

РОЛЬ МОДУЛЯЦИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКИХ ЧАСТОТ

Гапеев А. Б., Чемерис Н. К.

Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино Московской обл., 142290, Россия
тел. (4967)739412; e-mail: gapeyev@icb.psn.ru

Аннотация – Проведен анализ действия низкоинтенсивного модулированного электромагнитного излучения крайне высоких частот (ЭМИ КВЧ) на клеточном и организменном уровнях. Продемонстрирована модификация биологического действия излучения при использовании различных частот модуляции. Полученные результаты будут иметь важное значение для оптимизации параметров ЭМИ КВЧ в целях повышения эффективности его медицинского применения.

I. Введение

В связи с развитием промышленных технологий, радиолокации, космической, теле- и радиосвязи гармонические и монохроматические электромагнитные поля (ЭМП) в реальном окружении живых систем являются скорее исключением, чем правилом; чаще всего организм подвергается воздействию импульсных и модулированных ЭМП. На сегодняшний день имеются убедительные научные доказательства влияния модулированных ЭМИ радиочастотного диапазона на многие биологические процессы, в том числе, на целостность молекулы ДНК, биохимические реакции, процессы синаптической передачи, поведенческие реакции животных, иммунный статус организма [1-3].

В отличие от ЭМИ УВЧ- и СВЧ-диапазонов механизмы биологических эффектов модулированного ЭМИ КВЧ практически не исследованы. Показано, что использование импульсно-модулированного ЭМИ КВЧ (42.0-42.5 ГГц, 100 мкВт/см², частоты модуляции около 0.1 Гц) приводило к снижению двигательной активности одноклеточных простейших *Paramecium caudatum* [4]. Эффект характеризовался квазирезонансной зависимостью как от несущей частоты, так и от частоты модуляции, поэтому был назван нами "двойным" резонансом. Было высказано предположение о том, что действие модулированного излучения на парамеции обусловлено изменением баланса [Ca²⁺]_i за счет синхронизации осцилляций [Ca²⁺]_i и/или потоков Ca²⁺ из цитоплазмы клеток в ресничную аксонему [4]. Исследовано действие импульсно-модулированного ЭМИ КВЧ (50 мкВт/см², 20 мин) на продукцию активных форм кислорода (АФК) перитонеальными нейтрофилами [5]. Излучение с несущей частотой 42 ГГц, которая в непрерывном режиме вызывала ингибирование продукции АФК клетками на 25%, и частотой модуляции 1 Гц усиливало синергическую реакцию кальциевого ионофора и фторболового эфира на 10%, а при частотах модуляции 0.1, 16 и 50 Гц ингибировало синергическую реакцию до 21%. Анализ полученных результатов позволил нам предположить, что пути трансдукции внутриклеточных сигналов при активации респираторного взрыва нейтрофилов селективны не только к несущей частоте ЭМИ КВЧ, но и к частоте модуляции.

Анализ имеющихся экспериментальных данных позволяет выделить следующие особенности действия модулированного ЭМИ КВЧ на биологические

объекты [3]. Во-первых, ответ системы на действие модулированного ЭМИ КВЧ оказывается высокоселективным к частоте модуляции; во-вторых, действие модулированного ЭМИ КВЧ более эффективно, чем действие непрерывного; в-третьих, при фиксированной несущей частоте на различных частотах модуляции могут быть обнаружены различные по величине и направлению эффекты ЭМИ КВЧ на одну и ту же функциональную активность биологического объекта, что, в-четвертых, позволяет, подбирая комбинацию несущей и модулирующей частот, управлять функционированием биологической системы. Экспериментальное подтверждение зависимости биологических эффектов от типа модуляции указывает на вовлечение новых механизмов реализации действия модулированного ЭМИ КВЧ, которые до настоящего времени не ясны и требуют своего изучения.

Целью работы является обобщение особенностей действия низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ на уровне целого организма животных на примере модели острой воспалительной реакции.

II. Основная часть

Ранее мы показали, что однократное облучение мышей ЭМИ КВЧ (42.2 ГГц, 100 мкВт/см², 20 мин) через 1 ч после индукции местного воспалительного процесса зимозаном приводило к снижению экссудативного отека и гипертермии области воспаления в среднем на 20% ($p < 0.01$) от уровня в контроле [6]. В узком частотном диапазоне от 42.0 до 43.0 ГГц была обнаружена квазирезонансная зависимость эффекта от частоты с фактором добротности около 70. При этом на частоте 42.2 ГГц наблюдалось снижение экссудативного отека на $19.2 \pm 2.9\%$ ($p < 0.001$) по сравнению с контролем, а частота 43.0 ГГц была неэффективной – снижение отека на $3.7 \pm 2.6\%$ ($p > 0.5$) по сравнению с контролем [7].

Значительный интерес представляет исследование влияния модулированного ЭМИ КВЧ, которое может действовать на специфические физиологические и биохимические процессы в биологической системе, принципиально восприимчивые к определенной комбинации несущей и модулирующей частот излучения [3]. При использовании импульсной модуляции ЭМИ КВЧ меандром средняя плотность потока мощности (ППМ) модулированного излучения оказывается в 2 раза ниже по сравнению с ППМ непрерывного. В связи с этим было необходимо определить зависимость противовоспалительного действия непрерывного ЭМИ КВЧ от ППМ излучения. Эксперименты выполнены при фиксированной частоте излучения 42.2 ГГц и экспозиции животных в течение 20 мин. Обнаружено, что противовоспалительный эффект имеет характерную S-образную зависимость от ППМ излучения (Рис. 1). Полуувеличение эффекта достигается при ППМ около 70 мкВт/см², а, начиная с ППМ 100 мкВт/см²,

величина эффекта слабо меняется с увеличением ППМ излучения до 700 мкВт/см^2 . Расчет уровней стационарного перегрева кожи животных показывает, что при ППМ 100 мкВт/см^2 не происходит заметного повышения температуры кожи, при ППМ 700 мкВт/см^2 стационарный нагрев кожи пренебрежимо мал и составляет около 0.02°C , что не оказывает прямого теплового действия. Учитывая однородное распределение удельной поглощенной мощности в плоскости облучаемого объекта в дальней зоне рупорной антенны, можно утверждать, что противовоспалительный эффект ЭМИ КВЧ обусловлен нетепловыми механизмами и реализуется через системную реакцию организма [8].

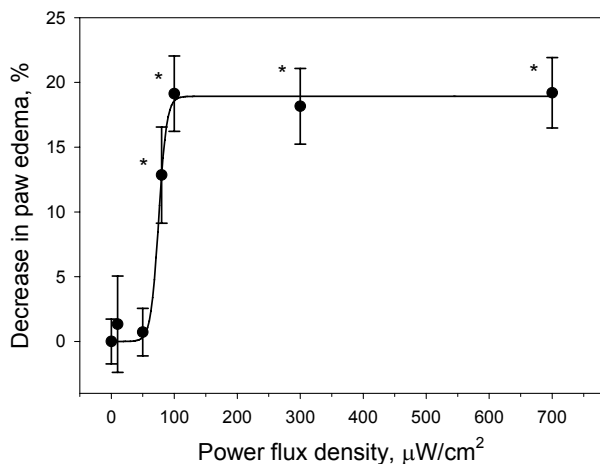


Рис. 1. Снижение эксудативного отека воспаленной конечности (в % от контроля) в зависимости от ППМ излучения при частоте 42.2 ГГц и экспозиции 20 мин. $n > 12$, * - $p < 0.001$ от контроля (0 мкВт/см^2 - имитация облучения).

Fig. 1. Decrease in exudative edema (in % of the control) depending on radiation intensity at the frequency of 42.2 GHz and exposure duration for 20 min. $n > 12$, * - $p < 0.001$ from the sham-control ($0 \text{ } \mu\text{W/cm}^2$)

Для исследования зависимости противовоспалительного действия ЭМИ КВЧ от частоты модуляции мы выбрали две несущие частоты 42.2 и 43.0 ГГц и зафиксировали длительность экспозиции животных в течение 20 мин, а величину ППМ равной 300 мкВт/см^2 , т.е. два набора значений параметров излучения, при которых наблюдался и не обнаруживался эффект ЭМИ КВЧ в режиме непрерывной генерации. В первом случае при частоте 42.2 ГГц задачей была проверка модификации эффектов ЭМИ КВЧ в зависимости от частоты модуляции; во втором случае при частоте 43.0 ГГц задачей являлась проверка гипотезы о возможности повышения эффективности применения несущих частот, на которых в режиме непрерывной генерации не обнаруживается эффект ЭМИ КВЧ, путем подбора определенных частот модуляции. При эффективной частоте 42.2 ГГц величина противовоспалительного действия ЭМИ КВЧ практически не зависела от частоты модуляции (Рис. 2), т.е. применение различных частот модуляции из исследованного диапазона не приводит к значительному увеличению или снижению эффекта. Напротив, при неэффективной частоте 43.0 ГГц использование частот модуляции 0.07-0.1, 0.5-1.7 и 20-32 Гц позволяет восстановить эффект до максимального уровня (Рис. 2).

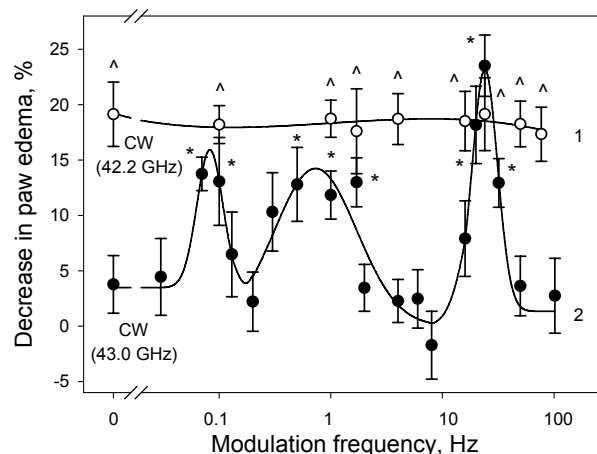


Рис. 2. Снижение эксудативного отека воспаленной конечности (в % от контроля) в зависимости от частоты модуляции излучения при несущих частотах 42.2 (1) и 43.0 ГГц (2). $n > 10$, * - $p < 0.05$ от контроля и от величины эффекта немодулированного излучения, ^ - $p < 0.04$ от контроля.

Fig. 2. Decrease in exudative edema (in % of the control) depending on modulation frequency at carrier frequencies of 42.2 (1) and 43.0 (2) GHz. $n > 10$, * - $p < 0.05$ from the control and from the effect of non-modulated radiation (CW). ^ - $p < 0.04$ from the control

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что при действии модулированного ЭМИ КВЧ с определенными частотами модуляции не происходит снижения величины эффекта на "эффективных" несущих частотах, и возникает эффект на "неэффективных" несущих частотах. Этот вывод имеет принципиальное значение для клинического использования ЭМИ КВЧ, поскольку применение модулированного излучения позволяет снизить требования к стабильности частоты медицинских генераторов ЭМИ КВЧ и подбору индивидуальных несущих частот. Появляется возможность путем специального подбора частоты модуляции изменять величину ожидаемого эффекта.

III. Заключение

Проведенное в настоящей работе исследование биологического действия низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ на уровне целого организма животных позволило выявить частоты модуляции излучения, которые способны вызывать противовоспалительный эффект даже при использовании "неэффективных" несущих частот. Важно отметить, что наиболее эффективными оказываются частоты модуляции вблизи 1 Гц, которые, как было показано ранее [5], способны существенно модифицировать реакции изолированных нейтрофилов мыши в ответ на химическую стимуляцию. Общие закономерности в зависимостях биологических эффектов от интенсивности, несущих и модулирующих частот на клеточном и организменном уровнях свидетельствуют об участии в реализации эффектов сходных механизмов, которые могут быть связаны с модификацией активности (респираторный взрыв и фагоцитоз) нейтрофилов [9, 10]. Очевидно, что на уровне целого организма регуляция гомеостаза существенно сложнее, чем на клеточном уровне, поэтому спектр эффективных частот модуляции значительно шире.

Детальные исследования влияния непрерывных и модулированных ЭМИ на живые системы привели к формулированию новой концепции возможных физических механизмов действия этих излучений, которая была впервые предложена в работах [11-13]. Основываясь на нелинейных свойствах биологических объектов и механизме стохастического резонанса, в рамках данной концепции объясняется высокая чувствительность живых систем к действию слабых ЭМП, наличие частотной селективности и амплитудно-частотных "окон" в ответе системы, различное направление и характер эффектов ЭМИ в зависимости от условий эксперимента или используемых режимов облучения [14, 15].

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 06-04-81034-Бел_а и 08-04-90000-Бел_а) и Фонда содействия отечественной науке.

IV. Список литературы

- [1]. *Adey W. R.* Biological effects of electromagnetic fields. *J. Cell. Biochem.*, 1993, **51**, No.4, p. 410-416.
- [2]. *Григорьев Ю. Г.* Роль модуляции в биоэффектах электромагнитных полей (по итогам отечественных исследований). Ежегодник Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений, 2004.
- [3]. *Гапеев А. Б., Чемерис Н. К.* Действие непрерывного и модулированного ЭМИ КВЧ на клетки животных. Обзор. Часть IV. Биологические эффекты модулированных электромагнитных излучений. Вестник новых медицинских технологий, 2000, **7**, № 3-4, с. 61-64.
- [4]. *Гапеев А. Б., Чемерис Н. К., Фесенко Е. Е., Храмов Р. Н.* Резонансные эффекты модулированного КВЧ поля низкой интенсивности. Изменение двигательной активности одноклеточных простейших *Paramecium caudatum*. *Биофизика*, 1994, **39**, вып. 1, с. 74-82.
- [5]. *Гапеев А. Б., Якушина В. С., Чемерис Н. К., Фесенко Е. Е.* Модулированное ЭМИ КВЧ низкой интенсивности активирует или ингибирует респираторный взрыв нейтрофилов в зависимости от частоты модуляции. *Биофизика*, 1997, **42**, вып. 5, с. 1125-1134.
- [6]. *Гапеев А. Б., Лушников К. В., Шумилина Ю. В., Чемерис Н. К.* Фармакологический анализ противовоспалительного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот. *Биофизика*, 2006, **51**, вып. 6, с. 1055-1068.
- [7]. *Gapeyev A. B., Mikhailik E. N., Chemeris N. K.* Anti-inflammatory effects of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation: frequency and power dependence. *Bioelectromagnetics*, 2008, **29**, No.3, p. 197-206.
- [8]. *Лушников К. В., Гапеев А. Б., Чемерис Н. К.* Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на иммунную систему и системная регуляция гомеостаза. *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2002, **42**, № 5, с. 533-545.
- [9]. *Коломыцева М. П., Гапеев А. Б., Садовников В. Б., Чемерис Н. К.* Подавление неспецифической резистентности организма при действии крайневысоко-частотного электромагнитного излучения низкой интенсивности. *Биофизика*, 2002, **47**, вып. 1, с. 71-77.
- [10]. *Лушников К. В., Шумилина Ю. В., Якушина В. С. и др.* Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот на процессы воспаления. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2004, **137**, № 4, с. 412-415.
- [11]. *Eichwald C., Kaiser F.* Model for receptor-controlled cytosolic calcium oscillations and for external influences on the signal pathway. *Biophys. J.*, 1993, **65**, p. 2047-2058.
- [12]. *Eichwald C., Kaiser F., Walleczek J.* Non-linear dynamics and biophysical systems. II. Theoretical modeling of intracellular calcium-signaling pathways under the influence of external electromagnetic fields. *Kleinheubacher Berichte.*, 1994, **37**, p. 771-778.
- [13]. *Eichwald C., Kaiser F.* Model for external influences on cellular signal transduction pathways including cytosolic calcium oscillations. *Bioelectromagnetics*, 1995, **16**, p. 75-85.
- [14]. *Гапеев А. Б., Чемерис Н. К.* Модельный подход к анализу действия модулированного электромагнитного излучения на клетки животных. *Биофизика*, 2000, **45**, вып. 2, с. 299-312.
- [15]. *Гапеев А. Б., Соколов П. А., Чемерис Н. К.* Модельный анализ особенностей действия модулированных электромагнитных полей на клеточном уровне при различных параметрах модулирующих сигналов. *Биофизика*, 2001, **46**, вып. 4, с. 661-675.

THE ROLE OF MODULATION IN BIOLOGICAL EFFECTS OF LOW-INTENSITY EXTREMELY HIGH-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC RADIATION

Gapeyev A. B., Chemeris N. K.

Institute of Cell Biophysics

of Russian Academy of Sciences

Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

Ph.: +7(4967)739412, e-mail: gapeyev@icb.psn.ru

Abstract – The analysis of biological effects of modulated low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation (EHF EMR) at the cellular and whole-organism levels was conducted. Modification of the effects at different modulation frequencies was demonstrated. The obtained results will be used for optimization of exposure parameters of EHF EMR to increase its therapeutic modality.

I. Introduction

Data available in the literature show that, first, a response of biological system to the influence of modulated EHF EMR is high selective to modulation frequency, second, the influence of modulated radiation is more effective compared to continuous waves, third, various modulation frequencies can cause differently directed biological effects, and, fourth, it is possible to control over a functioning of biological system by the means of special selection of combinations of carrier and modulation frequencies. The objective of the present work was to generalize features of biological effects of modulated EHF EMR using a model of footpad edema in mice.

II. Main Part

It was shown that single whole-body exposure of mice to EHF EMR (42.2 GHz, 0.1 mW/cm², 20 min) at 1 h after intraplantar injection of zymosan (5 mg/ml, 25 µl) resulted in decrease in footpad edema and hyperthermia by about 20% ($p < 0.01$ compared to the control). At fixed frequency of 42.2 GHz and exposure duration of 20 min, the anti-inflammatory effect had characteristic S-shaped dependence on power flux density of the radiation. The half-effect was reached at the intensity of 0.07 mW/cm², and, starting from 0.1 mW/cm² the effect was not changed with increase in intensity up to 0.7 mW/cm².

The anti-inflammatory effects of modulated EHF EMR was studied using "effective" and "ineffective" carrier frequencies, 42.2 and 43.0 GHz, respectively. It was shown that different modulation frequencies from the range of 0.03-100 Hz did not change the efficiency of radiation at the frequency of 42.2 GHz and restored the anti-inflammatory effect at the ineffective carrier frequency of 43.0 GHz.

III. Conclusion

The general features of dependencies of biological effects of modulated EHF EMR on intensity, carrier and modulation frequencies at the cellular and whole-organism levels testify to similar realization mechanisms included, which, apparently, can be concerned with an influence on connected systems of regulatory reactions.