

УДК 577.3

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРОВ ВЕЩЕСТВ В МАЛЫХ И СВЕРХМАЛЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ

© 2022 г. В.И. Лобышев*,#

*Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

#E-mail: lobyshev@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.04.2022 г.

После доработки 22.04.2022 г.

Принята к публикации 04.05.2022 г.

Представлен обзор проблемы малых и сверхмалых концентраций различных биологически активных веществ и ее краткая история. Характерной особенностью действия малых и сверхмалых концентраций является немонотонный, в общем случае полимодальный, отклик живых организмов и модельных биологических систем на монотонно уменьшающуюся концентрацию воздействующих веществ. Совокупность экспериментальных данных заставляет внимательно рассмотреть физико-химические свойства воды, разбавленных водных растворов и технологию их приготовления.

Ключевые слова: разбавленные водные растворы, микрогетерогенность, самоорганизация, мезочастицы, механохимия, активные формы кислорода, азота.

DOI: 10.31857/S0006302922040044, EDN: ISTYXS

Одной из тем лаборатории физической биохимии Института биологической физики АН СССР (в настоящее время – Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН), организованной и длительное время руководимой С.Э. Шнолем, была проблема слабых воздействий на биологические системы. Эта тема включает в себя влияние малых и сверхмалых концентраций различных биологически активных веществ, а также влияние малых доз ионизирующего и неионизирующего излучения на биологические объекты. Проблема воздействия малых концентраций была обнаружена еще в XIX веке. Ее характерный признак состоит в немонотонном ответе живого организма на монотонно уменьшающуюся концентрацию воздействующего агента. Этот феномен был объяснен стимулирующим действием вызывающих стресс веществ, но еще недостаточных для проявления вредных последствий, и назван гормезисом [1]. Со второй половины 1970-х годов появляется нарастающий поток работ, в которых исследуется широкий диапазон концентраций действующих биологически активных веществ на различные функции существенно более простых модельных систем [2–9], где представление о гормезисе теряет смысл. Типичным примером являются результаты эксперимента с двухоптимальным ответом степени ингибирования протеинкиназы С на концентрацию антиоксиданта α -токоферола [10]. Ха-

рактерный признак этой зависимости состоит в наличии максимума при малых (их называют также сверхмалыми) концентрациях действующего вещества в области 10^{-14} М и «мертвой зоны», лежащей обычно в области 10^{-7} – 10^{-11} М. При повышении концентрации до 10^{-4} М появляется обычно наблюдаемый максимум активности. Аналогичная зависимость была опубликована для реакции дегрануляции базофилов крови человека на последовательный ряд образцов разбавлений антисыворотки [11].

Еще одна возможная особенность высокоразбавленных растворов состоит в том, что их значительное действие может проявляться на фоне большей эндогенной концентрации того же вещества в изучаемой модели. Например, опиоиды модулируют иммунную активность различных клеток в концентрациях 10^{-18} – 10^{-14} М, хотя те же опиоидные пептиды присутствуют в клетках в значительно большей естественной концентрации 10^{-10} – 10^{-12} М [12, 13]. Аналогичные эффекты были также обнаружены при сочетанном действии фармакологических средств и гомеопатических препаратов в высоком разбавлении [14, 15].

Стимулирующее воздействие малых доз при поражающем действии больших доз было обнаружено для ионизирующего излучения и по аналогии было названо радиационным гормезисом

[16, 17]. При исследовании действия слабых неионизирующих электромагнитных полей на живые организмы и модельные системы также были обнаружены немонотонные эффекты, зависящие от интенсивности и частоты электромагнитных полей естественного происхождения [18–20]. Качественное сходство эффектов, наблюдаемых при воздействии электромагнитных полей низкой интенсивности и сильно разбавленных растворов в виде полимодальной зависимости измеряемых параметров от дозы воздействия или концентрации действующего реагента заставляют задуматься об общей причине наблюдаемых эффектов. Общим компонентом всех этих экспериментов является вода. Предположение об определяющей роли воды подкрепляется также результатами экспериментов по действию электромагнитных полей низкой интенсивности, где предварительно экспонированная в поле вода проявляет физико-химические отличия от исходной воды и вызывает биологические эффекты [21].

ВОДА – СЛОЖНАЯ НЕРАВНОВЕСНАЯ СИСТЕМА

Молекула воды является самой маленькой трехатомной молекулой. Электронная структура атома кислорода в молекуле воды характеризуется sp^3 гибридизацией, что предопределяет тетраэдрическую симметрию электронных оболочек и уникальную возможность образования четырех водородных связей с соседними молекулами воды и/или молекулами биополимеров. В отличие от ближайших изоэлектронных аналогов H_2S и H_2Te , будучи дважды донорами и дважды акцепторами протона в водородных связях, молекулы воды способны к образованию развитой пространственной сети водородных связей, что резко отличает воду от других жидкостей. Кроме того, вода даже в лабораторных условиях является физически и химически неоднородной.

В жидкой воде содержатся:

- ионы H^+ и OH^- в концентрации 10^{-7} М вследствие диссоциации молекулы воды;

- кроме молекул $H_2^{16}O$, другие основные стабильные изотопные формы: $H_2^{17}O$, $H_2^{18}O$ и $DH^{16}O$ с количеством тяжелых изотопов: ^{18}O – 0.20% (~ 0.1 М), ^{17}O – 0.04% (~ 0.02 М), $D = ^2H$ – 0.015% (~ 15 мМ);

- орто($\uparrow HON\uparrow$)- и пара($\uparrow HON\downarrow$)-молекулы (естественное статистическое распределение форм в газовой фазе 3:1);

- растворенные газы окружающего воздуха, нанопузырьки;

- растворенные органические и неорганические примеси из воздуха и материала сосуда;

- активные формы кислорода и азота и, как следствие, переменный окислительно-восстановительный потенциал.

Рассмотрим указанные факторы более подробно. Вода является слабым электролитом и проявляет как кислотные, так и основные свойства. Диссоциация нейтральной молекулы воды на ионы H^+ и OH^- – процесс динамический, равновесная константа диссоциации воды без примесей мала и составляет $1.82 \cdot 10^{-16}$ моль/л, а константы скоростей диссоциации и рекомбинации равны $2.5 \cdot 10^{-5} c^{-1}$ и $(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^{11}$ л/(моль·с) соответственно. Энтальпия гидратации протона составляет ~276 ккал/моль и превышает более чем на 100 ккал/моль энтальпию гидратации любого другого одновалентного катиона. Это свидетельствует о том, что протоны сильно взаимодействуют с молекулами воды и образуют ионы гидроксония H_3O^+ или более сложные комплексы. Среднее время ассоциации протона с данной молекулой воды оценено М. Эйгеном в 10^{-12} с, а средний интервал между ассоциациями данной молекулы воды с протоном $5 \cdot 10^{-4}$ с [22].

В состав молекул природной воды входят два стабильных изотопа водорода (1H , $^2H = D$) и три стабильных изотопа кислорода (^{16}O , ^{17}O и ^{18}O). Они могут образовать 9 изотопных разновидностей молекул воды. Четыре из них вместе с концентрациями указаны выше, а пять других форм ($HD^{18}O$, $HD^{17}O$, $D_2^{16}O$, $D_2^{18}O$ и $D_2^{17}O$) представлены в обычной воде в убывающем количестве от $6 \cdot 10^{-5}$ до 10^{-9} объемных процентов [23]. Хотя основная часть воды представлена молекулами $H_2^{16}O$, количество основных изотопных форм молекул воды, выраженное в молях, как указано выше, характеризуется достаточно большими величинами, сравнимыми с количеством основных ионов Na, K, Ca, Mg в живой клетке. Наряду с понятными биологическими изотопными эффектами обогащенной тяжелой воды, наблюдаются неожиданно большие эффекты при небольшой вариации изотопного состава относительно его природного состава, не нашедшие до сих пор адекватного объяснения [24–27]. Кроме указанных стабильных изотопов существуют радиоактивные изотопы кислорода ^{14}O , ^{15}O , ^{19}O , но их время жизни менее двух минут, а также изотоп водорода – тритий $^3H = T$, период полураспада которого составляет 12.32 года. Тритий образуется в атмосфере в результате взаимодействия вторичных ядерных частиц космического излучения, в основном нейтронов и протонов, с ядрами азота и кислорода. Вскоре после образования тритий окисляется и образует молекулы воды в форме НТО. Равновесное количество трития, генериру-

емого космическими лучами, составляет 3–10 кг, содержится он в основном в воде и лишь 7% присутствует в атмосфере. Ввиду малости концентраций трития в природной воде его принято выражать в «тритиевых единицах» (ТЕ). Такая единица соответствует содержанию одного атома трития на 10^{18} атомов протия и эквивалентна 7.2 распада в минуту на 1 кг воды или 0.12 Бк/кг. Тритий является мягким β -излучателем с максимальной энергией электронов 18.6 кэВ и средним значением 5.7 кэВ, а конечным продуктом распада трития является стабильный изотоп гелия ^3He . Концентрация трития значительно выросла вследствие испытаний ядерного оружия и достигла десятков тысяч ТЕ в 1974 г. Содержание трития снижается во времени, сильно варьирует от местности и наличия его техногенных источников. До проведения ядерных испытаний количество трития в пресноводных источниках не превышало 1 Бк/л. Сейчас среднее количество трития в пресных водах европейской части РФ составляет около 4 Бк/л [28].

Впервые спиновые модификации молекулы водорода орто- H_2 со спином $J = 1$ и пара- H_2 со спином $J = 0$ были независимо предсказаны В. Гейзенбергом и Ф. Хундом в 1927 г., в том же году эта гипотеза получила экспериментальное подтверждение. Водород при низкой температуре удалось фракционировать, поскольку орто- и пара-молекулы водорода обладают большим различием во вращательных уровнях энергии. Оно составляет 170.6 К, что значительно больше, чем температура кипения жидкого водорода (20.4 К). Метод разделения спиновых изомеров состоял в охлаждении газа до 20.4 К в присутствии катализатора, ускоряющего спиновую конверсию (например, $\text{Fe}(\text{OH})_3$). После достижения равновесия практически все молекулы переходили на нижний вращательный уровень $J = 0$, т.е. переходили в параизомеры. После нагревания газа получали газ в пара-состоянии, сохраняющийся из-за очень медленной конверсии. Для чистого водорода характерное время составляет один год при комнатной температуре и нормальном давлении. Подробнее об этом можно прочитать в работе [29]. Значительно позднее с использованием новых современных технологий были фракционированы спиновые изомеры других многоатомных молекул, таких как CH_2O , CH_3F и др., обладающих значительно меньшим различием в энергиях вращательных степеней свободы и более высокой температурой кипения [30]. Уже не приходится удивляться тому, что молекулы с идентичными ядрами в симметричных молекулах, такие как NH_3 , CH_4 , N_2 и др., существуют в природе в форме спиновых изомеров, для которых правила отбора предписывают определенные вращательные квантовые числа для разных спиновых изомеров.

Создана база данных HITRAN, содержащая разнообразные спектроскопические характеристики высокого разрешения паров воды, ее изотопологов и около 300 молекул газов и дополнительных молекул, встречающихся в атмосфере [31].

Как и молекула водорода, молекула воды может быть в двух спин-изомерных формах – орто-изомера, в котором ядерные спины протонов параллельны ($J = 1$) и параизомера, в котором спины антипараллельны ($J = 0$). При нормальной температуре орто-изомерам соответствуют три проекции спина (1, 0, -1), а параизомерам – только одна со спином, равным 0. Поэтому в условиях термодинамического равновесия соотношение орто:пара должно быть равным 3:1; только при низких температурах (ниже 50 К) оно стремится к нулю при $T \rightarrow 0$ К. Разделение спиновых изомеров воды впервые удалось реализовать в процессе конденсации паров воды на углекислом газе [32]. Позднее разделение спиновых изомеров воды было достигнуто методом хроматографии при медленной прокачке смеси водяного пара с азотом в качестве газа-носителя сквозь адсорбционную колонку, заполненную пористым углем. Выходящий из колонки газ направляли в кювету, сопряженную с субмиллиметровым ЛОВ-спектрометром. В кювете рабочую смесь зондировали на частотах 30–40 см^{-1} пучком перестраиваемого по частоте монохроматического излучения. [33, 34]. Максимумы на спектрах поглощения для орто- и пара-модификаций соответствовали 30.603 и 37.137 см^{-1} . Разделение спиновых модификаций воды было получено также при использовании перестраиваемых лазерных диодов [35]. В перечисленных работах измерения проводили в газовой фазе при пониженном давлении паров около 3 торр. В работе других авторов [36] разделения спиновых изомеров достигнуть не удалось, но давление паров воды было на два порядка больше. Основным результатом стало заключение о том, что константы связывания спиновых изомеров с адсорбентом различаются, орто-изомеры связываются слабее, чем пара-изомеры, и первой волной выходят из хроматографической колонки. Таким образом, статистическое соотношение изомеров 3:1 нарушается и в данном эксперименте увеличивается до 11:1.

Обогащенные порции водяного пара вымораживали с помощью азотной ловушки и хранили в холодильнике в замороженном состоянии. Через некоторое время образцы размораживали и вновь подвергали спектральному анализу. В результате время жизни спиновых изомеров было оценено в десятки минут для жидкой воды и месяцы для льда. Поскольку переходы между орто- и пара-изомерами молекулы запрещены, водяной пар является смесью независимых долгоживущих орто- и пара-фракций. Возможность наблюдения

запрещенных колебательно-вращательных переходов между орто- и пара-изомерами воды была детально теоретически исследована в работе [37]. Вместе с тем механизм спиновой конверсии остается не ясен. Было обнаружено также, что помимо угля в качестве спин-модификаторов воды могут выступать многие другие вещества с развитой поверхностью (например, цеолиты и силикагель). Это дает основание предположить наличие возможных нарушений соотношения орто:пара в других естественных процессах [33]. Высказанное предположение было подтверждено наблюдением предпочтительной адсорбции пара-изомеров воды лиофилизированными препаратами ДНК, лизоцима и коллагена, а также цеолитом и солями CaO и CuSO₄. Оказалось, что разница в скоростях связывания спин-изомеров воды слабо зависит от свойств сорбента при их принципиальном различии в механизмах связывания с водой [38]. Кроме того, было обнаружено, что селективность связывания орто- и пара-модификаций воды уменьшается с увеличением влажности сорбента.

Приведенные результаты получены в парах воды при низком давлении, когда молекулы можно считать свободными. В жидкости из-за уширения полос очень слабой интенсивности не удается различить спиновые модификации стандартными спектроскопическими методами, однако сомневаться в наличии орто- и пара-состояний воды также не приходится. Различить орто- и пара-состояния молекул воды в жидком состоянии удалось с использованием метода нелинейной когерентной лазерной спектроскопии четырехфотонного рассеяния [39]. В этом методе используются встречные пучки лазерного излучения с частотами ω_1 и ω_2 , лежащими в области видимого света, а разность этих излучений перестройкой ω_2 сканируется в микроволновом диапазоне. Источником излучения ω_1 является лазер с плотностью мощности около 60 МВт·см⁻² с круговой поляризацией, вторым источником – лазер с перестраиваемой частотой с плотностью мощности около 10 МВт·см⁻² и линейно поляризованном излучением. Измеряемым параметром служит состояние поляризации излучения на частоте смещения $\omega = \omega_1 - (\omega_1 - \omega_2)$. Эта методика позволила изучить диапазон от 1 до 100 см⁻¹. Не вдаваясь в подробное описание этого сложного нелинейного метода, отметим, что полученные спектры являются результатом усреднения после 10–30 вспышек мощного лазерного излучения при частоте повторения импульсов генерации лазеров, равной 1 Гц, и длительности импульсов около 10 пс. В жидкой воде были зарегистрированы спектры либраций молекул, совпадающие по частоте с вращательным спектром H₂O в газовой фазе. Наиболее интенсивными оказались линии

79.8 см⁻¹ для пара-изомера и 88.1 см⁻¹ для орто-изомера. Эксперименты, проведенные в растворах биополимеров (ДНК, α -химотрипсин), показали, что в присутствии биополимеров существенно возрастает резонансный вклад вращательного спектра воды [39, 40]. Авторы констатируют, что механизм этого явления не ясен, и предполагают, что биополимеры нарушают сетку водородных связей в воде так, что увеличивается количество свободных молекул. Этот вывод, однако, не согласуется с известными экспериментальными и теоретическими результатами. Учитывая высокую интенсивность лазерного излучения, гетерогенность образцов и быстрое время перестройки электронной структуры H₂O, меньшее, чем время зондирующего импульса (10 пс), трудно сказать, какую систему мы реально изучаем. На этот вопрос еще следует получить обоснованный ответ. Вместе с тем учет наличия орто- и пара-состояний протона в симметричных молекулах заслуживает внимания, и эта тема продолжает развиваться [41, 42].

В воде, находящейся в равновесии с окружающим воздухом, всегда находятся растворенные газы, среди которых доминируют азот, кислород и углекислый газ. Коэффициенты растворимости азота, кислорода и углекислого газа известны и составляют при нормальных условиях 0.016, 0.032 и 0.879 л газа/л воды соответственно. Средняя относительная концентрация этих газов в воздухе равна 0.781, 0.209 и 0.0004 соответственно. При этом их содержание в воде составит 0.589 мМ, 0.289 мМ и $1.57 \cdot 10^{-5}$ М. Взаимодействие углекислого газа с водой приводит к появлению угольной кислоты, которая, в свою очередь, диссоциирует. Таким образом в воде в области нейтральных значений pH присутствуют анионы HCO₃⁻ в концентрации около 10^{-5} М, что подтверждается экспериментально с высокой точностью [43]. По этой причине дистиллированная вода в открытом сосуде без дополнительных примесей имеет значение pH 5.5, меньшее, чем ожидаемое значение (pH 7.0). Наличие растворенных газов влечет за собой образование стабильных газовых пузырьков, называемых бабстонами, размер которых увеличивается от 9.6 нм до 57.8 нм при увеличении концентрации NaCl в растворе от 10^{-6} до 10^{-2} М. При этом могут образовываться бабстонные кластеры микронных размеров [44, 45].

Вода активно растворяет все примеси неорганического и органического происхождения, находящиеся в воздухе и в материале сосуда, в котором находится вода. Уместно напомнить также, что в воздухе для больничных палат нормируемое ГОСТ 2007 (идентичным международному стандарту ISO) количество только лишь колониеобра-

зующих частиц составляет 500 шт/м^3 ; максимальное число «пылевых» частиц с размером, равным и более 0.5 мкм , в операционных помещениях не должно превышать 3520000 штук в м^3 , а их количество в палатах даже не нормируется. Показательным примером могут служить результаты исследования «аномальной» сверхплотной конденсированной воды в кварцевых капиллярах, полученной впервые Н.Н. Федякиным и активно исследуемой в то время Б.В. Дерягиным. После провокационной публикации Э. Липпинкотта о том, что эта вода, возможно, является полимерной структурой [46], за два года в разных лабораториях мира было опубликовано несколько сотен работ. Оказалось, что кроме растворенного кремния в конденсированной внутри кварцевых капилляров воде обнаруживаются и другие вещества, имеющиеся в лаборатории. Наш давний опыт показал, что в стеклянном бидистилляторе электропроводность бидистиллята оказывается выше, чем дистиллята, за счет растворения ионов Na из стекла, что было экспериментально подтверждено спектральным анализом. При этом содержание Ca и Mg в бидистилляте действительно уменьшалось. Хочется напомнить также, что такое вещество как AgCl, считающееся нерастворимым, дает насыщенный водный раствор с концентрацией $1.34 \cdot 10^{-5} \text{ М}$. В настоящее время в основной массе работ можно увидеть фразу: «использовалась вода класса 1 с удельным сопротивлением $18.2 \text{ МОм}\cdot\text{см}$ ». Реально столь низкая электропроводность сохраняется очень недолго и через 10 мин в открытом стеклянном сосуде увеличивается примерно в 10 раз.

Все приведенные выше факты убедительно свидетельствуют о том, что реальная вода гетерогенна по своему составу. Концентрации всех вышеперечисленных компонент зависят от множества внешних условий, включающих предисторию воды, температуру и давление. Самая чистая коммерческая вода для хроматографии производства компании Fisher Scientific (США) гарантирует отсутствие лишь избранных ионов (Al, Cd, Cr, Cu, K) на уровне 10 ppb , т.е. на уровне 10^{-8} М . Таким образом, условно чистая вода даже в лабораторных условиях является многокомпонентным раствором, практически всегда неравновесна и нарушает многие устойчивые представления об идеальной жидкости и растворе. Чистую воду, состоящую только из молекул H_2O , можно наблюдать лишь на листе бумаги или на экране монитора компьютера.

ВОДА ВЕСЬМА ЧУВСТВИТЕЛЬНА К ВНЕШНИМ ФИЗИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

Уже более 50 лет известно, что ультразвуковая кавитация в воде приводит к появлению гидроксил-радикала OH^\bullet , ионов нитрита (NO_2^-) и, в меньшей степени, нитрата (NO_3^-). С разработкой технологии одиночного пульсирующего пузырька удалось на один цикл схлопывания пузырька количественно измерить выход OH^\bullet , NO_x , а также фотонов, чей спектр не был характеристичен и простирался от 800 до 200 нм с увеличением интенсивности в коротковолновой части спектра [47]. Спектр такого вида в рамках модели черного тела говорит о температуре внутри пузырька, достигающей 20000 К , что, в свою очередь, говорит о возможности ионизации внутреннего содержимого пузырька и последующих ион-электронных рекомбинационных процессов. Появление активных форм кислорода и азота в наномолярных и микромолярных концентрациях неизбежно влечет за собой каскад сопряженных цепных электрон-радикальных реакций и изменений окислительно-восстановительного потенциала среды, весьма важного для функционирования живых систем. К появлению активных форм кислорода в воде приводят также такие низкоинтенсивные механические воздействия, как ультразвуковое докавитационной интенсивности, продавливание воды через капилляры и мембраны [48–50]. Очень интересен результат, полученный при вибрации сосуда с водой. Такая процедура приводит к появлению не только активных форм кислорода, но и регистрируемого объема выделяющихся газов кислорода и водорода, причем частоты вибраций около 1 Гц оказываются наиболее эффективными [51, 52]. Не так давно вышла работа, повторяющая появление перекиси водорода при выдавливании микрокапель воды из капилляра [53]. Авторы этой работы не цитируют наших отечественных авторов и отмечают, что, хотя вода и является привычной жидкостью, она обладает многими непонятными свойствами. Адекватного понимания механизмов образования активных форм кислорода и, тем более, азота в воде на сегодняшний день не существует. Наиболее вероятным в качестве инициаторов активных форм кислорода, по аналогии с кавитацией, можно рассматривать спонтанно образующиеся нанопузырьки, названные бабстонами [44]. Недавно выполненная работа [54] подтверждает это предположение. В ней показано, что в сосудах с водой, подвергавшихся колебаниям амплитудой в 5 мм и частотой 30 Гц появляются стабильные пузырьки со средним размером 600 нм . При этом наблюдается «синяя» люминесценция, характерная для сонолюминесценции. Ко-

личество перекиси водорода и гидроксил радикала растет со временем механического воздействия и с ростом частоты колебаний от 30 до 60 Гц, напротив, количество растворенного кислорода уменьшается со временем механической обработки.

Наряду с этим было обнаружено, что даже выдерживание воды при температуре 40°C в течение часа сопровождается появлением активных форм кислорода и молекулы перекиси водорода H_2O_2 [55], а при выдерживании при температуре 70°C — даже окислов азота [56]. Аналогичные удивительные эффекты наблюдаются и при освещении воды видимым светом, а также квазимонохроматическим светом небольшой интенсивности в полосах поглощения молекулярного кислорода в видимом и инфракрасном диапазоне спектра [57]. Образование активных форм кислорода под влиянием внешних слабых воздействий приводит к появлению длительных химических преобразований, в том числе циклического характера [58]. Полной ясности в механизмах описанных наблюдений пока еще нет. Известно около 40 реакций, в которых участвуют реагенты и продукты кислородно-водородных молекул [59]. Среди них есть как очень быстрые, так и очень медленные реакции, что приводит к длительной эволюции системы [60, 61]. В воде, насыщенной атмосферным углекислым газом, анионы гидрокарбонатов могут выступить донорами электронов и воздействовать на протекание сопряженных цепных электрон-радикальных реакций [62]. Инициатором этих процессов могут служить также природные источники ионизирующего излучения, среди которых следует назвать тритий и радиоактивный изотоп калия ^{40}K , распад которых сопровождается бета-излучением, приводящим к появлению гидратированных электронов. Так, в морской воде было зарегистрировано 80 мкМ гидратированных электронов за счет бета-излучения [63]. Сходство процессов радиолиза, фотолиза и термолиза удивительно, поскольку энергии квантов в процессе термолиза и фотолиза видимым излучением воды недостаточно для разрыва ковалентной связи в молекуле воды и образования радикалов $H\cdot$ и $OH\cdot$. Для объяснения этих фактов была предложена концепция воды как открытой неравновесной активной среды, которая накапливает энергию под воздействием теплового электромагнитного излучения и может освобождаться в результате слабых резонансных воздействий в областях поглощения кислородом квантов света с переходом O_2 в синглетное состояние. Последующий коллапс нанопузырьков (бабстонов) в результате происходящего в них локального электромагнитного возбуждения и образование различных продуктов в ходе сопряженных цепных электрон-радикальных реакций приводит к раз-

рыву химических связей в молекулах воды. При этом образующиеся продукты аналогичны тем, которые возникают при воздействии ионизирующих излучений с энергиями, значительно превышающими энергию химической связи в молекуле воды [64, 65]. Эта гипотеза ожидает более детального экспериментального подтверждения и теоретического обоснования.

Очень часто при анализе сложных эффектов говорят об изменении структуры воды. Это в принципе неправильное высказывание. По определению структура есть совокупность устойчивых связей объекта. Поэтому жидкая вода, обладающая трансляционной подвижностью, структуры не имеет. Можно говорить лишь о ближнем порядке. Тем не менее, это словосочетание стало устойчивым, а количество библиографических ссылок в Интернете о «структуре воды» значительно превышает таковое о структуре ДНК или белка. Как уже говорилось выше, вода единственная из своих изоэлектронных гомологов H_2S и H_2Se обладает возможностью образования четырех водородных связей в тетраэдрической конфигурации, что предопределяет полиморфизм возможных структур. Вода в твердом состоянии обладает уникальным количеством полиморфных кристаллических структур, так, совсем недавно была установлена новая структура льда XVIII [66]. Построение некристаллографических, параметрических структур связанной, в частности, с биополимерами воды значительно расширяет эти возможности [67, 68]. Молекулярный дизайн параметрических структур из тетраэдрических элементов дает возможность построения практически неограниченного множества структурных элементов из молекул воды, включая хиральные, фрактальные и запрещенные в кристаллографии, но распространенные в биологическом мире [69, 70].

Для описания состояния жидкой воды используют модели двух типов (двух состояний) — модель, впервые четко сформулированную В. Рентгеном [71], и модель непрерывной сетки водородных связей, предложенную Дж. Берналом и Р. Фаулером [72]; каждая из этих моделей обрела множество модификаций. В качестве современного примера можно привести эволюцию взглядов одной научной группы, проводившей исследование жидкой воды с использованием синхротронного источника излучения. На начальной стадии исследований говорилось, как и в классической модели двух состояний, о наличии льдообразной и свободной воды, о кольцеобразных и линейных связанных структурах. В последнем самобзоре эти авторы пришли к тому, что жидкая вода является локально неоднородной жидкостью [73]. В ней сосуществуют области тетраэдрически упорядоченной воды низкой плотности

(LDL) и менее упорядоченной воды высокой плотности (HDL) без ясных фазовых границ, между которыми существуют флуктуационные переходы. Авторы обзора отмечают, что ближайшей задачей является определение степени неоднородности в воде и резкости границ раздела между флуктуирующими областями (“a burning question is to determine the degree of heterogeneity in water and the sharpness of the boundaries between fluctuating regions”). При этом авторы перестали пользоваться понятиями льдообразных кластеров, употреблявшихся ими в более ранних работах. Точка зрения о динамическом локально неоднородном состоянии воды поддерживается также компьютерными расчетами [74]. В этой работе обнаружено, что в жидкой воде имеются области пространства, в которых молекулы в среднем перемещаются в одном направлении. Эти области имеют размер более десяти нанометров и хорошо проявляются, если за системой наблюдать в течение времени порядка 100 пс, что можно рассматривать как своеобразную наноразмерную динамическую неоднородность жидкостей. Дальнейшее развитие эксперимента пошло по пути исследования переохлажденной воды с целью обнаружения предполагаемого фазового разделения двух состояний воды высокой и низкой плотности [75].

Как уже говорилось ранее, проблема малых концентраций берет начало из биологических исследований, где был зарегистрирован в модельных системах немонотонный ответ на последовательно уменьшающиеся концентрации добавляемых биологически активных препаратов. Но что же происходит с физическими характеристиками воды при растворении и разбавлении водных растворов? Вода — полярная жидкость с высокой диэлектрической проницаемостью, что делает ее хорошим растворителем для полярных и ионных веществ. Эти вещества в не очень высоких концентрациях дают идеальные водные растворы, в которых растворенные вещества не взаимодействуют друг с другом, а растворы являются однородными. Основная концепция физико-химических свойств разбавленных идеальных растворов состоит в монотонном переходе к свойствам растворителя при высоких разбавлениях. На практике растворы с концентрацией 10^{-4} М и ниже называются бесконечно разбавленными растворами. Амфифильные вещества при определенных концентрациях в воде, называемых критической концентрацией мицеллообразования, самоорганизуются в коллоидные структуры — различные типы мицелл. Эти точки критических концентраций мицеллообразования обычно регистрируются как перегибы на графиках зависимости различных физических характеристик (вязкость, проводимость, скорость звука, рассеяние света и т.д.) от концентрации амфифильных веществ.

Значения критических концентраций мицеллообразования находятся в диапазоне 10^{-4} – 10^{-2} М. Мезомасштабные неоднородности могут существовать также в микроэмульсиях без поверхностно-активных веществ в тройных системах, состоящих из относительно короткого амфифильного компонента (гидротропа) и двух плохо смешивающихся жидкостей. Уникальная структура мезочастиц в микроэмульсиях без поверхностно-активных веществ открывает различные возможности. Например, такие микроэмульсии являются мощными солюбилизующими средами, обеспечивают аномалии ферментативной активности и химической реакционной способности при использовании в качестве реакционной среды [76, 77]. Структурные неоднородности в таких бинарных системах, как «вода–спирты» или другие полярные неэлектролиты, известны давно [78]. Они характеризуются двумя максимумами интенсивности рассеянного света, вызванными появлением неоднородностей в растворе. Основной из них является широким по шкале концентраций добавляемого компонента при мольной доле спирта $X = 0.2$ – 0.5 , а другой, более интенсивный и узкий, — при $X = 0.01$ – 0.05 . Основной максимум вызван флуктуациями концентрации, но природа резкого максимума при более низкой концентрации все еще не совсем ясна [79]. Все вышеописанные неоднородности, зарегистрированные различными физическими методами, проявляются при концентрации более 10^{-5} М.

Установлено, что равновесие в водно-спиртовых растворах устанавливается в течение длительного времени, вплоть до нескольких суток после смешивания жидкостей [79]. Длительность эволюции этих систем очень похожа на полученные нами в экспериментах с другими водными растворами при значительно меньшей концентрации примесей в воде. Наши исследования флуоресценции воды и разбавленных растворов пептидов показали наличие флуоресценции у дистиллированной воды, не связанное с возможным наличием примесей гуминовых кислот, резкое возгорание интенсивности люминесценции при уменьшении концентрации люминофора глицилтриптофана до 10^{-7} М и появление пика люминесценции у нелюминесцирующего дипептида глициласпарагина в этом же диапазоне концентраций, а также длительное время эволюции спектров излучения. Спектры возбуждения и соответствующие спектры излучения изученных растворов различны, что характерно для кристаллофосфоров. В рамках этого представления область возбуждения была оценена в 100 нм [80–82].

Очень малые концентрации сложно получить однократным растворением или разбавлением. Поэтому их практически получают последовательными итерациями разбавления в определен-

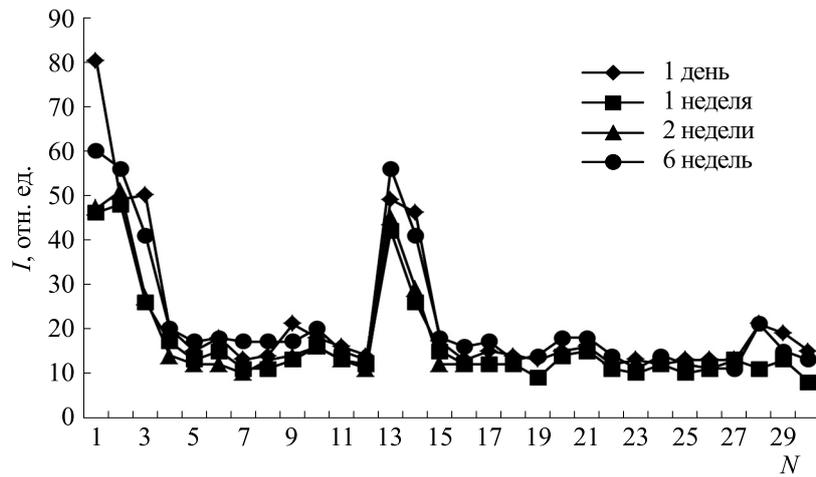


Рис. 1. Зависимость интенсивности флуоресценции от числа десятичных разбавлений раствора хлористого натрия. Образец 13-го десятичного разбавления соответствует концентрации соли $2 \cdot 10^{-12}$ М. Длина волны возбуждения 300 нм, излучения – 385 нм. Среднеквадратичная погрешность измерения соответствует размеру точки.

ное количество раз. На каждой стадии разбавления раствор подвергают интенсивному встряхиванию, называемому потенцированием. Такая технология является традиционной в изготовлении гомеопатических препаратов. С использованием этой технологии нами были выполнены эксперименты по изучению флуоресценции широкого ряда последовательно разбавленных растворов NaCl, подвергавшихся интенсивному механическому воздействию (потенцированию) после каждого десятикратного разбавления [84]. Результаты представлены на рис. 1.

Было установлено наличие сохранявшегося в течение длительного времени резкого увеличения интенсивности флуоресценции в области числа итераций $N = 13$. Аналогичный паттерн был получен нами позднее в другой лаборатории. Впервые нами также была установлена высокая отрицательная корреляция (коэффициент линейной корреляции $\rho = -0.93$) между интенсивностью флуоресценции раствора хлористого натрия и спонтанной активностью пресноводных одно-

клеточных организмов, т.е. между физическими характеристиками и биологической активностью растворов (табл. 1) [84]. Позднее методом NTA (nanoparticle tracking analysis) мы определили в этой области концентраций наличие наночастиц размером 96–115 нм в количестве $(3 \pm 2) \cdot 10^8$ частиц/мл.

Еще более сложный немонотонный паттерн был получен при измерении высокочастотной электропроводности потенцированных растворов диклофенака (рис. 2). В этой работе использовали процедуру последовательных сотенных разбавлений с потенцированием, включая мнимые концентрации, когда само понятие концентрации теряет смысл при $N > 11$. Эволюцию получаемого паттерна наблюдали в течение двух недель после приготовления растворов [86]. При точности измерений не хуже 0.5% наблюдаются значительные вариации электропроводности от числа итераций «разбавление–потенцирование». С увеличением времени хранения растворов среднее значение электропроводности

Таблица 1. Корреляция между спонтанной подвижностью одноклеточных *Spirostoma ambiguum* в потенцированных растворах хлористого натрия и интенсивностью флуоресценции этих растворов

Разбавление, N	2	9	11	12	13	14	15	16	17
Подвижность инфузорий, усл. ед.	0.0 ± 0.0	7.7 ± 2.6	11.8 ± 1.4	11.7 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	9.1 ± 1.8	6.7 ± 2.6	8.7 ± 1.8
Интенсивность флуоресценции, усл. ед.	56	17	15	13	56	41	18	16	17

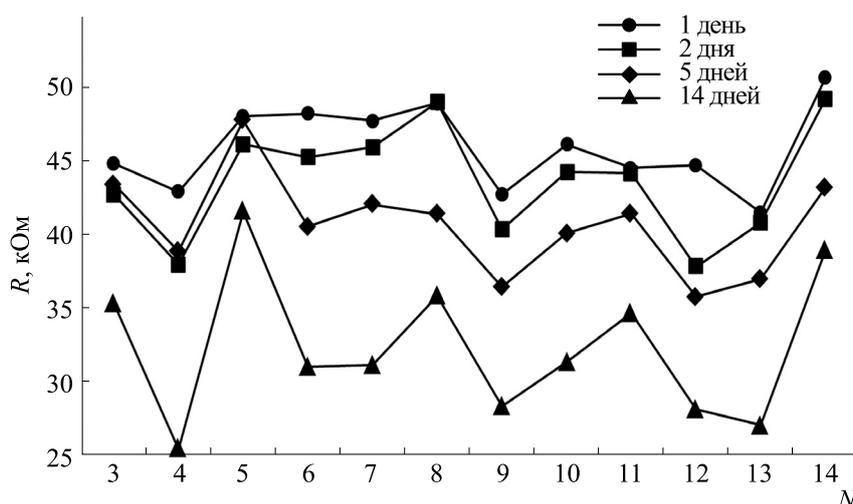


Рис. 2. Эволюция паттернов сопротивления (кОм) для серии сотенных разбавлений с потенцированием раствора диклофенака. Интервал времени между приготовлением образцов и измерениями: ● – 1 день, ■ – 2 дня, ◆ – 5 дней, ▲ – 14 дней.

монотонно возрастает и растет контрастность паттерна, т.е. различие между минимальными и максимальными значениями. Парные коэффициенты корреляции между результатами этих последовательных экспериментов, проведенных в разные дни после приготовления образцов равны, соответственно: $R[1-2] = 0.87$, $R[1-5] = 0.65$, $R[1-14] = 0.72$, $R[2-5] = 0.70$, $R[2-14] = 0.80$, $R[5-14] = 0.87$. Критическое значение коэффициента корреляции для 12 степеней свободы при 1%-м уровне значимости $R_{0.01}(12) = 0.66$. Превышение этого критического значения означает достоверное сходство эволюционирующих паттернов. Такое сходство однозначно говорит о том, что причина немонотонного изменения электропроводности разбавленных растворов заключается в методе их приготовления.

Стоит также отметить, что диэлектрическая проницаемость с точностью 0.2% на частотах 100 кГц – 3 МГц остается постоянной, что говорит об отсутствии в растворах мезочастиц с большим дипольным моментом. Столь большие изменения электропроводности непонятны и связаны, по-видимому, с химическими процессами, происходящими в потенцированных растворах.

Представленные выше эксперименты ясно показывают, что процедура потенцирования изменяет коллективные свойства водного раствора, и эти свойства запоминаются системой в течение длительного времени, далекого от микроскопического масштаба времени молекулярных реорганизаций, обычно принимаемого в рассмотрение при обсуждении физических свойств жидкостей. Поэтому вопрос о памяти воды можно свести к определению памяти. Ясно только, что к структуре воды память не имеет никакого отношения.

Немонотонное изменение различных физических характеристик и появление наночастиц обнаруживали разными методами в сильно разбавленных растворах, в том числе в потенцированных растворах, в которых расчетная концентрация меньше 10^{-20} М [86–90].

Значительная роль в изучении физико-химических характеристик разбавленных растворов принадлежит группе, руководимой академиком А.И. Коноваловым (1934–2021), которая исследовала более 60 химических веществ разными методами и установила, что подавляющее большинство из них образует наночастицы при больших степенях разбавлений, определяемых методом динамического светорассеяния. При этом установлено, что для их самоорганизации, как правило, необходимо наличие естественного электромагнитного фона. При выдерживании растворов в условиях гипомангнитного поля, создаваемого пермалловым экраном, наночастицы в регистрируемом количестве не образуются [91–93]. Этот вывод подтверждается экспериментом с получением наночастиц при выдерживании образцов в поле с частотой 7.85 Гц и амплитудой 48 А/м, создаваемом в катушке соленоида, размещенного в пермалловом экране [94]. В работах этой группы на ряде микроорганизмов и действующих веществ подтверждается также корреляция между появлением наночастиц и возрастанием биологической активности в растворе. Повышенная биологическая активность фармакологических препаратов в коллоидной форме известна также из других работ. Так, например, было показано, что феназепам обладает фармакологической активностью в сверхмалых дозах только в дисперсном состоянии в виде наночастиц диа-

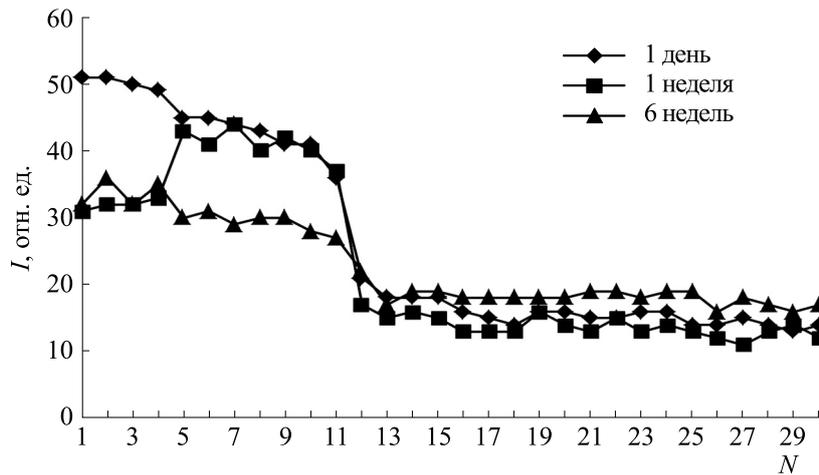


Рис. 3. Зависимость интенсивности флюоресценции от числа итераций N десятичных разбавлений дистиллированной воды с потенцированием. Длина волны возбуждения 300 нм, излучения — 385 нм.

метром не более 100–300 нм, а образование наночастиц навязывается добавлением поверхностно активных реагентов в процессе приготовления препарата [95]. Дополнительную информацию на тему изменения ферментативной активности в зависимости от формы препарата можно найти в работе [96]. Подробное обсуждение этого феномена выходит за рамки данной работы. Существование наночастиц в потенцированных водных растворах высокого разбавления подтверждено многими авторами и уже не вызывает сомнений, однако их строение и состав до сих пор неизвестны. В области высоких концентраций растворенных веществ процессы потенцирования становятся незначимыми. Можно считать, что многократный процесс механического потенцирования с последующим разбавлением является не только, а при больших числах итерации и не столько разбавлением, сколько механохимической модификацией веществ, содержащихся в растворе. Это косвенно подтверждается реализацией химических реакций в порошковых системах с механической обработкой, не идущих в обычных условиях, разложением воды на обычной магнитной мешалке в присутствии некоторых солей [97], а также прямым наблюдением осадков в высушенных каплях более 200 фармацевтических препаратов в сверхмалых и мнимых концентрациях методами просвечивающей электронной микроскопии и сканирующей туннельной микроскопии [98].

Выше были рассмотрены свойства последовательно разбавленных и потенцированных растворов различных веществ. Но поскольку вода сама является сложным многокомпонентным раствором и чувствительна к внешним воздействиям, возникает вопрос, как будут меняться свойства условно чистой воды при аналогичной итераци-

онной процедуре разбавления-потенцирования. На рис. 3 представлены результаты измерений интенсивности флюоресценции образцов потенцированной дистиллированной воды с последующим десятичным разбавлением исходной водой и повторением этой процедуры N раз [84]. Как видно, уже первое потенцирование приводит к возрастанию интенсивности флюоресценции. Последующие итерации сопровождаются уменьшением интенсивности и ее резким спадом в области $N = 12$ до фоновых значений. Со временем хранения интенсивность в образцах $N1 - N11$ заметно уменьшается, но все же сохраняется в течение шести недель.

Аналогичный эксперимент был проведен с водой MQ 1-го класса с измерением электрических характеристик образцов [99]. Результаты приведены на рис. 4. В данном случае после потенцирования образца выполняется сотенное разбавление исходной водой. Измерения проводили на частоте 100 кГц, погрешность измерений составляла менее 0.5%. Как и в случае разбавления диклофенака (рис. 2) наблюдается сложная немонотонная зависимость. В данном случае наблюдали эволюцию образцов в 20 итерациях, но аналогичные немонотонные зависимости получали и для 30 итераций, откуда можно сделать вывод, что их вообще может быть любое число. Как и в случае диклофенака, диэлектрическая проницаемость остается постоянной, что говорит об отсутствии структур с большим дипольным моментом. Паттерны серий образцов, приготовленных в разные дни, отличаются, но параллельно приготовленные две серии обладают одинаковыми паттернами с коэффициентом корреляции более 0.9. Такие результаты не вызывают удивления, если воду рассматривать как самоорганизующуюся активную среду, чувствительную к слабым возмущени-

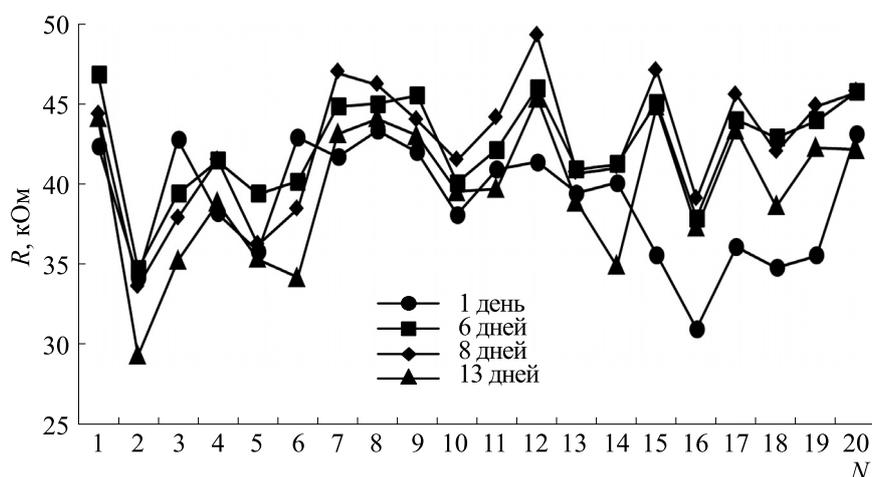


Рис. 4. Эволюция паттернов сопротивления на частоте 100 кГц для серии сотенных разбавлений с потенцированием воды. Погрешность измерения не превышает размера точки. Интервал времени между приготовлением образцов и измерениями: ● – 1 день, ■ – 6 дней, ◆ – 8 дней, ▲ – 13 дней.

ям. В обоих случаях среднее значение электропроводности со временем увеличивается (сопротивление уменьшается), как и в случае с диклофенаком, но дисперсия результатов практически сохраняется и имеет тенденцию к уменьшению, а в растворах диклофенака на протяжении двух недель она возрастает со временем. Отсюда нетрудно заключить, что в растворах диклофенака происходят более сложные химические процессы.

Что же говорит теория о возможности образования мезоструктур нанометрового диапазона в жидкой воде? Существуют, основанные на представлениях квантовой электродинамики, теоретические предпосылки образования в растворах частиц, называемых когерентные домены, размер которых лежит в области сотни нанометров [100–103]. По признанию G. Vitiello эта теория имеет общий характер и не обладает предсказательной силой для конкретных случаев.

В заключение хочется подчеркнуть, что реальная вода даже в лабораторных условиях является неравновесным сложным многокомпонентным раствором. Можно считать твердо установленным, что многократное последовательное разбавление растворов, сопровождающееся интенсивным встряхиванием, приводит к образованию химически активных соединений, самоорганизации в растворе, проявляющейся в появлении мезочастиц и немономонном изменении физико-химических свойств разбавленных растворов. Неясен механизм этого феномена, молекулярный состав мезочастиц размером в сотни нанометров, возможная роль нанопузырьков в составе этих мезочастиц, а также роль слабых электромагнитных полей в их образовании. Решение этих фундаментальных физико-химических про-

блем будет способствовать решению общей проблемы биологической активности растворов малых и сверхмалых концентраций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. М. Southam, J. Ehrlich. *Phytopathol.*, **33**, 517 (1943).
2. Ю. А. Перчихин, Г. Н. Шангин-Березовский и И. А. Раппопорт, в сб. *Химический мутагенез и создание сортов интенсивного типа* (Наука, М., 1977), с. 263.
3. Г. Н. Шангин-Березовский, Ю. А. Перчихин и А. А. Колбасин, в сб. *Эффективность химических мутагенов в селекции* (Ин-т хим. физики АН СССР, М., 1980).
4. Г. Н. Шангин-Березовский, В. Я. Адамов, О. С. Рыхлацкая и С.А. Молоскин, в сб. *Улучшение культурных растений и мутагенез* (Ин-т хим. физики АН СССР, М., 1982).
5. В. П. Ямскова, Е. А. Модянова, М. М. Резникова и А. Г. Маленков, *Молекуляр. биология*, **11** (5), 1147 (1977).
6. В. П. Ямскова, Е. А. Модянова, В. И. Левенталь и др., *Биофизика*, **22**, 168 (1977).

7. Е. Б. Бурлакова, Т. Н. Греченко, Е. Н. Соколов и С. Ф. Терехова, *Биофизика*, **31**, 921 (1986).
8. Е. Б. Бурлакова, *Росс. хим. журн.*, **XLIII** (5), 3 (1999).
9. Е. М. Молочкина, И. Б. Озерова и Е. Б. Бурлакова, *Росс. хим. журн.*, **XLIII** (5), 63 (1999).
10. Н. П. Пальмина, Е. Л. Мальцева, Е. И. Пынзарь и Е. Б. Бурлакова, *Росс. хим. журн.*, **XLIII** (5), 55 (1999).
11. E. Davenas, et al., *Nature*, **338**, 816 (1988).
12. S. L. Brown and D.E. Van Erps, *J. Immunol.*, **134**, 3384 (1985).
13. S. V. Zaitsev, et al., *FEBS Lett.*, **291**, 84 (1991).
14. О. И. Эпштейн, *Сверхмалые дозы (история одного исследования)* (Изд. РАМН, М., 2008).
15. О. И. Эпштейн, *Успехи физиол. наук*, **44**, 54 (2013).
16. А. М. Кузин, *Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы* (Атомиздат, М., 1977).
17. Л. Х. Эйдус, *Мембранный механизм биологического действия малых доз* (ИТЭФ РАН, М., 2001).
18. А. Л. Чижевский, *Земное эхо солнечных бурь*, Изд. 2-е («Мысль», М., 1976).
19. Н. А. Темурьянц, Б. М. Владимирский и О. Г. Тишкин, *Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире* (Наук. думка, Киев, 1992).
20. В. Н. Бинги, *Принципы электромагнитной биофизики* (Физматлит, М., 2011).
21. V. I. Lobyshev, *Electromagn. Biol. Med.*, **24**, 449 (2005).
22. Д. Эйзенберг и В. Кауцман, *Структура и свойства воды* (Гидрометеоиздат, Л., 1975).
23. В. И. Лобышев и Л. П. Калининченко, *Изотопные эффекты D₂O в биологических системах* (Наука, М., 1978).
24. В. И. Лобышев, В. А. Твердислов Л. В. Яковенко и Ю. Фогель, *Биофизика*, **23**, 390 (1978).
25. В. И. Лобышев, *Биофизика*, **28**, 666 (1983).
26. В. И. Лобышев, *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, **3**, 511 (2018).
27. A. Basov, L. Fedulova, M. Baryshev, and S. Dzhimak, *Nutrients*, **11**, 1903 (2019).
28. В. И. Ферронский и В. А. Поляков, *Изотопия гидросферы земли* (Научный мир, М., 2009).
29. А. Фаркас, *Ортоводород, пароводород и тяжелый водород* (ОНТИ, М., 1936).
30. P. L. Charovsky and L. J. F. Hermans, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **50**, 315 (1999).
31. I. E. Gordon, *J. Quant. Spectroscopy and Radiative Transfer*, **203**, 3 (2017).
32. В. К. Конюхов, В. И. Тихонов и Т. Л. Тихонова, *Письма в ЖТФ*, **12**, вып. 23, 1438 (1986).
33. А. А. Вигасин и др., *Докл. РАН*, **387**, 613 (2002).
34. V. I. Tikhonov and A. A. Volkov, *Science*, **296**, 2363 (2002).
35. Е. В. Степанов, В. А. Тихонов и В. А. Миляев, *Квант. электроника*, **35**, 205 (2005).
36. С. Л. Вебер, Е. Г. Багрянская, П. Л. Чаповский, *Журн. эксперим. и теорет. физики*, **129**, 80 (2006).
37. A. Miani and J. Tennyson, *J. Chem. Phys.*, **120**, 2732 (2004).
38. S. A. Potekhin and R. S. Khusainova, *Biophys. Chem.*, **118**, 84 (2005).
39. А. Ф. Бункин, А. А. Нурматов и С. М. Першин, *Успехи физ. наук*, **176**, 883 (2006).
40. А. Ф. Бункин и др., *Квант. электроника*, **37**, 941 (2007).
41. S. M. Pershin, *Phys. Wave Phenomena*, **17**, 241 (2009).
42. A. F. Bunkin and S. M. Pershin, *Phys. Wave Phenomena*, **18**, 237 (2010).
43. X. Yan, et al., *J. Phys. Chem. Lett.*, **9**, 96 (2018).
44. Н. Ф. Бункин и Ф. В. Бункин, *Успехи физ. наук*, **186**, 933 (2016).
45. Н. Ф. Бункин и др., *Журн. эксперим. и теорет. физики*, **135**, 917 (2009).
46. E. R. Lippincott, et al., *Science*, **164**, 1482 (1969).
47. Y. T. Didenko and R. S. Suslick, *Lett. to Nature*, **418**, 394 (2002).
48. Г. А. Домрачев, Ю. Л. Родыгин и Д. А. Селивановский, *Докл. РАН*, 329, **186** (1993).
49. Г. А. Домрачев, Ю. Л. Родыгин, Д. А. Селивановский и П. А. Стунжас, в кн. *Химия морей и океанов* (Наука, М., 1995), сс. 169–177.
50. Ю. С. Веселов, *Химия и технология воды*, **13**, 741 (1991).
51. A. D. Styrkas and N. G. Nikishina, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **54**, 961 (2009).
52. A. D. Styrkas, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **56**, 1029 (2011).
53. J. K. Lee, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **116**, 19294 (2019).
54. S. V. Gudkov, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8033 (2020).
55. A. V. Chernikov and V. I. Bruskov, *Biophysics*, **47**, 773 (2002).
56. A. V. Chernikov and V. I. Bruskov, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **400**, 40 (2005).
57. S. V. Gudkov, et al., *J. Phys. Chem. B*, **115**, 7693 (2011).
58. S. V. Gudkov, et al., *Biophysics*, **57**, 1 (2012).
59. A. N. Ignatiev, A. N. Pryakhin, and V. V. Lunin, *Russ. Chem. Bull.*, **57**, 1172 (2008).
60. V. N. Binhi and R. M. Sarimov, *Biophysics*, **59**, 515 (2014).
61. L. V. Belovolova, M. V. Glushkov, and E. A. Vinogradov, *Biophysics*, **59**, 524 (2014).
62. В. Л. Воейков и др., *Журн. физ. химии*, **86**, 1518 (2012).
63. A. J. Swallow, *Nature*, **222**, 369 (1969).

64. V. I. Bruskov, et al., *Phys. Wave Phenomena*, **28**, 103 (2020).
65. V. I. Bruskov, et al., *Phys. Wave Phenomena*, **29**, 94 (2021).
66. M. Millot, et al., *Nature*, **569**, 251 (2019).
67. Н. А. Бульенков, *Кристаллография*, **33**, 424 (1988).
68. Н. А. Бульенков, *Биофизика*, **36**, 181 (1991).
69. В. И. Лобышев, А. Б. Соловей и Н. А. Бульенков, *Биофизика*, **48**, 1011 (2003).L
70. V. I. Lobyshev, A. B. Solovey, and N. A. Bulienkov, *J. Mol. Liquids*, **106**, 277 (2003).
71. W. C. Röntgen, *Ann. Phys. Chem. N.F.*, **XLV**, 91 (1891).
72. J. D. Bernal and R. H. Fowler, *J. Chem. Phys.*, **1**, 515 (1933).
73. A. Nilsson and L. G. M. Petterson, *Nature Commun.*, **6**, 8998 (2015).
74. А. Г. Маленков, *Радиоэлектроника. Наносистемы. Информ. технологии*, **12**, 29 (2020).
75. P. Gallo, et al., *Chem. Rev.*, **116**, 7463 (2016).
76. M. Hahn, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **21**, 8054 (2019)
77. S. Krickl, et al., *J. Coll. Int. Sci.* **516**, 466 (2018).
78. М. Ф. Вукс, *Рассеяние света в газах, жидкостях и растворах* (Изд. ЛГУ, Л., 1977).
79. L. A. Bulavin, et al., *Russ. Chem. Bull.*, **65**, 851 (2016).
80. В. И. Лобышев, Б. Д. Рыжиков, З. Э. Шихлинская и Т. Н. Мазурова, *Биофизика*, **39**, 565 (1994).
81. V. I. Lobyshev, R. E. Shikhlin'skaya, and B. D. Ryzhikov, *J. Mol. Liquids*, **82**, 73 (1999).
82. V. I. Lobyshev, In *Optical Diagnostics of Biological Fluids IV*, Ed. by A. V. Priezzhev and Toshimitsu Asakura (Proc. SPIE, **3599**, 1999), p. 52.
83. V. I. Lobyshev and M. S. Tomkevich, In *Optical Diagnostics and Sensing of Biological Fluids and Glucose and Cholesterol Monitoring*, Ed. by A. V. Priezzhev and G. L. Cote (Proc. SPIE, **4263**, 2001), p. 59.
84. В. И. Лобышев, М. С. Томкевич и И. Ю. Петрушанко, *Биофизика*, **50**, 464 (2005).
85. V. I. Lobyshev. *Phys. Wave Phenomena*, **27**, 119 (2019).
86. L. Rey, *Physica A*, **323**, 67 (2003).
87. V. Elia and M. Niccoli, *J. Therm. Analysis and Calorimetry*, **75**, 815 (2004).
88. V. Elia, et al., *Homeopathy*, **103**, 44 (2014).
89. S. M. Pershin, et al., *Dokl. Phys.*, **60**, 114 (2015).
90. S. M. Pershin, et al., *Phys. Wave Phenomena*, **24**, 41 (2016).
91. I. S. Ryzhkina, et al., *Dokl. Phys. Chem.*, **428**, 196 (2009).
92. A. I. Konovalov, et al., *Biophysics*, **59**, 341 (2014).
93. I. S. Ryzhkina, et al., *Dokl. Phys. Chem.*, **462**, 110 (2015).
94. A. I. Konovalov, et al., *Electromagn. Biol. Med.*, **34**, 141 (2015).
95. С. В. Стовбун и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **153**, 441 (2012).
96. Zh. Wu, B. Zhang, and B. Yan, *Int. J. Mol. Sci.* **10**, 4198 (2009).
97. S. Ikeda, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1**, 4485 (1999).
98. E. S. Rajendran, *Nanodynamics* (Mohna Publ., Kerala, India, 2015).
99. V. I. Lobyshev, *Phys. Wave Phenomena*, **29**, 98 (2021).
100. G. Preparata, *QED Coherence in Matter* (World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong, 1995).
101. R. Arani, et al., *Int. J. Mod. Phys. B.*, **9**, 1813 (1995).
102. E. Del-Guidice and G. Vitiello, *Phys. Rev. A.*, **74**, 022105 (2006).
103. G. Vitiello, *Systems*, **2**, 203 (2014).

Biological Activity of Solutions of Substances in Low and Ultra Low Concentrations

V.I. Lobyshev*

*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

This paper provides a review of the problem of low and ultra-low concentrations of various biologically active substances and focuses on its brief history. A characteristic feature of the effects of low and ultra-small concentrations is the non-monotonic, in general polymodal, response of living organisms and model biological systems to the monotonically decreasing concentration of the active substances. Data collected from the experiment show that the physicochemical properties of water, diluted aqueous solutions and solution preparation technique should be the object of careful study.

Keywords: diluted aqueous solutions, microheterogeneity, self-organization, mesoparticles, mechanochemistry, reactive oxygen and nitrogen species