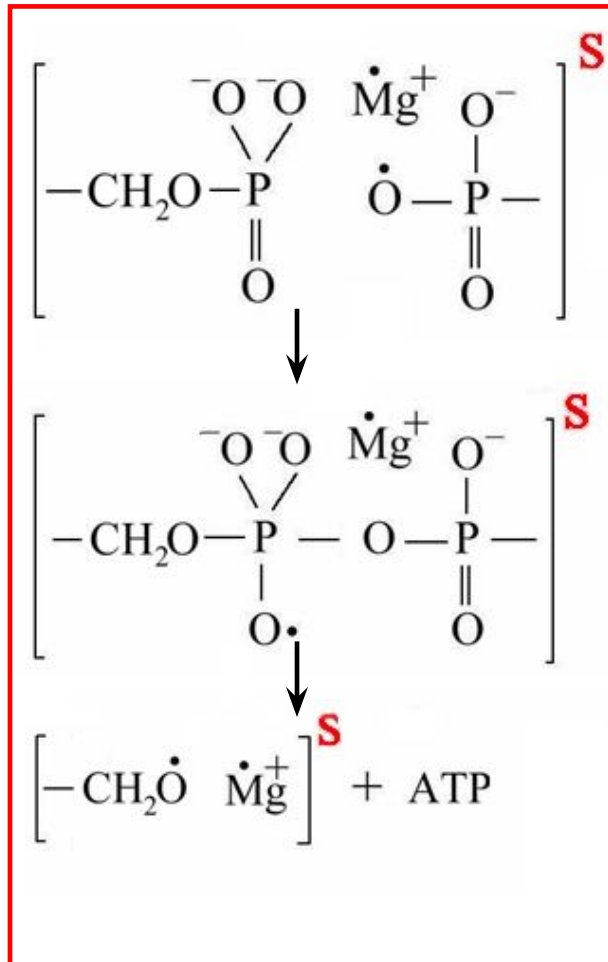
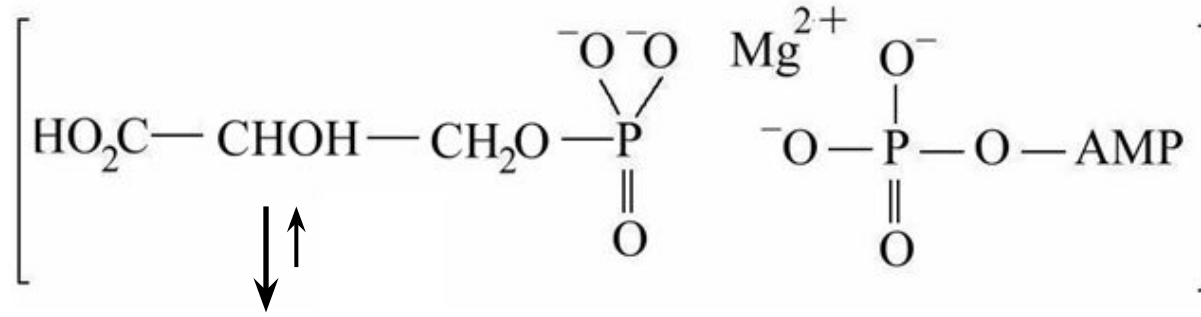


Формирование ион-радикальных пар  
(Синглет-триплетный каналы фосфорилирования)

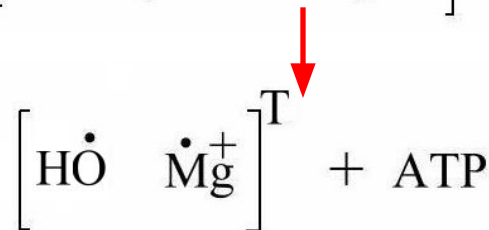
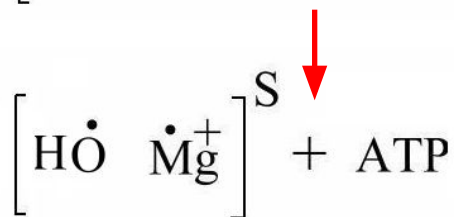
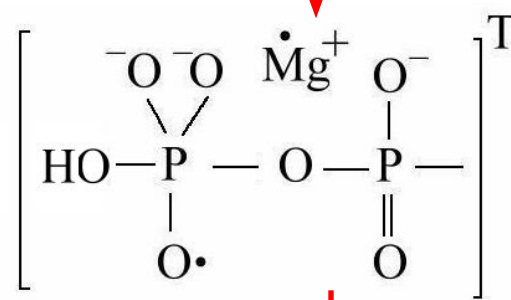
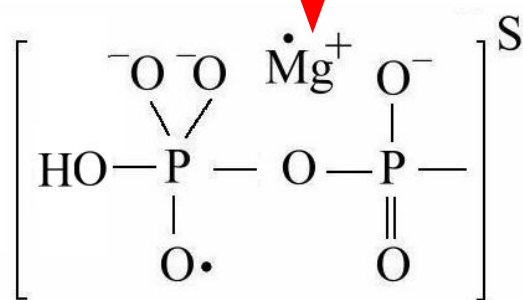
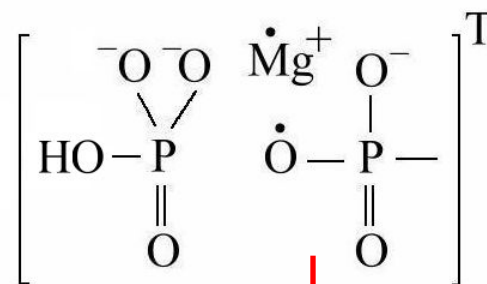
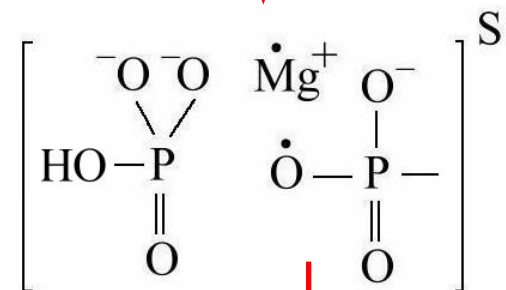
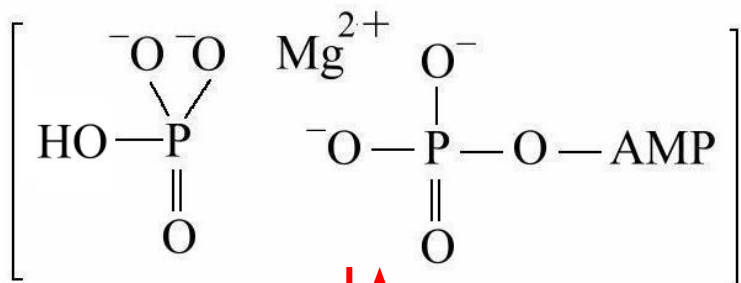
Магнитный изотопный эффект  $^{25}\text{Mg}^{2+}$  в регуляции митохондриального синтеза АТФ, осуществляемого креатинкиназой



# Ион-радикальный механизм глицерофосфаткиназной реакции



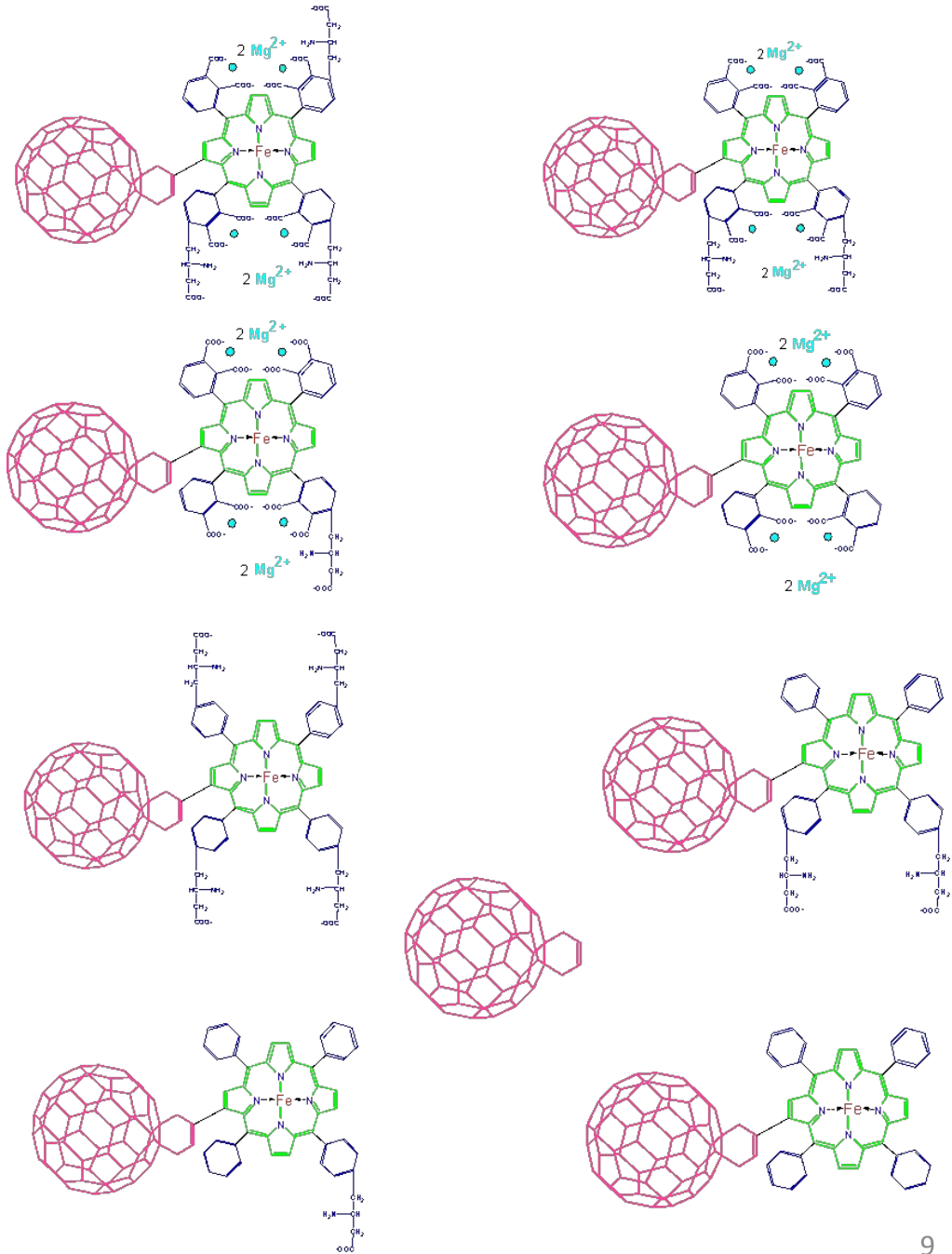
# Схема реакции фосфорилирования с помощью АТФ синтазы



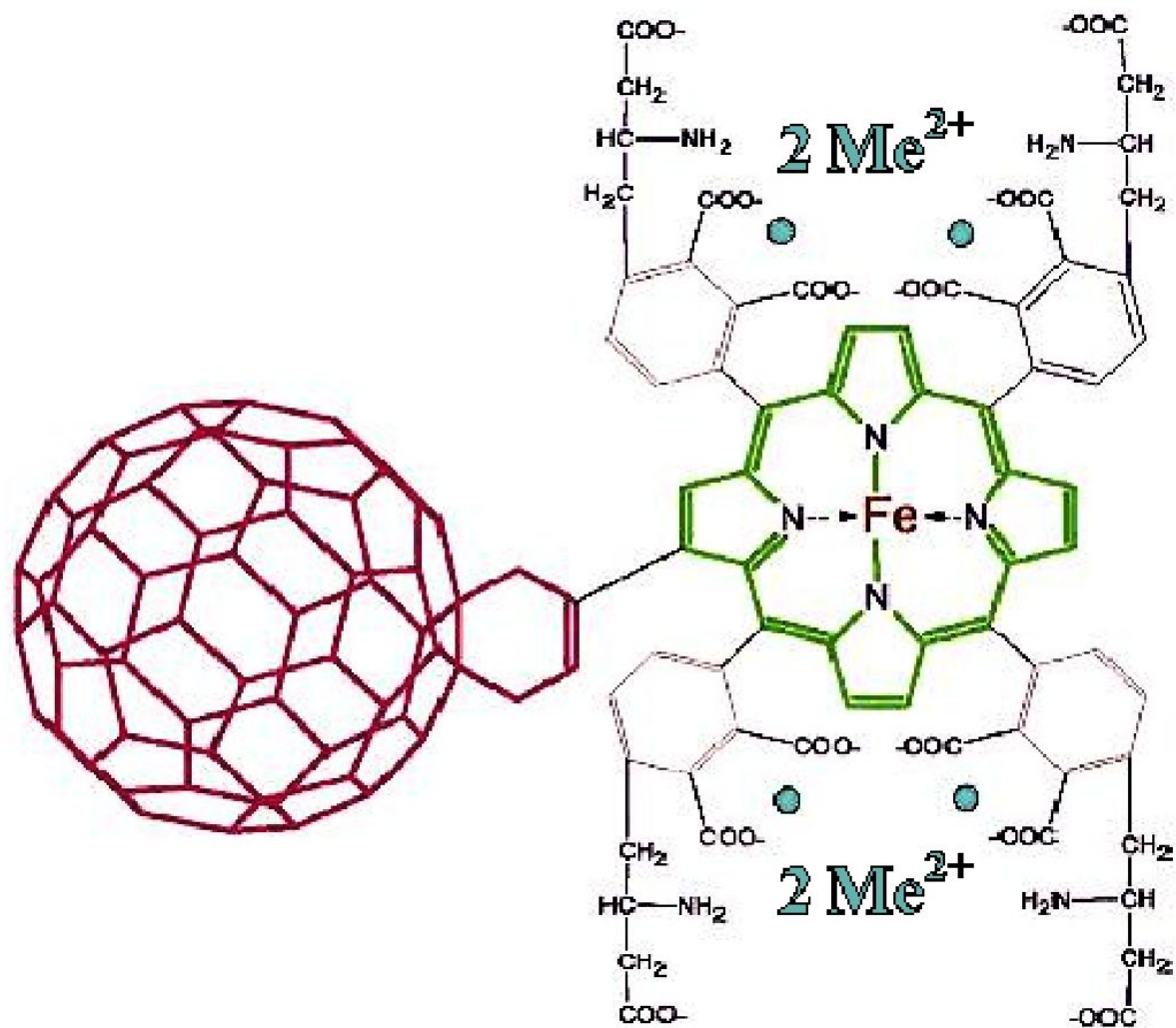


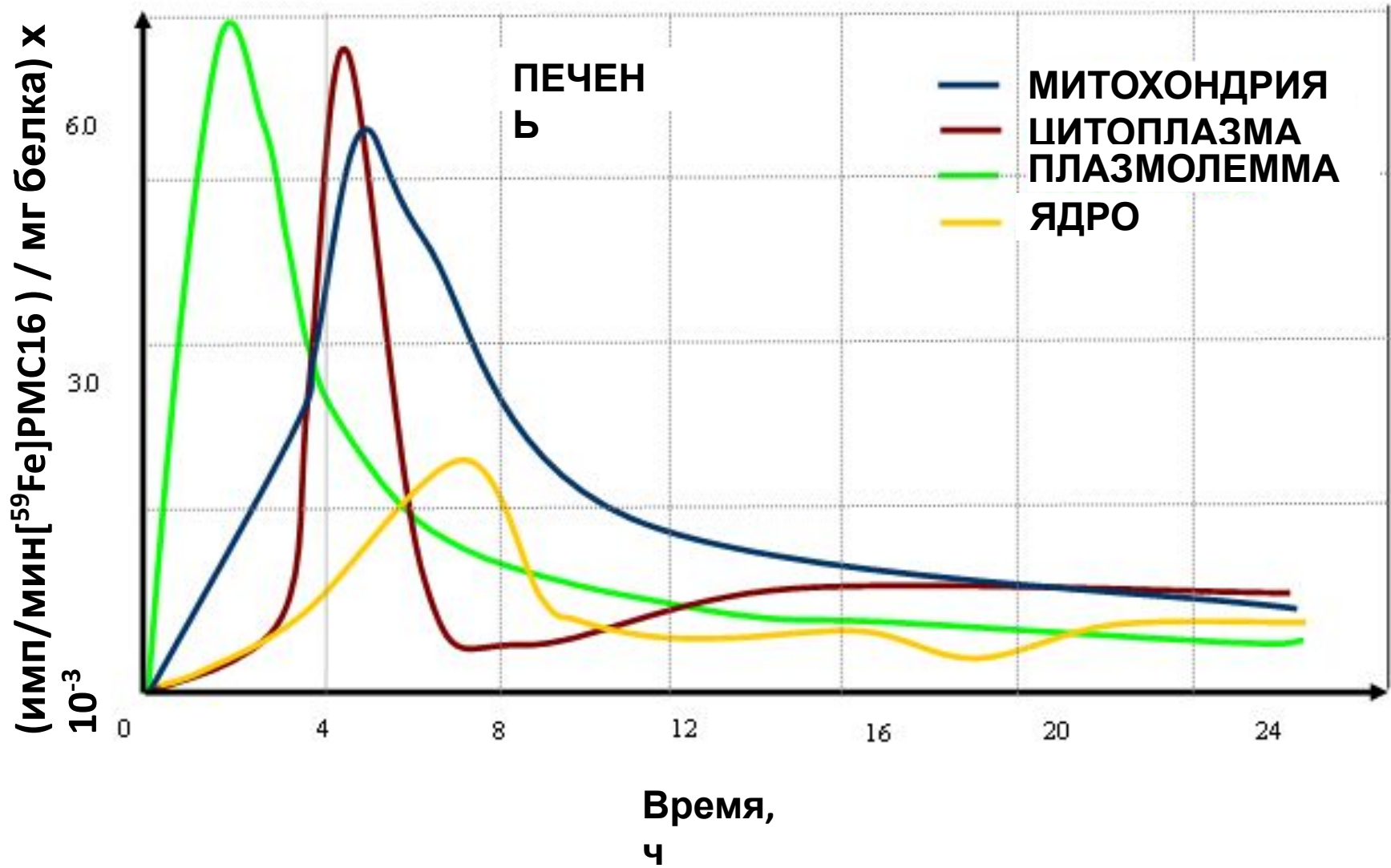
# НАНОКАТИОНЫ

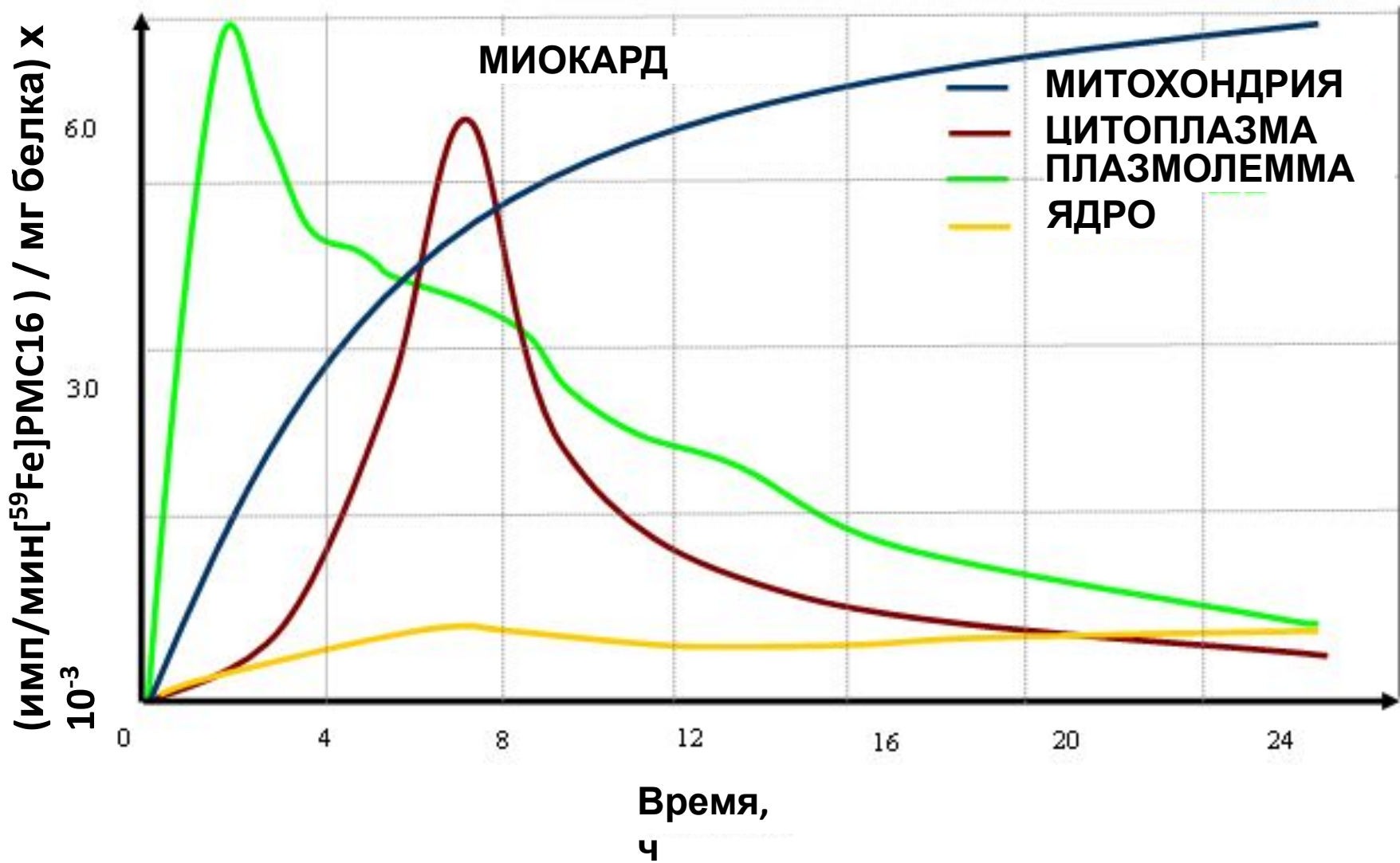
**ФВ** способны переносить катионы металлов и «отдавать» их в условиях избытка положительных зарядов в окружающей среде (**метаболический ацидоз**)



# Структура РМС-16 (Пат. EP 1992627A1, 2007)







# ФАРМАКОКИНЕТИКА [Mg]PMS16 (КРЫСЫ)

**Однократная  
внутривенная  
инъекция 20мг/кг  
(M ± SEM, n = 6)**

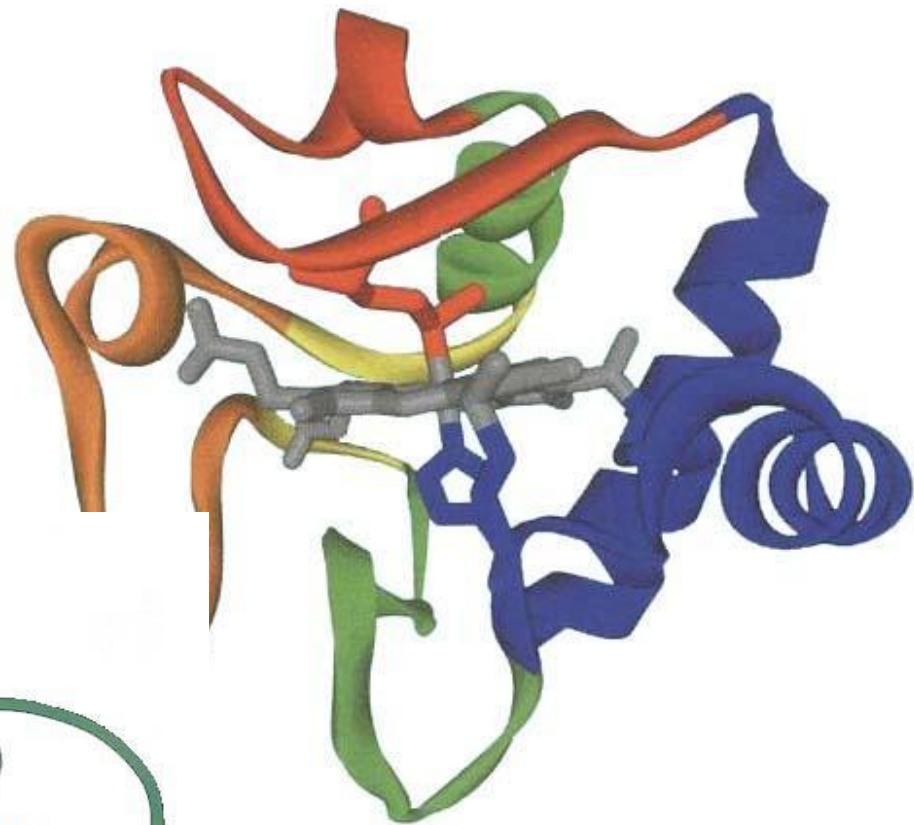
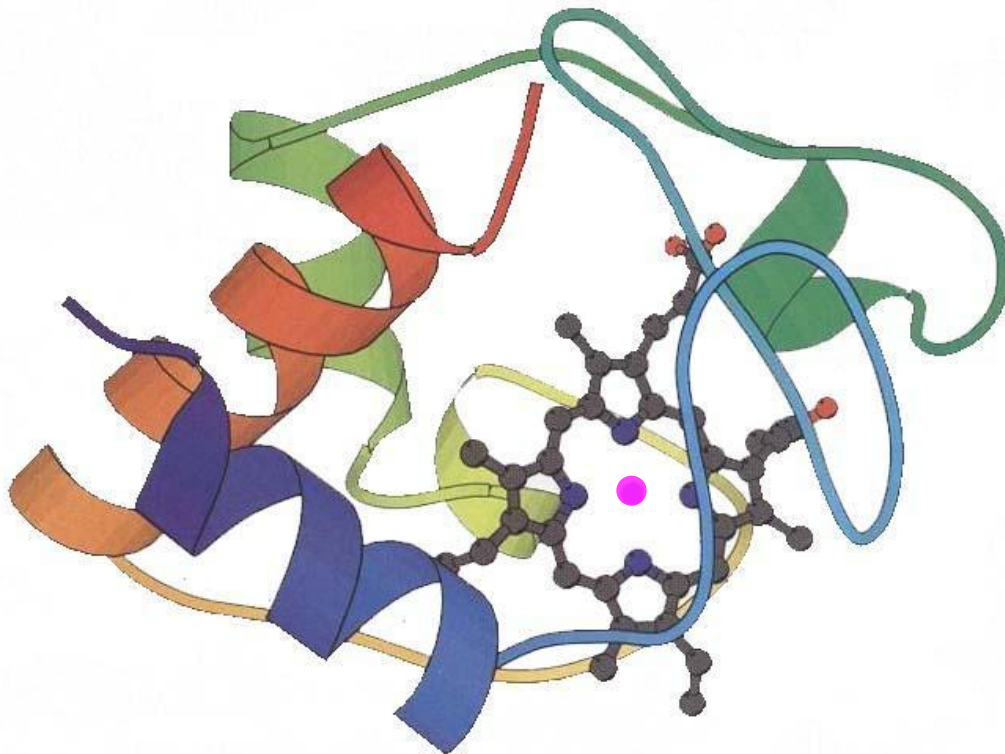
**мониторинг в  
течение 24 ч**

$T_{1/2} = 9.0$ ч	$C_0 = 62$ мкг/мл
$T_{max} = 2.5$ ч	$C_{max} = 260 \pm 83$ нг/мл
$Cl = 32 \pm 4$ мл/мин/кг	$V_P = 16.2$ мл/кг
$k = 0.685$	$V_C = 12.4$ мл
	$V_1 = 0.08$ мл

Почечная экскреция:	$28 \pm 4.3\%$
Печеночная экскреция: (метаболизм)	$16 \pm 4.0\%$
Связывание с белками плазмы:	$1.2 \pm 0.3\%$
<b>ВКЛЮЧЕНИЕ КЛЕТКАМИ КРОВИ</b>	
Лимфоциты:	$28.6 \pm 5.5\%$
Эритроциты:	$8.0 \pm 3.2\%$
<b>ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОЕ НАКОПЛЕНИЕ</b>	
Миокард:	$18.4 \pm 3.40\%$
Мозг:	$0.6 \pm 0.02\%$
<b>ВЫВЕДЕНИЕ МЕТАБОЛИТОВ PMS16</b>	
<b>С МОЧОЙ (258±4.0 мкг/мл)</b>	
Деаланилированные производные:	$56.4 \pm 8.7\%$
Деацетилированные производные:	$27.0 \pm 6.1\%$
Циклогексил- $C_{60}$ :	$16.2 \pm 3.3\%$
Содержание PMS16 в моче:	$462 \pm 11$ мкг/мл
Содержание $C_{60}$ в моче:	$2.9 \pm 0.1$ мкг/мл <sub>13</sub>

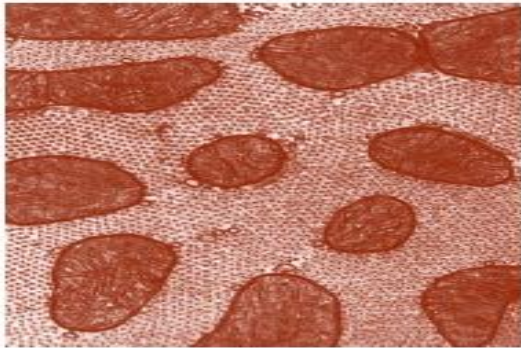


# КАТАЛИТИЧЕСКИЙ САЙТ ФЕРМЕНТА

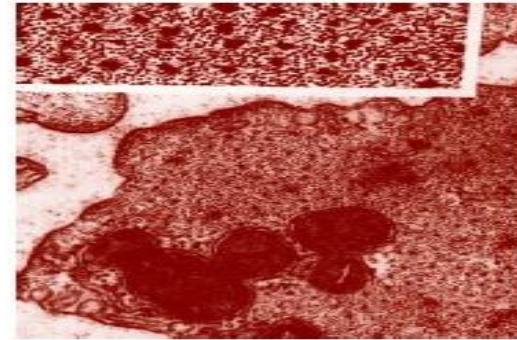


ДОКИНГ RMS16

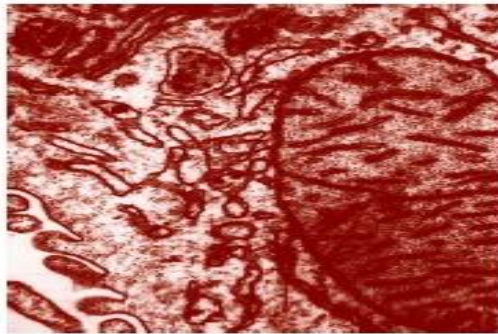
# МИКРОФОТОГРАФИИ ПЕРИНУКЛЕАРНОЙ ОБЛАСТИ МИОКАРДИОЦИТОВ КРЫСЫ (ПРОСВЕЧИВАЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ)



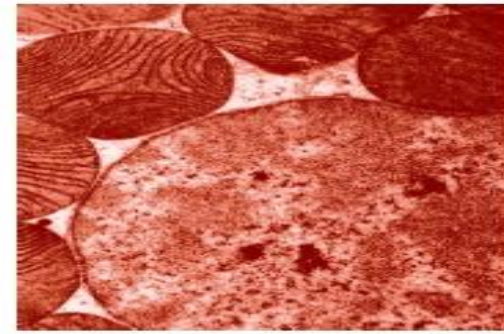
А



Б



В



Г

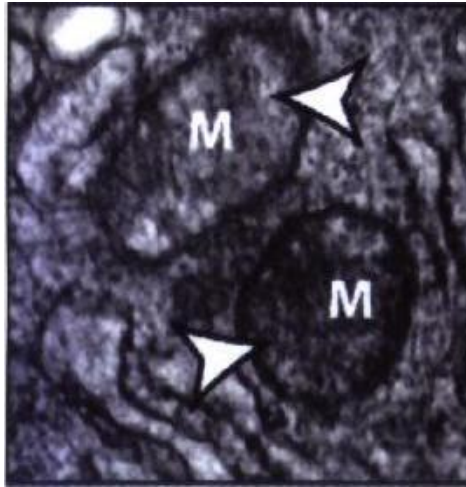
А, В – эффект предотвращения гипоксии РМС16  
(30 мг/кг [ $^{25}\text{Mg}$ ]РМС16, в/в → 12 ч → тест) 20 мг/кг МНА, в/в → 12 ч  
→ тест)

Б – МНА-модель гипоксии (20 мг/кг МНА → 12 ч → тест)

Г – Контроль (ткань здоровой интактной крысы)

# ДИСПЛАЗИЯ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДИОЦИТОВ КРОЛИКА

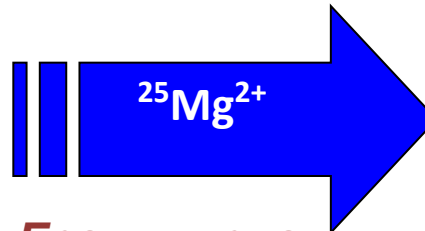
(ИНДУЦИРОВАНА ДОКСОРУБИЦИНОМ)



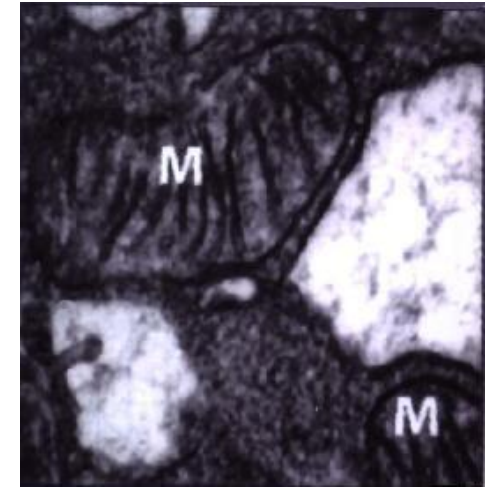
A

(A) Митохондрия (M):

0.5 DL<sub>50</sub> DXR, 12 часов



*Гранулярная  
деструкция  
матрикса*



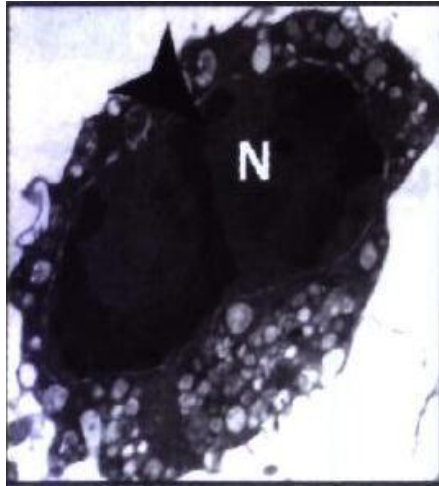
B

(B) Митохондрия (M):

0.2 DL<sub>50</sub> PMC16, 6 часов →  
0.5 DL<sub>50</sub> DXR, 12 часов



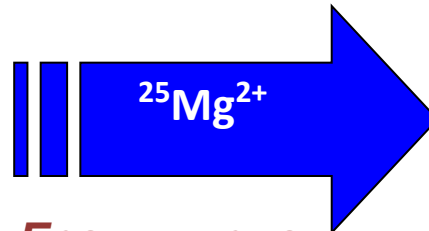
# ДИСПЛАЗИЯ ЯДРА МИОКАРДИОЦИТОВ КРОЛИКА (ИНДУЦИРОВАНА ДОКСОРУБИЦИНОМ)



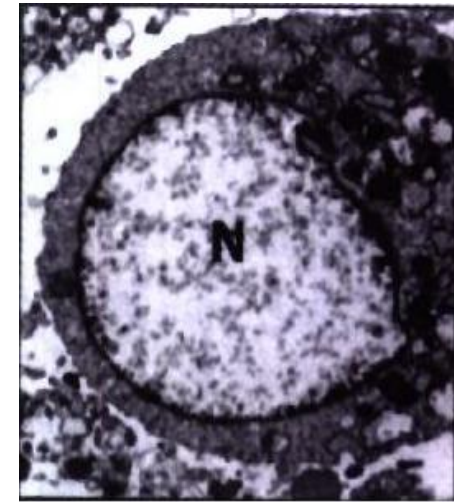
A

(A) Ядро (N):

0.5 DL<sub>50</sub> DXR, 12 часов



*Гранулярная  
деструкция  
матрикса*



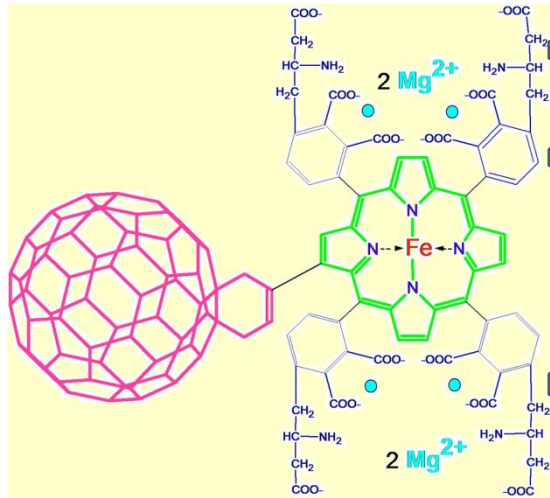
B

(B) Ядро (N):

0.2 DL<sub>50</sub> PMC16, 6 часов →  
0.5 DL<sub>50</sub> DXR, 12 часов

# Перспективы применения в нейробиологии «умных» нанокатионитов на основе порфириновых аддуктов фуллера С60

Магнитные изотопные эффекты в биологии. Концепция спин-селективной биохимии (Академик РАН А.Л. Бучаченко)



Низкая токсичность

«Умное» высвобождение  $^{25}\text{Mg}$  в условиях ацидоза

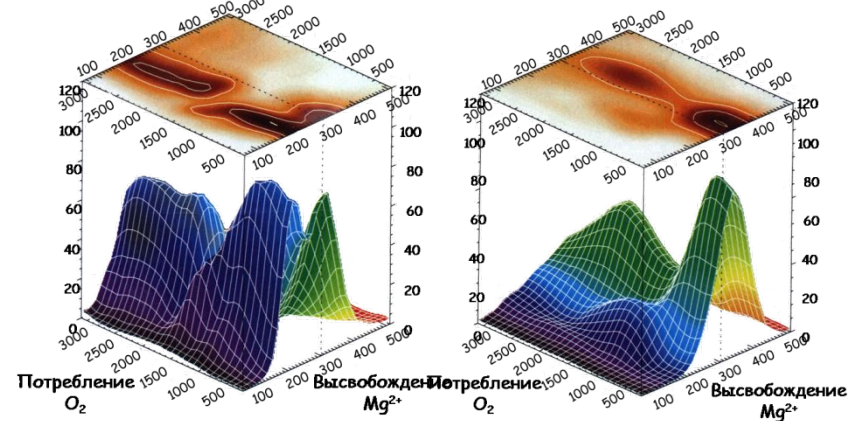
Существенное увеличение анаэробного синтеза АТФ в условиях гипоксии

**Порфиллерен-МС16 (PMS16)**

(Проф. Д.А.Кузнецов),  
6 международных патентов

Применение: профилактика и терапия острой и хронической ишемии головного мозга (Порфириновые рецепторы в большом количестве содержатся в митохондриях нейронов).

**Синергизм выхода АТФ, потребления кислорода и высвобождения  $\text{Mg}^{2+}$  PMS16 в сердечной мышце крыс**



Слева - Изотоп магния с нулевым спином ( $^{24}\text{Mg}$ )

Справа – Магнитный изотоп ( $^{25}\text{Mg}$ )

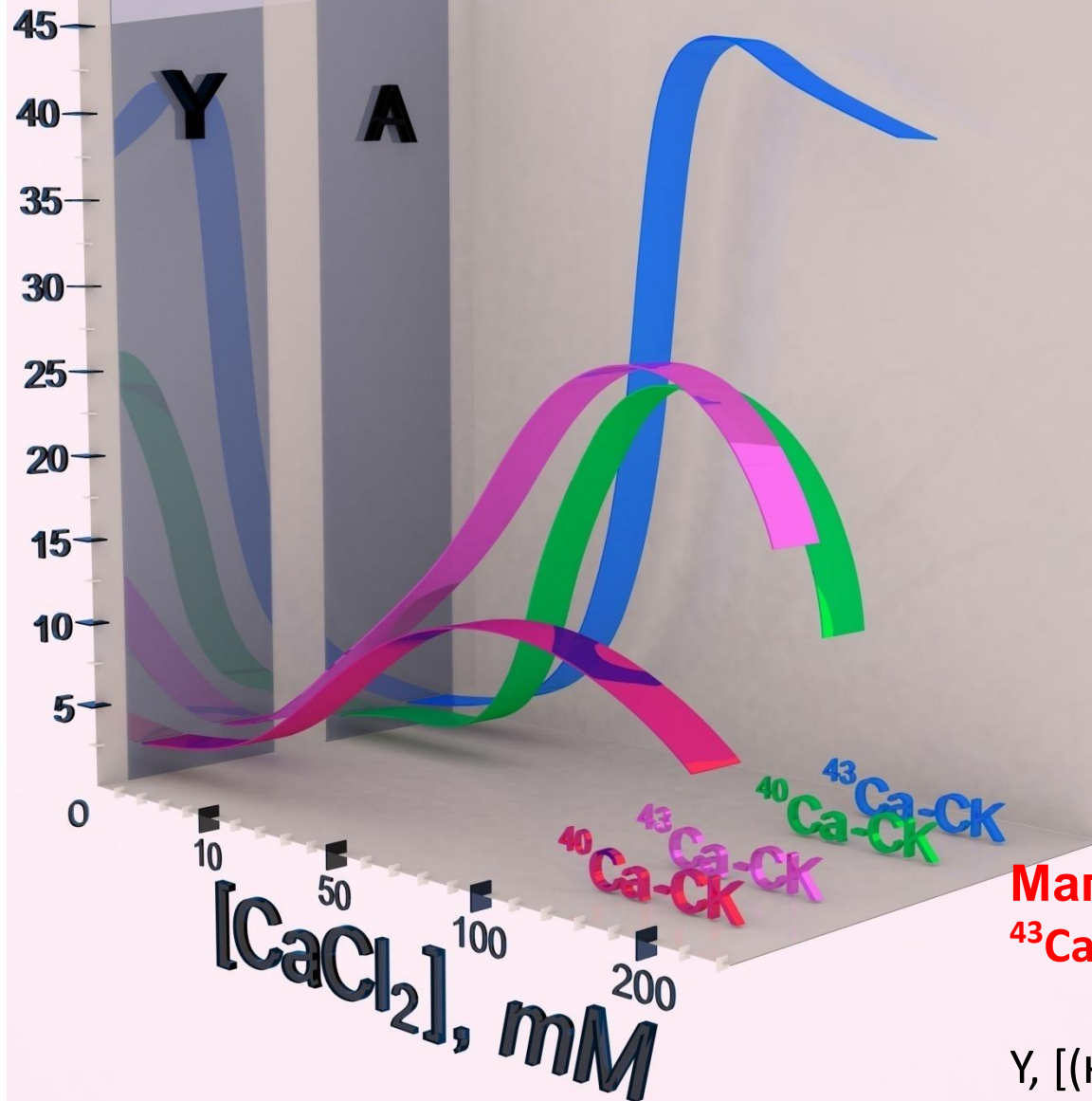
# ВОЗМОЖНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ [Mg]PMS16, ПРЕДСКАЗАННЫЕ НА ОСНОВЕ ИХ СТРУКТУРЫ

ИЗВЕСТНОЕ СВОЙСТВО ДОМЕНА		ОЖИДАЕМОЕ СВОЙСТВО [Mg]PMS16, ЗАВИСЯЩЕЕ ОТ ДОМЕНА	
		ФУЛЛЕРЕН – C <sub>60</sub>	ПОРФИРИН
ГИДРОФОБНОСТЬ, ЛИПОФИЛЬНОСТЬ		МЕМБРАНОТРОПНОСТЬ	-----
ГИДРОФИЛЬНОСТЬ		-----	ВЫСОКАЯ ДЛЯ АДДУКТОВ C <sub>60</sub> ВОДОРАСТВОРИМОСТЬ
СРОДСТВО К СИГНАЛЬНЫМ БЕЛКАМ МЕМБРАН НЕКОТОРЫХ КЛЕТОК		-----	МЕМБРАНОТРОПНОСТЬ, ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОСТЬ, ВОЗМОЖНОСТЬ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ИЗОТОПОВ Mg
DL <sub>50</sub> = 2465 мг/кг, в/в, крысы		ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМ. ПРИМЕНЕНИЯ	-----
ОТСУТВИЕ ВЫРАЖЕННОЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ		-----	БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМ. ПРИМЕНЕНИЯ
МЕТАБОЛИЗМ <i>In Vivo</i>	ПОЛНОЕ ОТСУТВИЕ	ВЫСОКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛИРЕНСА, ЗАЩИТА (ЭКРАНИРОВАНИЕ) ПОРФИРИНОВОГО ДОМЕНА И ЗАМЕДЛЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ НАНОЧАСТИЦЫ	-----
	ПРЕДШЕСТВЕННИК В БИОСИНТЕЗЕ ГЕМА	-----	БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМ. ПРИМЕНЕНИЯ, ВОВЛЕЧЕНИЕ В ЕСТЕСТВЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ
КАТИОНООБМЕННЫЕ СВОЙСТВА		-----	АЦИДОЗ - ИНДУЦИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ КАТИОНОВ <sup>25</sup> Mg <sup>2+</sup> ПРИ ТКАНЕВЫХ ГИПОКСИЯХ («УМНАЯ» НАНОЧАСТИЦА)

# Magnetic Isotope Effect of $^{43}\text{Ca}$

$Y$ , [(nmol ATP/min)/mg CK]  $\times 10^3$

$A$ , [c.p.m.  $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ATP/mg CK]  $\times 10^3$

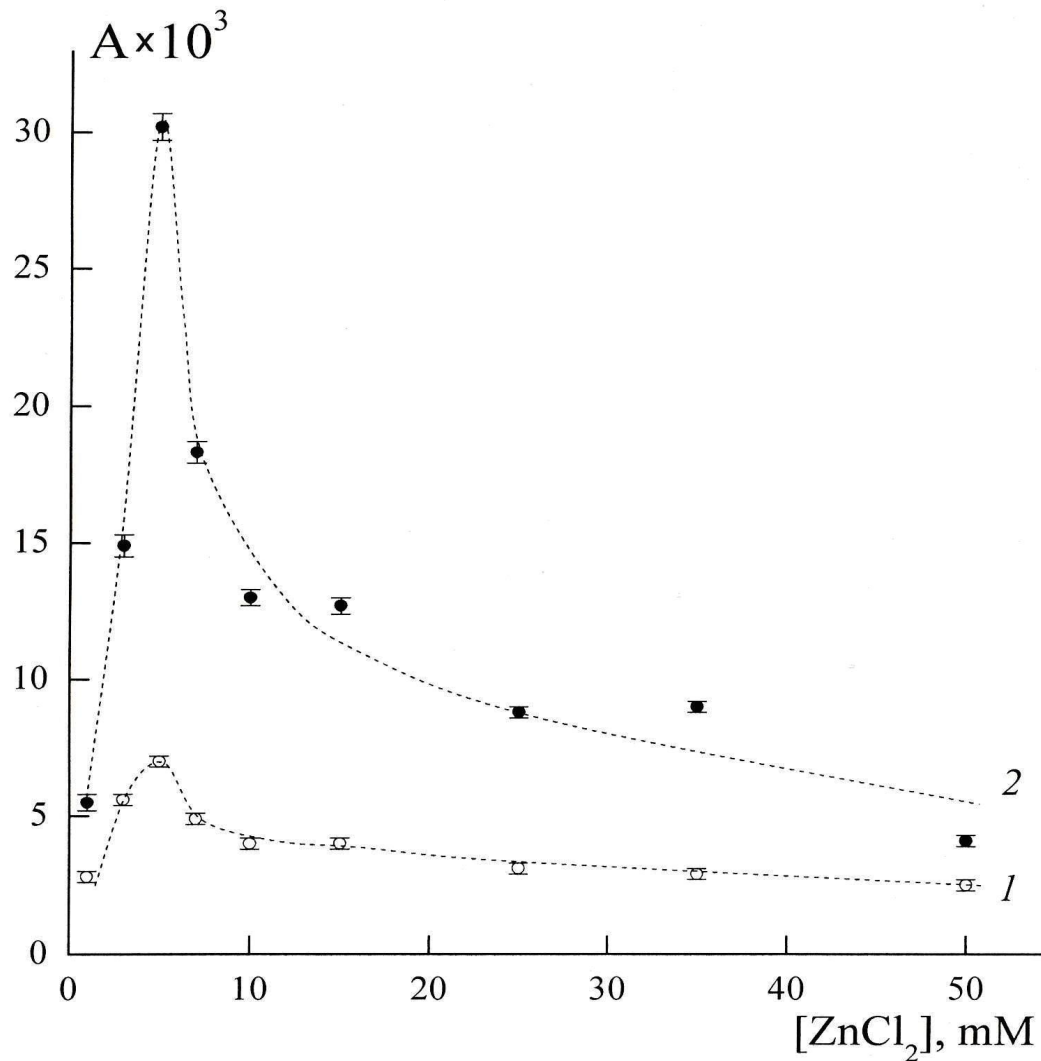


Магнитный изотопный эффект  
 $^{43}\text{Ca}$

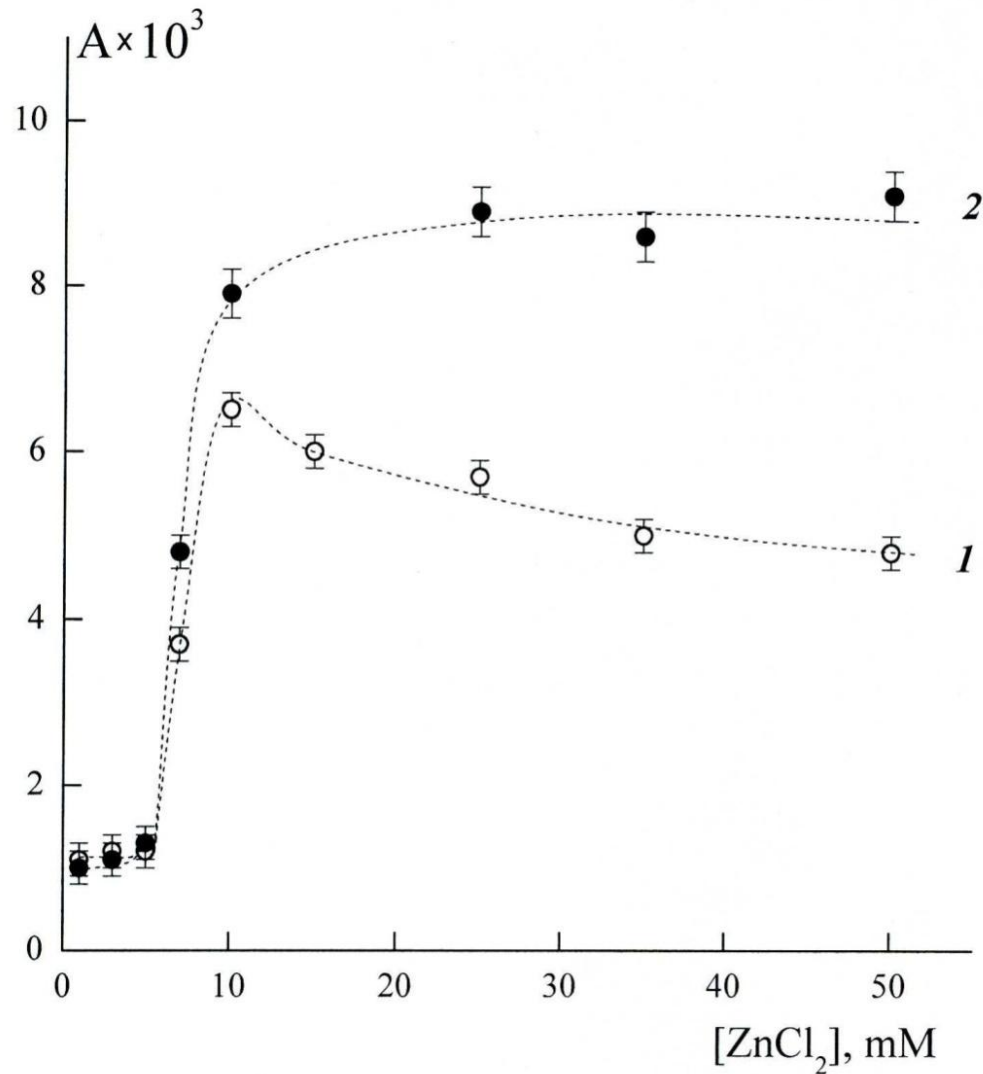
$Y$ , [(нмоль АТФ/мин)/мг КК]  $\times 10^{-3}$

$A$ , [имп/мин  $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ АТФ/мг КК]  $\times 10^{-3}$

# Zn-индуцированный синтез АТФ креатинкиназой

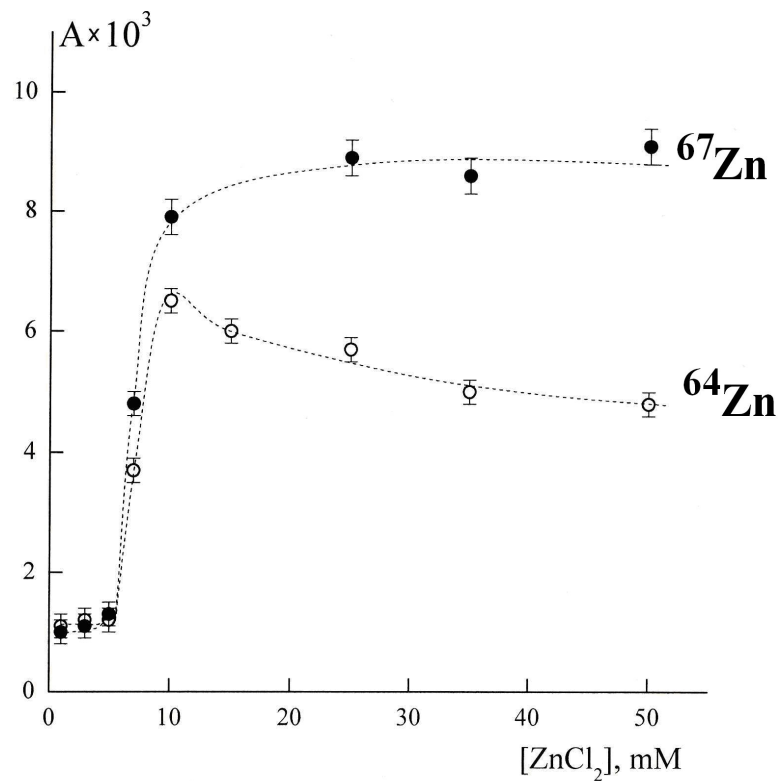
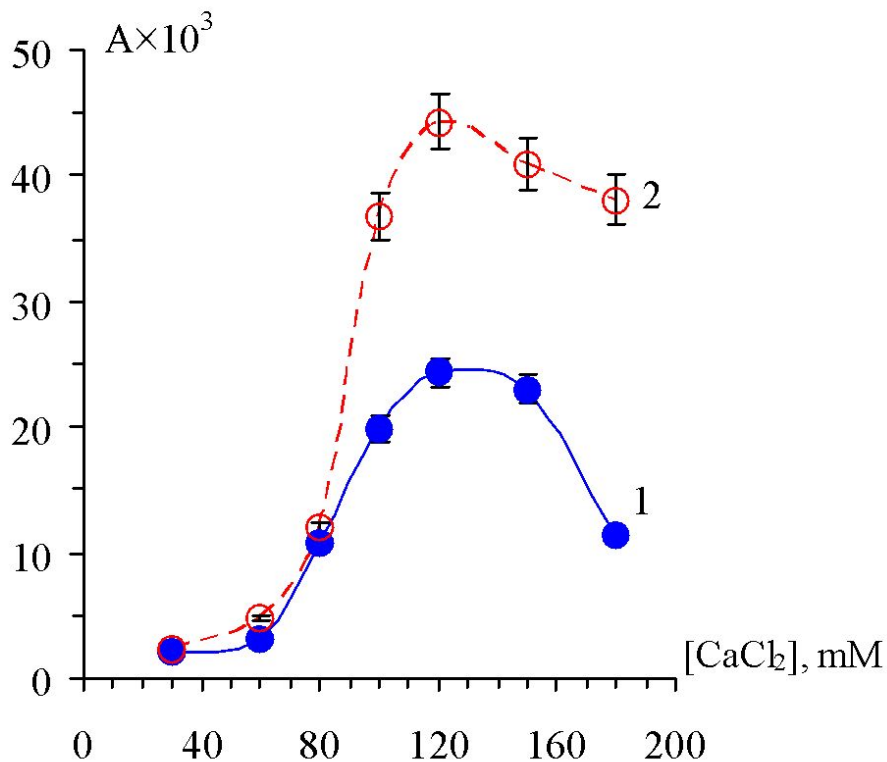


# Zn-индуцированный синтез АТФ пируваткиназой

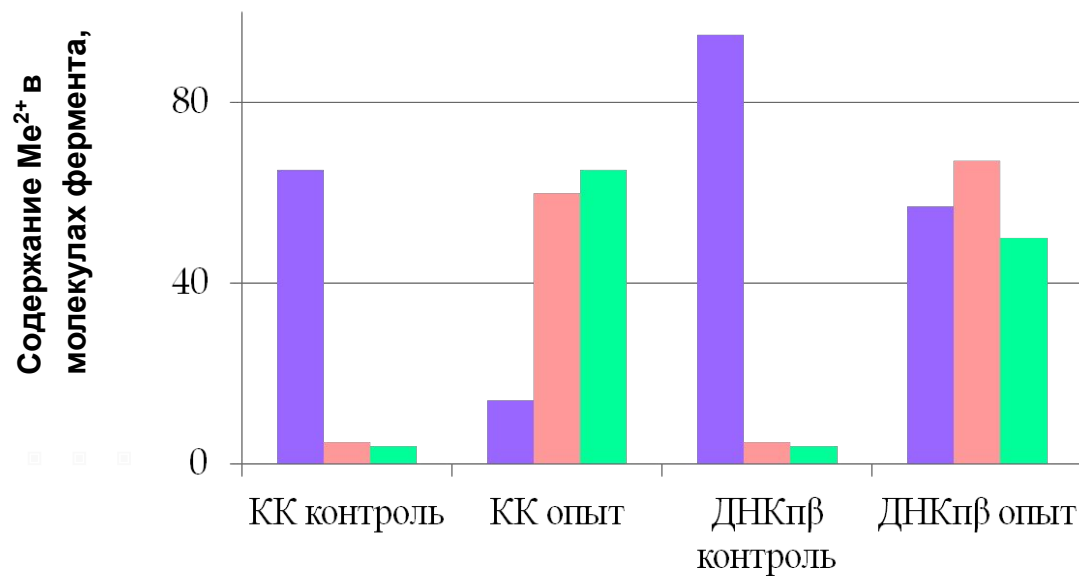


# Синтез АТР креатинкиназой зависит от изотопии Са и Zn

- с немагнитными изотопами  $^{40}\text{Ca}$  (1) и  $^{64}\text{Zn}$
- с магнитными изотопами  $^{43}\text{Ca}$  (2) и  $^{67}\text{Zn}$



# Уровень предельных величин замещения магния экзогенными ионами $\text{Ca}^{2+}$ и $\text{Zn}^{2+}$ в молекулах креатинкиназы и ДНК-полимеразы $\beta$



Контроль – интактный фермент  
Опыт – замещение  $\text{Mg}^{2+}$  ионами  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Zn}^{2+}$   
до предельно возможного уровня

ДНКпβ – ДНК-полимераза  $\beta$

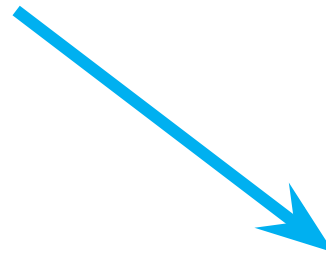
■  $\text{Mg}^{2+}$   
■  $\text{Ca}^{2+}$   
■  $\text{Zn}^{2+}$



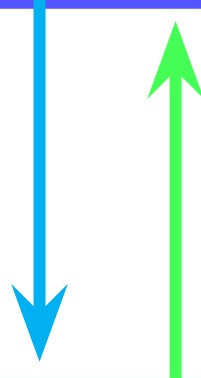
# Предпосылки применения МИЭ

**МИЭ в управлении  
металл – зависимым  
ферментативным катализом**

*(А.Л. Бучаченко и соавт., 2005-2013;  
Sarkar et al., 2007-2011; Amirshahi et al. 2008-2011)*

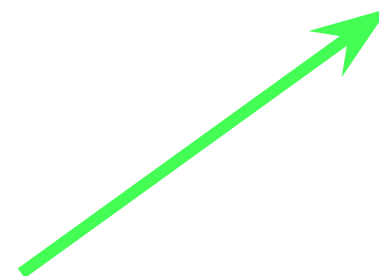


**Фармакологическое  
применение  
МИЭ- $^{43}\text{Ca}^{2+}$**

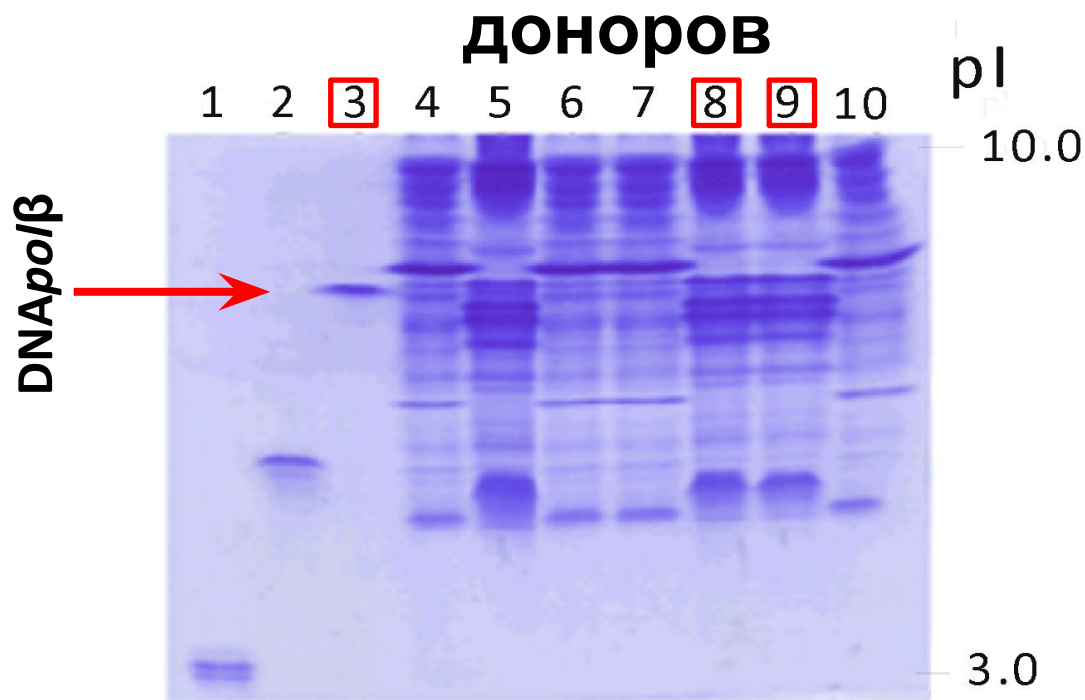


**ДНК-полимеразы  $\beta$  :  
легитимные мишени для действия  
цитостатиков**

*(М.А. Орлова и С.А. Румянцев 2012-2013;  
А.Л. Бучаченко и соавт., 2013)*



# Изоэлектрическое фокусирование продуктов фракционирования ядер клеток HL-60 и миелоцитов/миелобластов здоровых доноров



1 – маркер, кислый гликопротеин плазматической мемораны клеток HeLa,

2 – маркер, гистон H1A клеток HeLa,

3 - **бета – подобная ДНК-полимераза из хроматина ядер клеток HL-60,**

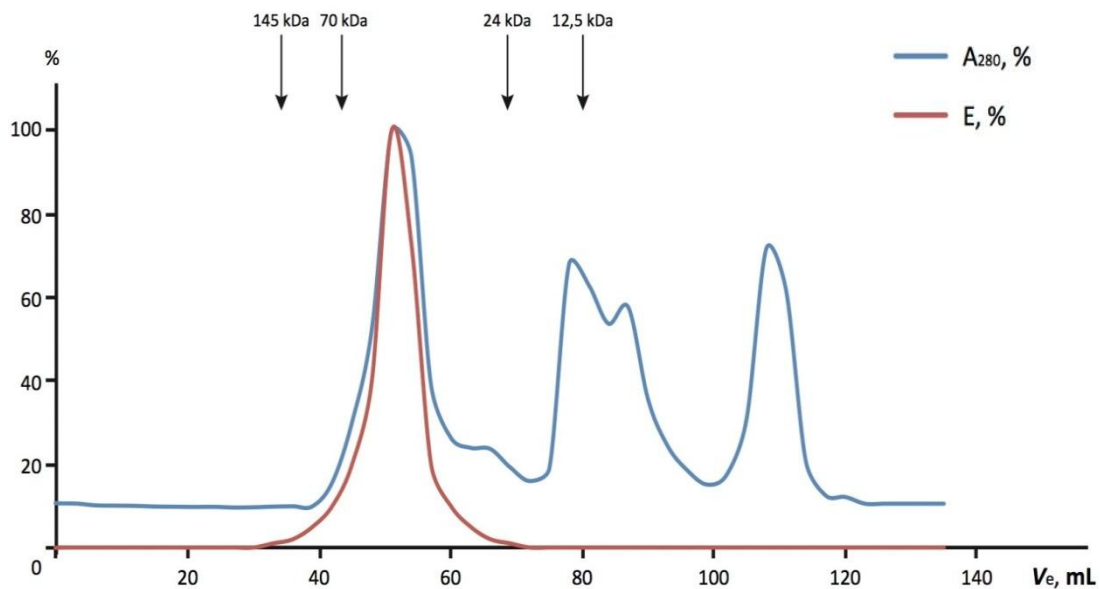
4, 6, 7 – суммарный белок хроматина ядер миелоцитов/промиелоцитов/миелобластов здоровых доноров,

5 – суммарный белок ядер клеток HL-60,

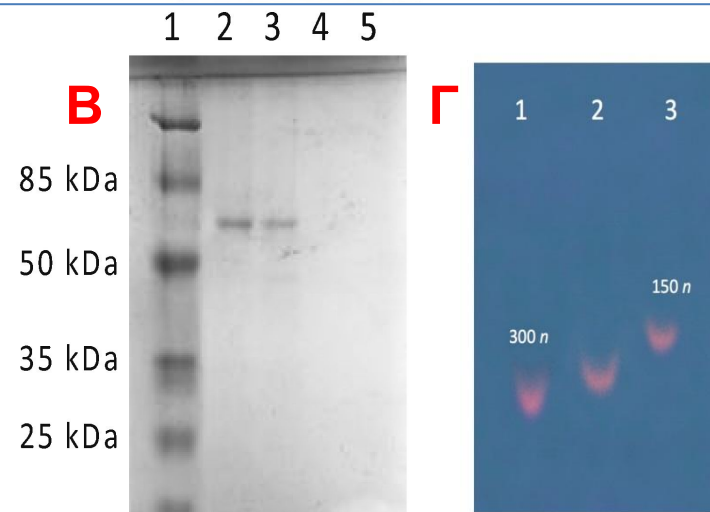
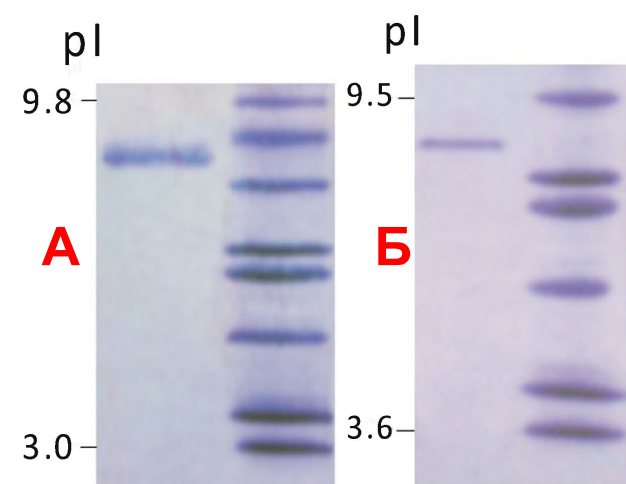
8, 9 – **суммарный белок хроматина ядер клеток HL-60,**

10 – суммарный белок нуклеоплазмы ядер клеток HL-60.

# Очистка и характеристика ДНК-полимеразы $\beta$ из частично фракционированного хроматина клеток HL-60



*Профиль разделения белков хроматина из клеток HL-60 на колонке TOYOPEARL HW 55F и каталитической активности выделенной бета-подобной ДНК-полимеразы*



**A и Б** - ИЭФ очищенной бета-подобной ДНК-полимеразы и коммерческих маркеров.

**В** - SDS – PAGE анализ: 1 – коммерческие маркеры, 2 – 5 – очищенный фермент (5,0, 1,0, 0,5 и 0,1 мкг/гель).

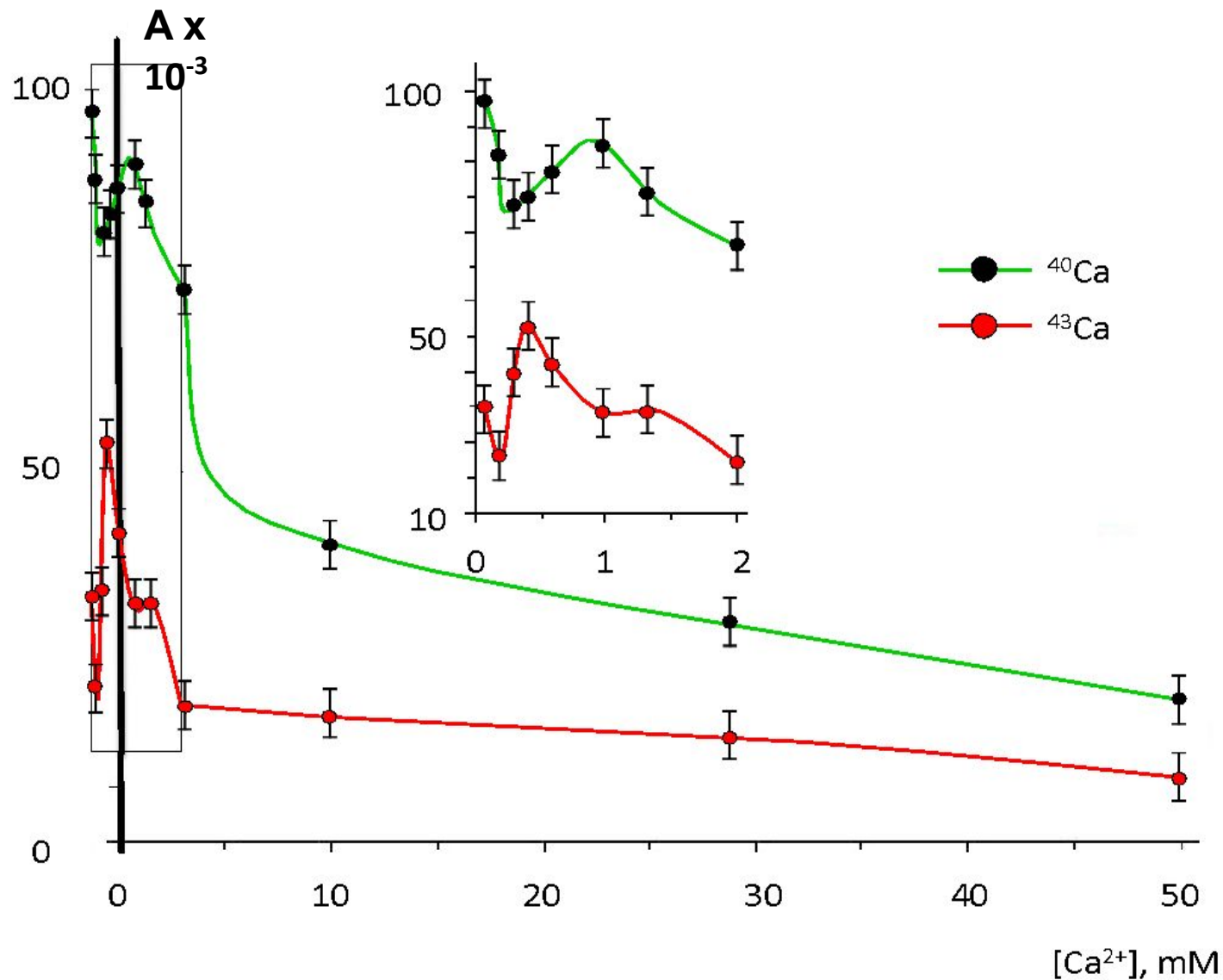
**Г** - Электрофорез ДНК в агарозном геле: 1, 3 – коммерческие маркеры одנותяжевой ДНК, 2 – фрагменты ДНК, процессирующие на выделенной ДНК

# Идентификационные критерии ДНК-полимераз семейства $\beta$

- Молекулярная масса <110 кДа
- Низкая процессивность фермента
- Низкая продуктивность ( $n < 300$ )
- Mg-зависимый фермент
- Мономер
- Отсутствие 3',5'-экзонуклеазной активности
- Локализация в хроматине
- Резистентность к таким ингибиторам, как Афидиколин и *N*-этил-меламид
- ИЭТ 8.2 - 8.6
- Активация фермента при высоких концентрациях KCl (200mM)

**Каталитическая активность бета-подобной ДНК-полимеразы,  
выделенной из хроматина клеток HL-60:  
воздействие ингибиторов и КСl**

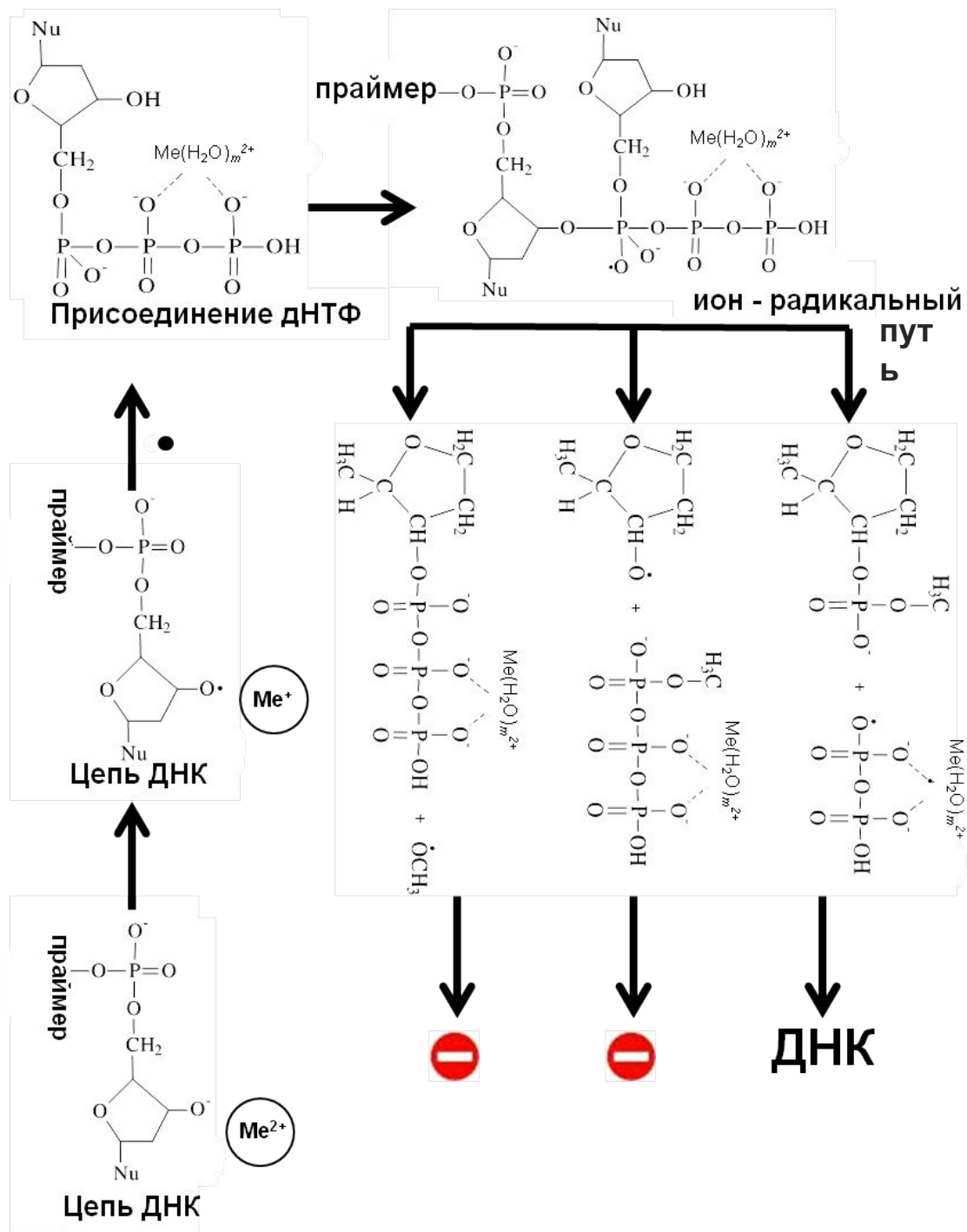
<b>ЭФФЕКТОР</b>	<b>Удельная каталитическая активность ДНК-полимеразы <math>\beta</math>, (имп/мин [<math>^3\text{H}</math>]ДНК)/мг белка <math>n = 6 (M \pm m)</math></b>
<b>Афидиколин, 5.0 мкг/мл</b>	<b>30 789 <math>\pm</math> 398</b>
<b>N-этилмеламид, 0.5 mM</b>	<b>27 632 <math>\pm</math> 437</b>
<b>ddТТФ, 2.5 мкМ</b>	<b>1 370 <math>\pm</math> 186</b>
<b>Трипсин, 20 мкг/мл</b>	<b>207 <math>\pm</math> 16</b>
<b>КСl, 200 mM</b>	<b>74 613 <math>\pm</math> 441</b>
<b>Без добавления реагентов (оптимальная инкубационная среда)</b>	<b>29 838 <math>\pm</math> 322</b>



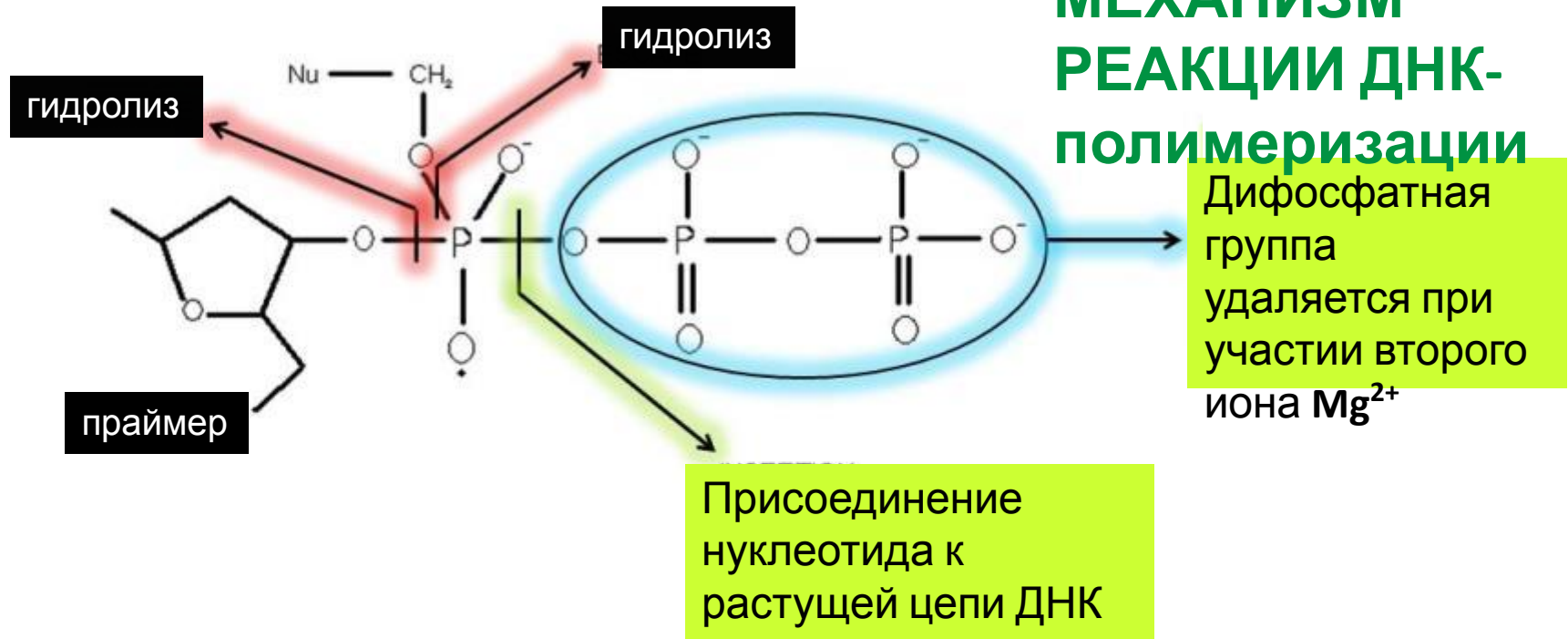
**Зависимость скорости синтеза ДНК ДНК-полимеразой  $\beta$  из клеток HL-60 от концентраций ионов  $^{40}\text{Ca}^{2+}$  и  $^{43}\text{Ca}^{2+}$**

**A – (имп/мин [ $^3\text{H}$ ]ДНК)/мг фермента**

# Механизм нарушения синтеза ДНК



# МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ДНК- ПОЛИМЕРИЗАЦИИ



В отличие от киназ, в случае ДНК-полимераз **донором электрона** выступает **кислород рибозы**, а не фосфатной группы.

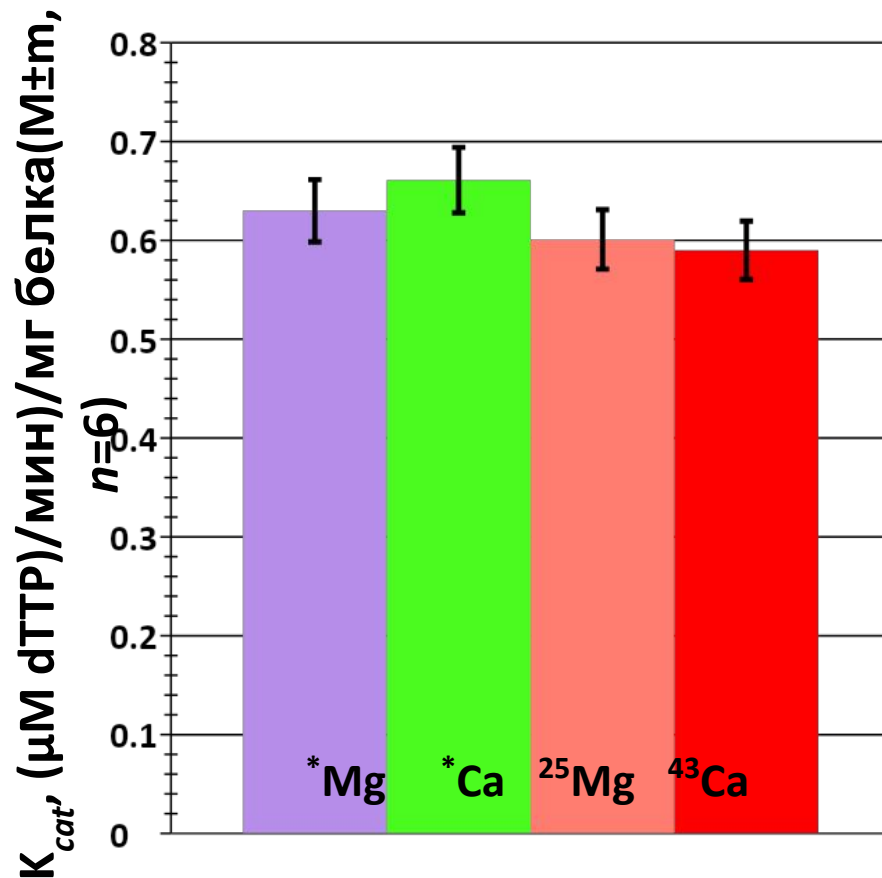
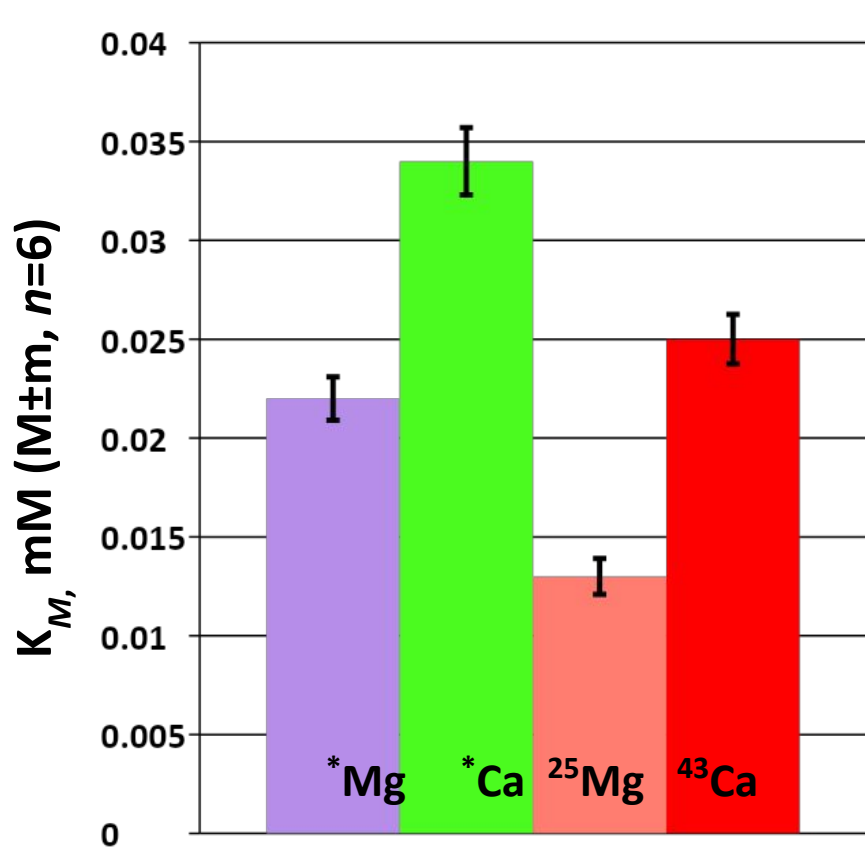
Под воздействием магнитного момента ядра изотопа  $^{43}\text{Ca}^{2+}$ , находящегося в **каталитическом сайте** фермента, образуется **ион-радикальная пара**.

Существуют 3 возможных варианта **разрыва связи** после присоединения нуклеотида к растущей цепи ДНК, лишь **один** из которых (-) приводит к **удлинению праймера**.

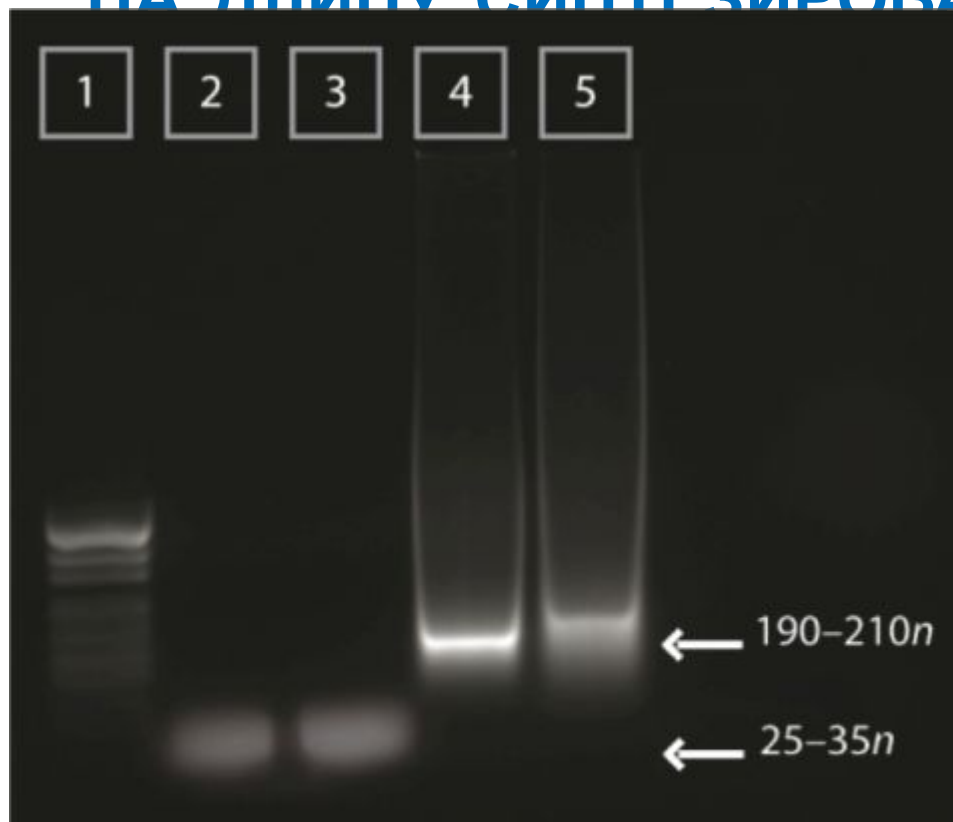
В случае **ион-радикальной пары** этот **путь подавляется**, что и приводит к уменьшению активности ДНК-полимеразы.



# Влияние МИЭ - $Me^{2+}$ на кинетику катализа, обеспечиваемого ДНК-полимеразой $\beta$ из клеток HL-60 ( $[Me^{2+}]_{opt} = 20 \text{ mM}$ )



# ВОЗДЕЙСТВИЕ ИЗОТОПИИ ИНКУБАЦИОННОЙ СМЕСИ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ $\beta$ НА ДЛИНУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ



Электрофорез в 2.0%-м геле  
агарозы

1 - ДНК-маркеры, 110 – 489 n;

2 - 2-20 mM  $^{43}\text{CaCl}_2$ , без Mg;

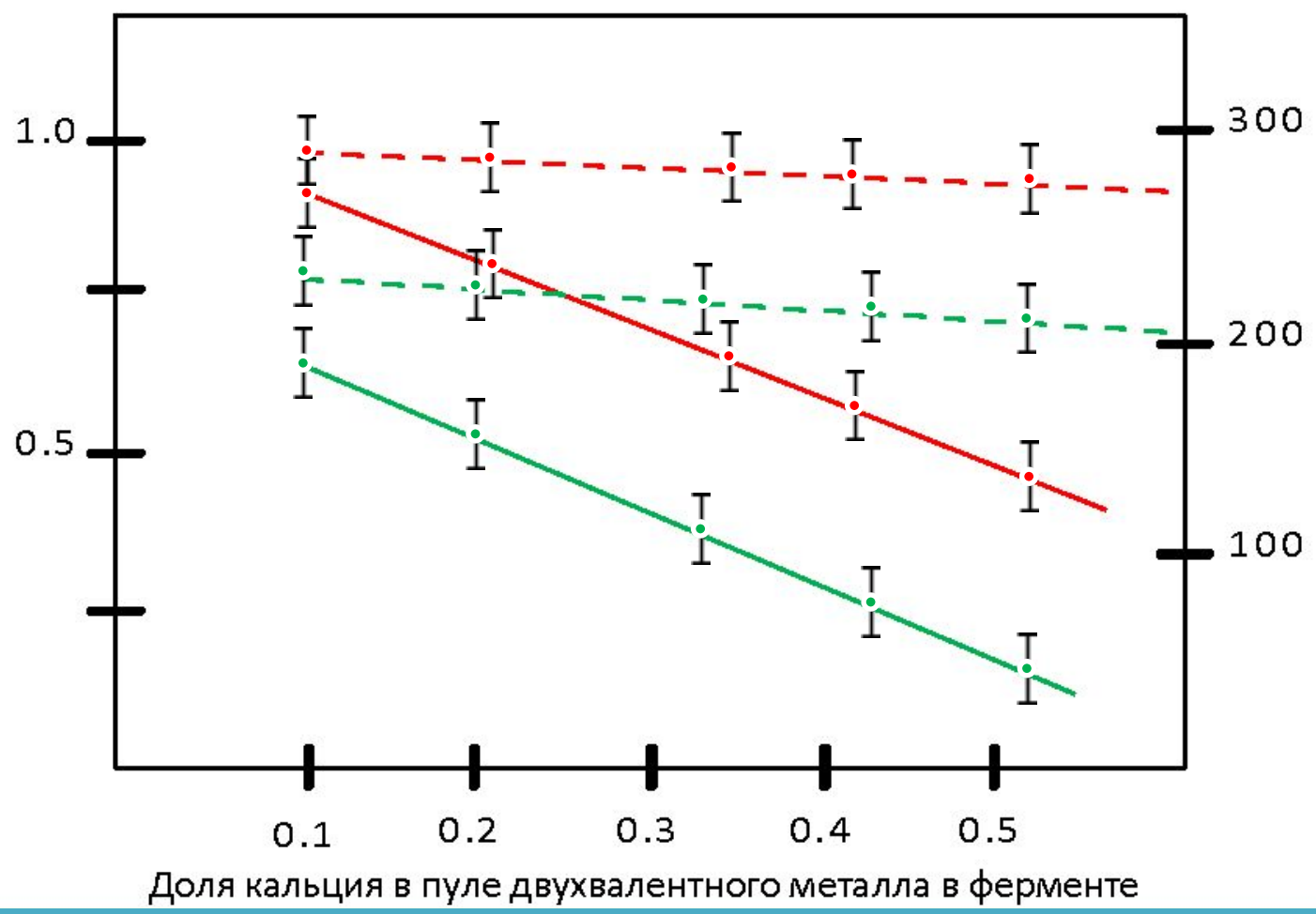
3 - 3-20 mM  $^{25}\text{MgCl}_2$ , без Ca;

4 - 4-20 mM  $^{40}\text{CaCl}_2$ , без Mg;

5 - 5-20 mM  $^{24}\text{MgCl}_2$ , без Ca;

*Условия инкубации фермента оптимизированы:  
pH 8.0, + 37 °C, 20 mM MeCl<sub>2</sub>, 60 мин*

Относительная активность ДНК-  
( ● )



Продуктивность ДНК-полимеразы β  
( ● )

### Изменение каталитической активности ДНК-полимеразы β как проявление МИЭ $^{43}\text{Ca}^{2+}$

Контроль: замещение  $\text{Mg}/^{40}\text{Ca}$  (---/---);

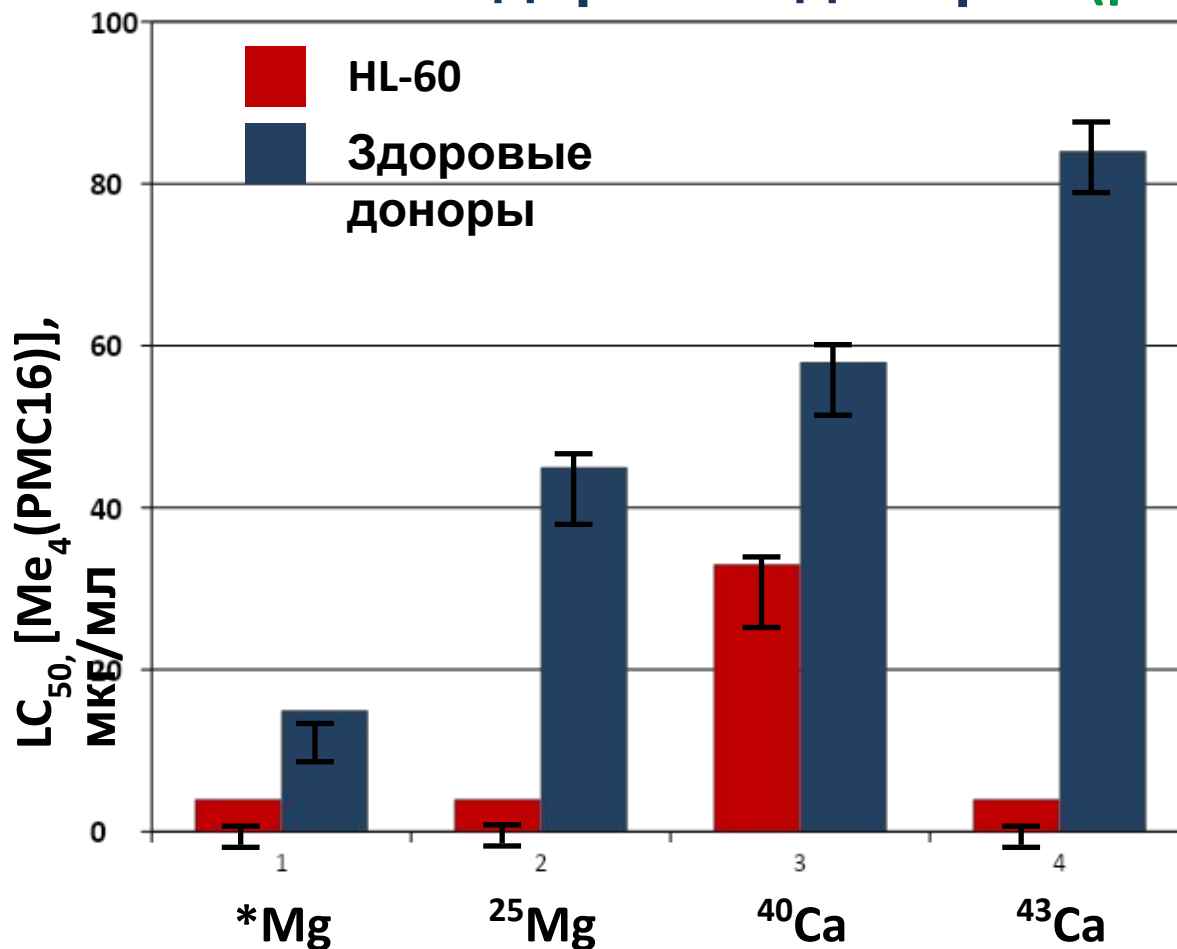
Эксперимент: замещение  $\text{Mg}/^{43}\text{Ca}$  ( ● / ● ).

**ЗАВИСИМОСТЬ  
ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
И  
ПРОДУКТИВНОСТИ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ  $\beta$   
ОТ  
ВЕЛИЧИНЫ ЗАМЕЩЕНИЯ МАГНИЯ ИЗОТОПАМИ КАЛЬЦИЯ ВО  
ВНУТРИФЕРМЕНТНОМ ПУЛЕ ДВУХВАЛЕНТНОГО МЕТАЛЛА**

Доля кальция в пуле двухвалентног о металла в ферменте	Относительная каталитическая активность ДНК-полимеразы бета		Максимальный размер синтезируемых фрагментов ДНК, $n$	
	Замещение $Mg/^{40}Ca$	Замещение $Mg/^{43}Ca$	Замещение $Mg/^{40}Ca$	Замещение $Mg/^{43}Ca$
0,1	~0,97	~0,91	~230	~200
0,2	~0,95	~0,83	~225	~125
0,3	~0,93	~0,62	~215	~100
0,4	~0,91	~0,51	~210	~87
0,5	~0,90	~0,39	~200	~35

# Влияние наночастиц PMS16, транспортирующих изотопы Mg и Ca,

на выживаемость клеток ( $LC_{50}$ ) HL-60 и миелобластов здоровых доноров ( $p < 0,01$ )

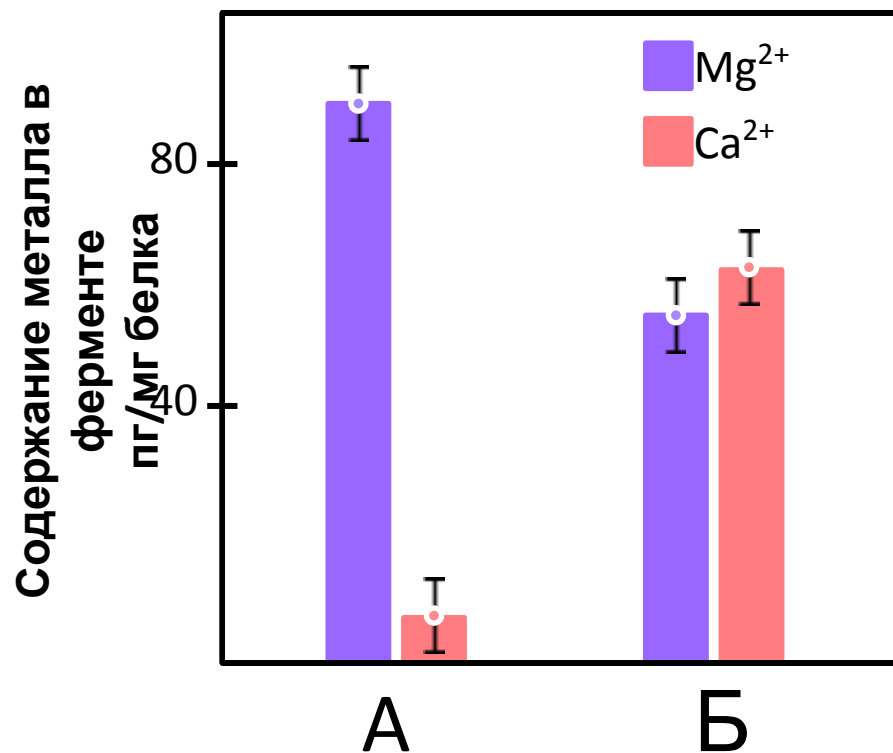


# МАКСИМАЛЬНО ДОСТИЖИМЫЙ УРОВЕНЬ ЗАМЕЩЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО $Mg^{2+}$ КАЛЬЦИЕМ В ОЧИЩЕННОЙ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЕ БЕТА ИЗ КЛЕТOK HL-60

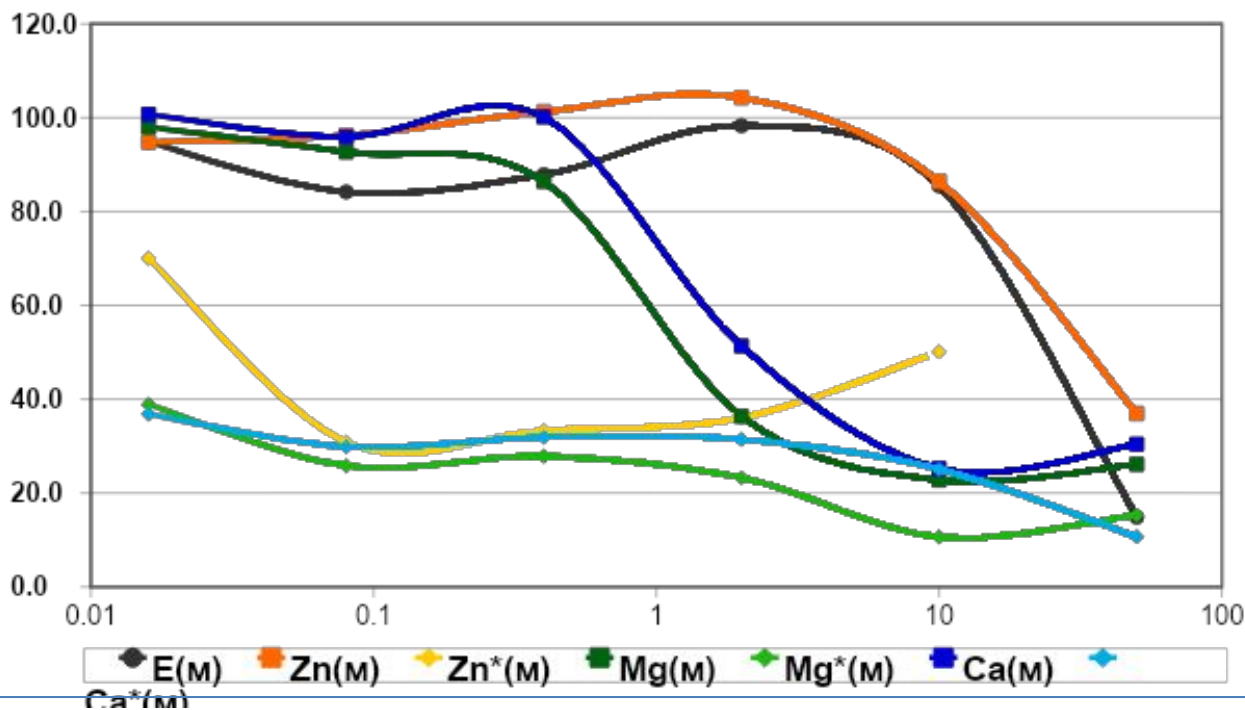
**А – Контроль**  
*(нативный фермент);*

**Б – Эксперимент**  
*(Mg – Ca замещение)*

20 mM  $CaCl_2$  /  
15 mM Трис-НСI (рН 8.0) /  
1.5 mM ЭДТА /  
+37°C /  
2ч

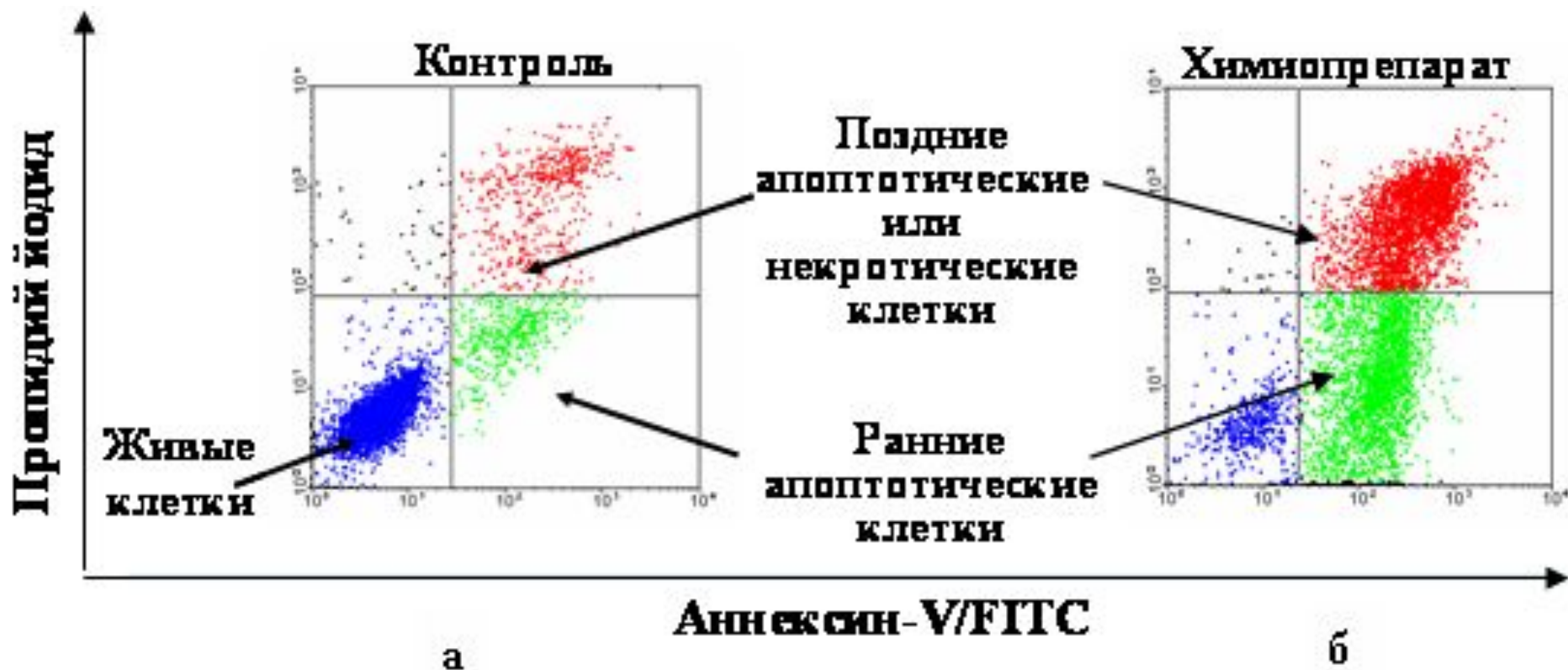


# Кривые доза-эффект препаратов порфирин-фуллеренов ( $\text{Me}_4[\text{PMS16}]$ ) для клеток линии HL60 (миелобластный лейкоз)



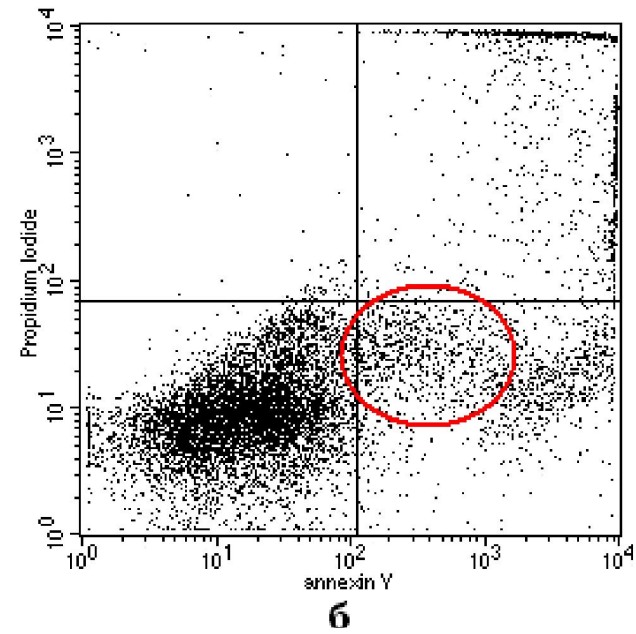
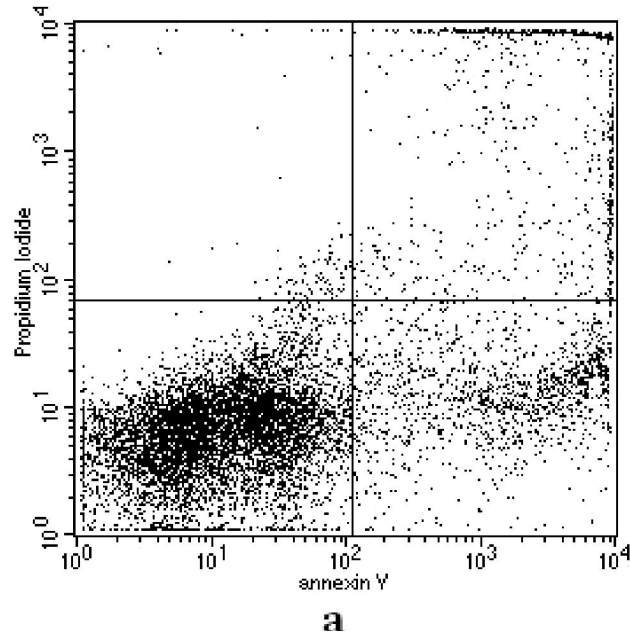
- **Цитотоксический эффект магнитных изотопов проявляется во всех исследованных концентрациях**, начиная с минимальных. Это может говорить о **высоком потенциальном противоопухолевом эффекте**, однако требуются дополнительные эксперименты, направленные на выявление потенциальных механизмов действия, механизмов гибели клетки, взаимодействия с традиционными химиопрепаратами (возможно как усиление их действия, так и цитопротекторный эффект, в первую очередь в отношении здоровых клеток).
- **Наиболее классическая кривая дозо-зависимого эффекта** в отношении бластных клеток отмечается у **немагнитных изотопов магния и кальция**, что совпадает с результатами более ранних экспериментов на клетках пациентов с ОЛЛ.

**Распределение опухолевых клеток,  
окрашенных Аннексином-V/FITC и PI по  
флуоресценции  
после инкубации без PMS16(<sup>25</sup>Mg) (а) и с PMS16(<sup>25</sup>Mg)  
(б)**



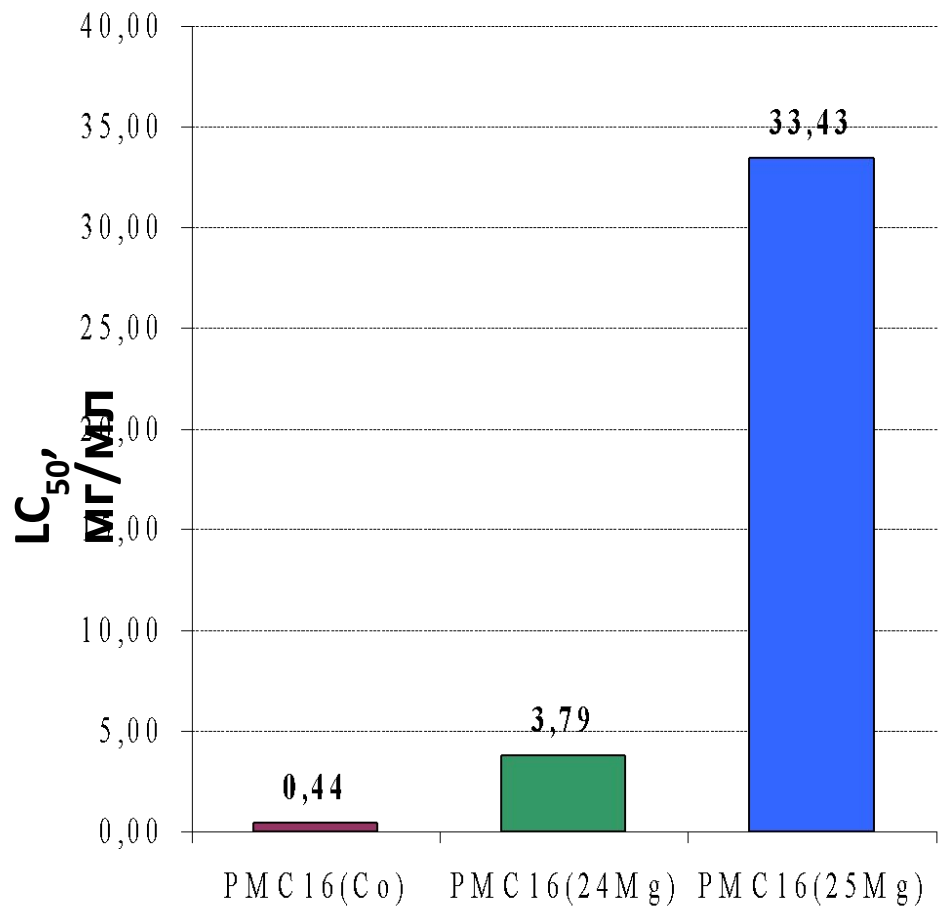


# Результаты оценки индукции апоптоза



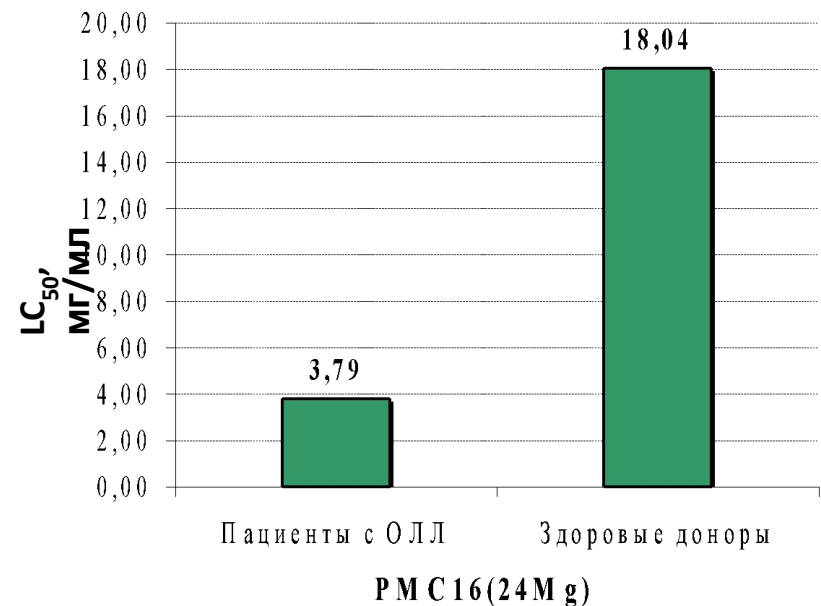
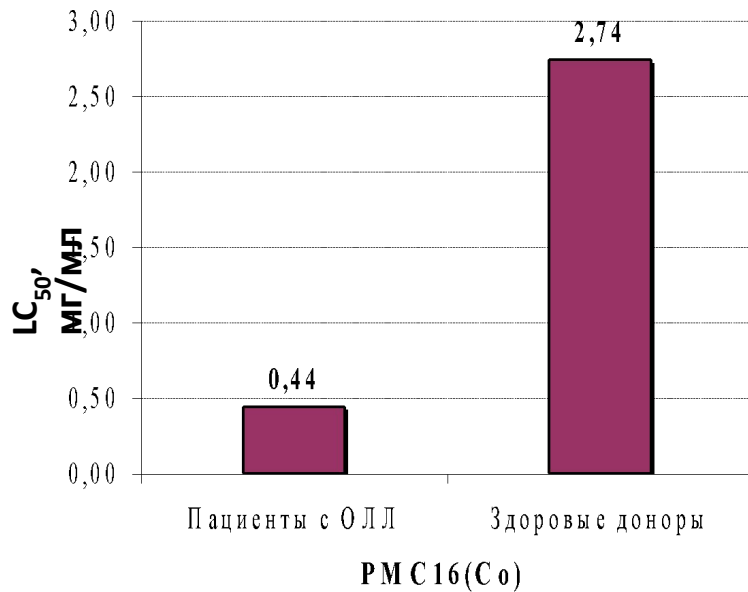
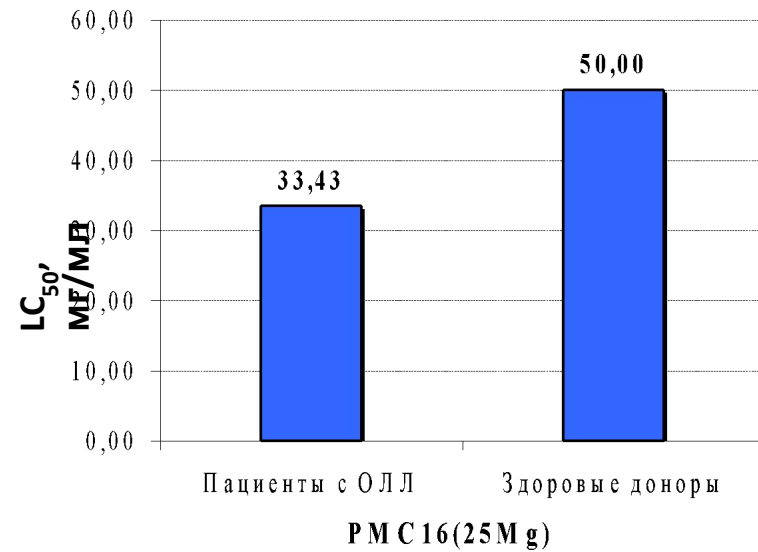
**Распределение опухолевых клеток, окрашенных Annexin V/FITC/PI по флуоресценции после инкубации без препарата (а) и с препаратом (б)**

# Сравнение $LC_{50}$ препаратов РМС16(Co), РМС16( $^{24}\text{Mg}$ ), РМС16( $^{25}\text{Mg}$ ), $p < 0,01$ .



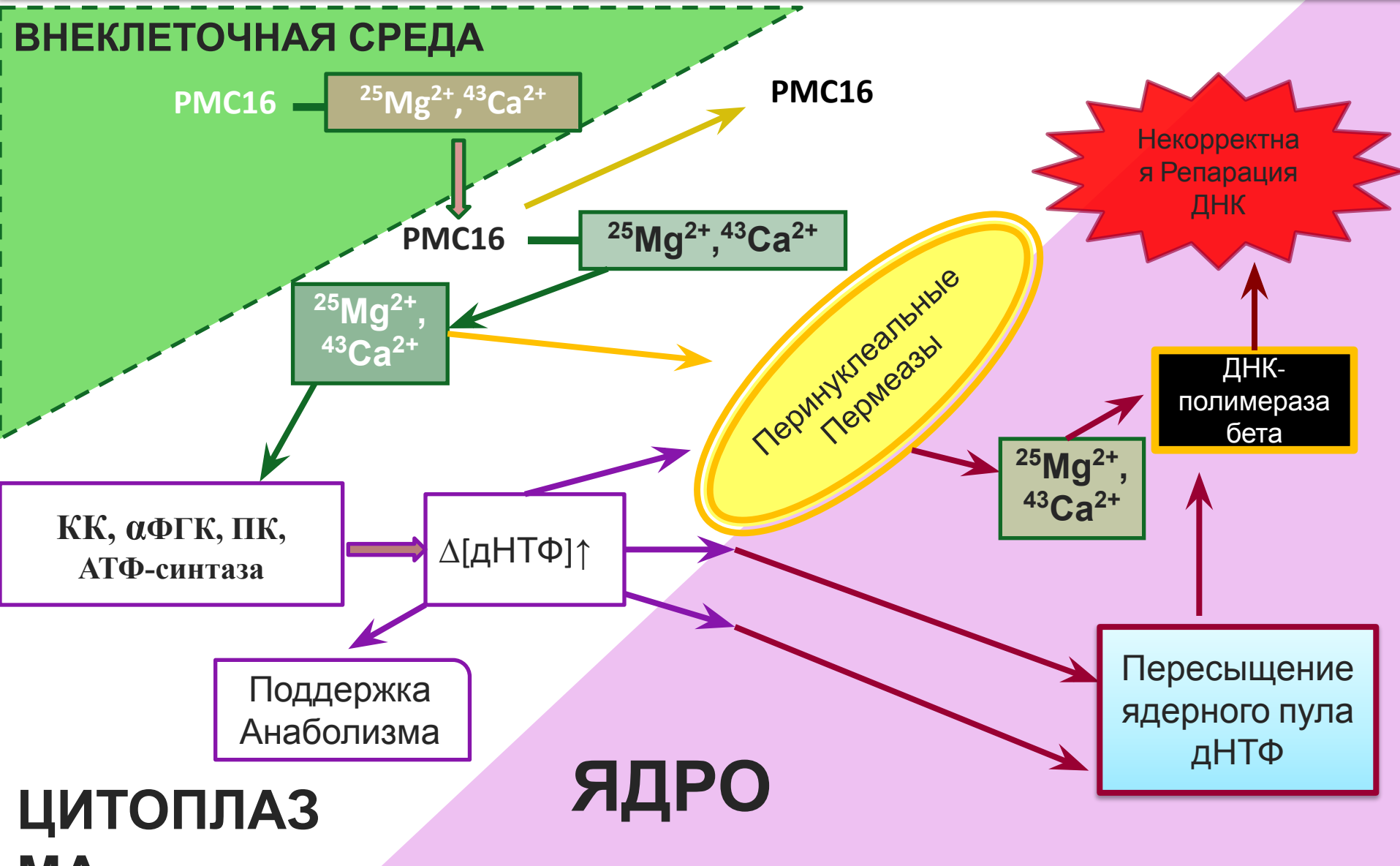
# Медианы $LC_{50}$ препаратов

Препараты	Пациенты с ОЛЛ		Здоровые доноры		p по Mann-Whitney
	Число обследованных, n	Медиана $LC_{50}$	Число обследованных, n	Медиана $LC_{50}$	
PMС16(Co)	8	0,44 мг/мл	5	2,74 мг/мл	<0,01
PMС16( <sup>24</sup> Mg)	8	3,79 мг/мл	5	18,04 мг/мл	0,08
PMС16( <sup>25</sup> Mg)	8	33,43 мг/мл	5	50,00 мг/мл	<0,05



# КОНЦЕПЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА МИЭ – $Me^{2+}$ (А. Л. БУЧАЧЕНКО и соавт., 2006 – 2014)

Синергизм цитоплазматических и внутриядерных событий, конвертирующих МИЭ  $^{25}Mg$  и  $^{43}Ca$  в цитостатическое воздействие на клетку опухоли



*Спасибо*

**Будьте здоровы и  
любимы...**