

данную процедуру в домашних условиях и придерживаться концепции непрерывности реабилитационного процесса.

При оценке результатов доказательных исследований также было отмечено, что активно продолжается изучение направления применения НМС у пациентов с ЧМТ с целью нормализации нарушенных функций тазовых органов, в частности, мочевыделительной системы. РКИ, изученные в ходе данного наукометрического анализа, не обнаружили положительного эффекта стимуляций на характер мочеиспускания у таких больных [12]. Доказательные исследования по теме подключения НМС к программе физических упражнений на беговых дорожках не продемонстрировали значимых положительных эффектов подобного сочетания лечебных физических факторов (ЛФФ) [13].

Исследования, посвященные применению видеоигр, а также технологий виртуальной реальности в реабилитации больных с ЧМТ, составили 9,4% от общего числа. Использование данных технологий продемонстрировало положительные эффекты по таким показателям, как статическая и динамическая балансировка [14, 15]. Проведение лечебных мероприятий в формате игр находит место как в детской, так и во взрослой нейрореабилитации.

Исследования по применению периферической магнитной стимуляции, вибротерапии продемонстрировали смешанные результаты, на основании которых невозможно сделать окончательное заключение о характере их влияния на процесс реабилитации пациентов с ЧМТ.

На основании наукометрического анализа доказательных исследований было выявлено, что методики вертикализации пациентов с использованием наклонных столов, снабженных роботизированной платформой для ходьбы [16], а также звуковая стимуляция [17] могут оказывать положительное влияние на характер реабилитации пациентов с тяжелыми ЧМТ. Однако количество тематических статей незначительное, что не позволяет сделать окончательный вывод по применению этих ЛФФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ерюхин И.А. Экстремальное состояние организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы. *Медицинский академический журнал*. 2002;2(3):25-41. Eryuhin IA. Extreme condition of the body in damage surgery. Theoretical concept and practical issues of the problem. *Med Academ zhurnal*. 2002;2(3):25-41. (In Russ.).
- Салахов Э.Р., Какорина Е.П. Травмы и отравления в России и за рубежом. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2004;2:13-20. Salahov ER. Kakorina EP. Traumas and poisonings in Russia and abroad. *Problemy social'noj gigiyeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*. 2004;2:13-20. (In Russ.).
- Лихтерман Л.Б. *Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Lihterman LB. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie*. М.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
- Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. *Физическая и реабилитационная медицина*. Клинические рекомендации, основанные на доказательствах: 3-е изд-е, перераб., доп. М.: Наука; 2020. Ponomarenko GN, Kovlen DV. *Physical and rehabilitation medicine*. Evidence-based clinical recommendations: 3rd ed, rev., suppl. М.: Nauka; 2020. (In Russ.).
- Пономаренко Г.Н. *Доказательная физиотерапия*. 3-е изд. СПб. 2011. Ponomarenko GN. *Dokazatel'naya fizioterapiya*. 3-e izd. SPb. 2011. (In Russ.).
- Kurowski BG, Hugentobler J, Quatman-Yates C, Taylor J, Gubanich PJ, Altaye M, Wade SL. Aerobic exercise for adolescents with prolonged symp-

Заключение

Представленные данные демонстрируют результаты проведенных за последние 5 лет исследований по применению технологий ФРМ в реабилитации пациентов с ЧМТ. Весомая часть методик, рассмотренных в настоящей статье, уже активно применяется в отечественной реабилитации, что отражает повсеместный процесс интеграции информации, полученной в ходе доказательных исследований. Многие ЛФФ, которые применяются российскими врачами в практике реабилитации пациентов с ЧМТ, не были представлены в итоговом анализе. Это связано с тем, что в отечественном здравоохранении сохраняется система, основанная на накоплении доказательств лечебных эффектов от применения различных методик, но при этом упускается важный фактор доказательной медицины — объективная оценка эффективности применения ЛФФ с использованием рандомизированных исследований и оценкой критериев качества жизни.

Результаты, полученные посредством наукометрического анализа, могут послужить для клиницистов основой для профилактики осложнений у пациентов с ЧМТ, а также для создания реабилитационных программ и новых практических руководств, направленных на повышение уровня физического и социального благополучия такой категории пациентов. Накопленные данные отражают современные тенденции в изучении реабилитационной ценности ЛФФ для пациентов с ЧМТ, что может послужить отправной точкой для многих исследователей, интересующихся данной тематикой.

Авторы выражают благодарность начальнику сектора международных классификаций отдела международных классификаций и систем реабилитации и абилитации (Сотрудничающий центр ВОЗ) Рожко К.Н. за редакцию текста на английском языке.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

- toms after mild traumatic brain injury: an exploratory randomized clinical trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2017;32(2):79-89. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000238>
7. Bellon K, Kolakowsky-Hayner S, Wright J, Huie H, Toda K, Bushnik T, Englander J. A home-based walking study to ameliorate perceived stress and depressive symptoms in people with a traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2015;29(3):313-319. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.974670>
 8. Baillet H, Leroy D, Verin E, Delpouve C, Benguigui N, Komar J, Thouvairecq R. Effect of mechanical horse practice as new postural training in patients with neurological disorders: a pilot study. *Frontiers in Psychology*. 2019;10:1035. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01035>
 9. Kim T-W, Kim Y-W. Treadmill sideways gait training with visual blocking for patients with brain lesions. *Journal of Physical Therapy Science*. 2014;26(9):1415-1418. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1415>
 10. Kim SJ, Shin Y-K, Yoo GE, Chong HJ, Cho S-R. Changes in gait patterns induced by rhythmic auditory stimulation for adolescents with acquired brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1385(1):53-62. <https://doi.org/10.1111/nyas.13294>
 11. Zhao W, Wang C, Li Z, Chen L, Li J, Cui W, Ding S, Xi Q, Wang F, Jia F, Xiao S, Guo Y, Zhao Y. Efficacy and safety of transcutaneous electrical acupoint stimulation to treat muscle spasticity following brain injury: a double-blinded, multicenter, randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2015;10:2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116976>
 12. Zhang YB, Cheng YN. A randomized controlled trial of neuromuscular electrical stimulation for chronic urinary retention following traumatic brain injury. *Medicine*. 2019;98:2. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014106>
 13. de Sousa DG, Harvey LA, Dorsch S, Leung J, Harris W. Functional electrical stimulation cycling does not improve mobility in people with acquired brain injury and its effects on strength are unclear: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy*. 2016;62(4):203-208. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.08.004>
 14. Cuthbert JP, Staniszewski K, Hays K, Gerber D, Natale A, O'Dell D. Virtual reality-based therapy for the treatment of balance deficits in patients receiving inpatient rehabilitation for traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2014;28(2):181-188. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.860475>
 15. Straudi S, Severini G, Sabbagh Charabati A, Pavarelli C, Gamberini G, Scotti A, Basaglia N. The effects of video game therapy on balance and attention in chronic ambulatory traumatic brain injury: an exploratory study. *BMC Neurology*. 2017;17:86. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0871-9>
 16. Frazzitta G, Zivi I, Valsecchi R, Bonini S, Maffia S, Molatore K, Sebastianelli L, Zarucchi A, Matteri D, Ercoli G, Maestri R, Saltuari L. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU. *PLoS ONE*. 2016;11:7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158030>
 17. Pape TL-B, Rosenow JM, Steiner M, Parrish T, Guernon A, Harton B, Patil V, Bhaumik DK, McNamee S, Walker M, Froehlich K, Burrell C, Odle C, Wang X, Herrold AA, Zhao W, Reda D, Mallinson T, Conneely M, Nemeth AJ. Placebo-controlled trial of familiar auditory sensory training for acute severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015;29(6):537-547. <https://doi.org/10.1177/1545968314554626>
 18. Hassett L, Moseley AM, Harmer AR. Fitness training for cardiorespiratory conditioning after traumatic brain injury (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;12:CD006123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006123.pub3>
 19. Saywell N, Taylor N, Rodgers E, Skinner L, Boocock M. Play-based interventions improve physical function for people with adult-acquired brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Rehabilitation*. 2017;31(2):145-157. <https://doi.org/10.1177/0269215516631384>
 20. Fritz NE, Cheek FM, Nichols-Larsen DS. Motor-cognitive dual-task training in persons with neurologic disorders: a systematic review. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2015;39(3):142-153. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000090>

Получена 18.05.2020
 Received 18.05.2020
 Принята в печать 31.07.2020
 Accepted 31.07.2020

Вопросы курортологии, физиотерапии
и лечебной физической культуры,
2021, Т. 98, №3, с. 80-90
<https://doi.org/10.17116/kurort20219803180>

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy=
Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury
2021, Vol. 98, no. 3, pp. 80-90
<https://doi.org/10.17116/kurort20219803180>

Патофизиологические механизмы терапевтического действия переменных электромагнитных полей в лечении костно-суставной патологии

© Л.И. АЛЕКСЕЕВА¹, Ю.Ю. БЯЛОВСКИЙ², Н.В. ЗАГОРОДНИЙ³, Г.Е. ИВАНОВА⁴, Д.Е. КАРАТЕЕВ⁵,
Т.В. КОНЧУГОВА^{6,7}, И.С. РАКИТИНА², М.А. СТРАХОВ⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопед им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

Лечение костно-суставной патологии переменным электромагнитным полем сегодня применяется как перспективная, неинвазивная и безопасная стратегия физиотерапии. Показано, что действие переменных электромагнитных полей на опорно-двигательный аппарат запускает сигнальные каскады, которые эффективно способствуют восстановлению костно-суставной ткани. В работе рассматриваются патофизиологические механизмы, лежащие в основе клеточных и субклеточных эффектов стимулирования переменным электромагнитным полем при восстановлении костно-суставной ткани. Акцент сделан на нескольких ключевых сигнальных путях, участвующих в восстановлении костной и суставной тканей под действием электромагнитных полей, с анализом возможностей терапевтического применения электромагнитных полей отдельно или в комбинации с другими доступными методами лечения.

Ключевые слова: переменные электромагнитные поля, сигнальные пути, лечение костно-суставной патологии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеева Л.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Бяловский Ю.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

Загородний Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Иванова Г.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Каратеев Д.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

Кончугова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Ракитина И.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

Страхов М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>

Автор, ответственный за переписку: Бяловский Ю.Ю. — e-mail: b_uu@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Алексеева Л.И., Бяловский Ю.Ю., Загородний Н.В., Иванова Г.Е., Каратеев Д.Е., Кончугова Т.В., Ракитина И.С., Страхов М.А. Патофизиологические механизмы терапевтического действия переменных электромагнитных полей в лечении костно-суставной патологии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(3):80–90.
<https://doi.org/10.17116/kurort20219803180>

Pathophysiological mechanisms of the therapeutic action of alternating electromagnetic fields in the treatment of osteoarticular pathology

© L.I. ALEKSEEVA¹, YU.YU. BYALOVSKY², N.V. ZAGORODNY³, G.E. IVANOVA⁴, D.E. KARATEEV⁵,
T.V. KONCHUGOVA^{6,7}, I.S. RAKITINA², M.A. STRAKHOV⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

³N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁶National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Treatment of osteoarticular pathology with an alternating electromagnetic field (AEMF) is used today as a promising, non-invasive and safe strategy of physiotherapy. It has been shown that the action of alternating electromagnetic fields on the musculoskeletal system triggers signaling cascades that effectively contribute to the restoration of bone and articular tissue. The pathophysiological mechanisms underlying the cellular and subcellular effects of stimulation by an alternating electromagnetic field during the restoration of bone and articular tissue are considered. It was pointed out the several key signaling pathways involved in the restoration of bone and articular tissue under the influence of electromagnetic fields with an analysis of the potential for therapeutic application of electromagnetic fields alone or in combination with other available therapies.

Keywords: *alternating electromagnetic fields, signaling pathways, treatment of osteoarticular pathology.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alekseeva L.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Byalovsky Yu.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

Zagorodny N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Ivanova G.E. — <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Karateev D.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

Konchugova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Rakitina I.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

Strakhov M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>

Corresponding author: Byalovsky Yu.Yu. — e-mail: b_uu@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Alekseeva LI, Byalovsky YuYu, Zagorodny NV, Ivanova GE, Karateev DE, Konchugova TV, Rakitina IS, Strakhov MA. Pathophysiological mechanisms of the therapeutic action of alternating electromagnetic fields in the treatment of osteoarticular pathology. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy.* 2021;98(3):80–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20219803180>

Введение

Дефекты костно-суставных тканей, вызванные травмами, остеонекрозом, остеопорозом, артритом, опухолями и другими заболеваниями, поражающими опорно-двигательный аппарат, вызывают у пациентов сильную боль, нарушения двигательных функций, депрессию и длительную нетрудоспособность [1, 2]. В связи с этим таким пациентам крайне необходима эффективная тактика лечения, способствующая восстановлению костных и суставных тканей. Переменные магнитные поля (ПеМП) в течение последних 30 лет используются в качестве эффективного метода для восстановления костно-суставных тканей вследствие их неинвазивности, безопасности, отсутствия побочных эффектов, удобства. ПеМП позволяют простимулировать механизмы восстановления тканей при некоторых рефрактерных заболеваниях костей, таких как длительное несращение костей, переломы [3–5], остеопороз [6, 7] и остеонекроз головки бедренной кости [8, 9].

Цель настоящей статьи — проанализировать патофизиологические механизмы действия ПеМП в лечении костно-суставной патологии.

Использование ПеМП для лечения костно-суставной патологии

В 1978 г. С. Bassett впервые применил неинвазивную методику использования ПеМП для лечения отсроченного сращения или несращения переломов и добился хорошего клинического эффекта [10]. Вскоре после этого воздействие ПеМП было одобрено Управ-

лением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве безопасного и эффективного метода лечения отсроченного сращения или несращения переломов [11, 12]. Электромагнитная индукция — основание для применения ПеМП [13]. Устройство содержит проволочную катушку, по которой проходит ток и в которой генерируется ПеМП. ПеМП, в свою очередь, индуцирует изменяющееся во времени вторичное электрическое поле внутри костной или суставной ткани. Вторичное электрическое поле зависит от характеристик приложенного ПеМП и свойств ткани. Магнитные поля в диапазоне 0,1–20 Гц обычно применяются для создания электрических полей от 1 до 100 мВ/см в кости [14]. Через устройство, генерирующее ПеМП, создается изменяющееся во времени электрическое поле для имитации нормальной реакции костных или хрящевых клеток на приложенное механическое напряжение [15], а последующий усиленный рост и биоэффекты ремоделирования костной ткани инициируются изменяющимся во времени электрическим полем.

Основные сигнальные пути

В последнее время был достигнут значительный прогресс в изучении лежащих в основе клеточных и субклеточных механизмов эффектов действия ПеМП при восстановлении костной и суставной ткани. При этом были выявлены несколько ключевых сигнальных путей, запускаемых действием ПеМП на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях (**таблица**).

Сигнальные пути, активирующиеся под действием ПеМП и запускающие компенсаторно-восстановительные процессы в костной и суставной ткани (по данным доказательных исследований 2011—2021 гг.)

Signaling pathways that are activated under the influence of AEMF and trigger compensatory-restorative processes in bone and articular tissue (according to evidence-based studies in 2011—2021)

Сигнальный путь Signaling pathway	Роль стимуляции ПеМП Role of AEMF stimulation	Кол-во источников Number of sources
Ca ²⁺	Активирует Activates	31
Wnt/β-катенин	Активирует Activates	17
MAPK	Активирует Activates	12
FGF	Активирует Activates	7
VEGF	Активирует Activates	9
TGF/BMP	Активирует Activates	5
IGF		6
JAK-STAT	Активирует Activates	9
cAMP/PKA	Активирует Activates	5

Разберем роли некоторых из этих путей, в том числе кальциевый путь (Ca²⁺), Wnt/β-катенин, митоген-активированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase — MAPK), фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF)/β-костные морфогенетические белки (BMP), инсулиноподобный фактор роста (IGF), Notch и цАМФ/протеинкиназу А (сАМР/РКА), при восстановлении кости, индуцированном ПеМП.

Кальциевый сигнальный путь

Наиболее изученным механизмом реализации эффектов магнитных полей в клетке является Ca²⁺ [2]. Поскольку кальций попадает в клетку входящим током, существуют многочисленные механизмы поддержания низкой концентрации Ca²⁺ в цитозоле эукариотических клеток. Ключевыми являются ряд кальциевых АТФаз, выполняющих функции насосов (основные регуляторы уровня кальция в клетке). Весьма значимым является ионообменный механизм Берлингера, который на 3 иона натрия обменивает 1 ион кальция. В мышечной ткани функции депо кальция выполняют саркоплазматический ретикулум, молекулы тропонина и тропомиозина. В нервно-мышечных синапсах большое значение для регуляции обмена кальция имеют риадиноновые рецепторы.

Образование лиганд-рецепторного комплекса при участии регуляторного G-белка активирует мембранную фосфолипазу С, вызывающую гидролиз фосфо-

липидов мембраны с образованием двух вторичных посредников: инозитол-3-фосфата и диацилглицерола (рис. 1). Инозитол-3-фосфат ведет к выходу Ca²⁺ из внутриклеточных депо. Диацилглицерол повышает сродство протеинкиназы С к Ca²⁺, способствуя ее активации, что также увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция [16]. Основной мишенью внутриклеточного действия кальция является рецепторный кальмодулиновый комплекс (рис. 2), который регулирует метаболизм ключевых вторичных посредников: циклических нуклеотидов, фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, NO-синтазы; фосфорилирование протеинкиназ, дефосфорилирование фосфатаз; активный транспорт Ca²⁺ посредством кальциевых АТФаз плазматических мембран; функционирование цитоскелета, микротрубочек, микрофиламентов [17].

Результаты ряда исследований показали, что сигнал ПеМП проходит через клеточную мембрану, создавая изменяющееся во времени электрическое поле внутри цитозоля. Это электрическое поле впоследствии индуцирует высвобождение внутриклеточного Ca²⁺, что приводит к увеличению цитозольного кальция и росту концентрации активированного кальмодулина и повышению жизнеспособности клеток костной и суставной тканей [18, 19].

Потенциалзависимые кальцевые каналы (VGCC), особенно типа L, играют ключевую роль во внутриклеточном высвобождении кальция [20]. Воздействие ПеМП значительно повышает уровни экспрессии VGCC в пуле стволовых клеток во время остеогенеза [21, 22]. Иницируемая ПеМП передача сигналов Ca²⁺ заметно ускоряет остеогенную дифференцировку стволовых клеток, что представлено активированными остеогенными маркерами, такими как коллаген I и щелочная фосфатаза, и повышенным накоплением в костной ткани внеклеточного кальция [23]. Результаты исследований показали, что увеличение внутриклеточного Ca²⁺, обусловленное ПеМП-стимуляцией, приводит к увеличению уровня оксида азота, что, в свою очередь, увеличивает интенсивность синтеза цГМФ и последующую активацию протеинкиназы G. Посредством активации пути Ca²⁺/оксид азота/цГМФ/протеинкиназа G ПеМП способствуют дифференцировке и созреванию остеобластов, обуславливают их терапевтическое действие на восстановление костной и суставной тканей и значительное уменьшение боли у пациентов за счет модуляции высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β) [21, 24, 25]. Более того, активированный каскад Ca²⁺/оксид азота/цГМФ также тесно связан с повышенной экспрессией FGF-2 и VEGF, двух ключевых регуляторов ангиогенеза [26]. Также сообщалось о перекрестных эффектах между Ca²⁺, ЕРК, ПВА и сигнализации PKG в условиях ПеМП-стимуляции [19, 27]. Все эти находки показывают заметную роль передачи сигналов Ca²⁺ в индуцированном ПеМП восстановлении костной и суставной тканей.

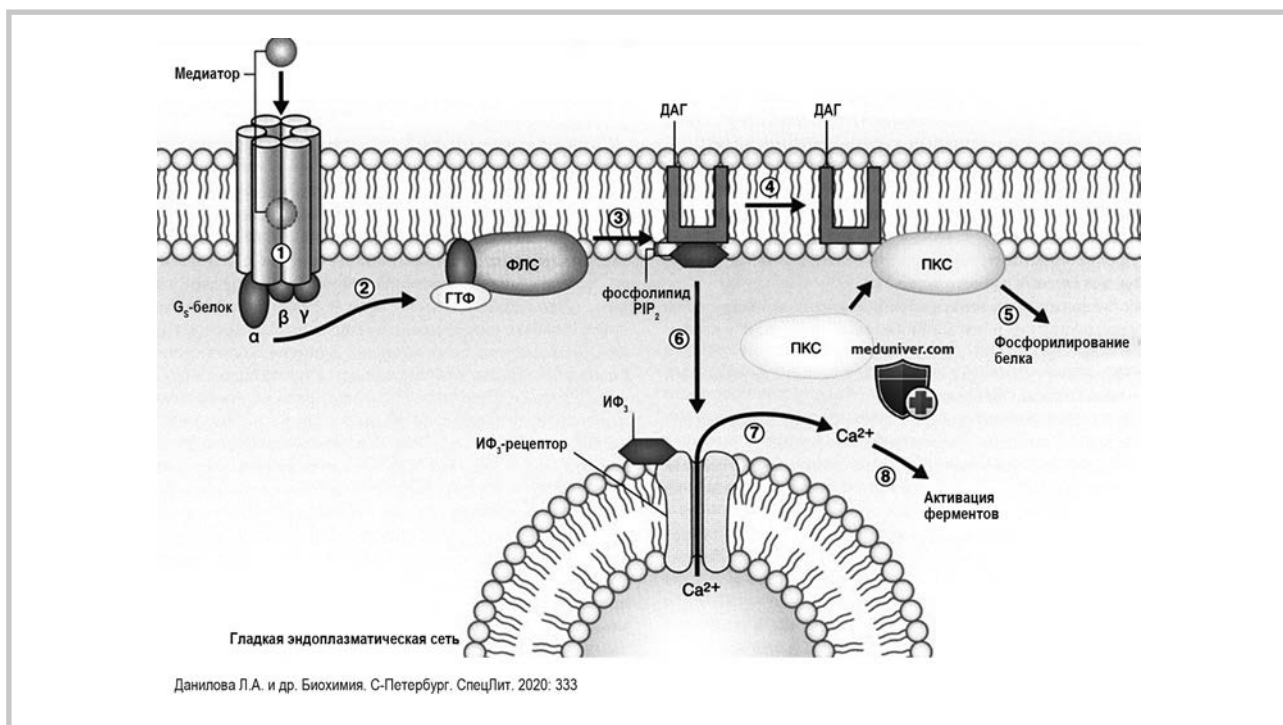


Рис. 1. Опосредование сигнала системой фосфолипаза С — инозитол-3-фосфат [16].

Fig. 1. Signal mediation by the phospholipase C — inositol-3-phosphate system [16].

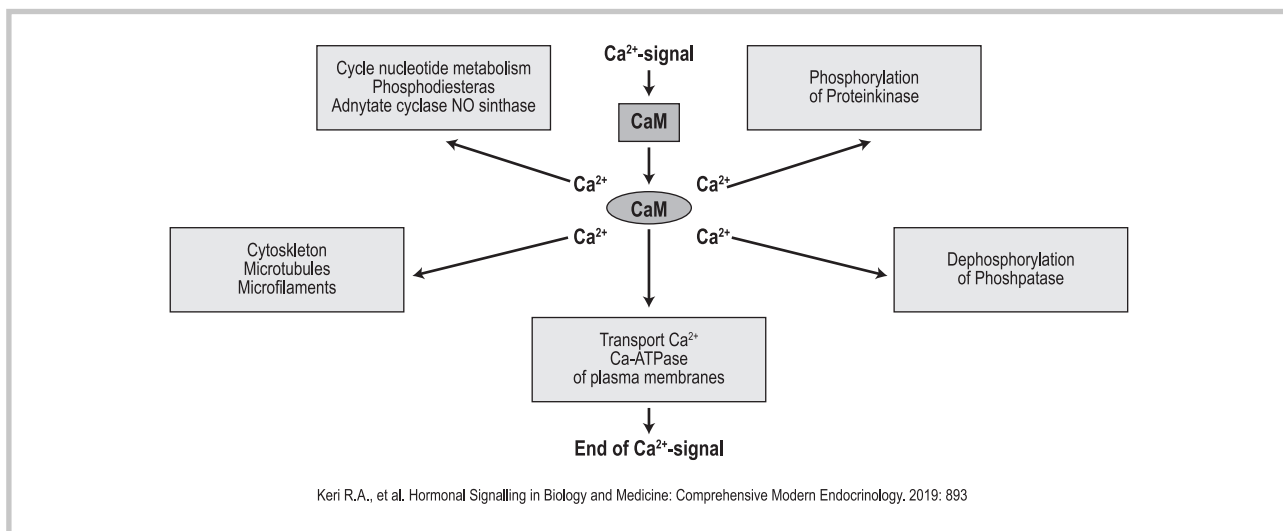


Рис. 2. Комплекс Ca²⁺-кальмодулин [17].

Fig. 2. Complex Ca²⁺-calmodulin [17].

Путь передачи сигналов Wnt/β-катенин

Достаточно много исследований посвящено изучению механизмов влияния ПсМП на функции клетки через Wnt-зависимый сигнальный каскад (рис. 3, слева) [28]. Этот сигнальный каскад в качестве основного внутриклеточного механизма имеет AXIN-зависимый комплекс сигнальных белков [29], организованный белком аксином, у которого имеется несколько доменов, в том числе белок APC (мутиро-

ван в 90% всех случаев рака кишечника и молочной железы). Функция этого комплекса состоит в последовательном связывании и фосфорилировании белка β-катенин. Это приводит к протеосомной деградации β-катенина. Таким образом, когда сигнала нет, внутри клетки концентрация β-катенина равна нулю. Ситуация меняется, когда приходит Wnt-сигнал, который представляет собой довольно крупный липогликопротеин, он связывается с белком семейства

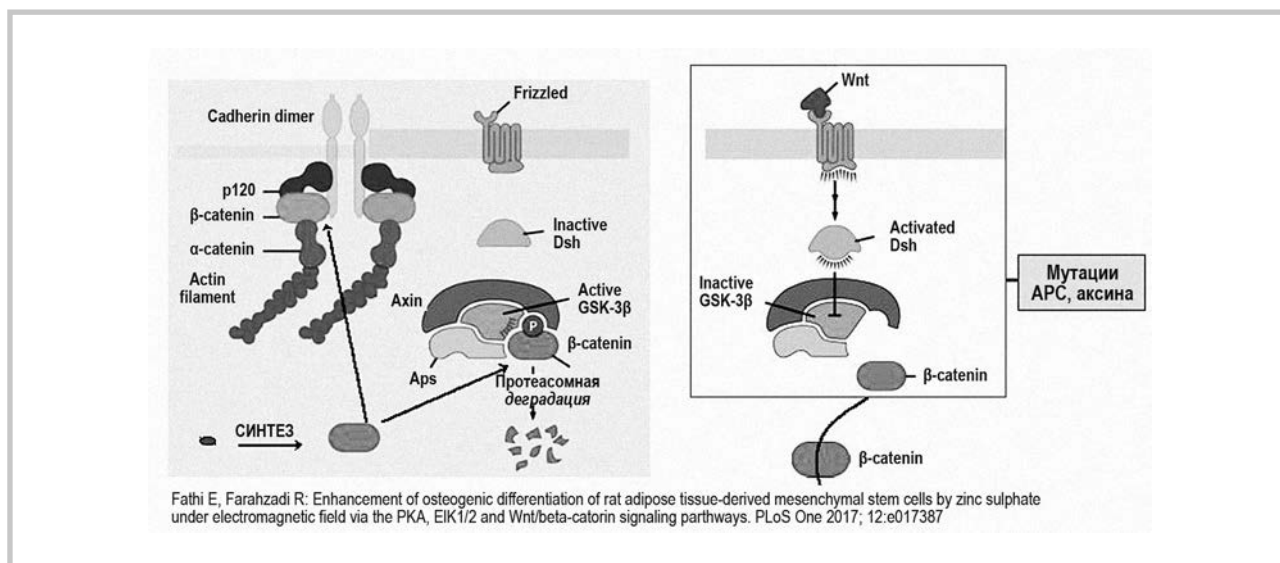


Рис. 3. Влияние ПемП на функционирование сигнальной системы Wnt/β-катенин [28].
 Fig. 3. Influence of AEMF on the functioning of the Wnt/β-catenin signaling system [28].

Frizzeld [30, 31]. Посредством белка Dish аксинзависимый комплекс перестраивается; β-катенин больше не деградирует, накапливается, поступает в ядро и запускает транскрипцию ряда генов-мишеней (рис. 3, справа).

Многие данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь Wnt/β-катенин действует как ключевой регулятор в индуцированной ПемП остеогенной дифференцировке мезенхимальных клеток-предшественников, в формировании и восстановлении костной и хрящевой ткани. Например, по данным исследования *in vitro*, экспрессия генов и белков канонического пути передачи сигналов Wnt/β-катенин, включая Wnt1, LRP6 и β-катенин, были значительно усилены после воздействия ПемП как на стадии пролиферации, так и на стадии дифференцировки остеобластоподобных клеток MC3T3-E1 [32]. Кроме того, за исключением усиления экспрессии мРНК Wnt1, Wnt3a, LRP5 и β-катенина в тканевых мезенхимальных стволовых клетках (ADSC), действие ПемП может снижать экспрессию Dickkopf1 (DKK1), который обычно действует как ингибитор пути передачи сигналов Wnt.

Усиленная передача сигналов Wnt/β-катенин, индуцированная ПемП, заметно повышала экспрессию связанных с фазой пролиферации генов-мишеней *Cnd 1* и *Cne 1* и генов, связанных с фазой дифференцировки, — *ALP*, *OCN*, *COL1* и *Runx2*, в клетках остеобластов, которые ускоряли пролиферацию, дифференцировку и минерализацию остеобластов, три основных процесса формирования кости [32]. С другой стороны, согласно исследованиям *in vivo*, ПемП эффективно восстанавливали потерю костной массы и ухудшение костной микроархитектуры, что было выявлено с помощью микрокомпью-

терной томографии, и повышали биомеханическую прочность, оцениваемую с помощью теста на трехточечный изгиб у крыс с подвешенными задними конечностями и овариэктомического теста через Wnt/Lgr5/β-катенин-сигнальный путь [33, 34], что указывает на то, что активация этого пути воздействием ПемП полезна при заболеваниях костной и суставной тканей.

Путь MAPK

Сигнальный путь MAPK имеет тирозинкиназный рецептор, лигандами которых выступают многочисленные ростовые факторы (рис. 4) [17]. После этого рецептор из мономера превращается в димер с киназной функцией и начинает фосфорилировать целый каскад белков-посредников. Среди них можно выделить ключевые — малый g-белок RAS, мутированный во множестве форм рака, а также SOS. RAS активирует MAP-киназный комплекс — 3 киназы: raf, MEK и MAPK. Активированная MAP-киназа запускает ряд мишеней, которые, в свою очередь, запускают транскрипцию генов [35].

Обычные MAPK включают Erk1/2, JNK и p38. Путь MAPK играет решающую роль в индуцированной ПемП остеогенной дифференцировке, а также в жизнеспособности и функции остеобластов. Например, обработка чрезвычайно низкочастотным импульсным электромагнитным полем (ELF-PEMF) может значительно увеличить общее содержание белка, митохондриальную активность и активность ALP и усилить образование минерализованного матрикса остеобластов человека с плохой начальной функцией остеобластов за счет запуска ERK1/2-сигнального пути. В случае, когда клетки обрабатывали U0126, ингибитора сигнального каска-

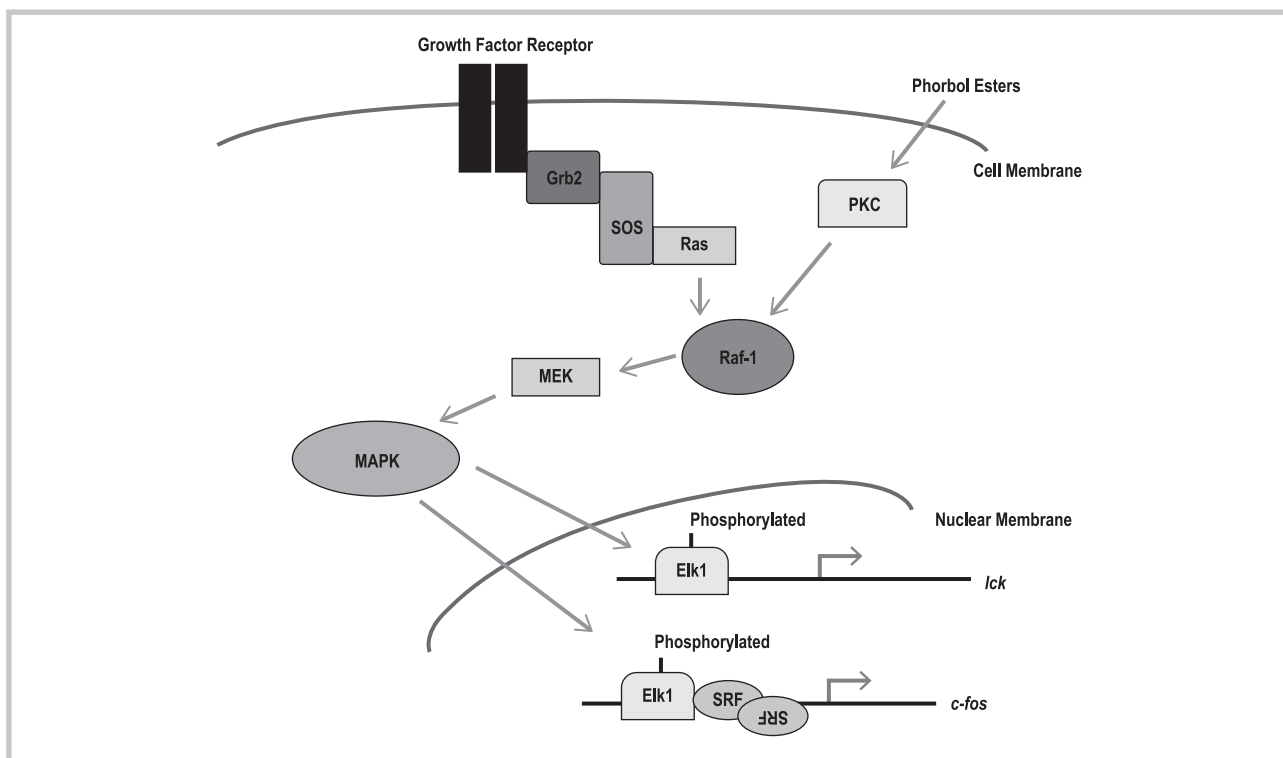


Рис. 4. Влияние ПемП на митоген-активируемый протеинкиназный путь [17].
 Fig. 4. Influence of AMP on the mitogen-activated protein kinase pathway [17].

да ERK1/2, положительные эффекты воздействия ПемП на функцию остеобластов исчезали [36]. Другие исследования также показали, что сигнальный путь MEK/ERK регулирует стимулирующие эффекты ПемП на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSC), экспрессию остеогенных генов (*RUNX2, BSP, OPN*), активность ALP и отложение кальция в костной ткани [20, 28, 37, 38]. Кроме того, авторы одного исследования сообщали, что путь p38-MAPK участвует в повышенном синтезе коллагена в остеобластоподобных клетках, стимулированных воздействием ELF-PEMF [39]. Недавнее исследование показало, что частота 45 Гц ПемП способствовала остеогенной дифференцировке стволовых клеток, полученных из жировой ткани, тогда как воздействие ПемП частотой 7,5 Гц напрямую увеличивало экспрессию остеокластогенных маркеров и регулирование дифференцировки остеокластов посредством активации ERK и p38-MAPK [40]. Это открытие показало, что ПемП могут одновременно влиять на активность остеобластов и остеокластов при определенных электромагнитных условиях.

Пути FGF и VEGF

Ряд исследований показал, что ПемП оказывают стимулирующее воздействие не только при остеогенезе, хондрогенезе, но и в ангиогенезе [41–44]. ПемП могут способствовать восстановлению

костей, усиливая взаимодействие между остеогенезом и ростом кровеносных сосудов. Во время этого сложного процесса FGF и VEGF — два ключевых цитокина, связанных с ангиогенезом, — могут играть критически важную регуляторную роль. Было продемонстрировано, что сигнальный путь FGF участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов и в ангиогенезе [45], а также сообщалось, что сигнальный путь VEGF участвует во взаимных, функциональных и регуляторных отношениях между остеобластами и эндотелиальными клетками во время остеогенеза [46–48]. В исследовании наблюдалось увеличение на 150% мРНК FGF-2 и 5-кратное увеличение белков FGF-2 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVES), подвергнутых воздействию ПемП. При этом авторы специально контролировали высвобождение функционального FGF-2 из стимулированных ПемП HUVES, при этом отмечалось усиление пролиферации эндотелиальных клеток и тубулизации — процессов, которые важны для образования сосудов [49]. KDR/Flk-1, рецептор тирозинкиназы VEGF, аутофосфорилируется в ответ на стимуляцию VEGF и способен передавать сигналы VEGF. Одно исследование показало, что стимуляция ПемП значительно увеличивает экспрессию и уровни фосфорилирования KDR/Flk-1 и способствует пролиферации, миграции и образованию трубок HUVES [50]. Эффект проангиогенеза через сигнальные пути FGF и VEGF

предоставляет новое, ангиотрофическое объяснение терапевтического действия ПемП в восстановлении костной и хрящевой тканей.

Путь TGF-β/BMP

TGF-β и BMP как многофункциональные факторы роста принадлежат к суперсемейству TGF-β. Взаимодействие TGF-β/BMP со специфическими для TGF-β рецепторами типа 1 и типа 2 или серин/треонинкиназных рецепторов BMP инициирует сигнальный каскад через канонические (или Smad-зависимые пути) и неканонические пути (или независимые от Smad сигнальные пути) (рис. 5) [17].

Путь передачи сигналов TGF-β/BMP играет важную регулирующую роль в восстановлении костной и суставной тканей [51—56], подтверждено, что он участвует в индуцированном ПемП остео- и хондрогенезе. Рядом исследований было продемонстрировано, что стимуляция ПемП может значительно увеличить экспрессию TGF-β как в остеобластоподобных клетках, так и в клетках из атрофических или гипертрофических несоюзных групп [57—60]. Более того, недавние исследования показали, что ПемП активируют передачу сигналов TGF-β через Smad2 в дифференцированных и минерализующихся остеобластах и увеличивают экспрессию генов-маркеров дифференцировки остеобластов, таких как ALP и коллаген I типа, а также усиливают их функцию восстановления костной и суставной тканей [61]. Более того, другое недавнее исследование показало, что ПемП стимулируют остеогенную дифференцировку и созревание остеобластов с помощью первичной опосредованной экспрессией BMPRII, одного из рецепторов BMP, и последующей активацией передачи сигналов BMP-Smad1/5/8 [62, 63]. Результаты ряда недавних исследований показали, что комбинированная стимуляция BMP и ПемП может увеличивать образование костной и суставной тканей в большей степени, чем лечение любым из стимулов [64—67].

Другие пути

Важным типом сигнальных рецепторов, которые активно изучаются в связи с действием электромагнитных полей, являются цитокиновые рецепторы. Цитокиновые рецепторы также представляют собой димерные молекулы, но в отличие от тирозинкиназ эти рецепторы лишены киназной активности. Киназная активность обеспечивается киназами JAK. Димеризация рецептора вызывает посадку JAK-киназ, которая, в свою очередь, активирует другой ключевой передатчик сигнала — STAT [68]. Фосфорилированный STAT переносится в ядро и опять запускает транскрипцию (рис. 6) [17].

Путь передачи сигналов IGF также является важным сигнальным путем, участвующим в дифференцировке остеобластов и формировании костей [68, 69].

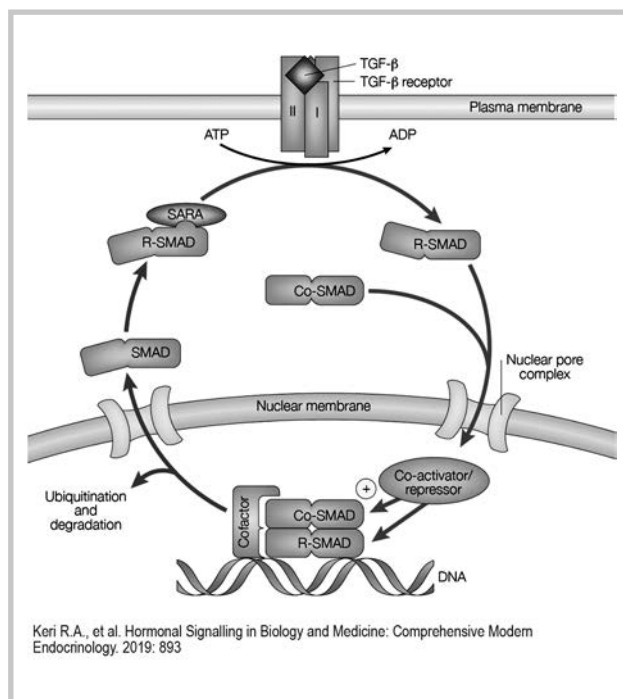


Рис. 5. Участие пути TGF-β/BMP в реализации эффектов ПемП [17].
 Fig. 5. Participation of the TGF-β / BMP pathway in the realization of the effects of AEMF [17].

Отмечается, что ПемП значительно увеличивают уровень экспрессии мРНК IGF-1 и способствуют образованию костной ткани в бедренных тканях крыс *in vitro* [70]. Кроме того, IGF-1 в сочетании с ПемП усиливали анаболическую активность эксплантата хряща, увеличивали синтез простагландинов, ограничивали катаболический эффект IL-1β и демонстрировали синергетический хондропротективный эффект на суставной хрящ человека [71]. Другое исследование показало, что дексаметазон в сочетании с ПемП усиливает экспрессию мРНК IGF-1 и улучшает вызванную дексаметазоном потерю костной массы и остеопороз [72].

Сравнительно недавно проведенное исследование выявило, что уровни экспрессии рецептора Notch (Notch4) и его лиганда DLL4, а также ядерных геномишеней (Hey1, Hes1 и Hes5) усиливаются во время индуцированной ПемП остеогенной дифференцировки hMSC. Более того, ингибиторы пути Notch эффективно снижают экспрессию остеогенных маркеров, включая Runx2, Dlx5, Osterix, а также Hes1 и Hes5, что указывает на то, что передача сигналов Notch играет важную регуляторную роль в индуцированной ПемП остеогенной дифференцировке hMSC [73].

Заключение

В последние десятилетия стимуляция переменными электромагнитными полями привлекает большое внимание как перспективная, неинвазивная

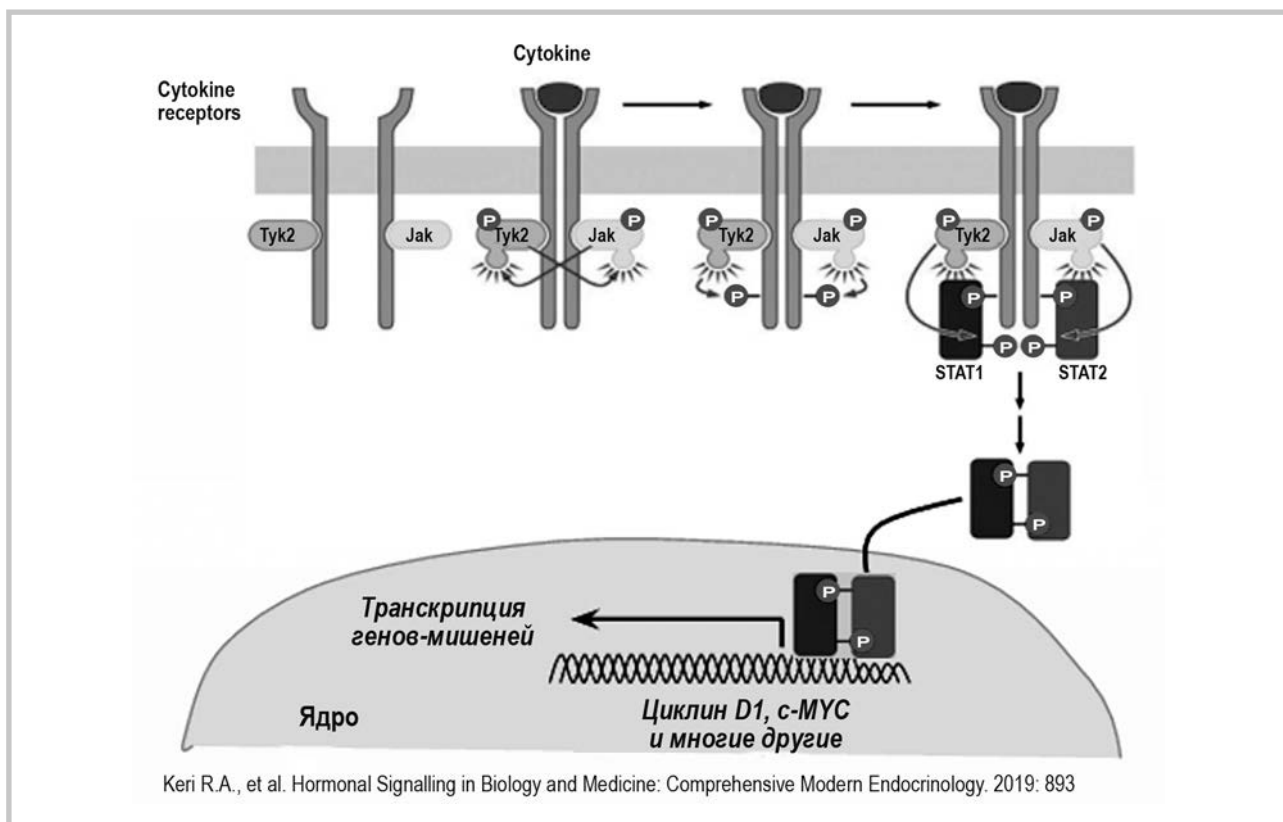


Рис. 6. Цитокиновый сигнальный путь [17].

Fig. 6. Cytokine signaling pathway [17].

и безопасная физическая стратегия для ускорения восстановления костной и суставной тканей. Физическая стимуляция ПеМП инициирует сигнальные каскады, которые эффективно способствуют остеогенезу, хондрогенезу и ангиогенезу, что в конечном итоге повышает способность костной и суставной тканей к самовосстановлению.

В настоящем обзоре показано участие разных ключевых молекулярных сигнальных путей в восстановлении костной и суставной тканей, индуцированном действием ПеМП. Акцент исследований сделан на молекулярные сигнальные пути, описанные выше, которые могут быть перспективной стратегией для дальнейшего повышения терапевтических эффектов стимуляции восстановления опорно-двигательного аппарата с помощью ПеМП за счет увеличения количества остеобластов и их созревания, а также увеличения пролиферации эндотелиальных клеток и тубулизации процессов, важных для остеогенеза и ангиогенеза. Например, низкомолекулярный ингибитор 603281-31-8 может нарушать активность GSK3b, который играет негативную регуляторную роль в пути передачи сигнала Wnt, и приводит к значительному увеличению костной массы [74, 75]. Подавление активности DKK1 или использование антисклеростининовых антител у мышей увеличивало костеобразование и массу костной ткани [76]. Комби-

нирование воздействия ПеМП с этими активаторами непрямого пути передачи сигналов, Wnt/ β -катенин могут дополнительно активировать этот основной путь передачи сигналов и усилить биологический ответ костной ткани на стимуляцию ПеМП, что приведет к более эффективному восстановлению кости. Однако риск развития онкологических процессов, симптомов остеоартрита и остеофитов являются недостатками долгосрочной активации пути передачи сигналов Wnt/ β -катенин. В дополнение к сигнальному пути Wnt, многие исследования показали, что комбинирование стимуляции ПеМП с BMP или IGFs может также увеличивать образование костной и суставной тканей [67, 72]. Несмотря на то что положительные эффекты стимуляции ПеМП на процессы восстановления костных и суставных тканей клинически доказаны, в разных исследованиях эффективность магнитотерапии для одного и того же заболевания различается [6, 13]. Во многом это связано с отсутствием стандартизированной интенсивности, частоты, терапевтического курса и времени ПеМП. Таким образом, поскольку стимуляция ПеМП предлагает неинвазивные, эффективные, безопасные и удобные эффекты, она открывает новые возможности для восстановления костей. Однако еще предстоит проделать большую работу для расширения его клинического применения.

Выводы

1. Электрические магнитные поля обладают заметными возможностями ускорения пролиферации, остеогенной дифференцировки путем активации ряда сигнальных путей.

2. Конкретными точками приложения управления сигнальными каскадами со стороны магнитных полей следует назвать дополнительную поляризацию молекул лиганда, существенно усиливающую рецепторную активность каскада; повышенную амплификацию сигналов в каскадах за счет усиления киназной активности.

3. Предполагается механизм прямого активационного действия магнитных полей на внутриклеточные мессенджеры за счет изменения третичной структуры входящих в их состав сигнальных белков.

4. Молекулярные сигнальные пути, описанные выше, могут быть перспективной стратегией для дальнейшего повышения терапевтических эффектов стимуляции восстановления опорно-двигательного аппарата с помощью переменных магнитных полей.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB: Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119-130.
- Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol*. 2018;233:2937-2948.
- Selvamurugan N, He Z, Rifkin D, Dabovic B, Partridge NC: Pulsed Electromagnetic Field Regulates MicroRNA 21 Expression to Activate TGF-beta Signaling in Human Bone Marrow Stromal Cells to Enhance Osteoblast Differentiation. *Stem Cells Int*. 2017;2017:2450327.
- Fontanesi G, Traina GC, Giancetti F, Tartaglia I, Rotini R, Virgili B, Cadossi R, Ceccherelli G, Marino AA: Slow healing fractures: can they be prevented? (Results of electrical stimulation in fibular osteotomies in rats and in diaphyseal fractures of the tibia in humans). *Ital J Orthop Traumatol*. 1986;12:371-385.
- Streit A, Watson BC, Granata JD, Philbin TM, Lin HN, O'Connor JP, Lin S: Effect on Clinical Outcome and Growth Factor Synthesis With Use of Pulsed Electromagnetic Fields for Fifth Metatarsal Nonunion Fracture: A Double-Blind Randomized Study. *Foot Ankle Int*. 2016;37:919-923.
- Zhu S, He H, Zhang C, Wang H, Gao C, Yu X, He C: Effects of pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis. *Bioelectromagnetics*. 2017;38:406-424.
- Yan JL, Zhou J, Ma HP, Ma XN, Gao YH, Shi WG, Fang QQ, Ren Q, Xian CJ, Chen KM. Pulsed electromagnetic fields promote osteoblast mineralization and maturation needing the existence of primary cilia. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;404:132-140.
- Leo M, Milena F, Ruggero C, Stefania S, Giancarlo T: Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head. *Indian J Orthop*. 2009;43:17-21.
- Eftekhari NS, Schink-Ascani MM, Mitchell SN, Bassett CA. Osteonecrosis of the femoral head treated by pulsed electromagnetic fields (PEMFs): a preliminary report. *Hip*. 1983;306-330.
- Налобина А.Н., Федорова Т.Н., Таламова И.Г., Курч Н.М. *Основы физической реабилитации*. Саратов; 2018.
- Nalobina AN, Fyodorova TN, Talamova IG, Kurch NM. *Osnovy fizicheskoy rehabilitatsii*. Saratov; 2018. (In Russ.).
- Gupta AK, Srivastava KP, Avasthi S. Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of tibial diaphyseal fractures. *Indian J Orthop*. 2009;43:156-160.
- Meskens MW, Stuyck JA, Feys H, Mulier JC. Treatment of nonunion using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. *Acta Orthop Belg*. 1990;56:483-488.
- Assiotis A, Sachinis, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:24.
- Chalidis B, Sachinis N, Assiotis A, Maccario G. Stimulation of bone formation and fracture healing with pulsed electromagnetic fields: biologic responses and clinical implications. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:17-20.
- Kuzyk PR, Schemitsch EH. The science of electrical stimulation therapy for fracture healing. *Indian J Orthop*. 2009;43:127-131.
- Данилова Л.А., Батоцыренова Е.Г., Вольхина И.В., Иванов Д.О., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Чайка Н.А. *Биохимия. Учебник для вузов*. Под ред. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит; 2020.
- Danilova LA, Batocireyrenova EG, Vol'hina IV, Ivanov DO, Krasnikova EN, Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Chajka NA. *Biohimiya. Uchebnik dlya vuzov*. Pod red. Danilovoy LA. S. Peterburg: SpecLit; 2020. (In Russ.).
- Keri RA, Distelhorst CW, Sharifi N, Berger NA. Hormonal Signaling in *Hormonal Effects on Tumors*. In: Biology and Medicine: Comprehensive Modern Endocrinology. Ed. Litwack G. Academic Press; 2019.
- Tonelli FM, Santos AK, Gomes DA, da Silva SL, Gomes KN, Ladeira LO, Resende RR. Stem cells and calcium signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:891-916.
- Li JK, Lin JC, Liu HC, Sun JS, Ruaan RC, Shih C, Chang WH. Comparison of ultrasound and electromagnetic field effects on osteoblast growth. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32:769-775.
- Kim MO, Jung H, Kim SC, Park JK, Seo YK. Electromagnetic fields and nanomagnetic particles increase the osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med*. 2015;35:153-160.
- Pall ML. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *J Cell Mol Med*. 2013;17:958-965.
- Petecchia L, Sbrana F, Utzeri R, Vercellino M, Usai C, Visai L, Vassalli M, Gavazzo P. Electro-magnetic field promotes osteogenic differentiation of BM-hMSCs through a selective action on Ca(2+)-related mechanisms. *Sci Rep*. 2015;5:13856.
- Zhong C, Zhao TF, Xu ZJ, He RX. Effects of electromagnetic fields on bone regeneration in experimental and clinical studies: a review of the literature. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:367-372.
- Diniz P, Soejima K, Ito G. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation. *Nitric Oxide*. 2002;7:18-23.
- Cheng G, Zhai Y, Chen K, Zhou J, Han G, Zhu R, Ming L, Song P, Wang J. Sinusoidal electromagnetic field stimulates rat osteoblast differentiation and maturation via activation of NO-cGMP-PKG pathway. *Nitric Oxide*. 2011;25:316-325.
- Pilla A, Fitzsimmons R, Muehsam D, Wu J, Rohde C, Casper D. Electromagnetic fields as first messenger in biological signaling: Application to calmodulin-dependent signaling in tissue repair. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1810:1236-1245.
- Nelson FR, Zvirbulis R, Pilla AA. Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double-blind pilot study. *Rheumatol Int*. 2013;33:2169-2173.
- Fathi E, Farahzadi R. Enhancement of osteogenic differentiation of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by zinc sulphate under electromagnetic field via the PKA, ERK1/2 and Wnt/beta-catenin signaling pathways. *PLoS One*. 2017;12:e0173877.
- Drenser KA. Wnt signaling pathway in retinal vascularization. *Eye Brain*. 2016;8:141-146.
- Ramakrishnan AB, Cadigan KM. Wnt target genes and where to find them. *F1000Res*. 2017;6:746.
- Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, Costa R, Leite CA, Barroso-Sousa R, Kaplan JB, Chae YK, Giles FJ. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anti-cancer immune response. *J Hematol Oncol*. 2017;10:101.
- Zhai M, Jing D, Tong S, Wu Y, Wang P, Zeng Z, Shen G, Wang X, Xu Q, Luo E. Pulsed electromagnetic fields promote in vitro osteoblastogenesis through a Wnt/beta-catenin signaling-associated mechanism. *Bioelectromagnetics*. 2016;37(3):152-162. <https://doi.org/10.1002/bem.21961>