

Proliferation Rates of Cancer and Normal Liver Cells under Alternative Magnetic Stimulation

Do Guwn Hwang* and Hyeji Park

Department of Oriental Biomedical Engineering, Sangji University, Wonji 26339, Korea

(Received 21 September 2020, Received in final form 15 October 2020, Accepted 19 October 2020)

The difference of proliferation rates between human liver cancer cells and normal liver cells stimulated by alternative magnetic field at the frequency of 1.5 kHz and the intensity of 0.5 mT during 48 hours in incubator were investigated. The proliferation rates of liver cancer cells stimulated by the magnetic field decreased up to 79%, but the rates of normal liver cells did not change in spite of the magnetic field stimulation. It is assumed that the alternative magnetic stimulation on the living cells can influence to the proliferation rates of liver cancer cells. In order to know the influence of ion channel on magnetic field in liver cell membrane, we should study to the frequency dependence of alternative magnetic field.

Keywords : alternative magnetic field stimulation, Human liver cancer cell, proliferation rate

교류자기장 자극에 따른 인간 간암세포와 정상세포의 성장률 차이 연구

황도근* · 박혜지

상지대학교 한방의료공학과, 강원 원주시 상지대길 83, 26339

(2020년 9월 21일 받음, 2020년 10월 15일 최종수정본 받음, 2020년 10월 19일 게재확정)

본 연구실에서 개발한 교류자기장 자극시스템을 이용하여 세포배양 인큐베이터에서 인간 간암세포와 정상 간세포를 플레이트에서 배양하면서 교류자기장 자극을 1.5 kHz 주파수와 0.5 mT 자기장의 조건에서 48시간 시행한 후 두 세포군 사이의 성장률 차이를 비교 분석하였다. 교류자기장 자극 후에 인간 간암세포의 성장률은 자기장을 가하지 않은 대조군에 비해 79% 이하로 감소하였으나, 정상 간세포에서는 99%로 자기장 자극하지 않은 대조군 간세포의 성장률과 같았다. 0.5 mT의 교류자기장을 정상 간세포에 가했을 때는 성장률 변화가 뚜렷하게 변하지 않았지만, 간암세포에 자극하였을 때는 분명한 감소 현상을 확인하였다. 이는 교류자기장 자극이 간세포의 성장률에 영향을 미치며, 단지 간암세포와 정상 간세포 사이에 성장률의 차이를 자세히 조사하기 위해서는 주파수 변화에 따른 연구가 필요하다.

주제어 : 교류자기장 자극, 간암세포, 정상 간세포, 성장률

I. 서 론

인체의 모든 기능은 전기화학적 작용에 의해서 조절되며 인체 내에서 발생하는 전기적 화학적 작용은 외부의 자극에 의해 영향을 받는다. 자기장을 이용한 치료요법에 관한 연구는 각 질환별로 오랜 기간 연구됐으며 자기장을 인가하면 신경이 자극된다는 것은 잘 알려져 왔고, 이것을 이용한 치료시스템이 현재 개발 중이다. 자기장을 이용하여 만성통증, 상처

치유, 관절염 등의 치료를 하기 위한 연구도 계속되고 있으며, 자기장은 현재 영상의학에서 많이 사용되는 자기공명영상 촬영 검사에 이용되고 있다. 인체 세포 내 이온을 활성화하는 자기장 치료는 근육 및 골의 치료 목적으로 사용돼왔다. 이는 전자기장 유도자극에 의해 유도전류가 흐르면서 세포의 신진대사물인 이온들의 이동으로 생물학적으로 활성화를 일으키며 이는 세포에 자기장 자극이 가해질 때 나타나는 기본 원리로서 이를 이용한 치료기술이 새롭게 주목받고 있다[1].

금속과 같은 전기전도체 주위에 시간상으로 빠르게 변화하는 자기장(Time Varying Magnetic Field)을 가하면 도체 내에서는 전자가 Lorentz force를 받으며 수직으로 운동이 되던

서 유도전류(Eddy Current)가 발생한다. 이 원리와 같이 시간에 따라 순간 진동하는 교류자기장을 인체에 자극하면 인체를 구성하는 세포의 신진대사를 담당하는 Na^+ , K^+ , Ca^{++} , 등의 이온들이 영향을 받아 세포의 증식과 소멸에 영향을 주게 된다. 이런 자기장에 의해 유도된 전류가 신체 각 부위의 신경 및 근육을 자극하여 신경-근육 조직에 발생한 질환의 치료에 이용되고 있다[2].

현대의학의 발전과 다양한 의약품의 개발에도 불구하고 여러 질환 중 암은 사망원인 중 가장 높으며 아직도 해결하지 못하는 불치의 위협요인으로 남아있다. 아직도 암에 대한 치료는 대부분 항암제 및 방사선을 이용한 치료법이 이용되고 있으나 면역기능 이상 및 암세포 이외의 독성이 나타나고 있어 새로운 항암치료기술이 요구되고 있다[3]. 또한, 우리나라 암의 발생률은 고령자의 증가에 따라 해마다 증가하고 있으며, 그중 유방암이나 간암은 높은 비율을 차지하고 있다[4]. 대체로 암으로 진단받은 이후에는 외과적 이식수술과 항암치료를 이룬 시일 내에 시행되어야 하지만 이는 치료 이후 감염이나 출혈 등의 부작용이 있다. 치료가 늦어지면 대개 세균에 의한 감염 혹은 출혈로 인하여 사망하게 되는 치명적인 질환이다. 특히 간암은 말기에 접어들 때까지 별다른 증상이 없어 자각하기 어려울 정도이기 때문에 간암 진단 후에는 치료가 어려운 사례가 많다[5].

그에 따라 기존 암 치료법을 보완하는 새로운 치료기술개발의 필요성이 대두되고 있다. 이런 사회적 요구에 따라 펄스 또는 교류 자기장 자극에 의한 암 치료기술은 다음과 같은 장점이 있다. 일단 자기장 자극은 비접촉, 비침습적으로 환자에게 간편한 치료가 가능하다. 또한, 다양한 암세포의 종류에 따라 적절하게 자기장 주파수 또는 자기장 세기, 자극 시간 등의 조절이 가능하다. 지금까지는 자기장 치료는 대부분 뼈, 신경, 근육 질환 등의 치료에 이용되어왔다[6].

지금까지 자기장 자극에 따른 암세포의 치료연구를 정리해 보면, Kazuhito Asano 연구팀에서는 450~800 gauss, 50~60 Hz의 교류자기장 자극실험을 통해 혈류개선 효과를 확인하였고, 생체 백혈구 암세포는 교류자기장 하에서 세포괴사가 일어난다고 발표하였다[7]. 또한, Williams 등은 유방암 쥐에 10, 15, 20 mT 세기의 펄스자기장을 120 Hz로 매일 10분간 자극시 종양성장률이 감소하였고 혈관확장이 일어났다[8]. De Seze 등은 암 유발 쥐에 매일 8시간 100 mT, 0.8 Hz 자기장 자극시 종양성장률이 감소하였고 생존율이 길어짐을 보고하였다. 또한, 항암제를 투여 후 교류자기장 자극한 쥐는 생존율이 3~4배 정도 증가함을 여러 그룹의 연구에서 확인하였다[9].

Robison 등은 54 mT/sec의 자기장 변화와 60 Hz의 주파수를 갖는 교류자기장을 4, 12, 24시간 동안 자극할 경우 암

세포주 증식을 유발한다는 연구결과를 보고했다. 이는 앞 연구와 비교하여 상대적으로 낮은 세기의 자기장을 자극했다[10]. Yu Zhai 등의 연구에서는 H22 간암세포를 이식한 쥐에 자기유체(magnetic fluid)를 주입하고 55 kHz의 교류자기장을 1시간 자극한 후에 암세포에서 부분적인 괴사가 일어났고, 48시간 자극한 후에는 세포의 완전한 괴사가 일어났다[11]. Prina-Mello 등의 연구에서 쥐피질 신경세포에 0.75 Tesla의 자기장 자극으로 세포증식을 촉발하는 성장인자인 ERK의 활성도가 증가하였다[12].

앞서 언급했듯이 암세포에 자기장을 자극하는 연구발표를 보면, 대부분 연구가 파형이나 자기장세기, 교류주파수 등의 변수를 다양하게 사용하고 있어서 각각의 연구결과를 종합적으로 해석하고 의학적으로 활용하는데 많은 문제를 안고 있다. 즉, 같은 실험을 반복해도 자극조건이 조금만 바뀌어도 다른 결과를 보여 신뢰성의 문제점이 있었다.

결론적으로 그동안의 교류자기장에 관한 선행연구들은 대부분 50 Hz에서 60 Hz 이하의 저주파 영역이나 MHz, GHz 등의 고주파 영역에서 연구가 진행되었다[13]. 특히 60 Hz 이하의 저주파 영역은 가정용 기기의 영향을 보기 위해 연구되었고, MHz 이상의 고주파 영역은 전자기기 통신 주파수에 관한 영향을 보기 위해 연구되었다[14]. 이처럼 자기장 자극 연구는 다양한 분야에서 진행하고 있지만 실제로 자기장이 인체에 미치는 정확한 생체기전은 밝혀지지 않고 있으므로 향후 자기장 치료기기의 다양한 질병에 대한 적용을 위해서 앞으로는 지속인 연구가 필요하다. 또한, 이런 기전연구를 위해서는 지금까지 연구가 부진했던 kHz 영역의 중간 주파수를 가진 교류자기장 연구가 중요하다.

본 연구에서는 교류자기장의 세기 5 mT로 고정된 후 지금까지 사용되지 않은 자기장의 중간 주파수 영역인 1.5 kHz에서 종양세포인 인체 간암세포(HepG2)와 간 정상세포(WRL68)를 인큐베이터에서 배양하고 형태학적 특징을 관찰하였다. 또한, 종양세포의 증식 억제 효과를 연구하기 위해 교류자기장 하에서 세포배양의 성장률을 조사하여 종양세포와 정상세포의 증식과 사멸을 비교 분석하였다.

II. 실험 방법

1. 세포배양

교류자기장 자극에 따른 세포의 성장률을 조사하기 위해 자기장을 자극한 후에도 안정적으로 증식이 가능한 세포를 찾아야 했다. 이에 본 연구에 가장 적합한 세포로 인간 간암세포인 HepG2와 간 정상세포인 WRL68을 선정하였다. HepG2 세포는 한국세포주은행(KCLB, Korea)에서, WRL68 세포는 American Type Culture Collection(ATCC)에서 분양받아 실험

험에 사용하였다. HepG2 세포는 배양 매체인 RPMI 1640 (합성배지의 일종으로 사람 림프아구세포, 백혈병세포의 부유 배양계에서 개발하여 현재는 가장 널리 사용함)에서 길렀다. 10%의 FBS(Gibco-BRL)가 포함된 배양액에는 1% penicillin streptomycin(Gibco-BRL)을 추가로 넣어 주었다. 세포는 37 °C에서 5% CO²와 95% 공기로 구성된 인큐베이터에서 배양하였다. WRL68 세포는 배양 매체인 EMEM(Eagle's Minimum Essential Medium, Lonza)에서 10% FBS, 1% penicillin streptomycin을 첨가하여, 37 °C의 5% CO² 조건에서 배양하였다. 계대배양은 3~4일 간격으로 phosphate buffered saline(PBS)로 세척한 후, 배양세포에 Trypsin을 넣고 처리하여 세포를 탈착시켜 배양하였다.

2. 세포성장률 측정

자기장의 세기는 5 mT, 주파수는 1.5 kHz로 고정한 후 자기장을 가하지 않은 control cell group과 자기장을 자극한 stimulated cell group으로 나누어 성장률을 측정하였다. 교류 자기장을 자극한 이후 육안으로 세포의 부착 여부를 확인하고 현미경으로 사진을 촬영하였다. 이때의 현미경의 비율은 100배로 하였으며, 정확한 세포 수를 측정하기 위해 헤모사이토미터(Hemocytometer)를 사용하였다. 이때 현미경의 비율은 헤모사이토미터의 격자를 확인을 위하여 200배로 하였다. 일정량의 세포 부유액을 0.4% trypan blue와 희석하여 눈금이 있는 헤모사이토미터에 넣고 Cover glass를 덮은 다음 눈금 안에 보이는 cell의 수를 현미경으로 측정하여 부피당 세포 수를 계산하는 방법을 사용하였다. 세포 수를 측정하는 방법 중 헤모사이토미터를 이용한 측정은 육안으로 형태학적 특징을 관찰하기 쉽고 세포 수 측정에 있어서 편리한 방법이다. 그러나 Trypan blue를 이용한 세포 계수는 간이계수 방법으로 세포증식률을 결정하는 정확한 방법은 아니다. 일반적으로 부착된 세포의 갯수를 측정하기 위해 세포를 떼어 내고 측정할 경우 실험 조건에 따라 오차가 있을 수 있다. 그래서 추가 연구에서는 CCK(cell count kit), MTT(colorimetric assay for assessing cell metabolic activity) 등의 세포증식률을 결정하는 좀 더 검증된 방법이 추가되어 보완될 계획이다.

3. 교류자기장 자극방법

자기장 자극실험을 정식으로 시작하기 전에 세포 성장률을 정확히 비교하기 위하여 세포 수가 두배로 늘어나는 시간인 doubling time을 조사하였다. 먼저 HepG2, WRL68 세포를 10⁵개 정도 플라스크에 분주한 뒤 48시간 인큐베이터에서 배양한 후에 측정한 결과, 두 세포의 수가 2 × 10⁵개로 증가하였다. 그래서 자기장 자극시간을 48시간으로 고정하였다. 우선 HepG2와 WRL68 세포를 6 well plates에 1 × 10⁵ cells/

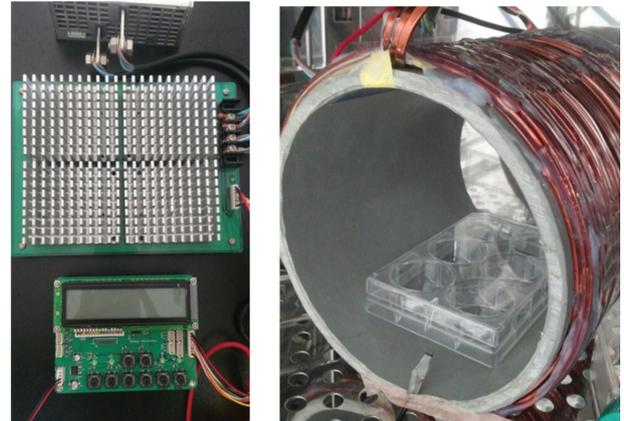


Fig. 1. (Color online) (a) Alternating magnetic fields stimulus system. (b) Photo image of cell culture system and coil.

3 ml 정도의 농도로 분주하고, 1시간 동안 인큐베이터에서 배양하여 세포가 플레이트 바닥에 잘 부착하여 배양되고 있는지 확인을 후 교류자기장 자극을 시작하였다. 본 연구팀에서 제작된 교류자기장 자극시스템은 인큐베이터 안에서 간암세포와 정상세포 간에 성장률 차이를 알아보기 위해 새롭게 magnetic coil을 제작하였다. Fig. 1(a)에서 보듯이 교류자기장 자극 코일은 지름이 17.5 cm의 원통형의 코일로 제작되었다.

본 연구진이 이전에 생체자기장 연구에서 사용된 magnetic coil은 6 well plates에 맞게 타원형의 코일(14 × 6 cm)판을 사용하였는데, 이유는 교류자기장 자극에서 발생하는 코일의 열을 세포에 전달되지 않게 하려고 인큐베이션 내에서 냉각장치(water cooling system)을 설치했기 때문이었다[15]. 그러나 본 연구에서는 코일의 발열을 방지하고 세포에 미치는 온도변화를 최소화하기 위해 Fig. 1(b)와 같이 자기코일을 넓은 원통형으로 감아 면적을 넓힘으로써 세포 배양 플레이트와 자기 코일이 접촉하지 않게 하여 온도변화를 개선하였다. 인큐베이터 내에서 교류자기장 자극을 48시간 동안 진행하면서 적외선 온도계로 관찰한 결과 코일의 온도가 37°C에서 증가나 감소하지 않음을 확인하였다. 전원시스템과 연결하여 발생한 교류자기장의 주파수 범위는 최소 100 Hz부터 최대 20 kHz까지 변화가 가능하며, 본 연구에서는 자기장의 세기는 5 mT, 주파수는 1.5 kHz로 고정하여 48시간 자극하였다.

III. 결과 및 고찰

교류자기장 자극이 인간 간암세포와 간 정상세포의 성장률에 미치는 영향을 알아보기 위하여 교류자기장 세기는 5 mT, 주파수는 1.5 kHz에 고정한 후 인체 간암세포 HepG2, 간 정상세포 WRL68에 자기장을 자극하였다. Fig. 2(a)는 교류자기장을 자극하지 않은 WRL68 세포, (b)는 교류자기장을 자극

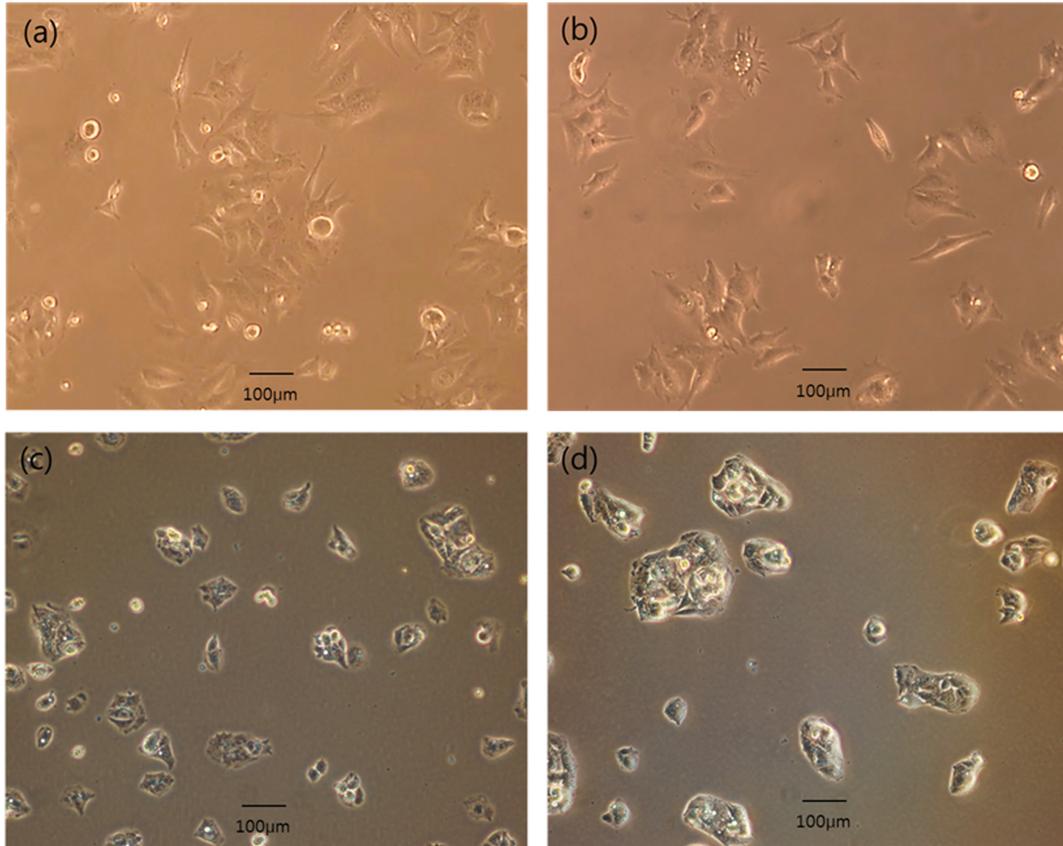


Fig. 2. (Color online) The cell morphologies of normal human hepatic cells (WRL68) and hepatocellular carcinoma cells (HepG2). (a) The unstimulated WRL68 control cells, (b) WRL68 cells exposed to magnetic frequency at 1.5 kHz, (c) The unstimulated HepG2 cells and (d) the HepG2 cells exposed to magnetic frequency at 1.5 kHz.

한 이후의 WRL68의 형태를 보여준다. Fig. 2(c)는 교류자기장을 자극하지 않은 HepG2 세포, (d)는 교류자기장을 자극한 이후의 HepG2의 세포 형태를 보여준다. 현미경을 이용하여

자기장 자극 이전과 이후의 세포 형태를 맨눈으로 관찰하여 비교하여 분석한 결과, WRL68와 HepG2 모두의 세포 모양이 자기장 자극 여부에 따라 크게 차이 나지 않음을 보여주고 있다.

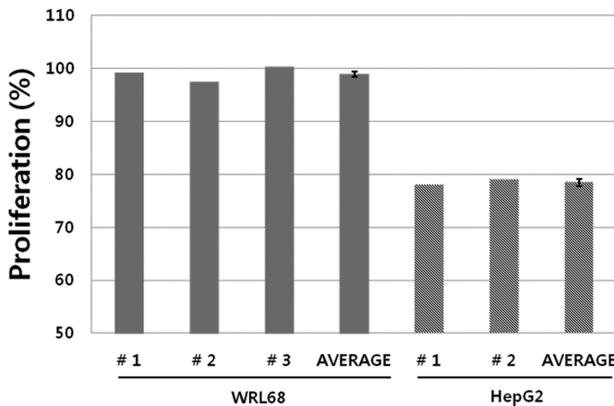


Fig. 3. Proliferation rates of WRL68 cells and HepG2 cells exposed to the magnetic field intensity of 5 mT at the frequency of 1.5 kHz for 48 hours. The experiment of WRL68 was repeated three times and HepG2 was repeated two times. Data represent the mean \pm S.D. of three independent experiments. The proliferation rate of the stimulated HepG2 cells was suppressed to 79%.

Fig. 3은 자기장 자극에 따른 HepG2, WRL68의 성장률을 보여준다. 자기장을 자극하지 않은 WRL68의 Control cells group의 성장률을 100%로 하였을 때, 교류자기장 자극을 48시간 자극한 WRL68 cell group의 성장률은 99, 97, 100%로 3번 반복 측정하여 평균한 결과 99%로 자기장 자극하지 않은 세포군과 비슷한 성장률을 보여주었다. 반면에 교류자기장을 48시간 자극한 HepG2 세포의 성장률은 78, 79%로 2번 반복하여 세포 수를 확인하여 평균 79%로 암세포 성장률이 감소하였다. 결론적으로 교류자기장 세기 5 mT, 주파수 1.5 kHz의 자기장을 정상세포에 가했을 때 성장률은 변하지 않은 반면, 인간 간암세포에 자극하였을 때는 간암세포의 성장률이 감소하는 결과를 얻었다. 그러나 본 연구는 처음으로 정상세포에 비해 암세포의 성장률을 교류자기장으로 제어할 수도 있다는 가능성만 제시한 것이고 실제로 주파수, 세기, 시간 등의 여러 조건과 세포의 성장률 변화를 명확하게 확인

하는 실험이 추가로 필요하다.

그동안 교류자기장이 생체에 미치는 영향에 관한 선행연구는 다양한 질환과 세포, 그리고 동물실험 등 매우 여러 연구가 진행되어왔다. 그 결과도 생리학적으로 긍정적 효과와 부정적 효과가 모두 혼재되어 발표되었다. 이런 복잡한 전임상 연구 결과의 이유는 자기장을 생체에 가하는 자극조건인 자기장 세기, 주파수, 파형의 모양, 코일의 형태, 코일의 발생 열 문제 등 여러 물리적 요인들에 대해 체계적인 정리가 안 되고 생리학자들이 결과만 발표했기 때문이었다. 특히 교류자기장의 주파수도 수 Hz에서 수 GHz까지 매우 폭넓은 영역에서 실험했는데 이는 생리학적으로 매우 다른 영향을 미친다는 고려가 없었다. 또한, 자기장의 세기도 μ Tesla에서 수 Tesla까지 매우 넓은 영역에서 사용했기 때문에 다양한 실험 결과들을 서로 비교 분석하기 어려웠다. 특히 본 연구와 관련해서 세포증식에 대한 교류자기장 자극의 연구는 저주파(60 Hz 이하) 또는 고주파(수 MHz 이상)에서 주로 연구되었는데, 그 이유는 사회적으로 사용량이 많은 가정용 전기인 60 Hz 근처의 저주파 영역이 중요했기 때문이며, 고주파 영역인 수 MHz 이상의 주파수는 통신주파수인 스마트폰의 활성화와 관련하여 연구가 많이 진행돼왔기 때문이다[16].

생체세포에서 신진대사는 이온 물질들의 이동과 흐름이 중요한 역할을 하고 있다. 외부에서 교류자기장 자극은 이런 이온 흐름에 심대한 영향을 준다. 특히 세포는 신진대사를 할 때 이온채널을 통해 Na^+ , K^+ , Ca^{++} 등의 이온들이 들락거리기 때문에 이들이 외부 자기장의 영향을 받는다. 이때 세포의 종류에 따라 이온들이 채널을 통해 들락거리는 이동속도와 운동방법이 달라서 외부 자기장의 주파수 영향을 많이 받을 가능성이 있다. 최근에는 나노자성 입자를 이용한 Hyperthermia 항암치료방법이 활발하게 연구되고 있다. 그러나 생체에 삽입하는 나노입자의 침습적 문제와 독성문제가 해결되어야 한다. 이에 비해 자기장 치료는 비침습적으로 간편한 치료가 가능하며 각 질환에 따라 적절하게 주파수 또는 세기 조절이 가능한 장점이 있다.

앞에서 일부 언급되었듯이 자기장 치료가 치유를 촉진하고 통증을 경감시키는데 관여한다고 생각되는 몇 가지 가설은 세포막을 통한 이온 등의 이동으로 세포나 효소의 활성을 증가시키거나, 세포막의 탈분극과 막전위의 변화[18], 칼슘이온 전달[19] 등이라고 하나 아직 그 기전은 명확하지 않다. 따라서 교류자기장의 자극이 세포막의 이온 통로에서 칼슘 또는 나트륨 채널을 자극하여, 세포의 이온 흐름의 변화를 준 것으로 제시할 수 있다. 아무튼, 외부 자기장이 생체에 미치는 영향에 대한 생리학적 기전은 앞으로 계속 연구되어야 한다. 다만 본 연구결과는 간암의 치료를 위한 항암치료방법으로서 약간의 가능성을 암시할 뿐이다. 앞으로 본 연구는 많은 세포

를 대상으로 다양한 주파수와 자기장의 세기에서 지속해서 진행할 필요가 있다.

IV. 결 론

주파수 1.5 kHz, 세기 0.5 mT의 교류자기장 자극시스템을 이용하여 생체 내에서 인간 간암세포와 간 정상세포를 인큐베이터에서 자기장을 48시간 노출한 이후 세포의 성장률을 비교하였다. 교류자기장 자극한 인간 간암세포의 성장률은 자기장 자극을 하지 않은 간암세포군에 비해 79%로 감소하였으나, 정상 간 세포군에서는 자기장을 가했든 또는 가하지 않든 간에 세포군의 성장률과 거의 같았다. 결국, 자기장 자극이 세포의 성장률에 영향을 미치며, 어떤 조건에서는 정상 간 세포군보다 간암세포군의 성장률을 억제할 수도 있다는 결과를 얻었다. 좀 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 주파수 의존성을 자세히 조사할 필요가 있다.

감사의글

본 연구는 2018년도 상지대학교 연구비 지원을 받았습니다.

References

- [1] B. Pleger, F. Janssen, P. Schwenkreis, B. Volker, C. Maier, and M. Tegenthoff, *Neuroscience Lett.* **356**, 87 (2004).
- [2] M. De Mattei, M. Pasello, A. Pellati, G. Stabellini, L. Massari, and D. Gemmati, *Connect Tissue Res.* **44**, 59 (2003).
- [3] Korea Central Cancer Registry Center, 2009 National Cancer Registry Statistics, Ministry of Health & Welfare. June 1 (2012).
- [4] C. H. Pui, M. V. Relling, and J. R. Downing, *N. Engl. J. Med.* **350**, 1535 (2004).
- [5] H. Y. Koo, S. H. Choi, and H. R. Park, *J. Korean Acad. Child. Health Nurs.* **12**, 441 (2006).
- [6] P. E. Pergola, D. L. Jr. Kellogg, J. M. Johnson, and W. A. Kosiba, *Am. J. Physiol.* **266**, H1979 (1994).
- [7] T. Hisamitsu, K. Narita, T. Kasahara, A. Seto, Y. Yu, and K. Asano, *Japanese J. Physiol.* **47**, 307 (1997).
- [8] C. D. Williams, M. S. Markov, W. E. Hardman, and I. L. Cameron, *Anticancer Research* **21**, 6A, 3887 (2001).
- [9] R. de Seze, S. Tuffet, J. M. Moreau, and B. Veyret, *Bioelectromagnetics* **21**, 107 (2000).
- [10] J. G. Robison, A. R. Pendleton, K. O. Monson, B. K. Murray, and K. L. O'Neill, *Bioelectromagnetics* **23**, 106 (2002).
- [11] Y. Zhai, H. Xie, and H. Gu, *Int. J. Hyperthermia* **25**, 65 (2009).
- [12] A. Prina-Mello, V. Compbell, and J. M. D. Coey, *NSTI-Nanotech* **1**, 35 (2005).
- [13] S. Stolfa, M. Skorvanek, P. Stolfa, J. Rosodna, G. Vasko, and J.

- Sabo, *Physiological Research* **56**, S45 (2007).
- [14] L. Fassina, E. Saino, L. Visai, G. Silvani, M. Gabriella, C. De Angelis, G. Mazzini, F. Benazzo, and G. Magenes, *J. of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **87A**, 750 (2008).
- [15] H. Park, H. S. Lee, and D. G. Hwang, *J. Magn.* **20**, 290 (2015).
- [16] M. L. Meltz and K. A. Walker, *Radiation Res.* **110**, 255 (1987).
- [17] J. Low and A. Reed, *Electromagnetic fields: shortwave diathermy, pulsed electromagnetic energy and magnetic therapies: Electrotherapy explained principles and practice*. 2nd Edition, Butterworth-Heinemann, pp. 239-278 (1994).
- [18] A. A. Pilla, J. J. Kaufman, and J. T. Ryaby, *Electrochemical kinetics at the cell membrane: a physicochemical link for electromagnetic bioeffects-in mechanistic approaches to interactions of electric and electromagnetic fields with living systems*, New York, Plenum Press. pp. 39-62 (1987).