

НЕЛИНЕЙНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОВОДИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ

В.А.Шигимага

Институт животноводства НААН Украины,
ул. 7-й Гвардейской Армии, 3, Харьков, 62404, Украина.
e-mail: yash105@gmail.com

Представлена модель проводимости биологической клетки в виде эквивалентной нелинейной электрической схемы. Модель предполагает, что структурные элементы клетки – мембрана и цитоплазма, могут быть представлены в виде резистивно-емкостной цепи, расчет которой можно выполнять по методам теории цепей. Получено уравнение нелинейной функции проводимости одиночной клетки, а на этой основе и проводимости 2-клеточного эмбриона в зависимости от внешнего напряжения, прикладываемого посредством микроэлектродов по методу импульсной кондуктометрии. Показано, что для 2-клеточного эмбриона дополнительно возникает зависимость проводимости от ориентации клетки относительно оси микроэлектродов. Построенная электрическая модель адекватно объясняет эксперименты по измерению проводимости клеток в импульсном электрическом поле. Библиограф. 9, рис. 5.

Ключевые слова: нелинейная электрическая модель, емкость, сопротивление, проводимость, биологическая клетка.

Введение. Биологическая клетка с точки зрения моделирования – это нелинейная электрофизическая система, каждый элемент которой обладает собственной нелинейностью [1, 2]. Построено множество разнообразных биофизических моделей, описывающих явление электропорации мембраны клетки в импульсном электрическом поле (ИЭП), в том числе и с учетом проводимости [3, 5–7]. Для описания наблюдаемых в эксперименте нелинейных эффектов проводимости клетки в ИЭП возрастающей напряженности [8] также нужны соответствующие модели для теоретического объяснения результатов измерения и предсказания поведения клетки при различных физико-химических воздействиях. Целесообразно строить модели, основываясь на электрических свойствах мембраны, как главного нелинейного элемента проводящей системы клетки. К тому же, электрическое нелинейное моделирование проводящих свойств биологической клетки в ИЭП возрастающей напряженности в литературе практически неизвестно. Поэтому возникает необходимость построения таких моделей для описания поведения клетки в ИЭП и понимания физического смысла нелинейных характеристик проводимости, измеряемых импульсным кондуктометром [9].

Постановка задачи. Информационный сигнал при импульсной кондуктометрии клетки представляет собой прямоугольный импульс [8], т.е. постоянное напряжение, возникающее скачком [4]. Характерные кривые для импульса прикладываемого напряжения и получаемого при этом тока показаны на рис. 1. Как видно из этого рисунка, за время порядка $3\tau_\phi$ ток в системе достигает установившегося значения. При построении электрической модели (ЭМ) клетки на основе эквивалентных элементов следует учитывать только емкость и сопротивление, а индуктивность можно не включать в эквивалентную схему, поскольку ее эквивалентное реактивное сопротивление при реализуемых параметрах импульса напряжения значительно меньше, чем активное сопротивление клетки и, особенно, мембраны [1]. Следовательно, при построении ЭМ целесообразно использовать хорошо известную эквивалентную последовательно-параллельную классическую RC-цепь Шванна [7], но модифицированную нелинейностью сопротивления мембраны (рис. 2).

Сначала рассмотрим нелинейную ЭМ и соответственно эквивалентную электрическую схему мембраны одиночной клетки для того, чтобы учесть нелинейный эффект изменения проводимости с ростом напряженности ИЭП [8], а затем – и модель клетки в целом. Поскольку в качестве приложенного воздействия используется импульс напряжения, близкий по форме к прямоугольному (рис. 1), то после прохождения его фронта, с которым взаимодействует только емкость мембраны C_m , напряжение становится постоянным. Как показано в [2], на этом участке времени ток через емкость мембраны будет гораздо

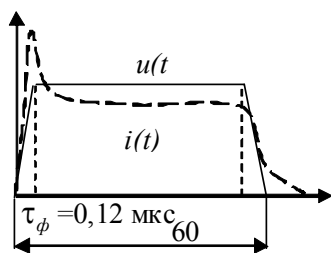


Рис. 1

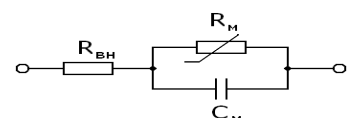


Рис. 2

меньше, чем ток через ее сопротивление и поэтому влиянием емкости можно пренебречь.

Сопротивление мембраны, в общем случае, является нелинейным и характеризуется ВАХ, которую можно получить только в эксперименте. Для этого к клетке прикладывают последовательность импульсов напряжения различной амплитуды и определяют величину тока в цепи. Для задания нелинейной ВАХ сопротивления мембраны может быть использована универсальная запись в виде степенного ряда Тейлора [4]. Так, в окрестности некоторой рабочей точки u_0 на этой характеристике выражение для такого ряда имеет следующий вид:

$$i = f(u) = f(u_0) + f'(u_0) \cdot (u - u_0) + \frac{1}{2!} f''(u_0) \cdot (u - u_0)^2 + \dots + \frac{1}{n!} f^{(n)}(u_0) \cdot (u - u_0)^n. \quad (1)$$

Переписывая выражение (1) в виде полинома, получаем

$$i = f(u) = a_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + \dots + a_n(u - u_0)^n = \sum_{j=0}^n a_j (u - u_0)^j, \quad (2)$$

где a_j – коэффициенты полинома, которые подбираются, например, методом наименьших квадратов при аппроксимации полинома к ВАХ.

Как показывают экспериментальные исследования, до определенного значения напряжения u_0 на ВАХ мембраны, проводимость мембраны изменяется незначительно (медленно растет) за счет способности мембраны образовывать и быстро ликвидировать электропоры [5,6,8]. Но наступает момент, когда средний радиус поры превышает критический [5], после чего мембрана необратимо рвется и проводимость резко возрастает [8]. Ограничившись для определенности первыми тремя переменными слагаемыми суммы (2), чтобы чрезмерно не усложнять расчет, получаем уравнение, описывающее изменение тока через нелинейное сопротивление

$$i = f(u) = i_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + a_3(u - u_0)^3, \quad (3)$$

где i_0 – начальное значение тока, когда нелинейные свойства сопротивления R_m еще не проявляются.

Запишем вид нелинейной функции проводимости мембраны в виде следующего выражения:

$$G_m(u) = i(u)/u = \left[i_0 + a_1(u - u_0) + a_2(u - u_0)^2 + a_3(u - u_0)^3 \right] u^{-1} = \left[i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k (u - u_0)^k \right] u^{-1}. \quad (4)$$

В выражении (4) предполагается, что текущее значение переменной u означает падение напряжения на сопротивлении мембраны (рис. 2). Его значение определяется как: $u = u_{np} - u_R$, где u_{np} – приложенное напряжение. Но поскольку имеет место соотношение $R_{gn} \ll R_m$, то можно считать, что $u \cong u_{np}$, т.е. соответствует амплитуде импульса на эквивалентной цепи рис. 2.

Построение модели клетки. Для построения нелинейной ЭМ клетки перейдем к рассмотрению полной нелинейной эквивалентной электрической схемы одиночной клетки в жидкой среде (рис. 3). Здесь справа схематически показан выход ионов цитоплазмы в каплю среды через электропоры при электропорации мембраны в ИЭП [8]. Слева на электрической схеме соответственно этому процессу

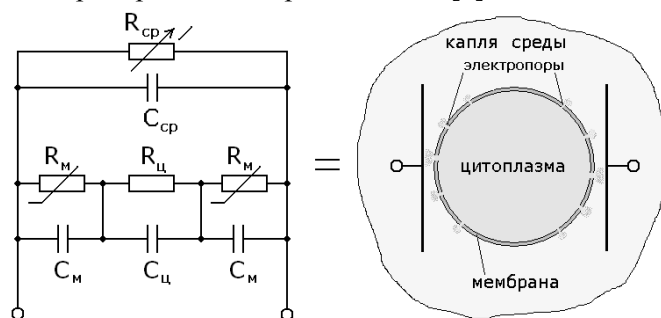


Рис. 3

введен новый переменный элемент – нелинейное сопротивление среды, зависящее от входного напряжения:

$$R_{cp}(u) = R_{cp}^o - K_R u, \quad (5)$$

где R_{cp}^o – начальное (собственное) сопротивление среды, K_R – коэффициент пропорциональности зависимости сопротивления от амплитуды импульса напряжения. На практике осуществляется воздействие на клетку серией импульсов напряжения. Линейность функции (5) обусловлена тем, что с одной

стороны, выброшенные очередным импульсом ионы цитоплазмы, не накапливаясь, быстро диффундируют в межэлектродное пространство с малой проводимостью среды, а с другой – количество и размер электропор растет пропорционально напряженности [5, 6]. В целом, за счет большого объема капли концентрация выброшенных ионов в ней растет медленно, что дает возможность принять ли-

нейный характер уменьшения сопротивления среды (5) при постепенной электропорации мембраны в возрастающем по напряженности ИЭП.

Обобщая элементы нелинейной ЭМ, можно заключить, что общая проводимость клетки в среде представляет собой сложную функциональную зависимость приложенного напряжения и времени. Далее для упрощения будем рассматривать только стационарную стадию импульса напряжения (после прохождения фронта, т.е. при $t > \tau_{\phi}$), когда все емкостные элементы в схеме на рис. 3 могут быть опущены и мы получим резистивную схему замещения клетки, эквивалентная проводимость которой определяется следующим выражением:

$$G_{кл}^{общ} \Big|_{t > \tau_{\phi}} = \varphi(u) = G_m(u) \cdot G_y \left[2G_y + G_m(u) \right]^{-1} + G_{cp}^o + K_G u, \quad (6)$$

где $G_{cp}^o + K_G u = G_{cp}(u)$ – линейная функция роста проводимости среды, обратная функции сопротивления (6), G_{cp}^o – начальная (собственная) проводимость среды, K_G – коэффициент пропорциональности, $u \approx u_{вх}$ – входное напряжение (амплитуда прямоугольного импульса), которая, в свою очередь, может быть любой функцией времени (обычно выбирается линейной) в зависимости от цели эксперимента [8, 9].

При импульсной кондуктометрии измерения проводимости выполняются в ИЭП с помощью линейно возрастающей от импульса к импульсу напряженностью электрического поля в клетке, что обеспечивается постепенным от импульса к импульсу повышением амплитуды входного импульса напряжения [8, 9]. Запишем математически измерительную серию входных близких к прямоугольным импульсов напряжения возрастающей амплитуды как последовательность парафазных единичных скачков с шагом роста амплитуды ΔU длительностью τ_u и периодом следования T во времени измерения t

$$U_{вх}(t) = n \Delta U \cdot [1(t + (n-1)T) - 1(t + (n-1)T - \tau_u)]. \quad (7)$$

Здесь $1(\dots)$ – ступенчатая единичная функция. Получив все основные соотношения (4), (6) и (7), можно записать общее выражение для активной проводимости одиночной клетки при воздействии импульсов напряжения возрастающей амплитуды, подставив полученные соотношения в (7)

$$G_{кл}^{общ} \Big|_{t > \tau_{\phi}} = \frac{\left[i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k (u - u_0)^k \right] \cdot [G_y + k n \Delta U] + 2G_y k [n \Delta U]^2}{2G_y n \Delta U + i_0 + \sum_{k=1}^3 a_k (u - u_0)^k} + G_{cp}^o. \quad (8)$$

Из полученного выражения следует, что для расчета собственной проводимости клетки в капле среды при воздействии серии прямоугольных импульсов с линейно возрастающей амплитудой без учета вклада среды достаточно вычесть проводимость последней из измеренной общей проводимости.

Обобщая построенную ЭМ одиночной клетки на случай нескольких клеток, получим далее общее выражение для проводимости двухклеточной структуры (модели эмбриона, исследуемой на практике) с учетом строения этого биообъекта. Эта двухклеточная структура состоит из пары однотипных клеток, что позволяет моделировать их одинаковыми эквивалентными схемами, т.е. последовательной двойной схемой одиночной клетки, рис. 3, разделенной небольшим промежутком, рис. 4. Промежуток образован тонким зазором (~20 нм или ~3 толщины мембраны) между мембранами соседних клеток. Он представлен на эквивалентной электрической схеме рис. 3 в виде межклеточной

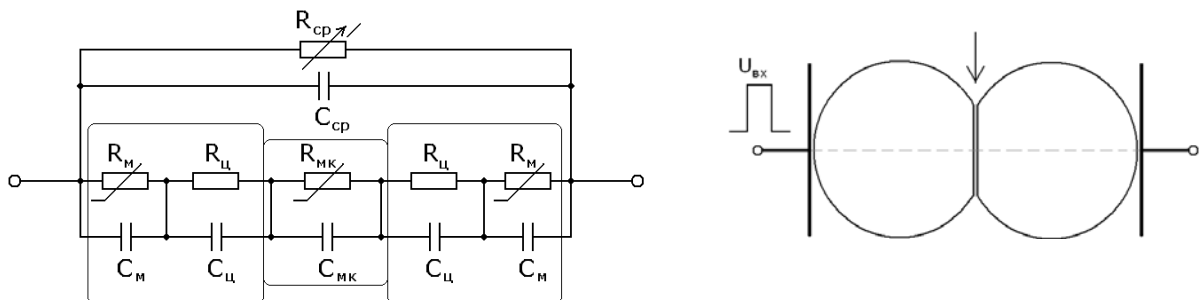


Рис. 4

емкости и нелинейного сопротивления, учитывающего утечку емкости и сопротивление среды в зазоре (последним можно пренебречь ввиду его малости). Емкость формируется следующим образом. Обе клетки находятся в поджатом состоянии благодаря внешней прозрачной оболочке. Поскольку прямого контакта между ними нет, соседние мембраны образуют плоский конденсатор с дисковыми пластинами и емкостью, которую можно рассчитать по следующей формуле:

$$C_{mk} = \varepsilon \varepsilon_0 S / d, \quad (9)$$

где $d = 20 \text{ нм} = 2 \cdot 10^{-8} \text{ м}$ – зазор между мембранами [2], $S = \pi r^2 = 5,5 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2$ – площадь дискообразно поджатой мембраны в зоне межклеточного зазора, $\varepsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12} \text{ ф/м}$, а в качестве относительной диэлектрической проницаемости можно взять среднюю между мембраной и средой – $\varepsilon = 40$. Подставляя эти значения в (9), получаем $C_{mk} = 9,74 \cdot 10^{-12} \text{ ф} \approx 10 \text{ пф}$, т.е. примерно значение емкости мембраны [1]. Это позволяет использовать ЭМ мембраны одиночной клетки, рис. 1, и считать, что вклад емкостной проводимости сводится к взаимодействию только с фронтом импульса. Что касается величины R_{mk} , то ее учет несколько сложнее, чем рассмотренных выше нелинейных проводимостей.

Дело в том, что, в отличие от одиночной клетки, у 2-клеточного эмбриона появляется преимущественная (главная) ось симметрии, проходящая вдоль диаметров клеток перпендикулярно межклеточному зазору. При измерениях проводимости 2-клеточного эмбриона, как целостного биообъекта, главная ось должна быть коллинеарна совместной оси микроэлектродов, рис. 4 [8]. Только при такой

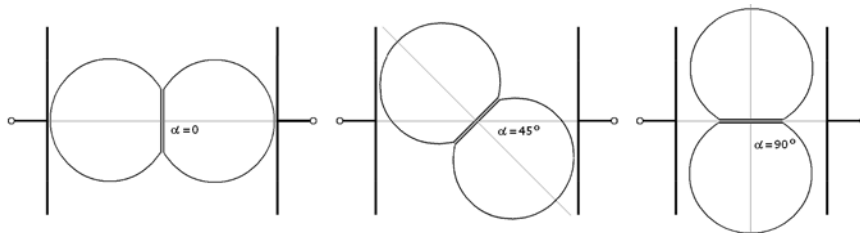


Рис. 5

ориентации в полную проводимость эмбриона включаются все элементы обеих клеток полностью. При любой другой ориентации эти элементы дают вклад лишь частично. На рис. 5 показаны некоторые из таких ориентаций. Следовательно, для учета этих ориентаций в функцию проводимости 2-клеточного эмбриона придется вве-

сти корректирующий фактор в виде косинуса угла между главной осью эмбриона и совместной осью микроэлектродов (рис. 5). Эквивалентная электрическая схема для произвольной ориентации 2-клеточного эмбриона должна быть также скорректирована так, как показано на рис. 6. На схеме введены сопротивления частей мембран каждой из клеток и межклеточное сопротивление, которые зависят от угла поворота главной оси эмбриона относительно совместной оси микроэлектродов. Угловые зависимости проводимостей частей мембран и межклеточного сопротивления должны записываться, следовательно, следующим образом:

$$G_m^\alpha(u) = G_m(u) \cos\left(\frac{\pi}{2} - \alpha\right), \quad G_{mk}^\alpha(u) = G_{mk}(u) \cos \alpha, \quad (10)$$

где $G_m(u)$ – полученная выше нелинейная функция проводимости мембраны (4), $G_{mk}(u)$ – аналогичная ей функция межклеточной проводимости. Тогда при $\alpha = 0$ в электрическую цепь (рис. 6) полностью включается сопротивление R_{mk}^α и исключаются параллельные ветви, содержащие сопротивления частей мембраны R_m^α , а схема вырождается в показанную на рис. 4. При $\alpha = 90^\circ$ все происходит наоборот и получается, что две клетки включены параллельно, а межклеточное сопротивление не работает. При

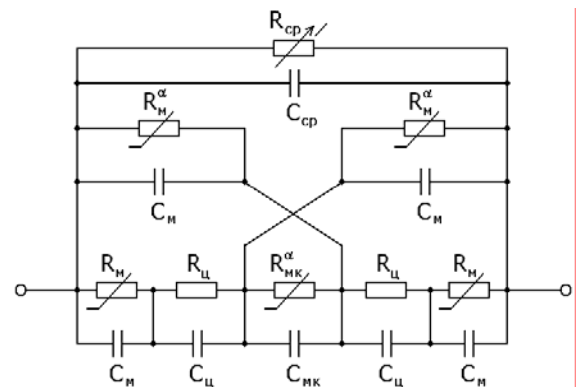


Рис. 6

всех остальных значениях угла, т.е. $\pi/2 > \alpha > 0$, указанные сопротивления включаются в схему на рис. 6 только частично, согласно соотношениям (10). Приняв во внимание эти угловые зависимости, можно записать по аналогии с (7) активную проводимость 2-клеточного эмбриона при двух крайних ориентациях, рис. 5, соответственно:

при $\alpha = 0$

$$G_{2кл}^{обш} \Big|_{\substack{\alpha=0 \\ t>\tau\phi}} = \left(\frac{2}{G_m(u)} + \frac{2}{G_y(u)} + \frac{1}{G_{mk}(u)} \right)^{-1} + G_{cp}(u) = \frac{G_m(u)G_y G_{mk}(u)}{2G_y G_{mk}(u) + 2G_m(u)G_{mk}(u) + G_m(u)G_y} + G_{cp}(u), \quad (11)$$

при $\alpha = \pi/2$

$$G_{2кл}^{обш} \Big|_{\substack{\alpha=\pi/2 \\ t>\tau\phi}} = \frac{2G_m(u)G_y}{2G_y + G_m(u)} + G_{cp}(u). \quad (12)$$

Для того, чтобы рассчитать проводимость при всех остальных углах, необходимо сначала преобразовать соединение резисторов на рис. 6, моделирующих клетки эмбриона, из звезды в треугольник. Обозначим их как (система исходных обозначений соответствует рис. 6):

$$R_{13} = R_{mk}^\alpha + R_m + R_y + \frac{(R_m + R_y)R_{mk}^\alpha}{R_m^\alpha}; \quad R_{12} = R_{mk}^\alpha + R_m^\alpha + \frac{R_{mk}^\alpha \cdot R_m^\alpha}{R_m + R_y}; \quad R_{23} = R_m^\alpha + R_m + R_y + \frac{(R_m + R_y)R_m^\alpha}{R_{mk}^\alpha}. \quad (13)$$

Рассчитаем общее сопротивление преобразованной в треугольник эквивалентной схемы:

$$R_{2кл}^{обш} = \left[R_{23}^{-1} + \left[R_m^\alpha R_{13} / (R_m^\alpha + R_{13}) + (R_m + R_y) R_{12} / (R_m + R_y + R_{12}) \right]^{-1} \right]^{-1}. \quad (14)$$

Подставляя в (14) преобразованные сопротивления (13) и переходя к проводимости, получим выражение, в которое подставим угловые зависимости проводимости (10), и запишем окончательно общую проводимость 2-клеточного эмбриона в произвольной ориентации

$$G_{2кл}^{обш} \Big|_{\substack{\pi/2 > \alpha > 0 \\ t > \tau\phi}} = \frac{2[G_m(u)]^2 \cdot \cos(\pi/2 - \alpha)G_y + G_m(u)G_y G_{mk}(u) \cdot \cos \alpha}{[G_m(u) \cdot \cos(\pi/2 - \alpha) + G_{mk}(u) \cdot \cos \alpha](G_y + G_m) + G_m G_y} + \\ + \frac{[G_m(u) \cos(\pi/2 - \alpha)(G_y + G_m(u)) G_{mk}(u) \cos \alpha + (G_y + G_m(u))[G_m(u) \cos(\pi/2 - \alpha)]^2}{[G_m(u) \cos(\pi/2 - \alpha) + G_{mk}(u) \cos \alpha](G_y + G_m(u)) + G_m(u)G_y} + G_{cp}(u). \quad (15)$$

Для получения явной зависимости проводимости 2-х клеточного эмбриона от входного напряжения необходимо в выражение (15) подставить функции (4), (6) и (7). Получится выражение, аналогичное (8), неудобное для восприятия, поэтому приводить его нецелесообразно.

Из построенных нелинейных ЭМ для одиночных клеток и 2-клеточных, а также многоклеточных эмбрионов следует, что проводимость этих биообъектов должна постепенно уменьшаться за счет возрастания числа межклеточных зазоров и количества мембран, лежащих на пути прохождения импульса тока через сопротивление утечки мембран. Действительно, такое уменьшение наблюдается в эксперименте, например, [9].

Таким образом, согласно нелинейной ЭМ, динамика изменения общей проводимости клеток в диэлектрической среде при прохождении импульсного тока в условиях линейного возрастания напряженности ИЭП выглядит следующим образом. Вначале под действием фронта прямоугольного импульса быстро заряжаются небольшие емкости: клетки – цитоплазмы, мембраны и среды. Одновременно обеспечивается небольшая утечка ионов цитоплазмы в среду через естественные поры и временно открывшиеся электропоры мембраны. Через них же после прохождения фронта следует и прохождение постоянного тока (в течение длительности прямоугольного импульса) сквозь вязкий электролит – цитоплазму, обеспечивающееся ее гидратированными ионами. Этот процесс повторяется снова с каждым последующим импульсом возрастающей амплитуды, обеспечивая небольшой линейный рост проводимости за счет выброса ионов цитоплазмы через открывшиеся электропоры во внешнюю диэлектрическую среду. При достижении некоторой напряженности ИЭП емкость мембраны пробивается, и ионы цитоплазмы устремляются в межэлектродное пространство, обеспечивая лавинообразное увеличение проводимости [8].

Заключение. В работе предложена и реализована нелинейная электрическая модель биологической клетки на основе эквивалентной RC-цепи, позволяющая анализировать результаты экспериментальных исследований. Построенная приближенная модель не в состоянии количественно полно описать объемный эффект проводимости, особенно в случае числа клеток больше двух. Обобщение модели ЭМ на объем потребует введения распределенных параметров по типу объемных проводников и громоздких, сложных математических вычислений. Поэтому возникает необходимость построения моделей на других принципах – на основе теории электромагнитного поля, чтобы полнее описать картину изменения проводимости клеток в ИЭП возрастающей напряженности.

1. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Пасечник В.И., Вознесенский С.А., Козлова Е.К. Биофизика: Учебник для студентов ВУЗов. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 293 с.
2. *Bluhm H.* Pulsed power systems. Principles and applications, Berlin: Springer-Verlag. – 2006. – 326 p.
3. *Gimsa J., Wachner D.* A unified resistor-capacitor model for impedance, dielectrophoresis, electrorotation, and induced transmembrane potential // *Biophysical Journal*. – 1998. – Vol. 75. – Pp. 1107–1116.
4. *Зернов Н.В., Карпов В.Г.* Теория радиотехнических цепей. – Л.: Энергия, 1972. – 816 с.
5. *Krassowska W., Filev P.D.* Modeling Electroporation in a Single Cell // *Biophysical Journal*. – 2007. – Vol. 92. – Pp. 404–417.
6. *Pakhomov A.G., Miklavcic D., Markov M.S.* Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine. – New York: CRC Press, 2010. – 528 p.
7. *Schwan H.P.* Electrical properties of tissue and cell suspensions / In *Advances in Biological and Medical Physics*, N.Y.:Academy Press, 1957. – Pp. 147–209.
8. *Шигимага В.А., Мегель Ю.Е.* Применение метода импульсной кондуктометрии для исследования электрических характеристик биологических клеток // *Праці Інституту електродинаміки НАН України*. – 2012. – Вип. 31. – С. 147–155.
9. *Шигимага В.А.* Импульсный кондуктометр для биологических клеток и жидких сред // *Измерительная техника*. – 2012. – № 11. – С. 45–49.

УДК 621.317: 591.04

НЕЛІНІЙНА ЕЛЕКТРИЧНА МОДЕЛЬ ПРОВІДНОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ КЛІТИНИ Шигимага В.О.

Інститут тваринництва НААН України,

вул. 7-ї Гвардійської Армії, 3, Харків, 62404, Україна. e-mail: yash105@gmail.com

Представлено модель провідності біологічної клітини у вигляді еквівалентної нелінійної електричної схеми. Модель припускає, що структурні елементи клітини – мембрана і цитоплазма, можуть бути представлені у вигляді резисторно-ємнісного ланцюга, розрахунок якого можна виконувати за відомими правилами для електричних елементів і з'єднань. Одержано рівняння нелінійної функції провідності поодинокі клітини, а на цій основі і провідності 2-клітинного ембріона залежно від зовнішньої напруги, що прикладається за допомогою мікроелектродів за методом імпульсної кондуктометрії. Показано, що для 2-клітинного ембріона додатково виникає залежність провідності від орієнтації клітини щодо осі мікроелектродів. Побудована електрична модель адекватно пояснює експерименти з вимірювання провідності клітин в імпульсному електричному полі. Бібл. 9, рис. 5.

Ключові слова: нелінійна електрична модель, ємність, опір, провідність, біологічна клітина.

NONLINEAR ELECTRIC MODEL OF BIOLOGICAL CELL CONDUCTIVITY

Shigimaga V.O.

Institute of animal science of NAAS, Ukraine,

str. 7th Gvardiiskoi Armii, 3, Kharkiv, 62404, Ukraine. e-mail: yash105@gmail.com

The model of biological cell conductivity as equivalent nonlinear electric scheme is represented. A model assumes that structural elements of cell are a membrane and cytoplasm, can be represented as a resistor-capacity circuit, the calculation of which can be executed by known rules for electric elements and connections. Equation of nonlinear function of single cell conductivity is got, and on this basis and conductivity of 2-cell embryo, depending on the external voltage put by means of microelectrodes on the method of pulse conductometry. It is shown that for 2-cell embryo additionally there is dependence of conductivity on cell orientation in relation to the microelectrodes axis. The built electric model adequately explains the experiments on measuring of cells conductivity in pulse electric field. References 9, figures 5.

Keywords: nonlinear electric model, capacity, resistance, conductivity, biological cell.

1. *Antonov V.F., Chernysch A.M., Pasechnik V.I., Voznesenskii S.A., Kozlova E.K.* Biophysics: Textbook for students of higher schools. – Moskva: VLADOS, 2000. – 293 p. (Rus)
2. *Bluhm H.* Pulsed power systems. Principles and applications, Berlin:Springer-Verlag. – 2006. – 326 p.
3. *Gimsa J., Wachner D.* A unified resistor-capacitor model for impedance, dielectrophoresis, electrorotation, and induced transmembrane potential // *Biophysical Journal*. – 1998. – Vol.75. – Pp. 1107–1116.
4. *Zernov N.V., Karpov V.G.* Theory of radio engineering circuits. – Leningrad: Energiia, 1972. – 816 p. (Rus)
5. *Krassowska W., Filev P.D.* Modeling Electroporation in and Single Cell // *Biophysical Journal*. – 2007. – Vol. 92. – Pp. 404–417.
6. *Pakhomov A.G., Miklavcic D., Markov M.S.* Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine. – New York: CRC Press, 2010. – 528 p.
7. *Schwan H.P.* Electrical properties of tissue and cell suspensions / In *Advances in Biological and Medical Physics*, N.Y.:Academy Press, 1957. – Pp. 147–209.
8. *Shigimaga V.A., Megel Ju.E.* Application of pulse conductometry method for research of electric characteristics of biological cells // *Pratsi Instytutu elektrodynamiky Natsionalnoi Akademii Nauk Ukrainy*. – 2012. – Vypusk 31. – Pp. 147–155. (Rus)
9. *Shigimaga V.A.* Pulse conductometer for biological cells and liquid media // *Izmeritelnaia Tekhnika*. – 2012. – №11. – Pp. 45–49. (Rus)

Надійшла 18.02.2013

Received 18.02.2013