

**И.Ю. Маклакова^{1,2}, О.Е. Кныш¹, К.А. Гаврилова¹, Д.С. Эрлиш¹,
Д.Ю. Гребнев^{1,2}, Е.Д. Усков³**

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ЭМП-НЧ (5 Гц) НА КУЛЬТУРУ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ B16-F10

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Введение. Меланома занимает пятое место по распространенности среди всех видов ЗНО в мире, демонстрируя стремительный рост уровня заболеваемости за последние 10 лет. Тенденция к увеличению распространенности данного ЗНО, росту его устойчивости к существующим методам терапии и, как следствие, росту смертности от меланомы указывает на необходимость рассмотрения новых терапевтических подходов, одним из которых является использование электромагнитных полей низкой частоты (ЭМП-НЧ). Ранее уже была продемонстрирована способность ЭМП ингибировать рост популяции клеток меланомы, однако в данной работе впервые было исследовано влияние ЭМП на линию меланомы с использованием чрезвычайно (крайне) низкой частоты – 5 Гц. **Цель исследования** – определить характер влияния электромагнитного поля (5 Гц) на функциональное состояние клеток меланомы B16-F10. **Материалы и методы.** Клетки линии меланомы B16-F10 были облучены ЭМП с частотой 5 Гц в 3 режимах работы (5 А монополярный положительный – 20 А монополярный отрицательный – 30 А биполярный) в течение 1 – 2 – 3 часов. Было проанализировано функциональное состояние клеток после облучения ЭМП методом проточной цитометрии. Произведен обзор актуальной научной литературы по исследуемой теме. **Результаты.** В режиме работы генератора ЭМП 2 при экспозиции 2 часа – увеличение некротических клеток на 100% ($p < 0,001$). В режиме 3, экспозиция 3 часа – увеличение клеток в состоянии апоптоза на 24% с выраженной дозозависимостью ($p < 0,05$). **Заключение.** Настоящее исследование подтвердило, что воздействие ЭМП-НЧ (5 Гц) является перспективным подходом к лечению меланомы. Предположительно, наблюдаемый эффект (индукция гибели онкоклеток) реализуется за счет изменения внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: ЭМП, ЭМП-НЧ, электромагнитные поля низкой частоты, онкология, меланома, B16-F10, апоптоз, некроз, Са, кальций

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кныш Олег Евгеньевич

knysh_oleg4@bk.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Маклакова И.Ю., Кныш О.Е., Гаврилова К.А., Эрлиш Д.С., Гребнев Д.Ю., Усков Е.Д. Противоопухолевый эффект ЭМП-НЧ (5 Гц) на культуру клеток меланомы B16-F10. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 1, с. 28–42, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-28-42

Введение

Меланома занимает 5 место в мире по распространенности среди всех видов злокачественных

новообразований (ЗНО) [1], являясь основной причиной смерти от ЗНО кожи [2]. Опираясь на накапливающиеся данные, можно убедиться, что встречаемость и смертность от данной разновидности ЗНО кожи стремительно прогрессируют, особенно в последние 15 лет [3]. Так, в период с 2011 по 2021 в 1,5 раза увеличилось число впервые установленных диагнозов как у женщин (61,45%), так и у мужчин (38,55%) [3, 4].

Основной причиной смертности от меланомы, является ее метастазирование – в том числе локальное [5]. Хотя иммунная и таргетная терапия резко улучшили прогнозы для пациентов с метастатической меланомой, у многих пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, несмотря на доступные в настоящее время методы лечения [6]. В настоящее время основным подходом к пациентам с меланомой является хирургическое лечение, заключающееся в широком иссечении фокусов меланомы и локальных метастазов [7, 8]. Однако хирургическое лечение не в силах полностью избавить человека от меланомы [9], поскольку существенная особенность данного ЗНО заключается в невозможности полноценного удаления локальных метастазов, о чем свидетельствует высокая частота рецидивов после выполнения хирургического пособия (12,5-34%) и низкая отдаленная выживаемость пациентов с кожными и подкожными метастазами меланомы (не превышает 30%) [10].

Имеющиеся на сегодняшний день методы специфической терапии и профилактики рецидивов включают: химиотерапию, лучевую терапию, таргетную терапию, иммунотерапию, разработанные за последние несколько лет вакцины и т.д. [2]. Однако большинство из вышеописанных подходов обладают большим количеством нежелательных реакций [11], недостаточным объемом клинических данных и низкой доступностью [12]. Поэтому меланома по-прежнему остается сложным заболеванием, требующим поиска новых альтернативных методов лечения [13, 14].

Терапия электромагнитным полем (ЭМП) была предложена как неинвазивный и безопасный подход к лечению рака, обладающий рядом преимуществ: высокой эффективностью, низкой стоимостью, невозможностью инфицирования и рубцевания [15]. Механизм действия ЭМП заключается в способности поля ингибировать пролиферацию клеток меланомы, стимулировать активацию апоптотических путей в клетках, тем самым подавляя интенсивность прироста клеточной популяции и склонность к метастазированию: большинством авторов было отмечено существенное влияние ЭМП-НЧ на клетки линии меланомы в ряде оригинальных исследований с применением частоты 50 Гц, 40 Гц, 12 Гц и даже 7 Гц [16, 17, 18]. Однако данное исследование с использованием ЭМП крайне низкой частоты – 5 Гц, является одним из первых.

Цель настоящего исследования – определить характер влияния электромагнитного поля (5 Гц) на функциональное состояние клеток меланомы B16-F10.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое фундаментальное исследование на клеточных культурах. Была использована клеточная линия меланомы B16-F10. Клеточные культуры были культивированы на модифицированной Дульбекко среде Игла (Dulbecco's Modified Eagle Medium – DMEM), в среду было добавлено 10 мг/мл пенициллина. Культуры клеток были инкубированы в лабораторном CO₂-инкубаторе (Вохип ВС-J80) в режиме «обогрев с водяной рубашкой» при температуре 37°C, 5% концентрации CO₂. Клетки были культивированы на 4 культуральных планшетах (по 6 лунок каждый) в 1,5 мл среды в течение 7 суток.

Для анализа изменений функционального состояния (уровня выраженности апоптоза и некроза), клетки были собраны с культуральных планшетов методом трипсинизации – с помощью 0,25% трипсина. При исследовании культуры на предмет изменения функционального состояния был использован метод проточной цитометрии (проточный цитофлуорометр Beckman Coulter Navios). Уровень выраженности апоптоза и некроза в исследуемых клеточных культурах был определен при использовании набора красителей для детекции апоптоза и некроза Annexin V-FITC/PI. Вышеописанный подход был сочтен предпочтительным в связи с обеспечением возможности дифференцировки и характеристики клеточной культуры по содержанию «нормальных» клеток – не апоптотических и не некротических (отрицательная окраска и флуоресценция по Annexin V и PI), ранних апоптотических клеток (положительная флуоресценция по Annexin V) и некротических

клеток/ поздних апоптотических клеток (положительная флуоресценция по Annexin V и по PI).

Устройство для генерации электромагнитных полей (рисунок 1) состоит из двух вертикально соосно расположенных соленоидов (обмотки выполнены из медного провода с диаметром жилы 2,78 мм). На целевом участке были сгенерированы моно- или биполярные импульсы (в зависимости от режима работы устройства) с магнитной индукцией 100 ± 10 мТл. Частота электромагнитного поля в рамках настоящего эксперимента составляла 5 Гц. Вся конструкция была размещена в защитном корпусе, обеспечивающем контроль влажности и температуры. Для экранирования ЭМП использовались пластины из магнитомягкого материала толщиной приблизительно 0,23 мм.

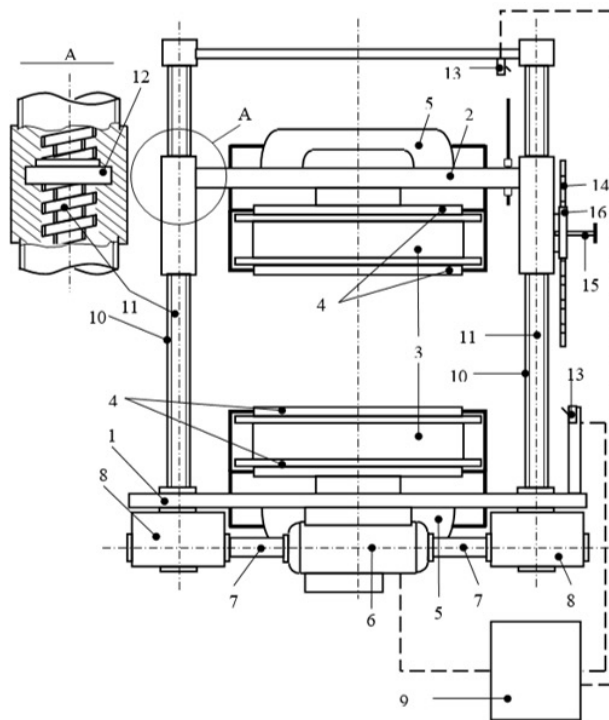
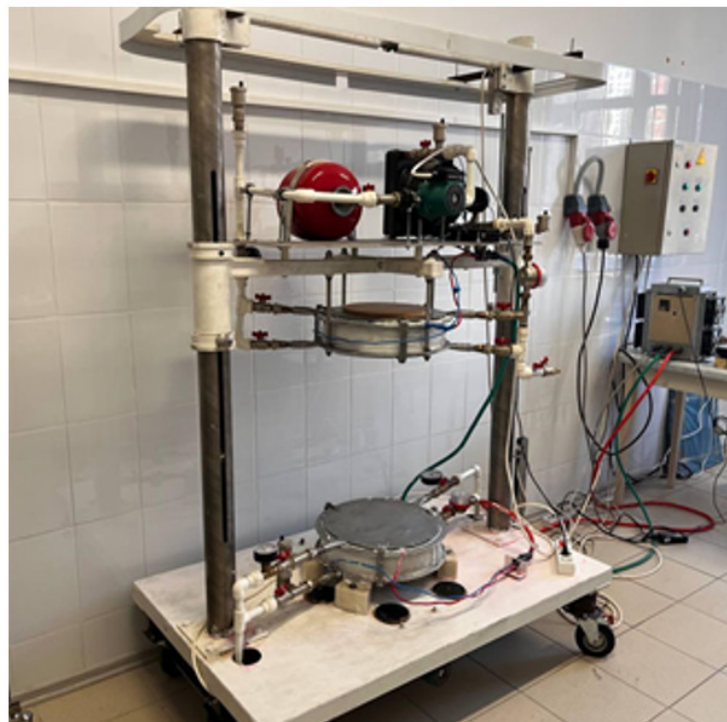


Рисунок 1. Генератор ЭМП. Обозначения: 1 – основание; 2 – траверса; 3 – индукторы; 4 – тепло-съемники; 5 – системы охлаждения; 6 – приводной электродвигатель; 7 – промежуточные валы; 8 – винтовые домкраты; 9 – реверсивный блок питания; 10 – полые стойки; 11 – винты домкратов; 12 – винтовые втулки; 13 – концевые выключатели; 14 – контактная линейка; 15 – шпилька, закрепляющая контактную линейку; 16 – крепежная планка (для контактной линейки).

Figure 1. EMF Generator. Designations: 1 – base; 2 – traverse; 3 – inductors; 4 – heat collectors; 5 – cooling systems; 6 – drive electric motor; 7 – intermediate shafts; 8 – screw jacks; 9 – reversible power supply; 10 – hollow racks; 11 – jack screws; 12 – screw bushings; 13 – limit switches; 14 – contact ruler; 15 – stud securing the contact ruler; 16 – mounting bar (for the contact ruler).

Исследуемые культуры клеток были разделены на 3 группы, количество измерений (n)=48 в каждой: исследования влияния ЭМП в режиме 1 (режим 1), исследования влияния ЭМП в режиме 2 (режим 2), исследования влияния ЭМП в режиме 3 (режим 3). Каждая группа была разделена на 4 подгруппы, количество измерений (n)=12 в каждой: контрольные клетки (конт), клетки под воздействием ЭМП в течение 1 часа (1 час), клетки под воздействием ЭМП в течение 2 часов (2 часа) и клетки под воздействием ЭМП в течение 3 часов (3 часа) соответственно. В исследовании проводилось сравнение показателей 9 опытных подгрупп (подвергнутых воздействию трех различных режимов ЭМП при экспозиции 1, 2, 3 часа) с тремя контрольными подгруппами внутри соответствующих групп.

В рамках эксперимента были исследованы воздействия трех режимов электромагнитного поля (длительность импульсов и пауз составила 100 мс в каждом):

Режим 1: однополярный положительный электрический импульс с током 5 А.

Режим 2: однополярный отрицательный электрический импульс с током 20 А.

Режим 3: биполярный электрический импульс с током 30 А (рисунок 2).

Контрольные культуры клеток находились в аналогичных опытным культурам условиях, но воз-

действие ЭМП на них оказано не было.



Рисунок 2. График величины магнитного поля в рабочей зоне экспериментального устройства в режиме 3. По оси абсцисс – продолжительность периодов импульс/покой (по 100 мс), по оси ординат – сила тока (А).

Figure 2. Graph of the magnitude of the magnetic field in the working area of the experimental device in mode 3. Along the abscissa axis is the duration of the pulse/rest periods (100 ms each), along the ordinate axis is the current strength (A).

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в Jamovi (2.3.28.0, The jamovi project, 2022). Предположение о нормальности распределения показателей было принято на основании использования критерия Шапиро-Уилка. Сравнение числовых непрерывных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось с помощью параметрического t-критерия Уэлча для независимых выборок. Результаты исследования представлены как среднее (стандартное отклонение). Показатели считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Таблица 1

Характер изменения функционального состояния клеток меланомы B16-F10 после экспозиции ЭМП-НЧ

Table 1

The nature of the change in the functional state of melanoma cells B16-F10 after exposure to EMF-LF

ЭМП	Режим 1 (n=48)		Режим 2 (n=48)		Режим 3 (n=48)	
	Апоптоз, %	Некроз, %	Апоптоз, %	Некроз, %	Апоптоз, %	Некроз, %
Конт	7,36 (0,94)	0,12 (0,013)	7,38 (0,94)	0,10 (0,05)	7,38 (0,935)	0,15 (0,05)
1 час	7,84 (1,2) $p=0,28$	0,19 (0,025); $p=0,3$	8,10 (1,1); $p=0,10$	0,16 (0,03); $p=0,03$	8,22 (0,745); $p=0,016$	0,16 (0,04); $p=0,89$
2 часа	7,24 (0,8) $p=0,75$	0,15 (0,019); $p=0,23$	7,88 (0,8); $p=0,17$	0,21 (0,04); $p<0,001$	8,43 (0,739); $p=0,006$	0,16 (0,04); $p=0,87$
3 часа	7,99 (1) $p=0,13$	0,18 (0,016); $p=0,1$	7,63 (0,85); $p=0,52$	0,15 (0,04); $p=0,16$	9,20 (0,87); $p<0,001$	0,17 (0,05); $p=0,47$

Результаты 3-х этапов исследования представлены в таблице 1, данные приведены в формате процентного соотношения апоптотических (или некротических клеток) от общего количества клеток в исследуемой культуре. Статистически значимого влияния ЭМП в режимах работы 1 и 2 на изменение уровня выраженности апоптоза линии меланомы B16-F10 выявлено не было: наблюдались незначительные отклонения процентного содержания (в пределах 9%) клеток в состоянии апоптоза в испытуемых группах.

Увеличение развития некрозов в режиме работы ЭМП 2 при экспозиции 2 часа в соответствующей исследуемой группе достигло 100% (рисунок 4) с высоким уровнем значимости ($p < 0,001$). Также существенными являются значения увеличения некротических клеток в режиме работы ЭМП 2 при экспозиции 1 и 3 часа ($p=0,03$ и $0,16$ соответственно).

В режиме работы 3 ЭМП наблюдается явный эффект дозозависимости – увеличение уровня вы-

раженности апоптоза при увеличении экспозиции ЭМП от 1 до 3 часов. Уровень выраженности апоптоза в 3-ей исследуемой группе клеток возрос на 25% (с 7,38 до 9,2%) по сравнению с группой контроля (рисунок 3) при $p=0,016$, $p=0,006$ и $p<0,001$.

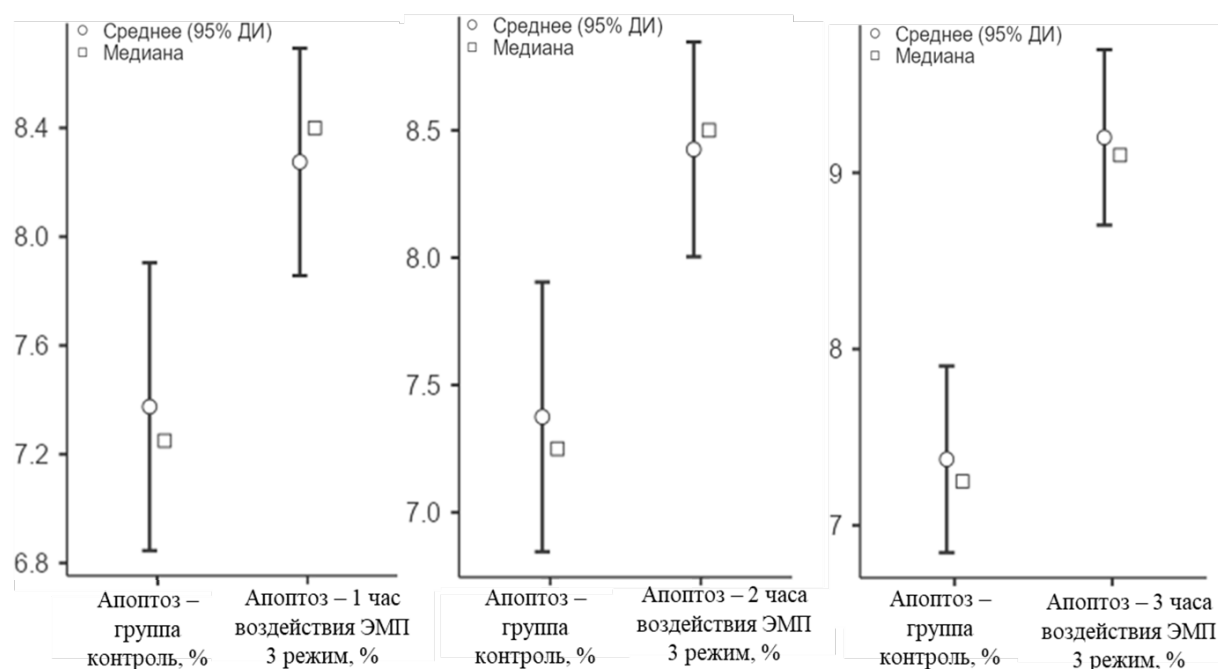


Рисунок 3. Описательные графики изменения выраженности апоптоза в режиме 3 ЭМП
Figure 3. Descriptive graphs of changes in the severity of apoptosis in the 3 EMF mode

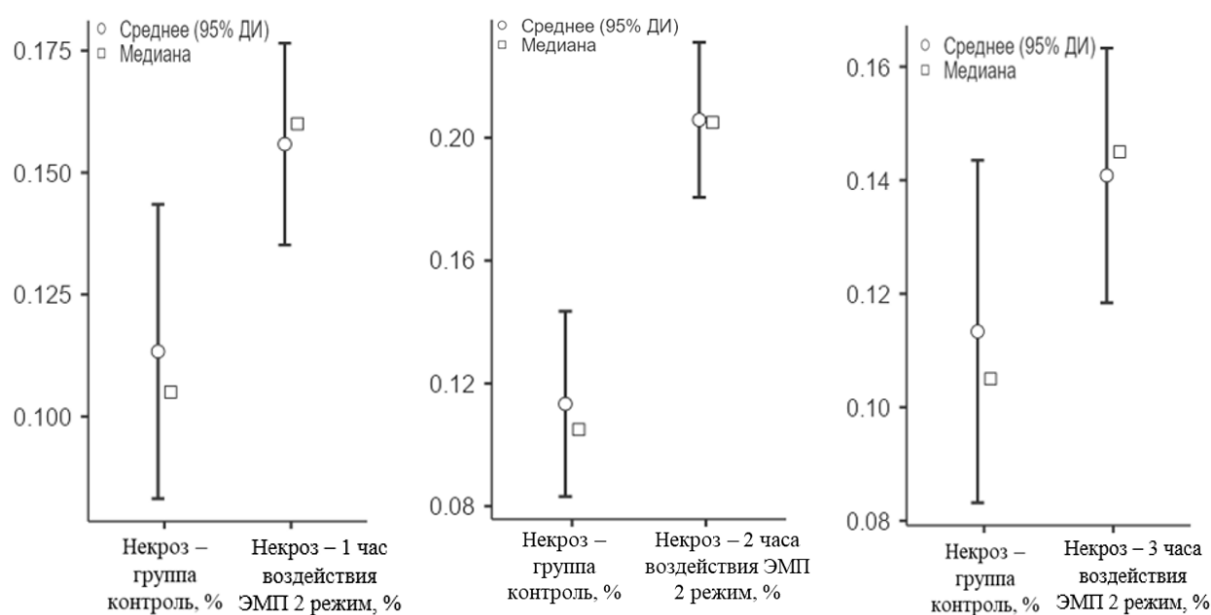


Рисунок 4. Описательные графики изменения выраженности некроза в режиме ЭМП 2 при экспозиции 2 часа

Figure 4. Descriptive graphs of changes in the severity of necrosis in the EMF 2 mode at an exposure of 2 hours

Обсуждение

Влияние ЭМП-НЧ на состояние клеток является противоречивым как *in vitro*, так и *in vivo*. Была описана и положительная, и отрицательная модуляция в зависимости от клеточной модели, характеристик поля и времени воздействия [16, 19, 20, 21, 22]. Причем, эффекты, запускаемые электромагнитным полем, оказывают влияние не на транскрипцию и трансляцию клеточных комплексов, а на их активность [19]. Вероятной причиной задокументированных нами явлений может являть-

ся изменение работы Ca^{2+} -каналов в клетках меланомы под воздействием ЭМП-НЧ [20, 23]. Различные исследования выявили изменение потоков Ca^{2+} через потенциал-зависимые каналы Ca^{2+} в ответ на воздействие ЭМП [24]. Некоторые авторы утверждают, что ЭМП может специфически влиять только на состояние злокачественных клеток. Это может быть связано с повышенной аберрантной экспрессией Ca^{2+} -каналов Т-типа во многих злокачественных клеточных линиях [25, 26]. Также было высказано предположение, что воздействия ЭМП-НЧ переменной частоты снижают рост клеточных культур за счет усиления апоптоза в результате увеличения активных форм кислорода, быстрого притока Ca^{2+} или активации специфических сигнальных путей [27].

Стоит отметить, что внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} априори тесно связан с судьбой клеток, такой как пролиферация, дифференцировка, метаболические процессы (обеспечивает повышенный расход энергии [19]), апоптоз, некроз и др. [23, 28]. Внутриклеточная концентрация кальция модулирует функционирование белков, связанных с кальцием (семейство S100, Е-кадгерин и кальпин), путей Wnt/ Ca^{2+} , являясь ключевым контроллером онкогенеза и прогрессирования меланомы [24]. Необходимость поддержания высоких уровней гомеостаза Ca^{2+} в клетках меланомы существует из-за потребности клеток в сохранении высокого метаболизма и активной пролиферации, что возможно обеспечить лишь при значительном усилении регуляции ферментативных комплексов, белков, транспортеров, увеличении количества сигнальных молекул и т.д., важным компонентом работы которых и является Ca^{2+} . ЭМП-НЧ же за счет увеличения активности Ca^{2+} -каналов, и, как следствие, увеличения уровня внутриклеточного кальция, обеспечивают значительное повышение поступления Ca^{2+} в митохондрии, критически усиливая активность митохондриальных структур в клетках меланомы, негативно влияя на их пролиферацию и функциональное состояние [19]. Данное явление вполне объяснимо. Ученые лаборатории молекулярной передачи сигналов института Абрахама утвердили, что повышенная регуляция ионов Ca^{2+} активирует различные чувствительные к Ca^{2+} каскадные реакции (CaM, цАМФ, NOS, Ins(1,4,5)P₃) [29]. Перегрузка митохондриального матрикса митохондриями обуславливает дисрегуляцию митохондриального дыхания, гиперобразование АФК, открытие «переходной поры митохондриальной проницаемости» (mPTP), через которую в цитоплазму выходят и АФК, и цитохром С, запуская апоптоз по внутреннему пути [30]. Также, вероятно, в таком случае перегрузка митохондрий и недостаток выработки ими АТФ увеличивают нагрузку на катаболизм в целом (в том числе аутофагию [31]) – онкоклетки не способны реализовывать необходимый уровень АТФ и промежуточных метаболитов для поддержания высоких уровней активности и пролиферации, характерных для них, что при дальнейшей дисрегуляции приведет к клеточной гибели [32]. Из всего вышеизложенного следует сделать вывод, что внутриклеточный Ca^{2+} является важнейшим вторичным мессенджером в регуляции состояния клеток, в том числе и апоптотических путей.

Полученные нами результаты (увеличение уровня выраженности апоптоза на 25% в культуре 3 при трехчасовой экспозиции ЭМП-НЧ) коррелируют с данными исследований других авторов, что объяснимо предполагаемым сходством механизмов влияния ЭМП-НЧ на функциональное состояние клеток [16, 21, 33]. Так, Nie. Y et.al. утверждают, что ЭМП-НЧ частотой 7.5 Гц способны ингибировать клеточную пролиферацию, индуцировать остановку клеточного цикла, провоцировать разложение хроматина [34].

Отсутствие значимого эффекта при экспозиции клеток в режиме 1, вероятно, связано с недостаточной интенсивностью импульса (5 Гц) или отсутствием реакции клеточных мембранных структур на воздействие положительного импульса, однако имеющихся научных данных недостаточно для точного объяснения. При этом большая выраженность некроза при воздействии ЭМП в режиме 2, вероятно, ассоциирована со значительными острыми изменениями мембранного потенциала клетки на ранних этапах экспозиции ЭМП, последующим нарушением ионного баланса и некрозом клеток. Стоит предположить, что клетки могут адаптироваться к более длительному воздействию однополярного отрицательного электрического поля, стабилизируя мембранный потенциал и восстанавливая ионный баланс, что объясняет отсутствие дозозависимости выраженности некроза в режиме 2 при экспозиции 3 часа. Воздействие биполярного же поля теоретически вызывает более сложные, но менее острые изменения мембранного потенциала и каскадных реакций, к которым клеткам сложнее адаптироваться, что приводит к постепенному накоплению повреждений и усилению именно апоптоза.

В последнее время появляются данные о том, что клетки меланомы могут быть резистентными из-за сниженной способности подвергаться апоптозу при лечении [17, 18, 35]. К примеру, до 90% всех меланом имеют активирующие мутации NRAS или BRAF, следствием чего является конститутивная активация сигнальной системы ERK, способствующей пролиферации меланомы и устойчивости к апоптозу [35, 36]. В настоящем исследовании выявлено статистически достоверное влияние ЭМП 5 Гц на уровень выраженности некроза (до 100%) в клеточной культуре меланомы (рисунок 4), что является перспективным фактом ввиду вышеописанных особенностей поведения меланомы. Также существует необходимость более тщательного и глубокого изучения способов и механизмов модуляции некротических путей различных линий меланомы.

Ранее некроз рассматривался как незапрограммированный путь клеточной гибели. Однако за последнее десятилетие открытия ученого сообщества показали, что существует множество примеров, когда в одной и той же клетке можно обнаружить некоторые биохимические и морфологические характеристики обоих режимов клеточной смерти [17]. Это указывает на существование спектра клеточных суицидальных программ, а "классические" некроз и апоптоз являются лишь крайними точками этого спектра [17]. Необходимо отметить, что различные условия, активирующие апоптоз, могут также активировать некроз и аутофагическую гибель клеток, в зависимости от интенсивности стимулов и типа клеток [17, 35]. Соответственно, следует предположить, что при существенном увеличении активности митохондриального катаболизма (благодаря модуляции гомеостаза внутриклеточного кальция), в клетке формируется дефицит АТФ, развитие которого выше определенного критического уровня способно привести к переходу апоптотической гибели клеток в некротическую (например, спровоцировать генотоксический стресс, вызывая, как считается, PARP-опосредованный некроз) [37, 38]. Учитывая, что преимущественным видом катаболизма в раковых клетках является гликолиз (так называемый эффект Варбурга), при увеличении активности митохондриального дыхания клетки сталкиваются с рядом проблем, связанных с изменением режима катаболизма, что не позволяет компенсировать развившийся дефицит АТФ. Также возможные пути некроза при высокой концентрации Ca^{2+} в клетке могут быть, обусловлены активацией путей JNK, p38, открытием mPTP, через которую осуществляется активный выход АФК, что одновременно с вызванной резким повышением внутриклеточного кальция активацией протеолитических ферментов клетки (протеазы, липазы), обеспечивает цитотоксичность. Однако следует отметить, что не все раковые клетки одинаково чувствительны к снижению АТФ, причина различной чувствительности до сих пор неясна, но может быть связана с гораздо более сильным дисбалансом Ca^{2+} в чувствительных клетках [38].

Проанализировав актуальные исследования по вышеописанной теме – таблица 2, мы пришли к выводу, что для более значимого проявления воздействия ЭМП-НЧ на функциональное состояние клеток необходимо осуществить экспозицию ЭМП длительностью более 48 ч, причем проявление эффекта в данном случае напрямую зависит от времени воздействия. В проведенном нами исследовании максимальное время экспозиции составило 3 часа, что является не вполне достаточным значением, исходя из вышесказанного, однако, даже при данной длительности экспозиции, эффект ЭМП-НЧ был выявлен (рисунок 3, 4). В значительном количестве исследований было рассмотрено воздействие на функциональное состояние клеток достаточно широкого диапазона частот. Однако, лишь незначительное количество исследований касалось воздействия ЭМП конкретных точных частот на состояние клеток. Наиболее часто исследователями рассматривалась частота 60 Гц, с градуальным снижением (50, 30 Гц) или увеличением (75, 100 Гц) [21]. Минимальная частота, при которой наблюдалось уменьшение роста клеток (6 Гц), была зафиксирована при использовании ЭМП-НЧ переменной частоты Томаса (Thomas-EMF) [33].

Таблица 2

Сравнительная характеристика литературных данных о влиянии ЭМП на функциональную активность клеточных линий

Table 2

Comparative characterization of literature data on the effect of EMF on the functional activity of cell lines

Авторы исследования	Клеточная линия	Характеристики ЭМП	Эффект
Elexpuru-Zabaleta M., Lazzarini R., Tartaglione M.F., Piva F., Ciarapica V., Busilacchi E.M. et al. [16]	MDA-MB-231, MCF-10A	50 Гц, 0,1 мТл ELF-MF	Увеличение жизнеспособности через 96 часов ($p<0,05$)
		50 Гц, 1,0 мТл ELF-MF	Снижение жизнеспособности через 96 часов ($p<0,01$)
	MCF-7	50 Гц, 0,1 мТл ELF-MF	Увеличение жизнеспособности через 96 часов ($p<0,01$)
		50 Гц, 1,0 мТл ELF-MF	Снижение жизнеспособности через 96 часов ($p<0,001$)
Destefanis M., Viano M., Leo C., Gervino G., Ponzetto A., Silvagno F. [19]	SKBR3, GTL16, HT29, A375P	ELF-EMF, 50 Гц, 12 мТ, 7 дней	Значительное подавление пролиферации клеток ($p<0,05$)
	SKBR3, HT29	ELF-EMF, 50 Гц, 12 мТ, 3 и 7 дней	Увеличение митохондриального мембранного потенциала ($p<0,05$)
Kim Y.M., Cho S.E., Seo Y.K. [21]	B16F10	α -MSH (положительный контроль)	Увеличение секреции меланина (1,4 - fold) – сохранение жизнеспособности
		60 Hz, 75 Гц	Увеличение секреции меланина (1,5-fold) – сохранение жизнеспособности
Buckner C.A., Buckner A.L., Koren S.A., Persinger M.A., Robert M., Lafrenie R.M. [33]	B16-BL6	Thomas-EMF (25 Гц до 6 Гц)	Значительное ингибирование пролиферации (до 40% меньше на 5-й день)
		Thomas-EMF (точечная длительность 3 мс), 5V (от +5V до -5V)	Наибольшее ингибирование пролиферации (40% уменьшение на 5-й день), максимальный захват кальция (3-кратное увеличение)
Wang M.-H., Jian M.-W., Tai Y.-H., Jang L.-S., Chen C.-H [39]	B16-F10	ELF-EMF, square waves 7,83 $\pm$ 0,3 Гц, 48 ч	Увеличение флуоресценции Ca ²⁺ на 75% и 82% после 0.5 и 1 ч соответственно

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало, что ЭМП-НЧ (5 Гц) оказывает влияние на функциональное состояние клеток меланомы B16-F10. Задокументированное при экспозиции ЭМП 30А 3 часа увеличение уровня выраженности апоптоза (на 25%) является потенциально перспективным результатом при дальнейшем изучении воздействия ЭМП-НЧ на функциональное состояние клеток меланомы человека.

Было выявлено значительное увеличение выраженности некроза клеток меланомы на 100% при экспозиции ЭМП 20А 2 часа. Учитывая факт выявленной в последнее время “резистентности к апоптозу” у некоторых линий меланомы [17, 18, 35, 38], изучение механизмов и принципов воздействия на пути некроза является крайне важным и перспективным.

В совокупности настоящее исследование показало, что ЭМП-НЧ является многообещающим подходом в изучении и развитии новых неинвазивных путей терапии меланомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shalata W., Attal Z.G., Solomon A., Shalata S., Abu Saleh O., Tourkey L., et al. Melanoma Management: Exploring Staging, Prognosis, and Treatment Innovations. Internatoinal Journal of

Molecular Science. 2024; 25(11):1-23. doi: 10.3390/ijms25115794.

2. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G., Troncone G., Malapelle U., Scalvenzi M. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Internatoinal Journal of Molecular Science*. 2022; 23(12):1-17. doi: 10.3390/ijms23126388.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. 2022; 252.

4. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Петкау В.В., Пасина М.В. Заболеваемость меланомой кожи населения Уральского Федерального округа. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 156(1):90-94.

5. Di Raimondo C, Lozzi F, Di Domenico PP, Campione E, Bianchi L. The Diagnosis and Management of Cutaneous Metastases from Melanoma. *Internatoinal Journal of Molecular Science*. 2023; 24(19):1-15. doi:10.3390/ijms241914535.

6. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancer*. 2023;15(4):1-18. doi: 10.3390/cancers15041106.

7. Титов К.С., Михеева О.Ю., Казаков А.М., Егорова А.В. Роль хирургии в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2016; 3(1):25-31. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-25-31.

8. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Зиновьев Г.В., Гафтон И.Г. Современный взгляд на диагностику меланомы кожи. *Вопросы Онкологии*. 2019; 65(5):638–644. doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-638-644.

9. Ntarelli N., Aleman S., Mark I., Tran J., Kwak S., Botto E., et al. A Review of Current and Pipeline Drugs for Treatment of Melanoma. *Pharmaceuticals*. 2024; 17(2):1-13. doi: 10.3390/ph17020214.

10. Тулеуова Д.А., Серикбаев Г.А., Курманалиев А.К., Пысанова Ж.У., Наджибуло Ш.П., Восканян Е.А. Непосредственные результаты электрохимиотерапии при злокачественных опухолях кожи, мягких тканей, кожных и подкожных метастазах меланомы. *Онкология и Радиология Казахстана*. 2020; 56(2):31-34. doi: 10.52532/2521-6414-2020-2-56-31-34.

11. Huang Y.F., Xie W.J., Fan H.Y., Du J. Comparative Risks of High-Grade Adverse Events Among FDA-Approved Systemic Therapies in Advanced Melanoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10(1):1-13. doi: 10.3389/fonc.2020.571135.

12. Bidram M., Zhao Y., Shebardina N.G., Baldin A.V., Bazhin A.V., Ganjalikhany M.R., et al. mRNA-Based Cancer Vaccines: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Melanoma Patients. *Vaccines*. 2021; 9(10):1-33. doi: 10.3390/vaccines9101060.

13. Munhos R.R., Postow M.A. Combinatorial Approaches to the Treatment of Advanced Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2021; 35(1):145-158. doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.015.

14. Jenkins R.W., Fisher D.E. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021; 141(1):23-31. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.943.

15. Akbarnejad Z., Eskandary H., Vergallo C., Nematollahi-Mahani S.N., Dini L., Darvishzaden-Mahani F. et al. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields (ELF-PEMFs) on glioblastoma cells (U87). *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2017; 36(3):238-247. doi: 10.1080/15368378.2016.1251452.

16. Elexpuru-Zabaleta M., Lazzarini R., Tartaglione M.F., Piva F., Ciarapica V., Busilacchi E.M. et al. A 50 Hz magnetic field influences the viability of breast cancer cells 96 h after exposure. *Molecular Biology Reports*. 2023; 50(2):1005-1017. doi: 10.1007/s11033-022-08069-7.

17. Qutob S.S., Ng C.E. Comparison of apoptotic, necrotic and clonogenic cell death and inhibition of cell growth following camptothecin and X-radiation treatment in a human melanoma and a human fibroblast cell line. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2002; 49(1):167-175. doi: 10.1007/s00280-001-0403-5.

18. Gorospe M., Cirielli C., Wang X., Seth P., Capogrossi M.C., Holbrook N.J. p21Waf1/Cip1 protects against p53-mediated apoptosis of human melanoma cells. *Oncogene*. 1997; 14(8):929-935. doi: 10.1038/sj.onc.1200897.

19. Destefanis M., Viano M., Leo C., Gervino G., Ponzetto A., Silvagno F. Extremely low frequency electromagnetic fields affect proliferation and mitochondrial activity of human cancer cell lines.

International Journal of Radiation Biology. 2015; 91(12):964–972. doi: 10.3109/09553002.2015.1101648.

20. Berridge M.J. The Inositol Triphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2016; 96(4):1261-1296. doi: 10.1152/physrev.00006.2016.

21. Kim Y.M., Cho S.E., Seo Y.K. The activation of melanogenesis by p-CREB and MITF signaling with extremely low-frequency electromagnetic fields on B16F10 melanoma. *Sciences*. 2016; 162(1):25-32. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.015.

22. Ma T., Ding Q., Liu Ch., Wu H. Electromagnetic fields regulate calcium-mediated cell fate of stem cells: osteogenesis, chondrogenesis and apoptosis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023; 14(133):1-13. doi: 10.1186/s13287-023-03303-w.

23. Barati M., Darvishi B., Javidi M.A., Mohammadian A., Shariatpanahi S.P., Eisavand M.R. et al. Cellular stress response to extremely low-frequency electromagnetic fields (ELF-EMF): An explanation for controversial effects of ELF-EMF on apoptosis. *Cell proliferation in basis and clinical sciences*. 2021; 54(12):1-19. doi: 10.1111/cpr.13154.

24. Zhang H., Chen Z., Zhang A., Gupte A.A., Hamilton D.J. The Role of Calcium Signaling in Melanoma. *Internatoinal Journal of Molecular Science*. 2022; 23(3):1010-1017. doi: 10.3390/ijms23031010.

25. Taylor J.T., Huang L., Pottle J.E. Selective blockade of T-type Ca^{2+} channels suppresses human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett*. 2008; 267(1):116-124. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.032.

26. Ohkubo T., Yamazaki J. T-type voltage-activated calcium channel Cav3.1, but not Cav3.2, is involved in the inhibition of proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2012; 41(1):267-275. doi: https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1422.

27. Buckner C.A., Buckner A.L., Koren S.A., Persinger M.A., Robert M., Lafrenie R.M. Inhibition of Cancer Cell Growth by Exposure to a Specific Time-Varying Electromagnetic Field Involves T-Type Calcium Channels. *PLoS ONE*. 2015; 10(4):1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0124136.

28. Bellono N.W., Oancea E.V. Ion transport in pigmentation. *Archives of biochemistry and Biophysics*. 2014; 563(1):35-41. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.020.

29. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signalling. *Nature reviews molecular cell biology*. 2000; 1(1):11-21 doi: 10.1038/35036035.

30. Arya J.S., Joseph M.M., Sherin D.R., Nair J.B., Manojkumar TK, Maiti KK et al. Exploring mitochondria-mediated intrinsic apoptosis by new phytochemical entities: An explicit observation of cytochrome c dynamics on lung and melanoma cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 62(17):8311-8329. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01098.

31. Catalani E., Giovarelli M., Zecchini S., Perrotta C., Cervia D. Oxidative stress and autophagy as key targets in melanoma cell fate. *Cancers*. 2021; 13(22):5791-5810. doi: 10.3390/cancers13225791.

32. Neagu M. Metabolic traits in cutaneous melanoma. *Frontiers in oncology*. 2020; 10(851):1-12. doi: 10.3389/fonc.2020.00851.

33. Buckner C.A., Buckner A.L., Koren S.A., Persinger M.A., Lafrenie R.M. Exposure to a specific time-varying electromagnetic field inhibits cell proliferation via cAMP and ERK signaling in cancer cells. *Bioelectromagnetics*. 2018; 39(3):217-230. doi: 10.1002/bem.22096.

34. Nie Y., Du L., Mou Y., Xu Z., Weng L., Du Y. et al. Effect of low frequency magnetic fields on melanoma: tumor inhibition and immune modulation. *BMC Cancer*. 2013; 13(582):1-11. doi: 10.1186/1471-2407-13-582.

35. Corazzari M., Rapino F., Ciccocanti F., Giglio P., Antonioli M., Conti B. et al. Oncogenic BRAF induces chronic ER stress condition resulting in increased basal autophagy and apoptotic resistance of cutaneous melanoma. *Cell Death & Differentiation*. 2015; 22(6):946-958. doi: 10.1038/cdd.2014.183.

36. Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2011; 10(3):385-394. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0799.

37. Ha H.C., Snyder S.H. Poly (ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96(24):13978-13982. doi: 10.1073/pnas.96.24.13978.

38. Proskuryakov S.Y., Gabai V.L. Mechanisms of tumor cell necrosis. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(1):56-68. doi: 10.2174/138161210789941793.

39. Wang M.-H., Jian M.-W., Tai Y.-H., Jang L.-S., Chen C.-H. Inhibition of B16F10 Cancer Cell Growth by Exposure to the Square Wave with 7.83 ± 0.3 Hz Involves L- and T-Type Calcium Channels. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2020; 39(1):1-10. doi: 10.1080/15368378.2020.1839491.

Авторы

Маклакова Ирина Юрьевна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Доктор мед. наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии

makliu@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6895-7947

SPIN: 7335-7294

Екатеринбург, Российская Федерация

Кныш Олег Евгеньевич

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Студент лечебно-профилактического факультета

knysh_oleg4@bk.ru

ORCID: 0009-0003-8070-6336

SPIN: 5422-6525

Екатеринбург, Российская Федерация

Гаврилова Ксения Андреевна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Старший преподаватель кафедры патологической физиологии

kberlyakova@mail.ru

ORCID: 0000-0002-4634-4066

SPIN: 7859-6210

Екатеринбург, Российская Федерация

Эрлиш Дарья Сергеевна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Студент лечебно-профилактического факультета

derlish00@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Гребнев Дмитрий Юрьевич

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Доктор мед. наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии

Dr-grebnev77@mail.ru

ORCID: 0000-0002-5698-8404

SPIN: 5761-9324

Екатеринбург, Российская Федерация

Евгений Дмитриевич Усков

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Ассистент кафедры технической физики

uskov-evgeny@yandex.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

*I.Y. Maklakova^{1,2}, O.E. Knysh¹, K.A. Gavrilova¹, D.S. Erlish¹,
D.Y. Grebnev^{1,2}, E.D. Uskov³*

ANTITUMOR EFFECT OF EMF-LF (5 Hz) ON MELANOMA CELL CULTURE B16-F10

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation ,
Yekaterinburg, Russian Federation;

²Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
"Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin",
Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Introduction. Melanoma ranks fifth in terms of prevalence among all types of STDs in the world, demonstrating a rapid increase in the incidence rate over the past 10 years. The trend towards an increase in the prevalence of this MND, its growing resistance to existing therapies and, as a consequence, an increase in melanoma mortality indicates the need to consider new therapeutic approaches, one of which is the use of low-frequency electromagnetic fields (LF-EMF). The ability of EMF to inhibit melanoma cell population growth has been previously demonstrated, but this work is the first to investigate the effect of EMF on a melanoma cell line using an extremely low frequency - 5 Hz. **The aim of the study** is to identify the effect of EMF 5 Hz on the functional state of the melanoma cell line B16-F10. Materials and methods. The state of the B16-F10 melanoma cell line was analyzed after EMF irradiation (frequency 5 Hz, current force 5 A - 20 A - 30 A, single-bipolar field) for 1, 2, 3 hours. A review of the current scientific literature on the described topic. Results. In the mode of operation of the EMF 2 generator at exposition of 2 hours – increase of necrotic cells by 100% ($p < 0,001$). In mode 3, exposure for 3 hours – increase in cells in a state of apoptosis by 24% with a pronounced dose dependence ($p < 0.05$). **Discussion.** This study has confirmed that exposure to EMF-LF (5 Hz) is a promising approach in melanoma. Presumably, the observed effect (induction of oncocell death) is realized due to a change in intracellular Ca^{2+} homeostasis, which requires further research.

Keywords: EMF, EMF-LF, low frequency electromagnetic fields, oncology, melanoma, B16-F10, apoptosis, necrosis, Ca, calcium

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Oleg E. Knysh

knysh_oleg4@bk.ru

Received: 06.11.2024

For citation: Maklakova I.Y., Knysh O.E., Gavrilova K.A., Erlish D.S., Grebnev D.Y., Uskov E.D. Antitumor effect of EMF-LF (5 Hz) on melanoma cell culture B16-F10. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 1, pp. 28–42. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-28-42 (In Russ)

REFERENCES

1. Shalata W., Attal Z.G., Solomon A., Shalata S., Abu Saleh O., Tourkey L., et al. Melanoma Management: Exploring Staging, Prognosis, and Treatment Innovations. Internatoinal Journal of Molecular Science. 2024; 25(11):1-23. doi: 10.3390/ijms25115794.
2. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G., Troncone G., Malapelle U., Scalvenzi M. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. Internatoinal Journal of Molecular Science. 2022; 23(12):1-17. doi: 10.3390/ijms23126388.

3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Herzen Moscow Oncology Research Institute=Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut imeni P.A. Gertsena. 2022; 252 p. (In Russ)
4. Malishevskaya N.P., Sokolova A.V., Petkau V.V., Pasina M.V. The incidence of skin melanoma in the Urals Federal District. Ural Medical Journal=Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2018; 156(1):90-94. (In Russ)
5. Di Raimondo C., Lozzi F., Di Domenico P.P., Campione E., Bianchi L. The Diagnosis and Management of Cutaneous Metastases from Melanoma. International Journal of Molecular Science. 2023; 24(19):1-15. doi: 10.3390/ijms241914535.
6. Knight A., Karapetyan L., Kirkwood J.M. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. Cancer. 2023; 15(4):1-18. doi: 10.3390/cancers15041106.
7. Titov K.S., Mikheeva O.Y., Kazakov A.M., Egorova A.V. The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma. Malignant Tumors=Zlokachestvennyye opukholi. 2016; 3(1):25-31. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-25-31. (In Russ)
8. Ebert M.A., Gafton G.I., Zinovev G.V., Gafton I.G. Current approach on cutaneous melanoma diagnostics. Oncology Issues=Voprosy Onkologii. 2019; 65(5):638-644. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-638-644. (In Russ)
9. Ntarelli N., Aleman S., Mark I., Tran J., Kwak S., Botto E., et al. A Review of Current and Pipeline Drugs for Treatment of Melanoma. Pharmaceuticals. 2024; 17(2):1-13. doi: 10.3390/ph17020214.
10. Tuleuova D.A., Serikbaev G.A., Kurmanaliev A.K., Pysanova J.U., Najibulo Sh.P., Voskanyan E.A. Immediate results of electrochemotherapy for malignant tumors of the skin and soft tissues, cutaneous and subcutaneous metastases of melanoma. Oncology and Radiology of Kazakhstan=Onkologiya i Radiologiya Kazakhstana. 2020; 56(2):31-34. doi: 10.52532/2521-6414-2020-2-56-31-34. (In Russ)
11. Huang Y.F., Xie W.J., Fan H.Y., Du J. Comparative Risks of High-Grade Adverse Events Among FDA-Approved Systemic Therapies in Advanced Melanoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Frontiers in Oncology. 2020; 10(1):1-13. doi: 10.3389/fonc.2020.571135.
12. Bidram M., Zhao Y., Shebardina N.G., Baldin A.V., Bazhin A.V., Ganjalikhany M.R., et al. mRNA-Based Cancer Vaccines: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Melanoma Patients. Vaccines. 2021; 9(10):1-33. doi: 10.3390/vaccines9101060.
13. Munhos R.R., Postow M.A. Combinatorial Approaches to the Treatment of Advanced Melanoma. Hematology/Oncology Clinics. 2021; 35(1):145-158. doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.015.
14. Jenkins R.W., Fisher D.E. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. Journal of Investigative Dermatology. 2021; 141(1):23-31. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.943.
15. Akbarnejad Z., Eskandary H., Vergallo C., Nematollahi-Mahani S.N., Dini L., Darvishzaden-Mahani F. et al. Effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields (ELF-PEMFs) on glioblastoma cells (U87). Electromagnetic Biology and Medicine. 2017; 36(3):238-247. doi: 10.1080/15368378.2016.1251452.
16. Elxepuru-Zabaleta M., Lazzarini R., Tartaglione M.F., Piva F., Ciarapica V., Busilacchi E.M. et al. A 50 Hz magnetic field influences the viability of breast cancer cells 96 h after exposure. Molecular Biology Reports. 2023; 50(2):1005-1017. doi: 10.1007/s11033-022-08069-7.
17. Qutob S.S., Ng C.E. Comparison of apoptotic, necrotic and clonogenic cell death and inhibition of cell growth following camptothecin and X-radiation treatment in a human melanoma and a human fibroblast cell line. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2002; 49(1):167-175. doi: 10.1007/s00280-001-0403-5.
18. Gorospe M., Cirielli C., Wang X., Seth P., Capogrossi M.C., Holbrook N.J. p21Waf1/Cip1 protects against p53-mediated apoptosis of human melanoma cells. Oncogene. 1997; 14(8):929-935. doi: 10.1038/sj.onc.1200897.
19. Destefanis M., Viano M., Leo C., Gervino G., Ponzetto A., Silvagno F. Extremely low frequency electromagnetic fields affect proliferation and mitochondrial activity of human cancer cell lines. International Journal of Radiation Biology. 2015; 91(12):964-972. doi: 10.3109/09553002.2015.1101648.
20. Berridge M.J. The Inositol Triphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. Physiological Reviews. 2016; 96(4):1261-1296. doi: 10.1152/physrev.00006.2016.
21. Kim Y.M., Cho S.E., Seo Y.K. The activation of melanogenesis by p-CREB and MITF signaling

with extremely low-frequency electromagnetic fields on B16F10 melanoma. *Sciences*. 2016; 162(1):25-32. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.015.

22. Ma T., Ding Q., Liu Ch., Wu H. Electromagnetic fields regulate calcium-mediated cell fate of stem cells: osteogenesis, chondrogenesis and apoptosis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023; 14(133):1-13. doi: 10.1186/s13287-023-03303-w.

23. Barati M., Darvishi B., Javidi M.A., Mohammadian A., Shariatpanahi S.P., Eisavand M.R. et al. Cellular stress response to extremely low-frequency electromagnetic fields (ELF-EMF): An explanation for controversial effects of ELF-EMF on apoptosis. *Cell proliferation in basis and clinical sciences*. 2021; 54(12):1-19. doi: 10.1111/cpr.13154.

24. Zhang H., Chen Z., Zhang A., Gupte A.A., Hamilton D.J. The Role of Calcium Signaling in Melanoma. *Internatoinal Journal of Molecular Science*. 2022; 23(3):1010-1017. doi: 10.3390/ijms23031010.

25. Taylor J.T., Huang L., Pottle J.E. Selective blockade of T-type Ca^{2+} channels suppresses human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett*. 2008; 267(1):116-124. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.032.

26. Ohkubo T., Yamazaki J. T-type voltage-activated calcium channel Cav3.1, but not Cav3.2, is involved in the inhibition of proliferation and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2012; 41(1):267-275. doi: https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1422.

27. Buckner C.A., Buckner A.L., Koren S.A., Persinger M.A., Robert M., Lafrenie R.M. Inhibition of Cancer Cell Growth by Exposure to a Specific Time-Varying Electromagnetic Field Involves T-Type Calcium Channels. *PLoS ONE*. 2015; 10(4):1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0124136.

28. Bellono N.W., Oancea E.V. Ion transport in pigmentation. *Archives of biochemistry and Biophysics*. 2014; 563(1):35-41. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.020.

29. Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. The versatility and universality of calcium signalling. *Nature reviews molecular cell biology*. 2000; 1(1):11-21 doi: 10.1038/35036035.

30. Arya J.S., Joseph M.M., Sherin D.R., Nair J.B., Manojkumar TK, Maiti KK et al. Exploring mitochondria-mediated intrinsic apoptosis by new phytochemical entities: An explicit observation of cytochrome c dynamics on lung and melanoma cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 62(17):8311-8329. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01098.

31. Catalani E., Giovarelli M., Zecchini S., Perrotta C., Cervia D. Oxidative stress and autophagy as key targets in melanoma cell fate. *Cancers*. 2021; 13(22):5791-5810. doi: 10.3390/cancers13225791.

32. Neagu M. Metabolic traits in cutaneous melanoma. *Frontiers in oncology*. 2020; 10(851):1-12. doi: 10.3389/fonc.2020.00851.

33. Buckner C.A., Buckner A.L., Koren S.A., Persinger M.A., Lafrenie R.M. Exposure to a specific time-varying electromagnetic field inhibits cell proliferation via cAMP and ERK signaling in cancer cells. *Bioelectromagnetics*. 2018; 39(3):217-230. doi: 10.1002/bem.22096.

34. Nie Y., Du L., Mou Y., Xu Z., Weng L., Du Y. et al. Effect of low frequency magnetic fields on melanoma: tumor inhibition and immune modulation. *BMC Cancer*. 2013; 13(582):1-11. doi: 10.1186/1471-2407-13-582.

35. Corazzari M., Rapino F., Ciccocanti F., Giglio P., Antonioli M., Conti B. et al. Oncogenic BRAF induces chronic ER stress condition resulting in increased basal autophagy and apoptotic resistance of cutaneous melanoma. *Cell Death & Differentiation*. 2015; 22(6):946-958. doi: 10.1038/cdd.2014.183.

36. Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2011; 10(3):385-394. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0799.

37. Ha H.C., Snyder S.H. Poly (ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96(24):13978-13982. doi: 10.1073/pnas.96.24.13978.

38. Proskuryakov S.Y., Gabai V.L. Mechanisms of tumor cell necrosis. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(1):56-68. doi: 10.2174/138161210789941793.

39. Wang M.-H., Jian M.-W., Tai Y.-H., Jang L.-S., Chen C.-H. Inhibition of B16F10 Cancer Cell Growth by Exposure to the Square Wave with 7.83 ± 0.3 Hz Involves L- and T-Type Calcium Channels. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2020; 39(1):1-10. doi: 10.1080/15368378.2020.1839491.

Authors

Irina Y. Maklakova
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Prof., Dc. Sc. Med., Head of the Department of Normal Physiology
Yekaterinburg, Russian Federation
makliu@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6895-7947
SPIN: 7335-7294

Oleg E. Knysh
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Student of the Faculty of Treatment and Prevention
Yekaterinburg, Russian Federation
knysh_oleg4@bk.ru
ORCID: 0009-0003-8070-6336
SPIN: 5422-6525

Ksenia A. Gavrilova
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Senior lecturer at the Department of Pathological Physiology
Yekaterinburg, Russian Federation
kberlyakova@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4634-4066
SPIN: 7859-6210

Daria S. Erlish
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Student of the Faculty of Treatment and Prevention
derlish00@mail.ru
Yekaterinburg, Russian Federation

Dmitry Yu. Grebnev
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University"
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology
Dr-grebnev77@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5698-8404
SPIN: 5761-9324
Yekaterinburg, Russian Federation

Evgeny D. Uskov
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Ural Federal University named
after the first President of Russia B.N. Yeltsin"
Assistant of the Department of Technical Physics
uskov-evgeny@yandex.ru
Yekaterinburg, Russian Federation