

Аппарат низкоинтенсивной МВ-ДЦВ терапии

BIOL

Краткое описание принципов работы прибора и
эффективности терапии электромагнитным излучением

Исследования влияния электромагнитных полей (ЭМП) на живые организмы ведутся с середины прошлого века. Так, установлено, что ЭМП могут влиять на биохимические реакции и поведение заряженных молекул вблизи мембран (Barnes, 1992), а именно: создавать электрические поля в проводниках, оказывать силу на движущиеся носители заряда, изменять скорость диффузии через мембраны, искажать валентные углы, что влияет на связывание белков и синтез макромолекул и т.д.

Исследования в области молекулярной биологии позволили установить наличие эндогенных биоэлектрических сигналов, а также определить их источники и влияние на эмбриогенез, регенерацию и новообразования. Ионные потоки и градиенты напряжения, создаваемые ионными каналами и насосами, являются ключевыми регуляторами пролиферации, миграции и дифференцирования клеток (Levin, 2003). Закрытые каналы имеют подвижные складки в белках, которые поочередно могут быть открытыми, позволяя ионам проходить через канал, или закрытыми, предотвращая прохождение ионов через канал (Sherwood et al., 2005).

Неравномерное распределение нескольких ключевых ионов (Na^+ , Cl^- , K^+) между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью и их избирательное движение через плазматическую мембрану определяет электрические свойства мембраны (Papagoroulos et al., 2002; Pall, 2013). **Все плазматические мембраны обладают мембранным потенциалом**, следовательно, мембранный потенциал (V_{mem}) приводит к разделению зарядов через мембрану (Sherwood et al., 2005). Каждый раз, когда значение V_{mem} отличается от 0 мВ, в положительном или отрицательном направлении, мембрана находится в состоянии поляризации. Величина поляризационного потенциала прямо пропорциональна количеству положительных и отрицательных зарядов, разделенных мембраной. Другими словами, изменения в V_{mem} вызывают изменения в движении ионов через мембрану. **Триггерные события, такие как воздействие экзогенного электромагнитного поля (ЭМП), частоты которого входят в резонанс с эндогенным ЭМП, также вызывают изменения проницаемости мембраны** (Funk et al., 2009). Изменения в мембранном потенциале, кроме прочего, регулируют пролиферацию клеток-предшественников, стволовых клеток и регенерирующих систем (Sarah Sundelacruz et al., 2009), а также эффективность работы цитотоксических Т-лимфоцитов (Jesse A et al., 2019).

Другие исследования показали, что градиенты напряжения были не просто мембранными потенциалами, но специфическими сигналами для ключевых метаболических процессов в регенеративном заживлении ран (Hotary and Robinson, 1992; Levin, 2007; Nuccitelli, 2003). Эти сигналы определяют путь миграции клеток, формируя градиенты напряжения между внутриклеточной и внеклеточной средой (Funk and Monsees, 2006). *Градиенты напряжения — это локализованные электрические поля постоянного тока, которые включаются и выключаются на разных стадиях развития (McGaig et al., 2005). Они распространяются во внеклеточное пространство, а также в цитоплазму одной или нескольких клеток, связанных щелевыми соединениями (Funk et al., 2009). Эти градиенты могут проникать через клеточную мембрану, в цитоплазму и даже мембрану ядра клетки посредством передачи сигнала, при этом сигнал ЭМП принимается через рецепторы на поверхности клетки, а затем обрабатывается G-белками, которые связывают рецепторы с эффекторами, такими как ионные каналы (Ермаков и др., 2012). Известно, что эти процессы передачи сигналов имеют корреляцию между присутствием градиентов ЭМП и клеточным ответом (Funk and Monsees, 2006; Sundelacruz et al., 2013).*

В процессе технической реализации прибора BIOL именно эти особенности были учтены и выбраны частоты диапазона метровых и дециметровых волн.

Еще в 1993 году (Adey et al.) было установлено, что стимулирующее воздействие на иммунную систему оказывает синусоидальная форма ЭМП сигнала, которая создает когерентные поля. Для этого, повторяющиеся сигналы должны генерироваться регулярно и должны присутствовать в течение определенного минимального периода времени (Litovitz et al., 1993). Эта резонансная когерентность является ключом к возникновению больших эффектов с низкими порогами (Panagoroulos et al., 2002). **Наши исследования показали, что более эффективным является сигнал треугольной формы, а не синусоидальной, из-за равномерного распределения по спектру несущей частоты. Поэтому именно такая форма сигнала используется в BIOL.** В зависимости от параметров ЭМП («каким полем лечим») и целевого биологического процесса («что лечим»), может происходить либо стимуляция/активация биохимических процессов, либо ингибирование/подавление. А учитывая влияние ЭМП на биохимические реакции и поведение заряженных молекул вблизи клеточных мембран становится объяснимым **возрастание эффективности применяемых лекарственных препаратов в комплексе с лечением аппаратом BIOL** (отмечено на практике). Изменяя проницаемость мембраны клетки с помощью ЭМП, мы увеличиваем возможность формирования иммунологического синапса между инфицированной или онкологической клеткой и цитотоксическими Т-лимфоцитами, что позволяет последним эффективно выделять в пораженные клетки перфорины¹ и гранзимы². Молекулы перфорины встраиваются в мембраны клеток и образуют поры, через которые в клетку поступают гранзимы, стимулируя гибель пораженных клеток (по пути регулируемого апоптоза - процесса программируемой клеточной гибели).

Изначально, проверка биологической активности излучения медицинского прибора BIOL была проведена на кафедре генетики и цитологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина по цитобиофизической методике (2008). Изучалось влияние ЭМП на клетки буккального эпителия *in vitro* при разном времени экспозиции на доноров. Было достоверно установлено нормализующее влияние на биоэнергетические свойства клеточных ядер нативных эпителиальных клеток человека, что позволило сделать выводы об оздоравливающем влиянии излучения ЭМП.

Клинические испытания прибор BIOL проходил на базе Киевской областной больницы №2 (2009) для пациентов 17-94 лет со следующими заболеваниями: межреберная невралгия, остеохондроз, риноларингит, риносинусит, остеоартроз, ринит. Результаты показали улучшение физического состояния у 80% пациентов (снижение на 40% болевого синдрома и на 20% клинических проявлений заболеваний верхних дыхательных путей) и у 20% никаких изменений в течении болезни не наблюдалось.

В 2009 году для 128 пациентов санатория «Украина» (Симферополь, Крым) аппарат BIOL применялся в составе комплексной терапии гипертонической болезни II-III степени (из них, с сопутствующим диагнозом хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), стенокардия - 125, состояния после приходящих нарушений мозгового кровообращения – 3). Было получен достоверный лечебный эффект, подтвержденный показателями гемодинамики и лабораторными исследованиями. Более 50% больных отмечали значительное улучшение самочувствия, уменьшение количества приступов стенокардии и усиление действия нитратов (кардикет, нитроглицерин, изокет).

В 2011 году в нескольких исследовательских центрах в Европе прибор BIOL использовали для пациентов со следующими заболеваниями (21): аденома простаты, рак молочной железы (с метастазами и без), опухоли легких и толстой кишки (аденокарцинома), плоскоклеточный рак гортани. Все пациенты отмечали улучшение качества жизни и существенное снижение болевого синдрома. У 4 пациентов состояние опухоли осталось неизменным (не улучшилось, но и не ухудшилось). У остальных 17 пациентов отмечалось уменьшение опухолей в среднем на 15% (10-18%), а у пациентов с метастазами - снижение степени метастазирования (у одной из пациенток метастазы исчезли).

В 2017-2018 году BIOL применяли на Тайване для 3 пациентов с карциномой носоглотки, анкилозирующим спондилитом и колоректальным раком. У всех пациентов по истечении года отмечался регресс заболевания (по данным КТ) и улучшение качества жизни.

Примечание 1: Активированные Т-киллеры убивают клетки с чужеродным антигеном, к которому имеют рецептор, вставляя в их мембраны перфорины (белки, образующие широкое незакрывающееся отверстие в мембране) и впрыскивая внутрь токсины (гранзимы).

Примечание 2: Гранзимы — это сериновые протеазы, высвобождаемые цитоплазматическими гранулами цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров (NK). Они вызывают запрограммированную гибель клеток (апоптоз) в клетке-мишени, тем самым устраняя клетки, которые стали злокачественными или инфицированы вирусами или бактериями. Гранзимы также убивают бактерии и подавляют репликацию вирусов. В NK-клетках и Т-клетках гранзимы упакованы в цитотоксические гранулы с перфорином.

Немного физики, для понимания процессов взаимодействия ЭМП и биологического объекта.

Для дальнейшего описания биологических аспектов взаимодействия электромагнитных волн с организмом и для понимания процессов, происходящих в клетках под его воздействием, мы не будем описывать параметры электромагнитного поля излучаемого прибором BIOL, так как это затрагивает технические аспекты реализации этого прибора.

При обсуждении клеточных влияний либо эндогенных, либо экзогенных полей важно определить номенклатуру и термины. В этой статье термин «электромагнитное поле» используется для обобщения всего поля, которое включает «электрические», «магнитные» и комбинированные «электромагнитные» эффекты. Электрическое поле (EF) включает в себя ток, который может быть постоянным (DC) или переменным (AC). Единицы измерения электрического тока измеряются в амперах (A). Разность электрических потенциалов измеряется в вольтах (V).

Мы не будем здесь описывать закон индукции Фарадея и уравнение Максвелла, которые объясняют возникновение ЭДС. Напомним, что чем выше частота колебаний, тем сильнее взаимно связаны электрическое (EF) и магнитное поля (MF).

В отличие от мембраны, цитоплазма или жидкости во внеклеточном пространстве не содержат свободных электронов для переноса заряда, поэтому ток переносится заряженными ионами, такими как Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Удельное сопротивление раствора можно измерить, и оно обычно составляет примерно 100 Ом (Ω) (Funk et al., 2009). Если между любыми двумя точками в проводящей среде есть разница напряжений, ток будет протекать. Эта разница напряжений на единицу расстояния и есть EF. Учитывая размер клетки и толщину клеточной мембраны (~ 10 nm) с разницей в 0,1 V, это соответствует напряженности поля ~ 70 V/m, что означает, что потенциал внутри клетки на 70 mV меньше, чем потенциал снаружи из-за отрицательного заряда на внутренней поверхности клеточной мембраны и положительного заряда на внешней поверхности. Поскольку диаметр клетки намного больше, чем толщина мембраны, разумно игнорировать кривизну клетки и рассматривать ее как заряженный конденсатор с емкостью примерно 2 μF на cm^2 площади мембраны (Hille, 1992).). Различия в различных концентрациях ионов по обе стороны мембраны могут привести к новому напряжению на мембране от 70 до 80 mV. С отрицательным зарядом на внутриклеточной стороне мембраны и положительным зарядом на внеклеточной стороне, клеточная мембрана лучше всего моделируется как конденсатор с параллельными пластинами. Эта разница напряжений не позволяет более слабым EF попасть в клетку. Добавляя магнитный компонент (MF), ЭМП может проникать через клеточную мембрану (Otter et al., 1998).

MF влияет на поведение клетки посредством: приложения силы к движущимся носителям заряда, таким как ионы; создание электрических полей в проводящих веществах; изменение скорости диффузии через мембраны (Ikehara et al., 1998); и искажение валентных углов, что влияет на связывание структуры белка и, следовательно, на синтез макромолекул (Barnothy, 1969). В отличие от EF, которые защищены высокими диэлектрическими свойствами клеточной мембраны, магнитные градиенты проникают глубже сквозь слои живой ткани (Funk and Monsees, 2006), действуя непосредственно на органеллы клетки. Импульсное воздействие ЭДС вызывает рост и падение ионных потоков, в результате чего изменения мембранного потенциала вызывают изменения, что приводят к гиперполяризации его потенциала (Alberts et al., 2002).

Консервативные оценки показывают, что индуцированный мембранный потенциал 1 μV может быть обнаружен через 10 ms менее чем 10^8 ионными каналами; поэтому сильная ЭДС не требуется. По мнению нескольких разных авторов (Jacobson, 1994; Jacobson, Yamanashi, 1995; Sandyk, 1996; Persinger, 2006; Persinger, Koren, 2007 г.), ЭДС интенсивностью в picoTesla – nanoTesla эффективна при соответствующем резонансе в зависимости от заряда и массы целевой молекулы (Jacobson, 1994; Jacobson, Yamanashi, 1995; Persinger, 2006; Persinger, Koren, 2007; Sandyk, 1996).

Согласно «Протоколу измерения уровней ЭМП, что генерируются медицинским прибором BIOL» от 18.02.2009, выданного Научно Исследовательским институтом гигиены труда и профтехзаболеваний МОЗ Украины, суммарные уровни ЭМП не превышают максимально допустимые уровни и составляют в своем максимуме 1.98 V/m на расстоянии 2.8 метра от прибора.

Полезные ссылки:

1. Low-Intensity Electromagnetic Millimeter Waves for Pain Therapy. Taras I. Usichenko, Hardy Edinger, Vasyl V. Gizhko, Christian Lehmann, Michael Wendt, and Frank Feyerherd. Published online 2006 Apr
2. Sherwood L, Klandorf H, Yancey P. Animal Physiology: From Genes to Organisms. Vol. 3. Thomson, Brooks/Cole Ch; 2005. pp. 95–100.
3. Hotary K, Robinson KR. Endogenous electrical currents and the resultant voltage gradients in the chick embryo. *Dev. Biol.* 1990; 140:149–160.
4. Hotary K, Robinson KR. Evidence of a role for endogenous electrical fields in chick embryo development. *Development.* 1992; 114:985–996.
5. Metcalf M, Shi R, Borgens RB. Endogenous ionic currents and voltages in amphibian embryos. *J. Exp. Zool.* 1994; 268:307–322.
6. Panagopoulos D, Karabarbounis A, Margaritis LH. Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298:95–102.
7. Pall M. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2013; 17:958.
8. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics.* 2003; 24:295–315.
9. Levin M. Large-scale biophysics: ion flows and regeneration. *Trends Cell Biol.* 2007; 17:261–270.
10. Levin M. Molecular bioelectricity in developmental biology: new tools and recent discoveries: control of cell behavior and pattern formation by transmembrane potential gradients. *Bioessays.* 2012; 34:205–217.
11. Levin M, Stevenson CG. Regulation of cell behavior and tissue patterning by bioelectrical signals: challenges and opportunities for biomedical engineering. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2012; 14:295–323.
12. McGaig C, Rajniecek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: current view and future potential. *Physiol. Rev.* 2005; 85:943–978.
13. Funk RH, Monsees TK, Ozkucur N. Electromagnetic effects — from cell biology to medicine. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2009:177–246.
14. Litovitz T, Krause D, Penafiel M, Elson EC, Mullins JM. The role of coherence time in the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity. *Bioelectromagnetics.* 1993; 14:395–403.
15. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter K. *Molecular Biology of the Cell.* 4th edition. Garland Science; New York: 2002. pp. 528–530.
16. Ermakov A, Pells S, Freile P, Ganeva VV, Wildenhain J, Bradley M, Pawson A, Millar R, De Sousa PA. A role for intracellular calcium downstream of G-protein signaling in undifferentiated human embryonic stem cell culture. *Stem Cell Res.* 2012; 9:171–184.
17. Funk RH, Monsees TK. Effects of electromagnetic fields on cells: physiological and therapeutical approaches and molecular mechanisms of interaction. *Cells Tissues Organs.* 2006; 182:59–78.
18. Persinger M. A potential multiple resonance mechanism by which weak magnetic fields affect molecules and medical problems: the example of melatonin and experimental “multiple sclerosis”. *Med. Hypotheses.* 2006; 66:811–815.
19. Persinger M, Koren SA. A theory of neurophysics and quantum neuroscience: implications for brain function and the limits of consciousness. *Int. J. Neurosci.* 2007; 117:157–175.
20. Sundelacruz S, Levin M, Kaplan DL. Membrane potential controls adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 2008.
21. Sundelacruz S, Levin M, Kaplan DL. Role of membrane potential in the regulation of cell proliferation and differentiation. *Stem Cell Rev.* 2009; 5:231–246.
22. Sundelacruz S, Li C, Choi YJ, Levin M, Kaplan DL. Bioelectric modulation of wound healing in a 3D in vitro model of tissue-engineered bone. *Biomaterials.* 2013; 34:6695–6705.
23. Ikehara T, Yamaguchi H, Miyamoto H. Effects of electromagnetic fields on membrane ion transport of cultured cells. *J. Med. Invest.* 1998; 45:47–56.
24. Лебедева Н.Н., Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн и их применение в медицине
25. О. В. Бецкий, Н. Н. Лебедева Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты, Институт радиотехники и электроники РАН; Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.
26. В.М. Перельмутер, В.А. Ча, Е.М. Чуприкова Медико биологические аспекты взаимодействия электромагнитных волн с организмом. 2009
27. Jesse A. Rudd-Schmidt, et al. Lipid order and charge protect killer T cells from accidental death. *Nature Communications,* 2019, 10:5396; DOI: 10.1038/s41467-019-13385-x