Исследования и практика в медицине 2019, т.6, №2, с. 86-99

ОБЗОР

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА БОЛЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Е.М.Франциянц, Е.А.Шейко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Резюме

В обзоре рассмотрены научные публикации, посвященные влиянию электромагнитных полей (ЭМП) на различные системы организма человека и животных с опухолями, а также на боль. Освещаются теоретические основы и результаты практического использования ЭМП в различных модуляциях для целей онкологии, в том числе для оптимизации процессов обезболивания и коррекции жизнедеятельности организма с опухолью. Приводятся сведения о возможных эффектах, особенностях, механизмах лечебного влияния. Показана способность ЭМП к переносу информации как внутри одной биосистемы, так и на уровне целого живого организма-опухоленосителя. Проанализированы исследования комбинированного действия ЭМП и химиотерапии. Установлены экспериментальные предпосылки для использования этого фактора в целях индицирования проницаемости мембран опухолевых клеток, что приводит к увеличению интернализации химиопрепаратов, усиливая противоопухолевый эффект. Показана роль ЭМП в индукции апоптоза в клетках опухоли. Обнаружено, что химиотерапия совместно с ЭМП индуцирует апоптоз и ингибирует синтез ДНК в клетках остеосаркомы, рака молочной железы, меланомы и других опухолей. Исследована роль ЭМП для усиления противоболевого эффекта в организме онкобольных. Обезболивающий эффект обусловлен прекращением или ослаблением нервной импульсации из болевого очага вследствие устранения гипоксии, улучшения микроциркуляции, снижения отеков. В качестве обезболивающего инструмента в онконеврологии используется транскраниальная магнитная терапия. Противоболевой эффект обусловлен стимуляцией антиноцицептивной системы, увеличением синтеза эндорфинов с последующим их выбросом в ликвор и кровь. С увеличением интенсивности боли и ее длительности ухудшаются все показатели качества жизни и результаты лечения больного, поэтому поиск путей, направленных на повышение противоопухолевой эффективности специализированного лечения и устранение причин, препятствующих их реализации, продолжает оставаться актуальным и востребованным.

Ключевые слова:
электромагнитные поля, боль, онкология, апоптоз, усиление противоопухолевого эффекта, обезболивание

Оформление ссылки для цитирования статьи
Франциянц Е.М., Шейко Е.А. Противоопухолевое действие электромагнитных полей и их влияние на боль в экспериментальной и клинической онкологии. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

Для корреспонденции
Шейко Елена Александровна, к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей»
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
E-mail: esheiko@inbox.ru
ORCID https://orcid.org/0000-0002-9616-8996

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.03.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

Research'n Practical Medicine Journal. 2019, v.6, №2, p. 86-99

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

ANTITUMOR EFFECT OF ELECTROMAGNETIC FIELDS AND THEIR EFFECT ON PAIN IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

E.M.Frantsiyants, E.A.Sheiko

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO), 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

The review examined and analyzed scientific publications on the effect of electromagnetic fields (EMF) on various systems of the human body and animals with tumors, as well as on pain in the experiment and the clinic. The theoretical foundations and practical results of the use of EMF in various modulations and modes in the goals and objectives of oncology, including how to optimize the process of anesthesia and correct the vital activity of the body's functional systems with a tumor, are consecrated. Information is given on possible physicochemical effects, features, and mechanisms of therapeutic influence at various levels of a living organism. The ability of electromagnetic waves to transfer information both within a single biosystem and at the level of a whole living organism with a tumor is shown. Studies of combined action of EMF and chemotherapy were analyzed. It has been established that there are experimental prerequisites for using this factor in order to induce changes in the permeability of the membranes of tumor cells by increasing the internalization of chemotherapeutic agents and, thus, enhance the antitumor effect. The role of EMF in the induction of apoptosis in tumor cells is shown. It has been shown that chemotherapy together with electromagnetic fields induces apoptosis and has an inhibitory effect on DNA synthesis in osteosarcoma cells, breast cancer, colon cancer, melanoma and other tumors. The role of magnetic fields in order to enhance the analgesic effect was investigated. The analgesic effect is due to the cessation or weakening of nerve impulses from the painful focus due to the elimination of hypoxia, the improvement of microcirculation, and the reduction of edema, it has been shown. Transcranial magnetic therapy is used as an analgesic tool in onconurology. The therapeutic anti-pain effect is associated with the stimulation of the antinociceptive system, an increase in the synthesis of natural analgesics — endorphins with their subsequent release into the cerebrospinal fluid and blood. As it has already been shown, with the increase in the intensity of pain and its duration, all indicators of the quality of life and the results of treatment of the patient deteriorate, so the search for ways to improve the antitumor effectiveness of specialized treatment and eliminate the causes that prevent their implementation continue to be relevant and in demand.

Keywords:
electromagnetic fields, pain, application in oncological clinic, apoptosis, increased antitumor effect, pain relief

For citation
Frantsiyants E.M., Sheiko E.A. Antitumor effect of electromagnetic fields and their effect on pain in experimental and clinical oncology. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-9

For correspondence
Elena A. Sheiko, PhD, (Biology), professor of Russian Academy of Education, researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
Address: 63, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: esheiko@inbox.ru
ORCID https://orcid.org/0000-0002-9616-8996

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 05.03.2019, accepted for publication 03.06.2019

Исследования влияния электромагнитных полей (ЭМП) на живые организмы ведутся уже не одно десятилетие. ЭМП являются экологически значимым фактором внешней среды, поскольку все живые организмы на планете находятся под влиянием естественного геомагнитного поля и техногенных ЭМП. Существенный прогресс в понимании процессов, лежащих в основе механизмов биологического действия ЭМП, а также в подходах к изучению их биологической эффективности произошел в середине прошлого века и был связан с именами российских ученых: А. С. Пресмана, Ю. А. Холодова, Г. Б. Плеханова, Н. А. Темурьянц [1–4]. А. С. Пресман в своей книге обосновал новую на тот момент концепцию об информационных функциях ЭМП инфранизкочастотного, низкочастотного и радиочастотного диапазонов в живой природе. В основу этой концепции автором положено предположение о существовании трех видов передачи информации: из внешней среды в организмы, взаимосвязи внутри самих организмов и обмен информацией между организмами. В работах Ю. А. Холодова было показано, что влияние ЭМП на живой организм во многом обусловлено чувствительностью к данному фактору прежде всего центральной нервной системы на всех уровнях ее организации: от реакций поведения до физико-химических изменений на уровне мембран нервных клеток [2]. Нейрофизиологические исследования дают основания полагать, что действие электромагнитных излучений в лечении онкологических больных выразится в развитии реакций, благоприятно влияющих на сон, эмоциональное состояние, психический стресс, болевой синдром и общее состояние больного. В. Г. Плеханов в своей монографии достаточно убедительно показал многообразие биологических эффектов ЭМП [3]. Это позволило ему при анализе всего накопленного материала и сопоставлении его с литературными данными сформулировать и обосновать основные закономерности биологического действия статических и низкочастотных ЭМП и определить зависимости среднестатистической величины ответных реакций биосистем на действие поля от его параметров (физический спектр действия ЭМП на биосистемы), от выбора биосистем (биологический спектр действия ЭМП) и тестов (спектр реакций). В работе Н. А. Темурьянц и соавт. удалось выявить чувствительность отдельных систем биообъектов к ЭМП на уровне 0,2–0,4 нТл [4]. Все эти сведения послужили толчком к развитию магнитотерапии. В своей монографии автор приводит данные о пользе магнитотерапии в восстановительном лечении, в том числе онкологических больных, для нормализации показателей крови, ликвидации послеоперационных осложнений, ускорения репаративных процессов, снятия выраженного болевого синдрома [5]. Автором освещены основы информационной медицины в рамках использования ЭМП с различными характеристиками. Наводит на размышление следующее противоречие, созданное природой и отмеченное в монографии: с одной стороны, универсальным носителем биоинформации являются ЭМП; с другой — передача информации в мире живого возможна только по опосредованному каналу, какому — до сих пор не ясно [6]. На сегодняшний момент еще только предстоит определить роль такого канала у живых организмов с опухолями.

Таким образом, несмотря на широкое применение ЭМП в различных областях клинической медицины, в том числе и для нужд онкологии, сведения о механизмах действия этого физического фактора на течение патологических процессов, влияния на опухоль и формирования лечебного эффекта при хронической боли носят отрывочный и противоречивый характер. В настоящей работе мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в литературе данные по этому вопросу.

Противоопухолевое действие ЭМП и основы взаимодействия ЭМП с опухолью

При изучении противоопухолевого влияния ЭМП объектами воздействия могут быть как клеточные культуры, так и организм в целом. Применяются различные виды ЭМП (постоянное, переменное, импульсное, вихревое и др.) в широком спектре параметров и режимов воздействия, что создает трудности в сравнении и анализе полученных результатов. Критериями эффективности такого воздействия могут служить показатели жизнедеятельности клеток, динамические характеристики опухоли и клинические данные состояния организма [7].

В работе Д. Ю. Сахарова и соавт. было показано, что в зависимости от режимов ЭМП можно получить стимуляцию или подавление скорости синтеза и времени удвоения клеток лимфомы человека линии U937 и меланомы B16 [8]. Торможение или стимуляция наблюдаемых эффектов носила нелинейный характер, что позволило авторам высказать предположение о существовании в том числе и резонансного механизма ответа опухолевых клеток на воздействие ЭМП, поданного в различных режимах. Согласно этой теории, под воздействием ЭМП происходит изменение концентрации ионов Ca^{2+}, K^{+} и Mg^{2+} во вне- и внутриклеточных средах, вызывая эффект параметрического резо-

нанса для этих ионов в биологической системе, который совпадал с их ионной циклотронной частотой и с частотами нечетных гармоник циклотронной частоты. В результате возникший трансмембранный ток в режиме параметрического резонанса будет меняться не линейно, а скачкообразно, что и объясняет уровень чувствительности опухолевой клетки к этому физическому фактору. Кроме того, автор отмечает изменение активности мембранных ферментов и регуляторных белков, влияющих на скорость зависящих от них биохимических реакций в клетке. Таким образом, можно констатировать эффекты параметрического резонансного влияния ЭМП на трансмембранный ток ионов и активность мембранных ферментов, модулирующих процессы передачи сигнала и оказывающих влияние на митотическую активность, на синтез ДНК и т. д.

Похожие механизмы действия ЭМП были описаны в литературе [9–11]. В своем обзоре В. С. Улащик подробно осветил предполагаемые механизмы физиологического и лечебного действия ЭМП [9]. Автор делает заключение, что действие ЭМП реализуется благодаря различным первичным физико-химическим процессам, происходящим в биологических структурах на всех уровнях организации после такого воздействия. Приводятся сведения об особенностях и механизмах влияния этого фактора на органы и системы организма и разнообразие терапевтических эффектов, определяющих широкие показания к лечебно-профилактическому использованию магнитотерапии в клинической медицине. В работах Л. Ю. Рыбакова приведенные примеры с разной степенью достоверности иллюстрируют применение различных типов магнитных полей (МП) в онкологической клинике [10, 12]. В каждом из приведенных случаев параметры и режимы воздействия МП, а также объект и схема лечения выбирались, как правило, случайно. Анализ литературных данных показывает, что особый интерес представляет метод общего воздействия вихревого магнитного поля (ВМП). Была оценена эффективность применения ВМП при лечении опухолевых заболеваний. Общим выводом является отсутствие каких-либо признаков повреждения здоровых тканей и угнетения функций иммунной и кроветворной систем, что позволяет рекомендовать применение ВМП-воздействия в различных схемах пред- и послеоперационного лечения онкологических больных. Изучение состояния иммунной системы больных раком молочной железы II–III стадий в ходе комплексного лечения с применением магнитотерапии на установке «Магнитотурботрон» показало, что действие ВМП приводит к активизации Т-клеточного звена иммунной системы и способствует снижению повреждающего действия облучения на иммунокомпетентные клетки (ИКК). Изменялось соотношение хелперно-супрессорных фракций Т-лимфоцитов в пользу Т-хелперов, что является положительным моментом перед оперативным вмешательством в ходе системной химиотерапии.

Эффект локализованного ЭМП на живые клетки обнаруживается с помощью биосовместимой микроплатформы, на которой спроектирована, изготовлена и эксплуатируется матрица индуктивных катушек на стекле [11]. В этой работе для изучения влияния ЭМП на различные живые клеточные опухолевые культуры используется источник локализованного ЭМП в микромасштабе с напряженностью поля 1,2 ± 0,1 мТл при 60 Гц. После 72-часового воздействия электромагнитным полем клетки феохромоцитомы крысы линии PC-12 и клетки линии HeLa из рака шейки матки человека показали снижение скорости пролиферации от 12,9% до 18,4% соответственно. Авторы считают, что, согласно представленной динамической модели, уменьшение пролиферативной активности может быть связано с интерференцией процессов передачи сигнала из-за тангенциальных токов, индуцированных вокруг клеток. Серия публикаций посвящена влиянию ЭМП на апоптоз опухолевых клеток [13–15]. Было проведено исследование появления раннего апоптоза клеток гепатомы линии Bel-7402 [13], которые культивировались *in vitro* на магнитных порошках nanoFe_3O_4 — MNP с разными диаметрами магнитных частиц (MNP) при воздействии изменяющегося переменного электромагнитного поля (ELFF) сверхнизкой частоты. MNPs усиливали эффекты ELFF на клеточный метаболизм, и эти эффекты зависели от диаметра магнитных частиц. Эксперименты показали, что MNPs самостоятельно не могли влиять на физиологию клетки. Однако совместное воздействие с ELFF позволило ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и индуцировать в них ранние стадии апоптоза. По-видимому, комбинация MNP с ELFF может усиливать соотношение клеток в фазах G0/G1 и индуцировать апоптотическую гибель большего процента клеток. В работе Порханова В.А. [14] приводятся данные о влиянии ВМП на клетки рака легкого, выделенные из фрагментов опухоли операционного материала и культивированные в диффузионных камерах. Показано, что на фоне ВМП митотический индекс снижался, при этом преобладали клетки в стадии метафазы, а патологических митозов было статистически значимо больше, чем нормальных. Эти факты свидетельствуют, что ВМП в заданных режимах эксперимента ингибируют пролифера-

тивную активность клеток опухоли легких и индуцируют в них апоптоз. На примере клеток культуры остеосаркомы MG-63 были изучены различные режимы воздействия ЭМП [15]. Исследовали экспрессию остеопротегерина (OPG), активатора рецептора лиганда NF-κB (RANKL) и фактора некроза опухоли α (TNF-α) с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) и вестерн-блоттинга. Анализ результатов показал, что ЭМП индуцировало различное, зависящее от напряженности электрического поля и количества импульсов, снижение пролиферативной активности опухолевых клеток и рост их гибели путем апоптоза. С помощью таких методов оценки апоптоза, как окраска Hoechst, TUNEL аннексионный тест и анализ с помощью проточной цитометрии, было продемонстрировано, что апоптоз клеток остеосаркомы человека линии MG-63 был индуцирован ЭМП и клетки были блокированы в фазе G0/G1. ПЦР и вестерн-блоттинг показали, что повышенная экспрессия OPG, индуцированная с помощью ЭМП, не влияла на RANKL, однако соотношение OPG/RANKL при этом увеличилось. Авторы пришли к заключению, что ЭМП ингибирует рост остеосаркомы, индуцирует апоптоз и влияет на метаболизм костной ткани путем активации OPG. Есть основание полагать, что применение ЭМП в определенных режимах может быть полезным при терапии метастатических опухолей костей, так как они способны вызывать остеобластическую дифференцировку без пролиферации опухолевых клеток. В дальнейших исследованиях было показано, что химиотерапия с применением магнитных полей способна индуцировать апоптоз в различных опухолевых тканях, таких как остеосаркома, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки и меланома [16]. Также показано, что прямое действие ЭМП на культивируемые *in vitro* опухолевые клетки не только индуцирует процессы апоптоза, но и ингибирует в них синтез ДНК до 30%.

Влияние переменного МП на иммунокомпетентные клетки крови *in vitro* исследовали С. С. Бессемельцев и соавт. [17]. Опыты проводились на образцах крови гематологических больных различными заболеваниями системы крови с применением аппарата «Магнитер АМТ-01» (30 мТл, продолжительность экспозиции 30 мин). При исследовании клеток крови больных, подвергнутой облучению постоянным магнитным полем (ПМП) в течение 30 мин, установлено положительное воздействие на экспрессию опухолевых и Т-клеточных маркеров при множественной миеломе и повышение активности регуляторной функции Т-лимфоцитов. При омагничивании крови *in vitro* попеременно ПМП и импульсным магнитным полем (ИПМ) обнаружено повышение экспрессии CD3, CD4, а также соотношения CD4/CD8, что косвенно указывало на снижение иммунодефицитного состояния. При остром лейкозе установлено воздействие комбинаций магнитных полей на хелперную субпопуляцию Т-лимфоцитов. Таким образом, воздействие МП на клетки крови и костного мозга не оказывало отрицательного влияния на их иммунологические и ростовые характеристики. Наоборот, повышалась фагоцитарная активность лейкоцитов, наблюдалась положительная динамика содержания Т-лимфоцитов. Интересны в этом плане данные о повышении фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови онкологических и других больных под влиянием слабого переменного МП. В работах Е. А. Шейко в экспериментах *in vitro* на крови больных раком молочной железы были изучены особенности действия различных физических факторов электромагнитной природы на иммунокомпетентные клетки крови, в том числе и на показатели синтетической и фагоцитарной активности нейтрофилов [18, 19]. Автор продемонстрировал, что при определенных режимах воздействие переменного магнитного поля, низкоинтенсивного лазерного и светодиодного излучения и их сочетания сопровождается стимуляцией функционального состояния нейтрофилов крови, повышением их фагоцитарной активности. Получены экспериментальные данные, показывающие уровень жизнеспособности лимфоцитов *in vitro* в зависимости от интенсивности воздействия ЭМП [20]. Подавления апоптоза лимфоцитов и повышения их жизнеспособности, без присутствия митогенов, можно добиться при использовании режима ЭМП 100 мкТл (50 Гц) в течение 16 ч. Авторы делают вывод, что этот эффект достигается путем ингибирования каспазы 9, одного из важнейших стресс-индуцированных инициаторов каспаз, играющих важную роль в сигнальной цепочке апоптоза [20]. Применение в качестве сочетанного электромагнитного воздействия *in vivo* низкоинтенсивного сверхнизкочастотного магнитного поля (СНЧМП) на мозг и СКЭНАР-терапии на определенные зоны туловища животных позволяло без применения цитостатиков получить противоопухолевый эффект в легких в виде регрессии крупных опухолевых узлов или приостановки метастатического роста [21, 22]. Такое воздействие оказывает выраженное антистрессорное, самоорганизующее системное влияние, присущее неспецифическим реакциям антистрессорного типа, и сопровождается повышением неспецифической противоопухолевой резистентности, интенсификацией метаболических процессов в нейтрофилах крови.

Магнитные поля также использовались для повышения эффективности лекарственных средств и систем доставки лекарств для возможного лечения рака. Однако исследования, связанные с их применением *in vivo* и клиническими испытаниями, по-видимому, очень избирательны. Некоторые исследования показали, что ПМП оказывает выраженное влияние на биодоступность химиотерапевтических препаратов, что может минимизировать дозировку лекарственного средства и снизить его побочные эффекты. Одним из механизмов такого повышения доступности химиопрепаратов может быть увеличение проницаемости мембран опухолевых клеток за счет воздействия на опухоль сканирующего магнитного поля в диапазоне 1–150 Гц и постоянной составляющей с индукцией 20 мТл. Эти данные приведены в работах А. И. Шихляровой. Так, на модели опухоли — саркомы 45 была изучена возможность повышения биодоступности цисплатина в опухоль под влиянием сканирующего постоянного и переменного магнитных полей [23]. Молекулярный механизм этого явления предполагает существенную роль клеточных мембран и их взаимодействие с низкомолекулярными субстратами, снижение конформационной подвижности макромолекул в результате процессов абсорбции. Были зарегистрированы 2-кратное увеличение мембранного потенциала и повышение яркости флуоресцентного свечения цитоплазмы опухолевых клеток на 80%. Накопление цитотоксического препарата в ткани опухоли по отношению к контролю увеличилось практически в 6 раз, что явилось причиной гибели опухолевых клеток. В экспериментах *in vitro* [24] в клетках опухоли мочевого пузыря, после воздействий на них сканирующего ЭМП, происходило накопление в большем количестве катионов флуорохрома и цитостатика гемцитабина. При клинических исследованиях, в которых больные получали внутрипузырную химиотерапию гемцитабином параллельно с воздействиями ЭМП, в заданных сканирующих режимах констатировали 100% безрецидивную выживаемость за период 17 ± 2 мес, в то время как в контрольной группе рецидивы стали фиксироваться у 15% больных начиная с 6 ± 2 мес. Из этих результатов можно сделать вывод, что индуцированное ЭМП изменение проницаемости мембран опухолевых клеток увеличивает интернализацию лекарственных средств раковыми клетками и, таким образом, усиливает действие противоопухолевых препаратов, что отражается и на клиническом эффекте в целом.

Максимальное ингибирование клеток миелогенной лейкемии линии К562 было обнаружено при использовании ПМП и цисплатина [25]. Установлено, что эритромиелобластоидные клетки останавливаются в S-фазе. Считается, что ПМП изменяет движение молекул цисплатина внутри и между клетками, что приводит к увеличению уровня накопления лекарственного средства в опухолевых клетках. Синергические эффекты ПМП и цисплатина усиливали взаимодействие ДНК-цисплатина, т. е. увеличивали повреждение ДНК, связанное с абсорбируемостью и транспортом лекарственного средства. Плохая чувствительность мультиформной глиобластомы к оперативному вмешательству, химиотерапии и лучевой терапии эффективно решалась с использованием переменного магнитного поля в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. Комбинированное использование 100 мкМ Темозоломида (TMZ) и ЭМП (100 Гц, 100 Гс) на клетки глиобластомы человека линий U87 и T98G обнаружило синергическое усиление клеточного апоптоза путем регуляции p53, Bax, Caspase-3, Bcl-2 и Cyclin-D1. Было показано, что применение магнитного поля повышало противоопухолевую эффективность TMZ за счет увеличения продукции активных форм кислорода в обеих клеточных линиях и индуцировало экспрессию апоптических генов [26]. В другом исследовании для воздействия на клетки линии U87 изменяли параметры ЭМП (10–50 Гц, 10–100 Гс) и продолжительность воздействия до 24 ч. При таких режимах эксперимента клеточная пролиферация и апоптоз также изменялись. Это свидетельствует о том, что ингибирование опухолевых клеток может происходить только в особых условиях лечения [27]. Поэтому противоопухолевая терапия должна быть адаптирована к конкретному типу рака, и условия воздействия *in vitro* и *in vivo* могут отличаться. Клинические исследования подтверждают это, и дальнейшие исследования могут оказаться очень полезными для успешного лечения больных [28].

В статье Улащук В.С. [29] представлен обзор результатов исследования действия как мощных (1200 мТл), так и слабых (5–100 мТл) низкочастотных магнитных полей на рост, морфологию опухолей, продолжительность жизни и выживаемость животных с саркомой М-1, альвеолярным раком печени РС-1 и карциномой Эрлиха. Приведенные экспериментальные данные позволяют прийти к заключению, что магнитные поля, применяемые в различных параметрах и режимах, способны обладать противоопухолевым действием и оказывать модулирующее влияние на повышение эффективности основных средств противоопухолевой терапии злокачественных новообразований. Противоопухолевый эффект зависит от параметров (частота, мощность) и условий применения этого физиотерапевтического фак-

тора. Автор объясняет противоопухолевый эффект слабых магнитных полей комплексным влиянием этого физического фактора на кровоснабжение и метаболизм опухоли, на иммунитет, общую реактивность организма животного-опухоленосителя и его нейроэндокринный статус. В заключение автор делает вывод, что противоопухолевый и антиканцерогенный эффект магнитных полей обусловлен их влиянием на различные уровни организации опухолевой клетки и процессы онкогенеза.

Магнитные поля и боль, применение в клинической практике

Прежде чем рассматривать особенности и механизмы обезболивающего действия магнитных полей, следует кратко остановиться на современном представлении о боли и ноцицептивной системе. Полагают, что хроническая боль (ХБ) — это не просто симптом, свидетельствующий о серьезных проблемах со здоровьем, а самостоятельная болезнь, которой страдают до 20% мирового населения [30]. В работе показано, что большинство онкологических больных страдают от боли и приблизительно 25% больных раком умирают от ее проявлений. Авторы считают, что только путем междисциплинарного сотрудничества можно прийти к глубокому пониманию влияния боли на канцерогенез и выработать пути эффективного обезболивания. В работе Д. В. Каменева и соавт. была предпринята попытка к определению понятия боли и выделению основных факторов, влияющих на патогенез боли у человека [31]. Авторы считают, что у человека ведущим фактором оказывается не патологический процесс, не травма, а эмоциональные и психотравмирующие факторы и психологический конфликт. В патогенезе психогенных болевых синдромов выделяют три ведущих механизма: 1) соматизация (развитие соматических нарушений) при психопатологических состояниях. В этом случае психическое расстройство или «внутренний конфликт» трансформируются в соматические жалобы, в результате чего бессознательно достигается снижение психического напряжения (психогенные болевые синдромы, возникающие по механизму соматизации); 2) рефлекторное напряжение мышц, обусловленное психологическими причинами, приводит к развитию болей вследствие ишемизации мышц и сенситизации ноцицепторов. Болевые синдромы, обусловленные напряжением мышц при психоэмоциональных расстройствах, по существу являются отражением рефлекторной реакции эндокринной, вегетативной и двигательной систем в ответ на эмоциональные переживания; 3) бред или болезненные галлюцинации. Установлено, что ХБ нарушает общий гомеостаз, клеточный метаболизм, вызывает изменение функционирования сосудов, снижает иммунитет, перестраивает течение биохимических процессов, изменяет работу ферментов [32]. Боль оказывает значительное влияние на физическое, психологическое, социальное состояние и функционирование всех систем у онкогематологических больных [33]. С увеличением интенсивности боли и ее длительности ухудшаются все показатели качества жизни и результаты противоопухолевой терапии [34].

Известно, что магнитные поля использовались у онкологических больных в качестве естественных болеутоляющих средств, уменьшая отек и способствуя восстановлению и заживлению тканей [35]. Эксперименты *in vivo*, проведенные с применением магнитного поля частотой 70 мТ на крысах, показали явное увеличение кровотока из-за расширения кровеносных сосудов. МП способствовало усилению кровотока в лапах крыс при его воздействии сразу после травмы [36]. У человека с опухолью магнитные поля усиливают кровообращение в тканях и стимулируют обмен веществ в организме. Правильное кровообращение чрезвычайно важно для обеспечения кислородом различных органов, мышц и тканей, способствуя тем самым их здоровым функциям. Как правило, раны и болезненные участки тела страдают от недостатка кислорода и плохого кровообращения. Исследования микроциркуляции крови показали, что МП оказывают выраженное влияние на релаксацию и сужение капиллярных кровеносных сосудов, изменяя кровоток [37]. Под влиянием ЭМП может происходить усиление артериального и капиллярного кровообращения, а также рост новых коллатеральных сосудов. Предположительным механизмом такого действия ЭМП может являться снижение чувствительности α-адренорецепторов сосудов к норадреналину. Расширение сосудов сопровождается раскрытием прекапиллярных сфинктеров и многократным усилением капиллярного кровотока в области патологического очага. Число функционирующих сосудов значительно увеличивается, что приводит к увеличению суммарной площади функционирующего капиллярного эндотелия и интенсификации транскапиллярного обмена между плазмой крови и тканевыми жидкостями. Такая активация кровообращения под действием ЭМП обуславливает, в той или иной степени, болеутоляющий лечебный эффект [37].

В монографии Н. Т. Алексеевой и соавт. очень подробно представлен комплекс морфогистохимических исследований, позволяющих оценить структурно-метаболические особенности репаративной регенерации в ранах под воздействием различных

факторов, в том числе и магнитного поля, поданного в разных режимах [38]. Применение МП приводило к увеличению индекса дегрануляции тучных клеток, росту скорости сокращения площади раневого дефекта. Авторы делают вывод, что МП стимулируют регенерационный процесс, потенцируя функциональную активность тучных клеток системного пула. Было показано, что магнитные поля способны стимулировать поток Ca2+ в поврежденный участок и усиливать плотность коллагена [39].

В работе Ю. Л. Рыбакова отмечена способность общесистемной магнитотерапии активно воздействовать на течение сопутствующих опухоли заболеваний, купировать болевой синдром, уменьшать местные воспалительные реакции, а также оказывать положительное влияние на нервное напряжение и общее состояние больного при отсутствии отрицательных побочных эффектов [40]. Как в эксперименте, так и в клинической практике установлена и теоретически обоснована возможность изменения гомеостаза организма человека в процессе магнитотерапевтических процедур в виде качественного перехода в новое состояние, отличающееся большей стабильностью и упорядоченностью.

Известно, что цитокины являются медиаторами ХБ [41]. Противоболевая активность ПМП была продемонстрирована путем контроля секреции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-α и усиления противовоспалительного цитокина IL-10 [42]. Поскольку воспаление тесно связано с развитием рака и появлением ХБ, воздействие ПМП может быть потенциальным подходом к лечению и обезболиванию у больных с опухолью.

Переменные магнитные поля могут индуцировать небольшие электрические токи в проводящих тканях, прямо пропорциональные частоте поля. При очень высоких частотах или амплитудах индуцированные токи могут вызывать чрезмерное тепло в тканях и тем самым приводить к термическим повреждениям. С другой стороны, при чрезвычайно низких частотах (до 300 Гц) и очень низких частотах (300–100 000 Гц) нагрев ткани ничтожно мал, но индуцированные токи могут стимулировать электрически возбуждаемые клетки, такие как нейроны, что крайне важно для лечения нейрогенной боли [43]. Вызываемые ЭМП процессы оказывают выраженное влияние на неоангиогенез, что повышает интерес к клиническому использованию магнитных полей для лечения рака и хронической нейрогенной боли [44].

Имеются данные о том, что активные формы кислорода и азота играют важную роль в естественной иммунологической защите организма от рака через внутриклеточные сигнальные пути [45]. C. Vergallo и соавт. использовали постоянные магниты NdFeB для создания постоянного магнитного поля и изучали его влияние на опухолевые клетки *in vitro* [46]. В этой работе на клетки нейробластомы человека линии SH-SY5Y воздействовали ЭМП 200 мТ вместе с 0,1 мЕ цис-Pt (Cis-DichloroDiammine Platinum II). Через 2 ч лечения жизнеспособность клеток уменьшилась на 30% из-за избытка цистеиновой протеазы каспазы-3, которая играет одну из центральных ролей в механизмах апоптотической клеточной гибели. Через 24 ч воздействия производство активных форм кислорода также увеличилось на 23%. Известно, что ЭМП способны индуцировать расширение кровеносных сосудов опухоли, что позволяет избыточному количеству кислорода проникать в нее и препятствовать выживанию раковых клеток в обогащенной кислородом среде [47]. По мнению других авторов, применение ЭМП может значительно снизить уровень VEGF и, следовательно, уменьшить рост сосудов и прогрессию рака, а также значимо влиять на ослабление нейрогенной боли [48].

В лечении рака магнитное «нацеливание» на лекарственные средства считается эффективным средством для снижения побочных эффектов химиотерапии и позитивного влияния на боль. Точный дизайн и форма магнитных полей имеют решающее значение. В работе Hajiaghajani A. [49] представлены произвольные двумерные пространственные структуры магнитных полей от постоянного тока до мегагерца в виде пространственных спектров Фурье с синусоидальными собственными функциями, позволяющие с высокой эффективностью осуществлять биоэлектромагнитное паттернирование, например, для беспроводной передачи энергии, магнитной иннервации.

В обзоре [50] подробно освещен вопрос использования ЭМП в целях устранения трудностей проникновения химиопрепарата в микроокружение опухоли, снижения побочных эффектов и повышения эффективности противоопухолевой терапии. Авторы делают вывод, что неинвазивные подходы к лечению рака могут повысить эффективность специального лечения, сократить время выздоровления, устранить образование рубцов и инфекции, обезболить пациентов.

Болеутоляющий эффект ЭМП на местном уровне некоторые авторы связывают с понижением чувствительности периферических болевых рецепторов и проводимости афферентов боли. Вследствие несомненного численного преобладания свободных нервных окончаний — рецепторов боли,

уменьшение выраженности болевых ощущений у онкологических больных под действием ЭМП является очевидным результатом. Увеличение порога возбуждения болевых рецепторов может быть вызвано повышением трансмембранного потенциала покоя нервных окончаний, обусловленного активацией К+, Na+-зависимой АТФазой мембран клеток [51]. Так, многочисленные рецепторы, заложенные в коже и трансформирующие энергию различных раздражителей в энергию нервного (рецепторного) потенциала, обеспечивают формирование рефлекторного компонента действия физиотерапевтических факторов [52, 53]. В работе A. D. Rosen имеются существенные доказательства того, что статические магнитные поля умеренной интенсивности (SMF) способны влиять на ряд биологических систем, особенно тех, чьи функции тесно связаны со свойствами мембранных каналов [54]. Большинство обезболивающих эффектов SMF автор связывает с изменением в потоке ионов кальция в мембранах. Механизм, предложенный для объяснения этих эффектов, основан на диамагнитных анизитропных свойствах мембранных фосфолипидов. Предполагается, что переориентация этих молекул во время воздействия SMF приведет к деформации встроенных ионных каналов, что может вызвать изменение кинетики их активации; при этом ЭМП не будут влиять на инактивацию канала в части, которую обеспечивают иные процессы внутри внутримембранной структуры канала. Изучение кальциевых каналов методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp) показало некую температурную зависимость, возникающую при SMF-воздействиях. Натриевые ионные каналы также подвержены влиянию SMF, хотя и в меньшей степени.

Все эти данные подтверждают, что в основе обезболивающего воздействия ЭМП лежит влияние этого физического фактора на ионные каналы клеток, их биологические мембраны, синаптическую передачу и потенциалы действия нейронов.

Кроме того, противоболевое действие ЭМП, по-видимому, обусловлено прекращением или ослаблением нервной импульсации из болевого очага вследствие устранения гипоксии и улучшения микроциркуляции [55–57]. Обезболивающий эффект ЭМП может быть объяснен и его противоотечным действием, особенно при воспалительных процессах и долго не заживающих ранах. Происходящая дегидратация нервных структур под влиянием ЭМП, в частности нервных окончаний и синапсов, приводит к снижению порога болевой чувствительности и уменьшению болевой импульсации. Клинический опыт использования транскраниальной магнитной терапии в качестве обезболивающего инструмента позволил применять ЭМП для обезболивания пациентов в онконеврологии и психиатрии путем трансляции этого воздействия [58, 59]. Лечебный противоболевой эффект транскраниальной магнитной терапии авторы связывают со стимуляцией антиноцицептивной системы, увеличением синтеза натуральных анальгетиков — эндорфинов с последующим их выбросом в ликвор и кровь. Не исключается, что обезболивающий эффект ЭМП может достигаться за счет повышения уровня серотонина. Авторы считают роль транскраниальной магнитной стимуляции весьма незначительной, так как этот метод нельзя использовать в длительном лечении ХБ. Однако она имеет определенный потенциал в качестве процедуры скрининга для гораздо более эффективной экстрадуральной кортикальной стимуляции, минимально инвазивной нейрохирургической процедуры, которая стала методом выбора при лечении этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из достаточно большого количества работ, посвященных влиянию электромагнитных полей на развитие опухолей, складывается неоднозначное, а в ряде случаев — противоречивое представление о том, когда ЭМП будет оказывать тормозящее или подавляющее действие на опухоль, а когда оно может инициировать или стимулировать процесс канцерогенеза [60]. Многогранность действия ЭМП на организм с опухолью реализуется благодаря различным механизмам взаимодействия с биологическими структурами на всех уровнях организации и во многом обусловлен их влиянием на молекулярные процессы и другие функции в опухолевой клетке. Результативность действия ЭМП во многом определяется их параметрами и условиями применения. В этом плане для практического применения ЭМП в онкологии имеет значение научно обоснованное представление о их биологическом действии как на опухоль, так и на активацию восстановительных процессов на уровне целостного организма. ЭМП обеспечивают разнообразные физиологические эффекты, из них большое значение играет обезболивающее действие. Разнообразный клинический опыт позволяет применять ЭМП для обезболивания онкологических больных [61]. Несмотря на большое число существующих исследований, отсутствуют однозначные сведения о механизмах противоопухолевого влияния ЭМП, остаются неясными или спорными вопросы о механизмах физиологического и противоболевого воздействия, это и определяет перспективность их дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Пресман А. С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968, 288 с.
2. Холодов Ю. А. Реакция нервной системы на электромагнитные поля. М.: Наука; 1975, 207 с.
3. Плеханов Г. Б. Основные закономерности низкочастотной электромагнитобиологии. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990; 188 с.
4. Темурьянц Н. А., Владимирский Б. М., Тишкин О. Г. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. Киев: Наукова думка, 1992, 187 с.
5. Илларионов В. Е. Магнитотерапия. М.: Либроком, 2009; 136 с.
6. Герасимов И. Г., Лаптев Б. И., Левицкий Е. Ф., Новиков А. С., Субботина Т. И., Хадарцев А. А. и др. Электромагнитобиология и клинический эксперимент в физиологии: Монография (Серия монографий «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 8). Москва-Тверь-Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2008; 160 с.
7. Плетнев А. С., Улащик В. С. Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. Минск: Белорусская наука; 2016, 229 с.
8. Сахаров Д. Ю., Ледницкий Г., Казьмин С. Д., Кудрявцев Ю. И., Рябуха В. Н., Якшибаев Ю. А. и др. Реакция опухолевых клеток на воздействие низкочастотных низкоинтенсивных ЭМП. Экспериментальная онкология. 1996;18:178–84.
9. Улащик В. С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм. Здравоохранение. 2015;11:21–9.
10. Рыбаков Ю. Л., Кижаев Е. В., Летягин В. П., Николаева Т. Г. Общесистемная магнитотерапия в онкологии. Медицинская физика. 2005;2 (26):70–6.
11. Мартынюк В. С., Цейслер Ю. В., Темурьянц Н. А. Интерференция механизмов влияния слабых электромагнитных полей крайне низких частот на организм человека и животных. Геофизические Процессы и Биосфера. 2012;11 (2):16–39.
12. Рыбаков Ю. Л., Гусаков В. М., Гудков А. Т., Агасиева С. В., Горлачева Е. Н., Шашурин В. Д. Низкоэнергетическая комплексная магнитотерапия в онкологии. Медицинская техника. 2017;5:52–5.
13. Chen ZQ, Jian Wen, Wen Yong Tu, Li Xiao, Zheng Fang. A Study on Early Apoptosis of Hepatoma Bel-7402 Cells In Vitro Treated by Altering-Electric Magnetic Field Exposure of Extremely Low Frequency Combined with Magnetic Nano-Fe3O4 Powders. Applied Mechanics and Materials. 2013;364:742–48.
14. Порханов В. А., Бахмутский Н. Г., Бодня В. Н., Поляков И. С. Влияние вихревого магнитного поля на клетки рака легкого in vitro. Фундаментальные исследования. 2011;11–2:350–53.
15. Miao X, Yin S, Shao Z, Zhang Y, Chen X. Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. J Orthop Surg Res. 2015 Jul 7;10:104. DOI: 10.1186/s13018–015–0247-z
16. Crocetti S, Beyer C, Schade G, Egli M, Fröhlich J, Franco-Obregón A. Low intensity and frequency pulsed electromagnetic fields selectively impair breast cancer cell viability. PLoS One. 2013 Sep 11;8 (9): e72944. DOI: 10.1371/journal.pone.0072944
17. Бессемельцев С. С., Абдукадыров К. М., Гончар В. А., Лаврушина Т. С. Влияние in vitro постоянного и импульсного магнитного поля на иммунокомпетентные клетки крови гематологических больных. Вопросы онкологии. 2001;47 (1):59–65.
18. Шейко Е. А. Использование электромагнитных колебаний различной природы для стимуляции in vitro иммунокомпетентных клеток крови онкологических больных. В кн. Сидоренко Ю. С. (ред.). Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М., 2003, с. 529–32.
19. Шейко Е. А., Шихлярова А. И., Златник Е. Ю., Закора Г. И., Никипелова Е. А. Электромагнитные колебания как фактор, моделирующий функциональное состояние нейтрофилов крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004;137 (5):569–72.
20. Rajendra P, Sujatha HN, Sashidhar RB, Subramanyam C, Devondranath D, Aradhya RS. Viability of unstimulated lymphocytes exposed to extremely low frequency electromagnetic fields is dependent on intensity. BioDiscovery. 2012;2: e8925. DOI:10.7750/BioDiscovery.2012.2.2.
21. Шейко Е. А., Триандафилиди Е. И., Быкадорова О. В. Некоторые показатели гомеостаза животных с опухолью легких при получении противоопухолевого эффекта за счет использования электромагнитотерапии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;8 (2):294–97.
22. Шихлярова А. И., Шейко Е. А., Туркин И. Н., Бартеньева Т. А., Брагина М. И., Куркина Т. А., Ширнина Е. А. Противоопухолевый эффект экспериментальной элетромагнитотерапии злокачественных новообразований в легких. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;4 (2):379–81.
23. Шихлярова А. И., Тарнопольская О. В., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Филатова Е. В., Куркина Т. А. и др. О влиянии сканирующего магнитного поля на проницаемость мембран опухолевых клеток в эксперименте. Международный журнал экспериментального образования. 2013;8:120–24.
24. Шихлярова А. И., Тарнопольская О. В., Шевченко А. Н., Филатова Е. В., Куркина Т. А., Селезнев С. Г. и др. Некоторые биофизические механизмы оптимизации внутрипузырной химиотерапии рака мочевого пузыря при воздействии сканирующего магнитного поля. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;10 (1):32–36.
25. Hao Q, Wenfang C, Xia A, Qiang W, Ying L, Kun Z. Effects of a moderate-intensity static magnetic field and adriamycin on K562 cells. Bioelectromagnetics. 2011 Apr;32 (3):191–9. DOI: 10.1002/bem.20625
26. Akbarnejad Z, Eskandary H, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Dini L, Darvishzadeh-Mahani F. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic field on

glioblastoma cells (U87). Electromagn Biol Med. 2017;36 (3):238–247. DOI: 10.1080/15368378.2016.1251452
27. Akbarnejad Z, Eskandary H, Dini L, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Farsinejad A. Cytotoxicity of temozolomide on human glioblastoma cells is enhanced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (100Hz, 100G). Biomed Pharmacother. 2017 Aug;92:254–264. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.050
28. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. Cancer Med. 2016 Nov;5 (11):3128–3139. DOI: 10.1002/cam4.861
29. Улащик В. С. Некоторые итоги исследования противоопухолевого действия магнитных полей в эксперименте. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015;92 (4):48–53.
30. Pankaj V, Virender S. Cancer Pain: Incompletely Assessed, Inadequately Treated. Cancer Therapy and Oncology. 2017;6 (1):555676. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.06.555676
31. Каменев Д. В., Плеханов В. А., Киндялов С. В. Психогенная боль: Основы патогенеза и терапии. Российский журнал боли. 2018;2 (56):7–8.
32. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Kzzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J Physiol Pharmacol. 2016 Dec;67 (6):787–799.
33. Новик А. А., Ионова Т. И., Калядина С. А., Мельниченко В. Я., Киштович А. В., Федоренко Д. А. и др. Характеристика боли и ее влияние на качество жизни больных гемобластозами. Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2007;2 (1):32–7.
34. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017 (Clinical Practice Guidelines in Oncology). J Natl Compr Canc Netw. 2017 Feb;15 (2):230–269. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0023
35. Sengupta S, Balla VK. A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. J Adv Res. 2018 Jun 20;14:97–111. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.003
36. Morris CE, Skalak TC. Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Jan;294 (1): H50–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2007
37. Masamichi Kato. Electromagnetics in Biology. Japan: Springer; 2006, 158 p. Available at: https://epdf.tips/electromagnetics-in-biology.html
38. Алексеева Н. Т., Ключкова С. В., Никитюк Д. Б., Глухова А. А. Регенерация кожи: Актуальные методы воздействия. Воронеж: Научная книга; 2015, 300 с.
39. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem progenitor cell differentiation. Stem Cell Res. 2015 Jul;15 (1):96–108. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.009
40. Рыбаков Ю. Л. Новая инновационная медицинская технология: общесистемная магнитотерапия. Инноватика и Экспертиза: Научные труды. 2016;1 (16):88–97.
41. Panis C, Pavanelli WR. Cytokines as Mediators of Pain-Related Process in Breast Cancer. Mediators Inflamm. 2015;2015:129034. DOI: 10.1155/2015/129034
42. Vergallo C, Dini L, Szamosvölgyi Z, Tenuzzo BA, Carata E, Panzarini E. In vitro analysis of the anti-inflammatory effect of inhomogeneous static magnetic field-exposure on human macrophages and lymphocytes. PLoS One. 2013 Aug 26;8 (8): e72374. DOI: 10.1371/journal.pone.0072374
43. Zwolińska J, Gąsior M, Śnieżek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. Reumatologia. 2016;54 (4):201–206. DOI: 10.5114/reum.2016.62475
44. van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. Int J Hyperthermia. 2016 Jun;32 (4):446–54. DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216
45. Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M, Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. Biomed Res Int. 2013;2013:602987. DOI: 10.1155/2013/602987
46. Vergallo C, Ahmadi M, Mobasheri H, Dini L. Impact of inhomogeneous static magnetic field (31.7–232.0 mT) exposure on human neuroblastoma SH-SY5Y cells during cisplatin administration. PLoS One. 2014 Nov 25;9 (11): e113530. DOI: 10.1371/journal.pone.0113530
47. Knorr D, Bachanova V, Verneris MR, Miller JS. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation. Semin Immunol. 2014 Apr;26 (2):161–72. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.002
48. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. Br J Cancer. 2007 Oct 8;97 (7):978–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603923
49. Hajiaghajani A, Abdolali A. Magnetic field pattern synthesis and its application in targeted drug delivery: design and implementation. Bioelectromagnetics. 2018 May;39 (4):325–338. DOI: 10.1002/bem.22107
50. Electric and Magnetic Fields and Health. Review of Scientific Research from march 1.2012 to December 31.2016. USA: Exponent; 2017. Available at: https://www.bchydro.com/content/dam/BCHydro/customer-portal/documents/corporate/safety/emf-health-research-update-Feb-2017.pdf
51. Рыбаков Ю. Л. Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. М., 2013.
52. Улащик В. С. Рецепторы кожи и лечебные физические факторы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2017;94 (5):48–57. DOI: 10.17116/kurort201794548–57
53. Улащик В. С. Физико-химические свойства кожи и действие любых физических факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2018;95 (1):4–13. DOI: 10.17116/kurort20189514–13
54. Rosen AD. Mechanism of Action of Moderate-Intensity Static Magnetic Fields on Biological Systems. Cell Biochem Biophys.

2003;39 (2):163–73. DOI: 10.1385/CBB:39:2:163
55. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. Физиотерапия: молекулярные основы. СПб., 2014.
56. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. Низкочастотная магнитотерапия. СПб., 2017.
57. Гуляр С. А., Лиманский Ю. П. Постоянные магнитные поля и их применения в медицине. Киев, 2006.
58. Goudra B, Shah D, Balu G, Gouda G, Balu A, Borle A, Singh PM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Meta-analysis. Anesth Essays Res. 2017 Jul-Sep;11 (3):751–757. DOI: 10.4103/aer.AER_10_17.
59. Canavero S, Bonicairi V. Transcranial magnetic stimulation for central pain. Curr Pain Headache Rep. 2005 Apr;9 (2):87–9.
60. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Кучерова Т. И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей. Вопросы онкологии. 2002;48 (2):216–222.
61. Kit O, Shiklyarova A, Maryanovskaya G, Barsukova L, Kuzmenko T, Zhykova G, et al. Theory of heaith: successful translation into the real life. Cardiology. 2015;7:11–17.

References

1. Presman AS. Elektromagnitnye polya i zhivaya priroda [Electromagnetic fields and nature]. Moscow: “Nauka” Publ., 1968, 288 p. (In Russian).
2. Kholodov YuA. Reaktsiya nervnoi sistemy na elektromagnitnye polya [Reaction of the nervous system on electromagnetic fields]. Moscow: “Nauka” Publ., 1975, 207 p. (In Russian).
3. Plekhanov GB. Osnovnye zakonomernosti nizkochastotnoi elektromagnitobiologii [The main regularities of low-frequency electromagnetic biology]. Tomsk, 1990; 188 p. (In Russian).
4. Temur’yants NA, Vladimirskii BM, Tishkin OG. Sverkhnizkochastotnye elektromagnitnye signaly v biologicheskom mire [Ultra-low-frequency electromagnetic signals in the biological world]. Kiev: “Naukova dumka” Publ., 1992, 187 p. (In Russian).
5. Illarionov VE. Magnitoterapiya [Magnetotherapy]. Moscow: “Librokom” Publ., 2009; 136 p. (In Russian).
6. Gerasimov IG, Laptev BI, Levitskii EF, Novikov AS, Subbotina TI, Khadartsev AA, et al. Elektromagnitobiologiya i klinicheskii eksperiment v fiziologii. [Electromagnetic biology and clinical experiment in physiology. Series of monographs “Experimental electromagnetic biology”. Issue 8]. Moscow, Tver’, Tula: “Triada” Publ., 2008; 160 p. (In Russian).
7. Pletnev AS, Ulashchik VS. Magnitnye polya v eksperimental’noi i klinicheskoi onkologii [Magnetic fields in experimental and clinical oncology]. Minsk: “Belorusskaya nauka” Publ., 2016, 229 p. (In Russian).
8. Sakharov DYu, Lednitskiy G, Kazmin SD, Kudryavtsev YuI, Ryabukha VN, Yakshibaev YuA, Vinitskiy VB. Reaction of tumor cells to the low-frequency low-intensity EMF exposure. Experimental Oncology. 1996;18:178–84. (In Russian).
9. Ulashchik VS. Magnet therapy: current understanding of mechanisms of magnet field action on body. Healthcare. 2015;11:21–9. (In Russian).
10. Rybakov YuL, Kizhaev EV, Letyagin VP, Nikolaeva TG. System-wide magnetotherapy in oncology. Meditsinskaya Fizika (Medical Physics). 2005;2 (26):70–6. (In Russian).
11. Martynyuk VS, Tseyslyer YuV, Temuryants NA. Interference of mechanism of weak extremely low frequency electromagnetic fields influence on man and animals. Geophysical Processes and Biosphere. 2012;11 (2):16–39. (In Russian).
12. Rybakov YuL, Gusakov VM, Gudkov AT, Agasieva SV, Gorlacheva EN, Shashurin VD. Low-energy complex magnetotherapy in oncology. Medical Equipment. 2017;5:52–5. (In Russian).
13. Chen ZQ, Jian Wen, Wen Yong Tu, Li Xiao, Zheng Fang. A Study on Early Apoptosis of Hepatoma Bel-7402 Cells In Vitro Treated by Altering-Electric Magnetic Field Exposure of Extremely Low Frequency Combined with Magnetic Nano-Fe3O4 Powders. Applied Mechanics and Materials. 2013;364:742–48.
14. Porkhanov VA, Bakhmutsky NG, Bodnja VN, Polyakov IS. Influence of the vortical magnetic field on cells of the lung cancer in vitro. Fundamental Research. 2011;11–2:350–53. (In Russian).
15. Miao X, Yin S, Shao Z, Zhang Y, Chen X. Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. J Orthop Surg Res. 2015 Jul 7;10:104. DOI: 10.1186/s13018–015–0247-z
16. Crocetti S, Beyer C, Schade G, Egli M, Fröhlich J, Franco-Obregón A. Low intensity and frequency pulsed electromagnetic fields selectively impair breast cancer cell viability. PLoS One. 2013 Sep 11;8 (9): e72944. DOI: 10.1371/journal.pone.0072944
17. Bessmel’tsev SS, Abdulkadyrov KM, Gonchar VA, Lavrushina TS. The in-vitro effect of constant and pulsating magnetic field on immunocompetent blood cells of hematologic patients. Voprosy oncologii (Problems in Oncology). 2001;47 (1):59–65. (In Russian).
18. Sheiko EA. The use of electromagnetic waves of various nature to stimulate in vitro immunocompetent blood cells of cancer patients. In: Sidorenko YuS. (editor). Lechenie retsidivov i metastazov zlokachestvennykh opukholei i drugie voprosy onkologii [Treatment of recurrences and metastases of malignant tumors and other issues of oncology]. Moscow, 2003, pp. 529–32. (In Russian).
19. Sheiko EA, Shikhlyarova AI, Zlatnik EYu, Zakora GI, Nikipelova EA. Electromagnetic oscillations as a factor modulating blood neutrophil function. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004;137 (5):499–502. (In Russian).
20. Rajendra P, Sujatha HN, Sashidhar RB, Subramanyam C, Devondranath D, Aradhya RS. Viability of unstimulated lymphocytes exposed to extremely low frequency electromagnetic fields is dependent on intensity. BioDiscovery. 2012;2: e8925. DOI:10.7750/BioDiscovery.2012.2.2.

21. Sheyko EA, Triandafilidi EI, Bykadorova OV. Some indices of homeostasis of animals with tumor in lungs when receiving an antitumor effect without using cytostastics at the account of using electromagnetotepapes. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017;8 (2):294–97. (In Russian).
22. Sikhlyarova AI, Sheiko EA, Turkin IN, Barteneva TA, Bragina MI, Kurkina TA, Shirnina EA. The antitumor effect of experimental electromagnetotherapy malignant tumors in the lungs. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017;4 (2):379–81. (In Russian).
23. Shikhliarova AI, Tarnopolskaya OV, Frantziyantz EM, Shevchenko AN, Filatova EV, Kurkina TA, Rezinkova IA. About influence of the scanning magnetic field on permeability of membranes of tumor cells under experiment. International Journal of Experimental Education. 2013;8:120–24. (In Russian).
24. Shikhlyarova AI, Tarnopolskaya OV, Shevchenko AN, Filatova EV, Kurkina TA, Seleznyov SG, et al. Some biophysical mechanisms optimization intravesical chemotherapy for bladder cancer under the influence of magnetic field scanning. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2014;10 (1):32–36. (In Russian).
25. Hao Q, Wenfang C, Xia A, Qiang W, Ying L, Kun Z. Effects of a moderate-intensity static magnetic field and adriamycin on K562 cells. Bioelectromagnetics. 2011 Apr;32 (3):191–9. DOI: 10.1002/bem.20625
26. Akbarnejad Z, Eskandary H, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Dini L, Darvishzadeh-Mahani F. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic field on glioblastoma cells (U87). Electromagn Biol Med. 2017;36 (3):238–247. DOI: 10.1080/15368378.2016.1251452
27. Akbarnejad Z, Eskandary H, Dini L, Vergallo C, Nematollahi-Mahani SN, Farsinejad A. Cytotoxicity of temozolomide on human glioblastoma cells is enhanced by the concomitant exposure to an extremely low-frequency electromagnetic field (100Hz, 100G). Biomed Pharmacother. 2017 Aug;92:254–264. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.050
28. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. Cancer Med. 2016 Nov;5 (11):3128–3139. DOI: 10.1002/cam4.861
29. Ulashchik VS. Certain results of the investigations into the anti-tumour action of the magnetic field under experimental conditions. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy). 2015;92 (4):48–53. (In Russian).
30. Pankaj V, Virender S. Cancer Pain: Incompletely Assessed, Inadequately Treated. Cancer Therapy and Oncology. 2017;6 (1):555676. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.06.555676
31. Kamenev DV, Plekhanov AV, Kindalov SV. Psychogenic pain: fundamentals of pathogenesis and therapy. Russian Journal of Pain. 2018;2 (56):7–8. (In Russian).
32. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Kzzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J Physiol Pharmacol. 2016 Dec;67 (6):787–799.
33. Novik AA, Ionova TI, Kalyadina SA, Melnichenko VYa, Kishtovich AV, Fedorenko DA, et al. Pain and its impact of quality of life in patients with hematological malignanci. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2007;2 (1):32–7. (In Russian).
34. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017 (Clinical Practice Guidelines in Oncology). J Natl Compr Canc Netw. 2017 Feb;15 (2):230–269. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0023
35. Sengupta S, Balla VK. A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. J Adv Res. 2018 Jun 20;14:97–111. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.003
36. Morris CE, Skalak TC. Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Jan;294 (1): H50–7. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2007
37. Masamichi Kato. Electromagnetics in Biology. Japan: Springer; 2006, 158 p. Available at: https://epdf.tips/electromagnetics-in-biology.html
38. Alekseeva NT, Klyuchkova SV, Nikityuk DB, Glukhova AA. Regeneratsiya kozhi: Aktual'nye metody vozdeistviya [Skin regeneration: actual methods of influence]. Voronezh: "Nauchnaya kniga" Publ.; 2015, 300 p. (In Russian).
39. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ. The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem progenitor cell differentiation. Stem Cell Res. 2015 Jul;15 (1):96–108. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.009
40. Rybakov YuL. New innovative medical technology: system-wide magnetic therapy. Innovation and Expertise: Scientific Works. 2016;1 (16):88–97. (In Russian).
41. Panis C, Pavanelli WR. Cytokines as Mediators of Pain-Related Process in Breast Cancer. Mediators Inflamm. 2015;2015:129034. DOI: 10.1155/2015/129034
42. Vergallo C, Dini L, Szamosvölgyi Z, Tenuzzo BA, Carata E, Panzarini E. In vitro analysis of the anti-inflammatory effect of inhomogeneous static magnetic field-exposure on human macrophages and lymphocytes. PLoS One. 2013 Aug 26;8 (8): e72374. DOI: 10.1371/journal.pone.0072374
43. Zwolińska J, Gąsior M, Śnieżek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. Reumatologia. 2016;54 (4):201–206. DOI: 10.5114/reum.2016.62475
44. van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. Int J Hyperthermia. 2016 Jun;32 (4):446–54. DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216
45. Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M, Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. Biomed Res Int. 2013;2013:602987. DOI: 10.1155/2013/602987
46. Vergallo C, Ahmadi M, Mobasheri H, Dini L. Impact of inhomogeneous static magnetic field (31.7–232.0 mT) exposure on human neuroblastoma SH-SY5Y cells during cisplatin administration. PLoS One. 2014 Nov 25;9 (11): e113530. DOI: 10.1371/journal.pone.0113530

47. Knorr D, Bachanova V, Verneris MR, Miller JS. Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation. Semin Immunol. 2014 Apr;26 (2):161–72. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.002
48. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. Br J Cancer. 2007 Oct 8;97 (7):978–85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603923
49. Hajiaghajani A, Abdolali A. Magnetic field pattern synthesis and its application in targeted drug delivery: design and implementation. Bioelectromagnetics. 2018 May;39 (4):325–338. DOI: 10.1002/bem.22107
50. Electric and Magnetic Fields and Health. Review of Scientific Research from march 1.2012 to December 31.2016. USA: Exponent; 2017. Available at: https://www.bchydro.com/content/dam/BCHydro/customer-portal/documents/corporate/safety/emf-health-research-update-Feb-2017.pdf
51. Rybakov YuL. Magnitnye polya v eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii [Magnetic fields in experimental and clinical oncology]. Moscow, 2013.
52. Ulashchik VS. Skin receptors and therapeutic physical factors. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy). 2017;94 (5):48–57. DOI: 10.17116/kurort201794548–57 (In Russian).
53. Ulashchik VS. The physical and chemical properties of the skin and the action of therapeutic physical factors. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury (Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy). 2018;95 (1):4–13. DOI: 10.17116/kurort20189514–13 (In Russian).
54. Rosen AD. Mechanism of Action of Moderate-Intensity Static Magnetic Fields on Biological Systems. Cell Biochem Biophys. 2003;39 (2):163–73. DOI: 10.1385/CBB:39:2:163
55. Ponomarenko GN, Ulashchik VS. Fizioterapiya: molekulyarnye osnovy [Physiotherapy: molecular basics]. St. Petersburg, 2014. (In Russian).
56. Ponomarenko GN, Ulashchik VS. Nizkochastotnaya magnitoterapiya [Low frequency magnetotherapy]. St. Petersburg, 2017. (In Russian).
57. Gulyar SA, Limanskii YuP. Postoyannye magnitnye polya i ikh primeneniya v meditsine [Permanent magnetic fields and their applications in medicine]. Kiev, 2006. (In Russian).
58. Goudra B, Shah D, Balu G, Gouda G, Balu A, Borle A, Singh PM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Meta-analysis. Anesth Essays Res. 2017 Jul-Sep;11 (3):751–757. DOI: 10.4103/aer.AER_10_17.
59. Canavero S, Bonicairi V. Transcranial magnetic stimulation for central pain. Curr Pain Headache Rep. 2005 Apr;9 (2):87–9.
60. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kucherova TI. Role of antioxidant systems of the brain in the mechanism of anticancerogenic influence of ultra low frequency magnetic fields. Voprosy oncologii (Problems in Oncology). 2002;48 (2):216–222. (In Russian).
61. Kit O, Shiklyarova A, Maryanovskaya G, Barsukova L, Kuzmenko T, Zhykova G, et al. Theory of heaith: successful translation into the real life. Cardiology. 2015;7:11–17.

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д. б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID https://orcid.org/0000–0003–3618–6890

Шейко Елена Александровна, к. б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID https://orcid.org/0000–0002–9616–8996

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants, PhD, DSc (Biology), professor, deputy director general for science, head of laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID https://orcid.org/0000–0003–3618–6890

Elena A. Sheiko, PhD, (Biology), professor of Russian Academy of Education, researcher, laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO). ORCID https://orcid.org/0000–0002–9616–8996