








Research Article

Protective Effects of Low-Frequency Electromagnetic Fields on the Cerebral Cortex in a C57BL/6 Female Mouse of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Histological and Molecular Study

Ali Ganji^{1,2} , Iman Farahani^{1,3} , Mohammad Reza Bayatiani^{1,4} , Ghasem Mosayebi^{1,5} ,
Mohammad Hasan Sakhaie^{1,6*} 

¹ Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Associated Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ MSc, Department of Immunology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁴ Associated Professor, Department of Medical Physics, School of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁵ Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁶ Assistance Professor, Department of anatomical science, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

* **Corresponding author:** Mohammad Hasan Sakhaie, Assistant Professor, Department of Anatomy, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: mh.sakhaie@arakmu.ac.ir

DOI: [10.61882/jams.28.6.503](https://doi.org/10.61882/jams.28.6.503)

How to Cite this Article:

Ganji A, Farahani I, Bayatiani MR, Mosayebi Gh, Sakhaie MH. Protective Effects of Low-Frequency Electromagnetic Fields on the Cerebral Cortex in a C57BL/6 Female Mouse of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Histological and Molecular Study. *J Arak Uni Med Sci.* 2026;**28**(6): 503- 11. DOI: [10.61882/jams.28.6.503](https://doi.org/10.61882/jams.28.6.503)

Received: 10.07.2025

Accepted: 30.01.2026

Keywords:

Low Frequency Electromagnetic Fields;
Cellular Infiltration;
Demyelization;
BDNF

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) is an immune-mediated inflammatory model of multiple sclerosis that induces axonal loss, demyelination and motor disabilities. Electromagnetic fields (EMFs) possess multiple biological capabilities that affect the nervous system. The aim of the present study is to investigate the beneficial effect of low-intensity electromagnetic field on clinical symptoms, histological structure and gene expression in the cerebral cortex.

Methods: Forty-eight female C57BL/6 mice were used for this study. The EAE model was induced by immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). Subsequently, the animals were exposed to EMFs (1 mT, 50 Hz) daily over a period of two weeks. At the end of the experiments, body weight, clinical score (paralysis score), and lymphocyte infiltration of the cortex were evaluated in the experimental groups. Moreover, the mRNA expression levels of Bcl2, BDNF, and Nrf2 were also studied using quantitative polymerase chain reaction (qPCR).

Results: EMF exposure significantly reduced the clinical symptom scores and decreased lymphocytic infiltration. The applied EMF also upregulated the expression of Bcl2, BDNF, and Nrf2 in the cerebral cortex compared to the EAE model.

Conclusions: Overall, the present study demonstrated that electromagnetic fields, as a complementary therapy, exert significant neuroprotective properties in EAE by inhibiting oxidative stress and reducing neural tissue inflammation.

اثرات حفاظتی میدان الکترومغناطیس کم فرکانس بر قشر مغز در انسفالومیلیت خود ایمن تجربی در موش‌های ماده نژاد C57bl/6: مطالعه بافتی و مولکولی

علی گنجی^۱، ایمان فراهانی^۲، محمدرضا بیاتیان^۳، قاسم مسیبی^۴، محمد حسن سخایی^۵، *^۶

^۱ مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۲ دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۳ کارشناس گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۴ دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۵ استاد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۶ استادیار، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: محمد حسن سخایی، استادیار، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: mh.sakhaie@arakmu.ac.ir

DOI: 10.61882/jams.28.6.503

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۰

واژگان کلیدی:

امواج الکترومغناطیس کم فرکانس؛

ارتشاح سلولی؛

دمیلینزاسیون؛

ژن BDNF

مقدمه: انسفالومیلیت اتوایمون تجربی، یک مدل التهابی مولتیپل اسکلروز وابسته به سیستم ایمنی بوده که تخریب میلین، از بین رفتن اکسون‌های عصبی و ناتوانی حرکتی را به همراه دارد. میدان‌های الکترومغناطیس قابلیت‌های بیولوژیک متعددی داشته که سیستم عصبی را متأثر می‌کند. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثرات میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین بر علائم بالینی، ساختار بافتی و میزان بیان ژنی در بافت کورتکس مغز موش ماده نژاد C57BL/6 است.

روش کار: ۴۸ سر موش نژاد C57BL/6 در این مطالعه استفاده شد. متعاقب القاء مدل با ایمونیزه کردن موش‌ها با گلیکوپروتئین میلین اولیگودندروسیتی (MOG)، حیوانات بصورت روزانه و بمدت ۲ هفته در معرض میدان الکترو مغناطیس (با شدت ۱ میلی تسلا، ۵۰ هرتز) قرار گرفتند. بعد از انجام آزمایشات، وزن حیوانات، نمره‌ی بالینی (درجه فلجی) و میزان ارتشاح لنفوسیتی در قشر مغز در گروه‌های مورد مطالعه ارزیابی گردید. علاوه بر آن سطح بیان mRNA در ژن‌های BDNF، Bcl2 و Nrf2 با استفاده از ریل تایم PCR مطالعه گردید.

یافته‌ها: میدان الکترو مغناطیس بطور معنی‌داری نمره‌ی علائم بالینی و میزان ارتشاح لنفوسیتی را کاهش دادند. کاربرد این میدان‌های الکترومغناطیس همچنین میزان بیان ژن‌های BDNF، Bcl2 و Nrf2 در قشر مغز را نسبت به گروه مدل افزایش دادند.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته، مطالعه حاضر نشان داد که میدان‌های الکترو مغناطیس بعنوان درمان مکمل از طریق مهار استرس اکسیداتیو و کاهش التهاب بافت عصبی خواص محافظت نوروئی قابل توجهی در مدل EAE دارد.

ارجاع: گنجی علی، فراهانی ایمان، بیاتیان محمدرضا، مسیبی قاسم، سخایی محمد حسن. اثرات حفاظتی میدان الکترومغناطیس کم فرکانس بر قشر مغز در انسفالومیلیت خود ایمن تجربی در

موش‌های ماده نژاد C57bl/6: مطالعه بافتی و مولکولی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک* ۲۸ (۶): ۵۰۳-۵۱۱.

مقدمه

مولتیپل اسکلروز، یک عارضه‌ی اتوایمون با آسیب گسترده و ناتوان‌کننده در سیستم عصبی افراد مبتلا بوده و با علائم متعددی همچون اختلالات حرکتی، بینایی، حسی و همچنین نقایص شناختی بروز می‌کند (۱). فاکتورهای ژنتیکی و عوامل محیطی مهم‌ترین فاکتورهای مستعد کننده در بروز این بیماری محسوب می‌گردند. نتایج یک برآورد آماری در سال ۲۰۲۰ حاکی از شیوع مولتیپل اسکلروز در حدود ۲/۸ میلیون نفر در جهان را دارا بوده و بصورت یک روند رو به افزایش پیش می‌رود (۱، ۲). انسفالومیلیت تجربی (EAE) یک مدل آزمایشگاهی با خصوصیات

پاتوفیزیولوژیک و ایمونولوژیک مشابه با بیماری مالتیپل اسکلروز می‌باشد (۳). این مدل خود ایمن با واسطه‌ی سلول‌های لنفوسیتی T بوده که همراه با ارتشاح لنفوسیت‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای در اطراف عروق خونی و التهاب سیستم عصبی بروز نموده (۴) و بدنبال آن میلین الیاف عصبی تخریب گردیده و فلج دم و لندام‌ها در حیوانات رخ می‌دهد (۵). برای القاء این مدل و ایمونیزه کردن بافت عصبی از پپتیدها یا هموزن پروتئین‌های میلین همانند گلیکوپروتئین‌های اولیگودندروسیتی میلین (MOG) بهره گرفته می‌شود. با استفاده از MOG برای ایجاد مدل مولتیپل اسکلروز، سلول‌های ایمنی ذاتی فعال گردیده و سبب تولید سیتوکین‌های التهابی و

پروستاگلاندین‌ها در بافت عصبی می‌گردند (۶).

بهبود عملکردهای حرکتی و همچنین مکانیزم‌های حافظه‌ای و تمرکز تأثیرگذار هستند (۲۲). در مطالعه حاضر هدف ارزیابی میدان‌های الکترو مغناطیس کم فرکانس با شدت ۱ میلی تسلا بر تغییرات هیستوپاتولوژیک در قشر حرکتی مغز و میزان کاهش میلین در جسم پینه‌ای و همچنین علائم نورولوژیک در مدل انسفالومیلیت تجربی با استفاده از MOG بود.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش ماده نژاد C57BL/6 با وزن تقریبی ۱۸ تا ۲۳ گرم در ۶ گروه به تعداد مساوی و بصورت تصادفی تقسیم گردیدند ($n = 8$). هر گروه از حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات در دمای کنترل شده حیوان خانه (21 ± 3 درجه سانتی‌گراد) و تحت چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی مراحل این مطالعه مطابق پروتکل‌های معمول پذیرفته شده جوامع علمی و دستورالعمل اخلاق کار با حیوانات مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام گردید (IR.ARAKMU.REC.1396.24).

گروه‌های مورد مطالعه عبارت بودند از: گروه کنترل (بدون هیچ‌گونه مداخله)؛ گروه مدل EAE (تیمار حیوان توسط آدجولنت فروند و سم پرتوسیسی)؛ گروه EAE+ EMF6؛ گروه EAE+ EMF12؛ گروه EAE+ EMF6 و گروه EMF12. گروه‌های EAE+ EMF6 و EAE+ EMF12 بعد از ایمونیزه شدن با MOG، بترتیب روزانه ۶ و ۱۲ ساعت به مدت دو هفته در معرض میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین (۵۰ HZ، ۱ mT) قرار گرفتند. گروه‌های EMF12 و EMF6 گروه‌های حیوانات سالم بوده که بترتیب روزانه ۶ و ۱۲ ساعت به مدت دو هفته در معرض میدان الکترومغناطیس قرار گرفتند.

القاء مدل انسفالومیلیت تجربی و درجه‌بندی علائم بالینی

برای ایمونیزه کردن حیوانات و القاء EAE، حیوانات توسط مخلوطی از کتامین و زایلازین (به ترتیب ۶۰ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بصورت داخل صفاقی) تحت بیهوشی خفیف قرار گرفته سپس ۲۰۰ میکروگرم از پپتید MOG 35-55 (innovagen) در ادجولنت فروند حاوی مایکوباکتریوم توبرکولوس بصورت امولوسیون در ناحیه پشت تنه حد فاصل بین دو کتف تزریق گردید. برای افزایش میزان پاسخ ایمنی، همه حیوانات دریافت‌کننده MOG طی روزهای صفر و ۴۸ ساعت بعد از ایمونیزه شدن، ۲۰۰ نانو گرم سم سیاه سرفه (Sigma) محلول در ۳۰۰ میکرولیتر بافر فسفات بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. تغییرات وزن موش‌ها و درجه بروز علائم بالینی (فلج) از صفر (بدون علامت)، یک (فلج ناقص دم)، دو (فلج کامل دم و اختلال در راه رفتن)، سه (فلج اندام‌های پایینی)، چهار (فلج کامل هر دو اندام جلویی و پایینی)، پنج (مرگ حیوانات) توسط شاخص ۵ نقطه‌ای بطور روزانه مورد ارزیابی قرار گرفت (۲۳).

ایجاد میدان الکترومغناطیس

یک روز بعد از القاء مدل مولتیپل اسکلروز حیوانات گروه‌های سوم و پنجم روزانه ۶ و گروه‌های چهارم و ششم روزانه ۱۲ ساعت به مدت دو هفته در معرض میدان الکترو مغناطیس همگن، کم فرکانس ۵۰ هرتز با شدت ۱ میلی تسلا قرار گرفتند. برای ایجاد این میدان جریان

در ارتباط با عملکرد میدان‌های الکترومغناطیس فرضیات گوناگونی مانند تغییرات در سیگنال‌های سلولی، نقل و انتقالات کلنال‌های یونی، گیرنده‌های آزمی در غشاء سلولی، سنتز پروتئین، رشد و تمایز و آپوپتوز سلولی مطرح گردیده است (۱۴). در مورد اثرات این امواج بر محیط‌های بیولوژیک نیز نظریات متناقض و متعددی وجود دارد. چنانکه نتایج برخی مطالعات حاکی از مخاطرات جدی امواج با فرکانس پایین بر سلامت افراد بوده و سبب بروز انواع سرطان‌ها، ناباروری و بیماری‌های تخریبی سیستم عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون می‌گردند (۱۵، ۱۶). با این حال امروزه این اعتقاد وجود دارد که این امواج در طیف وسیعی از بیماری‌ها قابلیت کاربرد در موارد تشخیصی و درمانی از جمله در دیابت، آرتروز مفصلی، شکستگی‌ها، در موارد بازتوانی عضلانی و بهبود آسیب‌های عصبی و یادگیری را دارا هستند (۱۷، ۱۸).

در مدل آلزایمر در موش‌های صحرایی ترانس ژن، این امواج سبب کاهش رسوب پروتئین آمیلوئید بتا، افزایش جریان خون، بهبود فعالیت مغز و کاهش اختلالات یادگیری گردیده‌اند (۱۹). میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین (۰/۷ میلی تسلا) در هانتینگتون رتبه نورولوژیک در موش‌های صحرایی را بهبود بخشیده و در استریاتوم مغز این حیوانات فاکتورهای رشد عصبی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش، آسیب‌های استرس اکسیداتیو و نیز مرگ نورونی را کاهش داده است (۲۰).

علاوه بر این بکار بردن میدان‌های الکترومغناطیس (با فرکانس ۵۰ هرتز و شدت ۱ میلی تسلا) به مدت یک هفته از طریق افزایش نسخه‌برداری ژن‌های پیش‌ساز عصبی سبب تحریک نورونز در قشر هیپوکامپوس موش‌های بلبل گردیدند (۲۱). بکار بردن میدان الکترومغناطیس بصورت موضعی روی جمجمه (ترانس کرانیال) در مدل آسیب تجربی انسفالومیلیت خود ایمنی (EAE) سبب بهبود علائم حرکتی، کاهش استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی گردید (۱۲). در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز تحریکات میدان‌های الکترومغناطیس تا حد قابل ملاحظه‌ای در کاهش علائم بیماری،

برای تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) و سطح معنی داری $P < 0.05$ استفاده گردیده و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش گردید. علائم بالینی و یافته‌های هیستوپاتولوژیک با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه (One way ANOVA) ارزیابی گردید. برای تعیین نرمالیتی داده‌ها نیز از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده گردید. آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey برای تفاوت معنی دار میانگین داده‌ها در بین گروه‌های در معرض میدان و EAE بکار برده شد.

یافته‌ها

تغییرات عملکرد حرکتی و وزن حیوانات

میزان درجه فلجی اندام‌ها مقیاس مناسبی برای ارزیابی روند بیماری و اثربخشی مداخلات درمانی می‌باشد. در این مطالعه بصورت روزانه تغییرات وزن حیوانات و علائم بالینی در گروه‌های مورد مطالعه مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد در گروه‌های ایمونیزه شده با MOG، گرچه در خلال زمان آزمایشات تا حدودی تغییرات کاهش وزن دیده شد که معنی‌دار نبود (شکل ۱A). مقایسه میزان علائم بالینی نشان داد، درجه فلجی اندام‌ها در مقایسه بین گروه‌های EAE+EMF6 و EAE+EMF12 نسبت به گروه EAE کاهش معنی‌داری داشته است (شکل ۱B).

اثر میدان الکترومغناطیس کم فرکانس بر ارتشاح سلولی قشر مغز

ارتشاح لنفوسیتی یک یافته پاتولوژیک مهم در بسیاری از بیماری‌های التهابی و خود ایمن سیستم جمله عصبی مرکزی از جمله EAE است. بررسی وسعت ناحیه ارتشاح لنفوسیتی در مقاطع بافتی قشر مغز، حاکی از این است که میدان الکترومغناطیس با شدت پایین وسعت ارتشاح لنفوسیتی را در گروه‌های EAE+EMF6 و EAE+EMF12 در مقایسه با گروه EAE بطور معنی‌داری کاهش داده است. این در حالی است که در گروه‌های سالم که در معرض میدان الکترومغناطیس گرفتند، هیچگونه علائم ارتشاح دیده نشد.

اثرات میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین بر

بیان ژنی در قشر مغز

مطابق با شکل (۳)، امواج الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین، سبب تغییراتی در میزان بیان ژن‌های Bcl2، BDNF و Nrf2 در گروه‌های در معرض میدان در مقایسه با گروه EAE گردید. شکل ۳A نشان دهنده کاهش سطح بیان ژن Bcl2 در قشر مغز در گروه EAE نسبت به گروه است. در حالی که در گروه‌های EAE+EMF6 و EAE+EMF12 تحت تأثیر امواج الکترومغناطیس میزان بیان این ژن ضد آپوپتوزی بطور معنی‌داری نسبت به گروه EAE افزایش یافته است. شکل (۳ B) دلالت بر این داشت که سطح بیان ژن BDNF در قشر مغز در گروه EAE نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است گرچه این کاهش معنی‌دار نیست. اما با در معرض قرار دادن حیوانات در میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین سبب بالا رفتن معنی‌دار میزان بیان ژن BDNF در قشر مغز در گروه‌های EAE+EMF6 و EAE+EMF12 گردیده است. شکل (۳ C) بیانگر افزایش میزان بیان ژن Nrf2 به عنوان

الکتریکی ۲۲۰ ولت از طریق یک اتوترانسفورماتور به ۱۴۸ ولت کاهش یافته و از یک جفت سیم پیچ هلمهولتز با قطر ۵۶ سانتی‌متر عبور داده شد. این سیم پیچ‌ها با فاصله ۲۸ سانتی‌متر از یکدیگر روی یک میز چوبی قرار داده شده بودند. هر سیم پیچ مشتمل بر ۴۷ دور سیم مسی با ضخامت ۳ میلی‌متر و مقاومت ۰/۴ اهم بود. با توجه به شاخص‌های در نظر گرفته شده در سیم پیچ شدت میدان یک میلی‌تسلا تولید گردید. شدت میدان روزانه توسط دستگاه گوس متر (Alpha lab مدل Gm2) اندازه‌گیری گردید.

هیستوپاتولوژی قشر مغز

در روز ۲۶ بعد از القاء مدل و بعد از پایان آزمایشات حیوانات توسط کتامین و زایلازین (در دوزهای ۶۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوشی خفیف دریافت نموده و سپس با ایجاد درفتگی گردن، مغز را خارج نموده و توسط برش میدساییتال نیمی از مغز جهت فیکساسیون به فرمالین ۱۰ درصد منتقل گردیده، مابقی تشریح شده و قشر مغز توسط نیتروژن مایع منجمد گردیده و جهت انجام آزمایشات مولکولی به فریزر ۸۰- منتقل گردید. از نمونه‌های بافتی فیکس شده بلوک پاریفینه تهیه گردیده و ده مقطع از نواحی قشر مغز برای رنگ‌آمیزی همتوکسیلین جهت ارزیابی ارتشاح لکوسیتی به ضخامت ۵ میکرون برش زده و روی لام انتقال یافت و رنگ‌آمیزی گردید. سپس از هر کدام از مقاطع توسط میکروسکپ (Labomed) تصویربرداری گردیده و ارزیابی هیستولوژیک برای ارتشاح لنفوسیتی انجام گردید.

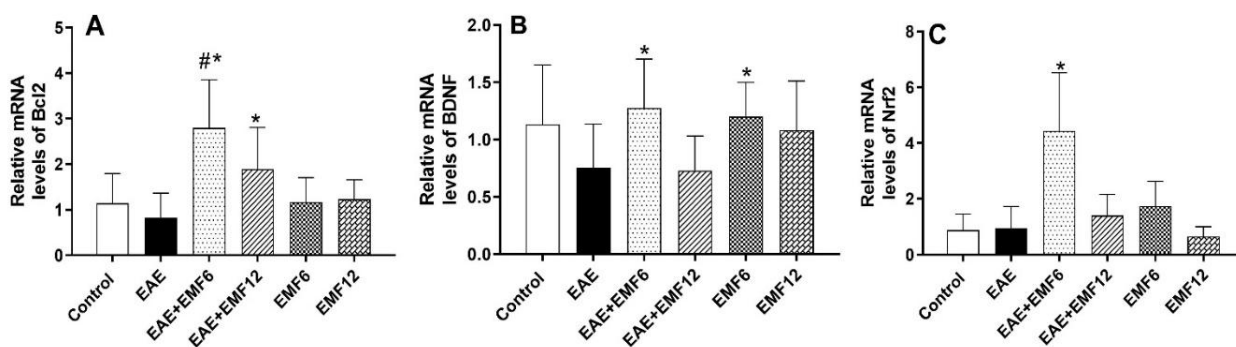
آزمایشات Real-time PCR

تکنیک qRT-PCR جهت ارزیابی میزان بیان ژن‌های Bcl2، BDNF و Nrf2 در کورتکس مغز بکار گرفته شد. برای این منظور از نمونه فریز شده یخ‌زدایی گردید و مراحل استخراج RNA توسط بافر RNX PLUS (سینا ژن) مطابق پروتوکول مربوطه انجام گردید. خلوص و آلودگی احتمالی آن توسط دستگاه نانودراپ در طیف ۳۴۰/۳۶۰ اندازه‌گیری گردید. سپس توسط دستگاه PCR و کیت ساخت cDNA (یکتا تجهیز) DNA تک رشته‌ای ساخته و در دمای ۸۰- درجه برای انجام qRT-PCR ذخیره گردید. پرایمرهای پیش‌رو و معکوس ژن‌های هدف و مرجع با استفاده از نرم‌افزار Allele ID 6.0 طراحی و توالی آنها بررسی گردید (جدول ۱).

آزمایشات real-time PCR با استفاده از مسترمیکس سایبرگرین (یکتا تجهیز آزما) و توسط دستگاه Light Cycler 96 system (Roche, Switzerland) انجام پذیرفت. برای اطمینان از عدم وجود محصول غیر اختصاصی ارزیابی نهایی ریل تایم توسط منحنی ذوب انجام پذیرفت. همچنین برای تعیین میزان بیان ژن‌های هدف از روش $\Delta\Delta CT$ استفاده گردید.

جدول ۱: توالی پرایمرهای ژنی مورد مطالعه

تعداد بازها	توالی پرایمری (5'-3')	نام ژن
۱۶۱	F: TGTGGCCTTCTTTGAGTTTCG R: GTTCCACAAAGGCATCCCAG	Bcl2
۷۶	F: CAGAAGCGTGACAACAATG R: TCACCTGGTGGAACTCAG	BDNF
۲۰۰	F: CAGCGACAGAAGGACTATGA R: TGGGCAACCTGGGAGTAG	Nrf2
۲۲۴	F: CGGTGTGAACGGATTTGG R: CTCGCTCTGGGAATGG	GAPDH



شکل ۳. اثرات امواج الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین، بر میزان بیان ژن‌های (A) Bcl2, (B) BDNF و (C) Nrf2 در قشر مغز در معرض میدان الکترومغناطیس در مقایسه با گروه EAE. *P < 0/05, # در مقایسه با گروه کنترل, P < 0/05 در مقایسه با گروه EAE.

TMS (stimulation) در ناحیه سر در موش‌های مدل EAE سبب بهبود علائم حرکتی، افزایش سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو گردید (۱۲). با بکارگیری این میدان در مدل آسیب فشرده‌گی کم تا متوسط نخاع، سبب کاهش تخریب میلین در ناحیه آسیب گردیده که ناشی از کاهش فعالیت میکروگلیال‌ها و استروسیت‌ها و به تبع آن کاهش پاسخ‌های التهابی و افزایش سیگنال‌های ضد آپوپتوز و پیش برنده بقای سلولی گردید (۲۷).

مطالعه حاضر همچنین نشان داد، میدان‌های الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین در طی مدت دو هفته، میزان ارتشاح لنفوسیتی را در گروه‌های EAE + EMF6 و EAE + EMF12 در مقایسه با گروه EAE بطور معنی‌داری کاهش داد. ارتشاح لنفوسیت ناشی از اختلال در عملکرد سد خونی- مغزی و بدنبال آن مهاجرت سلول‌های لنفوسیتی و ماکروفاژها در اطراف عروق خونی یافت مغز و نهایتاً سبب تولید سیتوکین‌های التهابی می‌گردد (۲۸). تمام این وقایع سبب افزایش رادیکال‌های آزاد، از بین رفتن میلین، تخریب آکسونی و در نهایت فلج و ناتوانی می‌گردد. بنابراین کاهش ارتشاح لنفوسیتی محتملاً می‌تواند بیانگر نقش ضد التهابی این میدان‌ها باشند.

چنانکه نتایج مطالعه Zhang و همکاران نشان دادند، در آسیب تجربی ایسکمی مغزی بکارگیری میدان الکترومغناطیس متناوب سبب مهار واکنش‌های استروسیت‌ها، کاهش سیتوکین‌های التهابی و تعدیل واکنش‌های التهابی در مغز می‌گردد (۲۹). در مطالعه بافتی در قشر مغز، این میدان‌ها میزان ارتشاح لنفوسیتی را کاهش دادند که این مربوط به نقش ترمیمی آنها و بازسازی سد خونی- مغزی متعاقب آسیب آن در مدل EAE می‌باشد (۳۰). در همین راستا مطالعه Fontana و همکاران نشان داد، این میدان‌ها بصورت تحریک مغناطیسی مکرر فراجمعه‌ای (rTMS) در مدل استروک ترومبوزی با تعدیل میزان بیان ژن‌هایی همچون occludin, claudin-5, ZO-1 و caveolin-1 سبب بهبود نفوذپذیری و بازسازی سد خونی مغزی گردیده‌اند (۳۱).

بکار بردن میدان‌های متناوب در محیط کشت سلول‌های ماکروفاژ THP-1 سبب کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی همانند TNF- α ، اینترلوکین‌های β 1، IL-8 و IL-6 و افزایش فاکتورهای ضد التهابی مانند

ژن آنتی‌اکسیدانی در قشر مغز در گروه EAE+EMF6 در مقایسه با گروه EAE می‌باشد. این در حالی است که میزان بیان ژن Nrf2 در گروه‌های EAE و کنترل تغییری نداشته است.

بحث

در مطالعه حاضر، اثرات میدان‌های الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین بر علائم بالینی، هیستوپاتولوژیک و مولکولی در قشر مغز در مدل تجربی انسفالومیلیت در موش‌های ماده C57BL/6 مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل بیانگر افزایش ناتوانی حرکتی و بروز علائم فلج دم و اندام‌ها در حیوانات متعاقب استفاده از MOG برای ایجاد مدل انسفالومیلیت بود. بکارگیری میدان الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت ۱ میلی تسلا در مدت زمان دو هفته، سبب کاهش علائم بالینی در گروه‌های EAE+ EMF(6h) و EAE+ EMF(12h) گردید. علاوه بر این میدان الکترومغناطیس باعث کاهش ارتشاح سلول‌های لنفاوی و التهاب در قشر مغز گردید. بکارگیری این میدان‌ها سبب تغییرات و افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی، تروفیک و آنتی‌اکسیدانی در قشر مغز گردید.

انسفالومیلیت تجربی، مدل مولتیپل اسکلروز ناشی از افزایش سایتوکاین‌های التهابی در بافت عصبی و مغز می‌باشد که با علائم فلج دم و اندام‌های حیوانات بروز می‌کند. نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا با سایر مطالعات دلالت بر وقوع علائم بالینی (درجه فلج) از حدود روز ۱۲ بعد از دریافت MOG و توکسین ادجوانت توپرکلوزیس داشته است (۲۴، ۲۵).

این در حالی است که مطابق نتایج Zhan و همکاران بکار بردن میدان‌های الکترومغناطیس دوار میزان شیوع بیماری در موش‌های ایمونیزه شده با MOG را حدود ۴۰ درصد کاهش و شدت و شروع بیماری را از طریق تنظیم نسبت بین سلول‌های T (reg) تنظیمی و سلول‌های T کمکی را با افزایش نسبت سلول‌های T تنظیمی و مهار سلول‌های Th1 و Th17 به تأخیر می‌اندازد (۲۵). علاوه بر این، این میدان‌ها با تداخل در عمل میکروگلیال‌ها و استروسیت‌ها سبب افزایش گیرنده‌های آدنوزینی A2 و A3 و همچنین افزایش تولید cAMP در استروسیت‌ها و کاهش سیتوکین‌های التهابی سبب حفاظت بافت عصبی می‌شوند (۲۶). کاربرد موضعی میدان‌های (Trans magnetic

می‌کند. مشابه نتایج مطالعه حاضر، Linker و همکاران نشان دادند در روز ۱۴ بعد از ایمونیزه کردن در مدل EAE، میزان بیان mRNA BDNF در بافت نخاع بطور معنی‌داری کاهش یافته و با تزریق مستقیم BDNF نوترکیب داخل مغز نشان داد دمیلمینه شدن بافت عصبی کاهش و سرعت بازسازی اکسونی بهبود می‌یابد (۴۰).

بکارگیری و استفاده از داروها و سایر عواملی که بتواند میزان BDNF را در پلاسما، خون و یا بافت عصبی در بیماران MS و مدل EAE افزایش دهند می‌تواند گامی در جهت بهبود این عارضه باشد. برای مثال در مطالعه‌ای در بیماران مولتیپل اسکلروز، استفاده از Laquinimod سبب افزایش میزان تولید پروتئین BDNF در پلاسما خون، کاهش ارتشاح لنفوسیتی و تعدیل پاسخ لنفوسیت‌های TH17 گردید (۴۱).

بر همین مبنا با بکارگیری میدان‌های الکترومغناطیس با فرکانس و شدت پایین ممکن است در این راستا کمکی به این بیماران نماید. چنانکه نتایج مطالعه Tasset و همکاران نشان داد، بکار بردن میدان‌های الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین (۰/۷ میلی تسلا) در مدل بیماری هانتینگتون طی مدت سه هفته سبب کاهش علائم رفتاری و مارکرهای استرس اکسیداتیو و بهبود فاکتورهای تروفیک مغزی گردیده است. این میدان‌ها همچنین روند تخریب نرونی در استریاتوم موش صحرایی را متوقف کرد (۲۰). نقش اساسی این میدان‌ها را همچنین می‌توان در ارتباط با فعالیت‌های ایمونولوژیک این میدان‌ها برآورد نمود. چنانکه با بکار بردن این میدان‌ها در شدت‌های ۱ تا ۱۰۰ میکروتسلا سبب فعال شدن مکانیزم‌های ضد التهابی (IL-10) و متقابلاً کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی (IL-9 and TNF- α) در موش صحرایی گردید (۴۲).

یک فاکتور اساسی در بیماری‌های تخریبی سیستم عصبی تجمع رادیکال‌های آزاد، ایجاد استرس اکسیداتیو و بهم خوردن تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. در مدل EAE نیز این رویداد مصداق داشته. چنانکه مطالعه Lamoum و همکاران نشان داد درمان با MOG سبب کاهش میزان بیان پروتئین Nrf2 و آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتاتیون، گلوکوتاتیون پراکسیداز و افزایش لیپید پراکسیداز می‌گردد (۴۳). در موارد واکنش‌های اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی، Nrf2 یک حسگر آنتی‌اکسیدانی لندوژنی سلولی بوده که در بسیاری از روندهای مولکولی در بیماری‌های تخریبی سیستم عصبی و پیری متأثر می‌گردد. برخی عوامل و ترکیبات طبیعی و داروها می‌توانند این فاکتور را تحت تأثیر قرار داده و نقش حفاظت سلولی را اعمال نمایند. بکارگیری میدان الکترومغناطیس یکی از عواملی است که می‌تواند بیان این ژن‌ها را تحت تأثیر قرار بدهد چنانکه بکارگیری این میدان‌ها بصورت فراجمعه‌ای تکرار شونده rTMS با فعال نمودن مسیر سیگنالینگ Nrf2/ GPx4 با یک مکانیزم چند وجهی سبب کاهش استرس اکسیداتیو می‌گردد. با این عملکرد جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد تسهیل گردیده و سطح مالون دی‌لدهید بافت عصبی تعدیل و در نهایت تخریب عصبی کاهش می‌یابد (۴۴). بکارگیری میدان‌های مغناطیسی فراجمعه‌ای بصورت مکرر (Repeated transcranial magnetic stimulation) در رت‌های مدل دمانس عروقی مغز از مسیر سیگنالینگ Nrf2/GPx4 سبب کاهش روندهای التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد حافظه و یادگیری گردید (۴۴).

IL-10 گردید (۳۲). در پدیده‌های التهابی حاد و ضایعات عصبی در CNS استروسیت‌ها تروفیک و فعال شده و متعاقب آن فاکتورهای پیش‌التهابی و کموکین‌ها تولید گردیده که سبب تخریب و افزایش نفوذپذیری BBB می‌گردد. و متعاقب آن فاکتورهای التهابی و لنفوسیت‌ها به بافت عصبی مهاجرت می‌کنند (۳۳). این در حالی است که این میدان‌های الکترومغناطیس با اثرات ضد التهابی خود می‌توانند فعالیت این گونه سلول‌ها را تعدیل کنند. چنانکه مطالعات in-vitro و تجربی متعددی دلالت بر نقش اقسامی گوناگونی از این میدان‌ها در کاهش استروگلیوزیس و تغییر ماهیت عملکردی سلول‌های میکروگلیال از نوع M1 (سلول‌های پیش‌التهابی) به M2 (سلول‌های ضدالتهابی) است (۳۴).

در مطالعه حاضر اثرات ضد اپوپتوزی این میدان‌ها بر افزایش بیان Bcl2 در قشر مغز مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج نشان داد میزان بیان Bcl2 در گروه مدل EAE در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است گرچه این کاهش معنی‌دار نیست. اما تحت تأثیر میدان الکترومغناطیس میزان بیان این ژن در گروه‌های در معرض میدان EAE + EMF6 و EAE + EMF12 در مقایسه با گروه EAE و کنترل بصورت معنی‌داری افزایش یافته است. هم راستا با نتایج مطالعه حاضر، بکارگیری امواج الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین در موش سبب افزایش پروتئین‌های پیش‌برنده بقاء گردیده و همزمان با آن سبب کاهش پروتئین‌ها و واسطه‌های پیش‌التهابی در قشر مغز در مدل ایسکمی مغزی گردید. این مکانیزم‌ها بواسطه مسیر سیگنالی BDNF/TrkB/Akt بوقوع پیوسته است (۳۵).

در مطالعه دیگری نیز بکارگیری این امواج بصورت فراجمعه‌ای در مدل انسفالومیلیت تجربی بدلیل نقش آنتی‌آپوپتوتیک آن، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش کاسپاز ۳ و مرگ سلولی، سبب بهبود علائم حرکتی در اندام‌ها و دم گردید (۱۲).

با این حال موارد متناقض فراوانی در مورد بکارگیری این میدان‌ها عنوان گردیده است از جمله اینکه این میدان‌ها سبب افزایش استرس اکسیداتیو، ایجاد پاسخ‌های التهابی، شکست کروموزومی، کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی، از بین رفتن میلین و تخریب اکسونی، مرگ سلول‌های عصبی و مواردی بصورت افزایش آلزایمر، پارکینسون و اختلالات یادگیری را سبب گردیده‌اند (۳۶). این موارد متناقض ممکن است مربوط به تفاوت در روش بکارگیری و پارامترهای مورد استفاده در مولدهای ایجاد کننده این میدان‌ها از جمله شدت، فرکانس‌های بالا، مدت زمان و تعداد دفعات بکارگیری آنها و همچنین در مطالعات تجربی وابسته به سن حیوانات در معرض این میدان‌ها سبب بروز اینگونه عوارض می‌گردند (۳۷، ۳۸).

در مطالعه حاضر، میزان بیان ژن BDNF در گروه‌های مدل EAE که به مدت دو هفته در معرض این امواج قرار گرفته (EAE+EMF6) و گروه EMF6 در مقایسه با گروه EAE بطور معنی‌داری افزایش یافته‌اند. اما در مقایسه بین گروه EAE و کنترل، میزان بیان این ژن کاهش یافته که البته این کاهش معنی‌دار نیست. BDNF نقش حیاتی در تکامل سیستم عصبی، میلین‌سازی، ترمیم و حفظ بافت عصبی در مقابل آسیب‌های تخریبی آن را دارد (۳۹). این فاکتور رشد با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و مهار رادیکال‌های آزاد از استرس اکسیداتیو جلوگیری

پزشکی در تنظیم کردن تجهیزات جهت حصول شدت میدان مورد نظر و پایش شدت میدان نهایت قدردانی را داریم.

سهم نویسندگان

طراحی مطالعه، تیمار حیوانات و انجام مداخلات درمانی: محمد حسن سخایی و قاسم مسیبی، طراحی، تهیه و تنظیم تجهیزات مولد میدان الکترومغناطیس: محمد رضا بیاتیان، جمع‌آوری نمونه‌ها: محمدحسن سخایی و علی گنجی، انجام آزمایشات مولکولی: علی گنجی و ایمان فراهانی، گردآوری داده‌ها و تحلیل نتایج: علی گنجی و محمدحسن سخایی، جمع‌آوری اطلاعات، تهیه گزارشات و تهیه پیش‌نویس مقاله: محمدحسن سخایی.

تضاد منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند در این پروژه هیچگونه تعارض منافعی وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به موارد ذکر شده، می‌توان بیان نمود که میدان‌های الکترومغناطیس کم فرکانس با شدت پایین ممکن است بعنوان درمان‌های مکمل و غیر تهاجمی برای درمان و کاهش علائم ناتوانی حرکتی و ضد اپوپتوزی و آنتی‌اکسیدانت در بیماری‌های تخریب سیستم عصبی از انجمله مولتیپل اسکلروز مطرح گردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت مالی معاونت پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک در خصوص تأمین هزینه‌های این پروژه به شماره IR.ARAKMU.REC.1396.24 تشکر می‌نمایند. همچنین از زحمات بی‌دریغ جناب آقای یدالله فتحی کارشناس محترم گروه فیزیک

References

- Berger JR, Pocoski J, Preblick R, Boklage S. Fatigue heralding multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(11):1526-32. **pmid:** 23439577 **doi:** 10.1177/1352458513477924
- Khan Z, Gupta GD, Mehan S. Cellular and Molecular Evidence of Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment Challenges. *J Clin Med*. 2023;12(13):4274. **pmid:** 37445309 **doi:** 10.3390/jcm12134274
- Orian JM, Maxwell DL, Lim VJT. Active Induction of a Multiple Sclerosis-Like Disease in Common Laboratory Mouse Strains. *Methods Mol Biol*. 2024;2746:179-200.
- de Oliveira DM, de Oliveira EM, Ferrari Mde F, Semedo P, Hiyane MI, Cenedeze MA, et al. Simvastatin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th1/Th17 response and cellular infiltration. *Inflammopharmacology*. 2015;23(6):343-54. **pmid:** 26559850 **doi:** 10.1007/s10787-015-0252-1
- Voskuhl RR, MacKenzie-Graham A. Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis is an excellent model to study neuroaxonal degeneration in multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:1024058. **pmid:** 36340686 **doi:** 10.3389/fnmol.2022.1024058
- Gulla S, Lomada D, Lade A, Pallu R, Reddy MC. Role of prostaglandins in multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2020;26(7):730-42. **pmid:** 31914903 **doi:** 10.2174/138161282666200107141328
- Rusciano D, Bagnoli P. Oxygen, the Paradox of Life and the Eye. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(9):319. **pmid:** 39344319 **doi:** 10.31083/j.fbl2909319
- E Abdel Moneim A. Oxidant/antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(4):335-49. **pmid:** 25817254 **doi:** 10.2174/1567205012666150325182702
- Niranjan R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):28-38. **pmid:** 23783559 **doi:** 10.1007/s12035-013-8483-x
- Shahsavani N, Kataria H, Karimi-Abdolrezaee S. Mechanisms and repair strategies for white matter degeneration in CNS injury and diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(6):166117. **pmid:** 33667627 **doi:** 10.1016/j.bbadis.2021.166117
- Lopez-Diego RS, Weiner HL. Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis—a multifaceted adversary. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(11):909-25. **pmid:** 18974749 **doi:** 10.1038/nrd2358
- Medina-Fernandez FJ, Escribano BM, Aguera E, Aguilar-Luque M, Feijoo M, Luque E, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on oxidative stress in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Free Radic Res*. 2017;51(5):460-9. **pmid:** 28463090 **doi:** 10.1080/10715762.2017.1324955
- Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis. *Rev Neurosci*. 2021;32(7):723-36. **pmid:** 33641274 **doi:** 10.1515/revneuro-2020-0140
- Cichoń N, Czarny P, Bijak M, Miller E, Śliwiński T, Szemraj J, Saluk-Bijak J. Benign effect of extremely low-frequency electromagnetic field on brain plasticity assessed by nitric oxide metabolism during poststroke rehabilitation. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017(1):2181942. **pmid:** 29138675 **doi:** 10.1155/2017/2181942
- Carpenter DO. Human disease resulting from exposure to electromagnetic fields. *Rev Environ Health*. 2013;28(4):159-72. **pmid:** 24280284 **doi:** 10.1515/revveh-2013-0016
- Zhang Y, Liu X, Zhang J, Li N. Short-term effects of extremely low frequency electromagnetic fields exposure on Alzheimer's disease in rats. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(1):28-34. **pmid:** 25118893 **doi:** 10.3109/09553002.2014.954058
- Saliev T, Tachibana K, Bulanin D, Mikhalovsky S, Whitby R. Bio-effects of non-ionizing electromagnetic fields in context of cancer therapy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014;6(1):175-84. **pmid:** 24389151 **doi:** 10.2741/e700
- Gao Q, Leung A, Yang Y-H, Lau B, Wang Q, Liao L-Y, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields promote cognitive function and hippocampal neurogenesis of rats with cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2021;16(7):1252-7. **pmid:** 33318402 **doi:** 10.4103/1673-5374.301020
- Arendash GW, Sanchez-Ramos J, Mori T, Mamcarz M, Lin X, Runfeldt M, et al. Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):191-210. **pmid:** 20061638 **doi:** 10.3233/JAD-2010-1228
- Tasset I, Medina F, Jimena I, Agüera E, Gascón F, Feijoo M, et al. Neuroprotective effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on a Huntington's disease rat model: effects on neurotrophic factors and neuronal density.

- Neuroscience. 2012;209:54-63. [doi:10.1016/j.neuroscience.2012.02.034](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.02.034)
21. Cuccurazzu B, Leone L, Podda MV, Piacentini R, Riccardi E, Ripoli C, et al. Exposure to extremely low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields enhances adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice. *Exp Neurol*. 2010;226(1):173-82. [pmid: 20816824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816824/) [doi: 10.1016/j.expneurol.2010.08.022](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.08.022)
 22. Richards TL, Lappin MS, Acosta-Urquidi J, Kraft GH, Heide AC, Lawrie FW, et al. Double-blind study of pulsing magnetic field effects on multiple sclerosis. *J Altern Complement Med*. 1997;3(1):21-9. [pmid: 9395691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395691/) [doi: 10.1089/acm.1997.3.21](https://doi.org/10.1089/acm.1997.3.21)
 23. Camelo S, Iglesias AH, Hwang D, Due B, Ryu H, Smith K, et al. Transcriptional therapy with the histone deacetylase inhibitor trichostatin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2005;164(1):10-21. [pmid: 15885809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885809/) [doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.02.022)
 24. Medina-Fernández FJ, Luque E, Aguilar-Luque M, Agüera E, Feijóo M, García-Maceira FJ, et al. Transcranial magnetic stimulation modifies astrogliosis, cell density and lipopolysaccharide levels in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Life Sci*. 2017;169:20-6. [pmid: 27876534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27876534/) [doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.011)
 25. Zhan T, Wang X, Ouyang Z, Yao Y, Xu J, Liu S, et al. Rotating magnetic field ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting T cell peripheral accumulation and regulating the balance of Treg and Th1/Th17. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6225-39. [pmid: 32265343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265343/) [doi: 10.18632/aging.103018](https://doi.org/10.18632/aging.103018)
 26. Isaković J, Gorup D, Mitrečić D. Molecular mechanisms of microglia- and astrocyte-driven neurorestoration triggered by application of electromagnetic fields. *Croat Med J*. 2019;60(2):127-40. [pmid: 31044584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31044584/) [doi: 10.3325/cmj.2019.60.127](https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.127)
 27. Goldshmit Y, Shalom M, Ruban A. Treatment with Pulsed Extremely Low Frequency Electromagnetic Field (PELF-EMF) Exhibit Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effect in Compression Spinal Cord Injury Model. *Biomedicines*. 2022;10(2):325. [pmid: 35203533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203533/) [doi: 10.3390/biomedicines10020325](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020325)
 28. Stimmer L, Fovet C-M, Serguera C. Experimental models of autoimmune demyelinating diseases in nonhuman primates. *Vet Pathol*. 2017;55(1):27-41. [pmid: 28583039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583039/) [doi: 10.1177/0300985817712794](https://doi.org/10.1177/0300985817712794)
 29. Zhang H, Yang Y, Yang E, Tian Z, Huang Y, Zhang Z, et al. Pulsed electromagnetic fields protect against brain ischemia by modulating the astrocytic cholinergic anti-inflammatory pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(3):1301-17. [pmid: 35831547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831547/) [doi: 10.1007/s10571-022-01251-2](https://doi.org/10.1007/s10571-022-01251-2)
 30. Zong X, Li Y, Liu C, Qi W, Han D, Tucker L, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization. *Theranostics*. 2020;10(26):12090-110. [pmid: 33204331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204331/) [doi: 10.7150/thno.51573](https://doi.org/10.7150/thno.51573)
 31. Fontana F, Cafarelli A, Iacoponi F, Gasparini S, Pratesi T, Koppes AN, Ricotti L. Pulsed electromagnetic field stimulation enhances neurite outgrowth in neural cells and modulates inflammation in macrophages. *Engineered Regeneration*. 2024;5(1):80-91. [doi:10.1016/j.engreg.2023.11.003](https://doi.org/10.1016/j.engreg.2023.11.003)
 32. Healy LM, Stratton JA, Kuhlmann T, Antel J. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(4):237-48. [pmid: 35190704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190704/) [doi: 10.1038/s41582-022-00624-x](https://doi.org/10.1038/s41582-022-00624-x)
 33. Rosado MM, Simkó M, Mattsson M-O, Pioli C. Immune-modulating perspectives for low frequency electromagnetic fields in innate immunity. *Front Public Health*. 2018;6:323464. [pmid: 29632855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632855/) [doi: 10.3389/fpubh.2018.00085](https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00085)
 34. Urnukhsaikhan E, Mishig-Ochir T, Kim S-C, Park J-K, Seo Y-K. Neuroprotective effect of low frequency-pulsed electromagnetic fields in ischemic stroke. *Appl Biochem Biotechnol*. 2017;181(4):1360-71. [pmid: 27761795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761795/) [doi: 10.1007/s12010-016-2289-z](https://doi.org/10.1007/s12010-016-2289-z)
 35. Terzi M, Ozberk B, Deniz OG, Kaplan S. The role of electromagnetic fields in neurological disorders. *J Chem Neuroanat*. 2016;75(Pt B):77-84. [pmid: 27083321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083321/) [doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.04.003)
 36. Wyszowska J, Jędrzejewski T, Piotrowski J, Wojciechowska A, Stankiewicz M, Kozak W. Evaluation of the influence of in vivo exposure to extremely low-frequency magnetic fields on the plasma levels of pro-inflammatory cytokines in rats. *Int J Radiat Biol*. 2018;94(10):909-17. [pmid: 30028649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028649/) [doi: 10.1080/09553002.2018.1503428](https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1503428)
 37. Falone S, Mirabilio A, Carbone MC, Zimmiti V, Di Loreto S, Marigliò MA, et al. Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(12):2762-70. [pmid: 18585472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585472/) [doi: 10.1016/j.biocel.2008.05.022](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.05.022)
 38. Linker R, Gold R, Luhder F. Function of neurotrophic factors beyond the nervous system: inflammation and autoimmune demyelination. *Crit Rev Immunol*. 2009;29(1):43-68. [pmid: 19348610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348610/) [doi: 10.1615/critrevimmunol.v29.i1.20](https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v29.i1.20)
 39. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777. [pmid: 33096634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096634/) [doi: 10.3390/ijms21207777](https://doi.org/10.3390/ijms21207777)
 40. Linker RA, Lee DH, Demir S, Wiese S, Kruse N, Siglienti I, et al. Functional role of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotective autoimmunity: therapeutic implications in a model of multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 8):2248-63. [pmid: 20826430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20826430/) [doi: 10.1093/brain/awq179](https://doi.org/10.1093/brain/awq179)
 41. Thöne J, Ellrichmann G, Seubert S, Peruga I, Lee DH, Conrad R, et al. Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *Am J Pathol*. 2012;180(1):267-74. [pmid: 22152994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152994/) [doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.037](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.037)
 42. Mahaki H, Jabarivasal N, Sardanian K, Zamani A. Effects of various densities of 50 hz electromagnetic field on serum IL-9, IL-10, and TNF- α levels. *Int J Occup Environ Med*. 2020;11(1):24-32. [pmid: 31647056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647056/) [doi: 10.15171/ijoem.2020.1572](https://doi.org/10.15171/ijoem.2020.1572)
 43. Lamloom NS, Soliman HA, Ahmed RR, Ahmed OM, Abdel-Maksoud MA, Kotob MH, Zaky MY. Improvement effects of green tea and pumpkin oils on myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced multiple sclerosis in rats. *Journal of Functional Foods*. 2023;111:105876. [doi:10.1016/j.jff.2023.105876](https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105876)
 44. Jin WJ, Zhu XX, Luo KT, Wang S, Shu W, Li JA, et al. Enhancement of Cognitive Function in Rats with Vascular Dementia Through Modulation of the Nrf2/GPx4 Signaling Pathway by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Physiol Res*. 2024;73(5):857. [pmid: 39560194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39560194/) [doi: 10.33549/physiolres.935330](https://doi.org/10.33549/physiolres.935330)