



Publikacja wyraża jedynie poglądy autora/ów i nie może być utożsamiana z oficjalnym stanowiskiem Ministerstwa Cyfryzacji.

Wpływ promieniowania mikrofalowego na homeostazę organizmu człowieka

prof. dr hab. Eugeniusz Rokita

Zakład Biofizyki, Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

1. Wprowadzenie

Wszystkie układy biologiczne posiadają zdolność utrzymywania stałych wartości parametrów wewnętrznych, co zapewnia działanie układu w optymalnych warunkach (homeostaza). Zachowanie homeostazy wymaga istnienia w układzie wielu mechanizmów regulacyjnych, które będą kompensować pojawiające się w systemie zaburzenia. Należy podkreślić, że układy biologiczne są z reguły układami otwartymi. W rezultacie źródłem zaburzeń mogą być nie tylko fluktuacje parametrów wewnętrznych układu, lecz również zmiana parametrów środowiska zewnętrznego, w których funkcjonuje układ biologiczny. Osobnym problemem jest stopień złożoności układu biologicznego. W przyrodzie występują zarówno proste układy jednokomórkowe, jak i układy składające się z bardzo wielu komórek. Na przykład, organizm człowieka zawiera około 35 bilionów (10^{12}) komórek. Oczywiście jest, że w materii żywej występuje korelacja liczby mechanizmów zapewniających utrzymanie homeostazy z liczbą komórek w układzie.

W ciele człowieka, podobnie jak w każdym układzie złożonym, musi działać bardzo wiele mechanizmów regulacyjnych dla zapewnienia homeostazy [1]. Najbardziej skomplikowane z nich to systemy kontroli genetycznej, które działają we wszystkich komórkach [2], [3]. Geny określają, które substancje są syntetyzowane w komórce, co zapewnia kontrolę procesów wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowych. Inne mechanizmy kontrolne obejmują sterowanie procesami na poziomie molekularnym (reakcje biochemiczne), które w większości przypadków opierają się na zmianie aktywności enzymów [4]. Poziom komórkowy wymaga dodatkowo kontroli transportu bardzo wielu substancji, zarówno wewnątrz komórki, jak i przez błony, z wykorzystaniem całej gammy mechanizmów [5], [6]. W organizmie człowieka występują także mechanizmy regulacyjne działające na poziomie poszczególnych narządów oraz mechanizmy ogólnoustrojowe, których działanie oparte jest o układ nerwowy [7] i układ hormonalny [8].

Układ nerwowy składa się z trzech głównych części: części sensorycznej, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz części motorycznej (wyjściowej). Receptory sensoryczne wykrywają stan organizmu lub jego otoczenia i kanałami aferentnymi przesyłają informacje do OUN. Sygnały receptorowe są analizowane w OUN i następuje generacja sygnałów wyjściowych (eferentnych) dla realizacji określonych funkcji organizmu. Część OUN stanowi autonomiczny układ nerwowy (AUN). AUN działa na poziomie podświadomości i kontroluje wiele funkcji narządów wewnętrznych. Regulacja hormonalna w organizmie oparta jest na substancjach biochemicznych (hormony) wydzielanych przez główne gruczoły dokrewne (grasica, jajniki/jądra, nadnercza, przytarczyce, szyszynka, tarczyca, trzustka). Hormony są transportowane w płynie zewnątrzkomórkowym do wszystkich części ciała i regulują funkcje komórkowe i narządowe. Układ hormonalny można traktować jako układ regulacji, który uzupełnia OUN.

Należy podkreślić, że wybrane parametry ogólnoustrojowe charakteryzujące homeostazę ogólnoustrojową są powszechnie stosowane w diagnostyce medycznej. Dodatkowo, takie parametry, jak temperatura wnętrza ciała (skrótowo określana temperaturą ciała), wielkości charakteryzujące pracę serca i płuc, ciśnienie tętnicze krwi, saturacja krwi, objętość niektórych płynów ustrojowych, czy też stężenie wybranych związków chemicznych (np. glukozy) można obecnie oznaczać metodami małoinwazyjnymi w sposób ciągły [9]-[14]. Istnieją jednak parametry homeostatyczne (pH krwi i płynów ustrojowych, ciśnienia osmotyczne, zawartość wielu związków chemicznych w płynach ustrojowych, ciśnienie parcjalne O_2 i CO_2 we krwi, itd.), których oznaczanie w organizmie człowieka wymaga zastosowania metod inwazyjnych lub jest wręcz niemożliwe. Problem ten dotyczy głównie skali molekularnej i komórkowej. Powstała luka jest uzupełniana przez eksperymenty z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, badania in vitro oparte na technice hodowli komórkowych, przeprowadzane in vitro reakcje biochemiczne jak i modele teoretyczne [15]. Ekstrapolowanie uzyskanych wymienionymi metodami wyników na organizm człowieka związane jest jednak z powszechnie znanymi ograniczeniami.

Kontrola wartości parametrów charakteryzujących homeostazę organizmu człowieka, zarówno w skali molekularnej jak i ogólnoustrojowej, odbywa się głównie w oparciu o mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego [16], [17]. Na przykład w warunkach fizjologicznych, wysokie/niskie ciśnienie tętnicze uruchamia szereg mechanizmów, które powodują obniżenie/podwyższenie ciśnienia. W obu przypadkach efekty te są negatywne w stosunku do bodźca inicjującego. W warunkach fizjologicznych, działanie ujemnego sprzężenia powoduje utrzymanie wartości danego parametru w określonym zakresie homeostatycznym [1]. Przekroczenie granic przedziału jest uznawane za stan patologiczny. Na przykład, akcja serca człowieka powinna zawierać się w zakresie $60 \div 100$ uderzeń/min. Za stany patologiczne uważa się wartości < 60 (bradykardia) jak i > 100 (tachykardia). Dla pełnego opisu homeostazy musimy znać optymalne wartości bardzo wielu parametrów, co przekracza możliwości rutynowej diagnostyki.

Należy także nadmienić, że w organizmie człowieka sporadycznie występują inne mechanizmy regulacji. W pierwszej kolejności jest to dodatnie sprzężenie zwrotne. W wyniku tego sprzężenia reakcją na bodziec jest zwiększenie wartości parametru. Na przykład, wzrost potencjału błony komórkowej powoduje otwieranie kolejnych kanałów sodowych, co wywołuje napływ nowych jonów sodu do wnętrza komórki i dalszy wzrost depolaryzacji błony. W skali narządowej przykładem jest laktacja. Częste ssanie piersi przez niemowlę pobudza odruch prolaktynowy (proces wytwarzania pokarmu). Inny mechanizm regulacyjny związany jest z ograniczoną prędkością transportu sygnałów w układzie nerwowym (maksymalnie około 100 m/s). W rezultacie wszystkie mechanizmy regulacyjne z udziałem OUN wykazują przesunięcie czasowe między rejestracją bodźca przez sensor a reakcją motoryczną.

W opracowaniu omówiony zostanie ewentualny wpływ promieniowania elektromagnetycznego (PEM) na wybrane mechanizmy odpowiedzialne za homeostazę organizmu człowieka. Rozważany zakres częstotliwości PEM wynosi $0,7 \div 28$ GHz, czyli jest to zakres pokrywający się z zakresem technologii mobilnej piątej generacji (5G). Przyjęty zakres częstotliwości odpowiada zakresowi długości fali $0,43 \div 0,01$ m i energii kwantów promieniowania $(2,9 \div 116) \cdot 10^{-6}$ eV. Przegląd mechanizmów możliwych oddziaływań PEM o wyższych/niższych częstotliwościach z układami biologicznymi przedstawia bogata literatura tematu [18]-[20]. Warto nadmienić, że spektroskopia w zakresie podczerwieni, którą wykorzystujemy do badania stanów oscylacyjnych i rotacyjnych cząsteczek, wykorzystuje promieniowanie o minimalnej częstotliwości 300 GHz (długość fali 1 mm, energia kwantów $1240 \cdot 10^{-6}$ eV). Inną charakterystyczną energią dla organizmu człowieka jest energia ruchów termicznych ($k \cdot T$, k – stała Boltzmanna równa $8,62 \cdot 10^{-5}$ eV/K, T – temperatura ciała równa 310 K). Energia ta wynosi $27 \cdot 10^{-3}$ eV i jest około 230 razy większa od maksymalnej energii kwantów dla rozpatrywanego zakresu PEM.

Najczęściej do makroskopowej charakterystyki absorpcji PEM przez układy biologiczne wykorzystujemy współczynnik absorpcji właściwej (Specific Absorption Rate – SAR) oraz wyznaczone eksperymentalnie lub obliczeniowo rozkłady wzrostu temperatury [21], [22]. SAR nie dostarcza jednak żadnych informacji o mechanizmie działania PEM na organizm człowieka, a jedynie stanowi ilościową charakterystykę efektów termicznych. Znacznie więcej informacji o oddziaływaniu PEM z tkankami organizmu zawiera głębokość penetracji (GP). Parametr ten definiujemy jako grubość warstwy tkanki, która absorbuje 0,865 padającej gęstości mocy PEM. Jedynie 0,135 (e^{-2} , e – podstawa logarytmu naturalnego) gęstości mocy przenika przez warstwę tkanki o grubości równej głębokości penetracji. GP silnie spada z częstotliwością promieniowania i zależy także od stopnia uwodnienia tkanki. Silną absorpcję wykazują tkanki wysoko uwodnione (narządy, tkanka mięśniowa), a niską tkanki pozbawione wody (kości, tkanka tłuszczowa). Przykładowe wartości GP wynoszą odpowiednio 3,2/23 cm (mięsień/tłuszcz) dla częstotliwości 0,7 GHz; 1,7/8,1 cm dla 2,45 GHz; 0,3/2,0 cm dla 10 GHz i około 1 mm dla 28 GHz [23], [24]. Porównanie podanych wartości GP z danymi anatomicznymi jednoznacznie dowodzi, że PEM

o częstotliwości około 5 GHz i wyżej jest absorbowane w zewnętrznych strukturach organizmu człowieka i ewentualne oddziaływanie dla tego zakresu częstotliwości może dotyczyć jedynie naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej.

2. Wpływ PEM na systemy regulacji genetycznej i molekularnej

Istnieją zasadniczo dwie metody kontrolowania aktywności biochemicznej na poziomie molekularnym. Jedną z nich jest regulacja genetyczna, w której kontrolowany jest stopień aktywacji samych genów, a drugą regulacja enzymatyczna, w której kontrolowany jest poziom aktywności już powstałych enzymów w komórce. Informacja genetyczna zapisana jest w strukturze, zawartego w jądze komórkowym, kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Podstawowymi związkami chemicznymi tworzącymi cząsteczkę DNA są kwas fosforowy, cukier deoksyryboza oraz cztery zasady azotowe: dwie purynowe (adenina (A) i guanina (G)) oraz dwie pirymidynowe (cytozyna (C) i tymina (T)). Z połączenia jednej cząsteczki kwasu fosforowego z jedną cząsteczką deoksyrybozy i z jedną z czterech zasad powstaje struktura nazywana nukleotydem. Kwas fosforowy i deoksyryboza tworzą dwie nici, które stanowią szkielet cząsteczki DNA, a zasady azotowe znajdują się między tymi dwiema niemi i łączą je. Połączenie wytwarzają wiązania wodorowe zgodnie ze schematem AT oraz GC. Ostatecznie dwuniciowy układ zostaje skręcony dla wytworzenia przestrzennej struktury helisy. W obrębie DNA wyróżniamy jednostki funkcjonalne nazywane genami. Każdy gen dostarcza „instrukcji” do syntezy biomolekuł niezbędnych do wypełnienia konkretnej funkcji w komórce.

Informacja genetyczna (kod genetyczny) zawarta jest w sekwencji nukleotydów w nici DNA. Genom człowieka zawiera około trzy miliardy par nukleotydów. Proces syntezy biomolekuł jest wieloetapowy i rozpoczyna się od skopiowania wybranego odcinka sekwencji DNA (transkrypcja). Tworzona jest komplementarna kopia sekwencji nukleotydów DNA w postaci jednoniciowej cząsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA) z wykorzystaniem enzymu polimerazy RNA. RNA wykazuje dwie różnice w porównaniu z DNA. Cukier deoksyryboza jest zastąpiony przez rybozę, a zasadę pirymidynową tyminę zastępuje uracyl (U).

Transkrypcja, pierwszy etap ekspresji genu, rozpoczyna się od rozpoznania przez białka współdziałające z polimerazą RNA sekwencji nukleotydów bezpośrednio przed kopiowanym genem (promotor). Niektóre z tych białek, po połączeniu z promotorem rozpoczynają proces separacji nici DNA. W kolejnym kroku, z udziałem polimerazy RNA tworzona jest komplementarna kopia (AU, GC) w trakcie przesuwania się polimerazy RNA wzdłuż sekwencji DNA. Proces kopiowania kończy się po wytworzeniu w nici RNA konkretnej sekwencji (UAA, UAG, UGA) nukleotydów, po której cząsteczka RNA jest przecinana. Należy nadmienić, że nie wszystkie geny określają sekwencje aminokwasów. Niektóre geny dostarczają „instrukcji” do utworzenia innych typów cząsteczek RNA. W komórce występują cztery rodzaje RNA. Wyżej omówiony, kodujący strukturę pierwszorzędową białka nazywamy mRNA (messenger RNA). Wyróżniamy także tRNA (transfer RNA), rRNA (ribosomal RNA) i miRNA (micro RNA). Wszystkie wymienione typy pełnią rolę w syntezie łańcucha

polipeptydowego. Szczegółowe informacje o syntezie i funkcjach różnych rodzajów RNA podane są w podręcznikach genetyki [2], [3].

Wytworzony w jądrze komórkowym mRNA dyfunduje do cytoplazmy i w rybosomach (siateczka śródplazmatyczna, cytoplazma) następuje synteza łańcucha polipeptydowego (translacja). Sekwencję trzech nukleotydów występującą w mRNA, stanowiącą jednostkę kodującą jeden aminokwas podczas syntezy białka nazywamy kodonem, tj. 1 kodon odpowiada za umieszczenie w łańcuchu białka określonego aminokwasu. W trakcie biosyntezy białka, tRNA przenosi odpowiednie aminokwasy do rybosomów i „wstawia” je we właściwym miejscu łańcucha. Łańcuch polipeptydowy musi przejść szereg transformacji w wyniku których wytworzona zostaje struktura przestrzenna (czwartorzędowa), co zapewnia dopiero wykonywanie przez białko określonych funkcji w komórce.

W jądrach komórkowych DNA jest upakowane w specyficznych jednostkach strukturalnych zwanych chromosomami. W każdym chromosomie DNA jest owinięte wokół małych białek zwanych histonami, które z kolei są ściśle utrzymywane razem przez inne białka w stanie upakowanym. DNA w stanie upakowanym nie może tworzyć RNA. Istnieją jednak mechanizmy kontrolne, które mogą powodować, że wybrane obszary chromosomów ulegają „rozpakowaniu” umożliwiając transkrypcję RNA. Może ją stanowić czynnik komórkowy, jak i czynnik spoza komórki, taki jak na przykład hormon wytwarzany w organizmie człowieka. Ponieważ w każdej komórce człowieka znajduje się ponad 30 000 różnych genów, liczba możliwych metod kontroli aktywności genetycznej jest bardzo duża.

Inną formą kontroli ekspresji genów są zmiany epigenetyczne. Jest to wywołanie zmian w ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA. Choć wszystkie komórki organizmu człowieka zawierają praktycznie identyczną informację genetyczną, to jednak komórki różnych tkanek znacznie się różnią. Różnorodność wynika z różnego wykorzystania tej samej informacji genetycznej, co powoduje, że w organizmie człowieka powstaje około 200 różnych typów komórek. Przykładami mechanizmów epigenetycznych jest metylacja DNA, która polega na wiązaniu grup metylowych ($-CH_3$) przez cytozynę. Metylacja często związana jest z hamowaniem ekspresji genów. Innym przykładem jest acetylowanie histonów, czyli wiązanie grupy acetylowej ($CH_3-C(O)-$) przez aminokwasy zasadowe na końcu aminowym histonu. Acetylowanie histonów związane jest z rozluźnieniem chromatyny (substancja w jądrze komórkowym zbudowana z DNA, histonów i białek niehistonowych) i zwiększeniem poziomu ekspresji genów, podczas gdy antagonistyczna deacetylowanie histonów powoduje hamowanie transkrypcji. Lista czynników wywołujących zmiany epigenetyczne jest bardzo długa, a wiele mechanizmów modyfikacji ekspresji genów wymaga dodatkowych badań [25].

Wyżej wymienione mechanizmy genetyczne nie wyczerpują wszystkich występujących w komórce procesów kontroli genetycznej. W pierwszej kolejności należy wspomnieć o replikacji DNA. Komórki eukariotyczne rozmnażają się dzięki zdolności komórek do podziałów (mitoza). Przed każdym podziałem w jądrze komórkowym dochodzi do powielenia

informacji genetycznej komórki macierzystej, co prowadzi do podwojenia ilości DNA. Proces ten (replikacja DNA) zapewnia komórkom potomnym materiał genetyczny identyczny z komórką wyjściową. Oczywiście jest, że w organizmie człowieka muszą istnieć mechanizmy, które kontrolują wzrost i różnicowanie komórek potomnych.

W układach biologicznych, także w organizmie dorosłego człowieka, całkowita liczba komórek jest regulowana nie tylko przez kontrolowanie tempa podziału komórek, ale także poprzez kontrolowanie tempa śmierci komórek. Kiedy komórki nie są już potrzebne lub stają się zagrożeniem dla organizmu, następuje programowana śmierć komórki (apoptoza). Proces ten polega na uruchomieniu w komórce kaskady proteolitycznej i powoduje ostatecznie, że komórka jest trawiona przez komórki fagocytujące (makrofagi). Komórki mogą także ginąć w wyniku urazu (nekroza). W przeciwieństwie do apoptozy, komórki martwicze mogą powodować stan zapalny i uszkodzenie komórek sąsiednich. Apoptoza jest inicjowana przez aktywację rodziny proteaz zwanych kaspazami. Są to enzymy, które są syntetyzowane i magazynowane w komórce jako nieaktywne prokaspazy. Proces syntezy i aktywacji prokaspaz musi podlegać kontroli genetycznej, której mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony.

Nieprawidłowo działające w komórce mechanizmy genetyczne (mutacje) mogą także prowadzić do transformacji nowotworowej komórki. Rak jest spowodowany, prawie we wszystkich przypadkach, nieprawidłową aktywacją genów komórkowych, które kontrolują wzrost i podziały komórek (onkogeny). Organizm człowieka, zarówno na poziomie komórkowym, jak i ogólnoustrojowym (układ immunologiczny) posiada mechanizmy obronne eliminujące zmutowane komórki. Niestety, mechanizmy te są czasami nieefektywne. Dodatkowo istnieje wiele czynników biologicznych, chemicznych i fizycznych, które powodują wzrost prawdopodobieństwa mutacji i tym samym rozwoju różnych chorób nowotworowych.

Prowadzone w ostatnich latach badania wpływu PEM na mechanizmy kontroli genetycznej dotyczyły głównie ewentualnych efektów wywołanych w OUN/AUN (mózg) [26]-[30], co wynika z roli OUN/AUN w kontroli przebiegu wielu procesów fizjologicznych i patologicznych w organizmie człowieka. Oprócz PEM z zakresu częstotliwości 0,7 ÷ 28 GHz rozważanego w opracowaniu, badane są także niskie częstotliwości charakterystyczne dla sieci energetycznych (50/60 Hz). Badania są prowadzone głównie na materiale zwierzęcym (różne szczepy myszy i szczurów, świnki morskie, małpy) oraz na zarodkach zwierzęcych (myszy, świnię, ryby). Badania zarodków związane są z powszechnie akceptowanym poglądem, że zmiany epigenetyczne powstają przed implantacją zarodka (ściśły kontakt zarodka ze ścianą macicy). Sporadycznie przeprowadza się badania populacyjne bazując na grupach pacjentów lub ochotników [31], [32].

Opublikowane wyniki eksperymentów dotyczą trzech aspektów kontroli genetycznej [33]-[35]. Wspólnym mianownikiem wszystkich badań jest sprawdzenie negatywnych skutków działania PEM na procesy genetyczne (genotoksyczność PEM). W przypadku badań mózgu badane są funkcje neuronów, podstawowych elementów układu nerwowego.

Pierwsza grupa badań dotyczy apoptozy neuronów. Wynika to bezpośrednio z koncepcji, że jedną z przyczyn zmian patologicznych, jak na przykład choroba Alzheimera, mogą być zaburzenia apoptozy neuronów. Badania z wykorzystaniem materiału zwierzęcego potwierdzają, że apoptoza neuronów jest bezpośrednio związana z upośledzeniem funkcji poznawczych, a środki antyapoptotyczne mogą łagodzić objawy pogorszenia się funkcji poznawczych [36], [37]. W eksperymentach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych uzyskano różne wyniki zależne od częstotliwości PEM i wykorzystywanego materiału. Obserwowano wzrost produkcji kaspaz (amplifikacja apoptozy) zarówno dla szczurów przy częstotliwości 2,45 GHz [38], jak i świnek morskich przy częstotliwości 3,5 GHz [39]. Z kolei dla ludzkich komórek neuroblastoma i zarodków myszy w zakresie częstotliwości 0,9 ÷ 1,8 GHz żadne zmiany apoptozy nie były obserwowane [40], [41]. Wykazano nawet, że ekspozycja na PEM o częstotliwości sieci energetycznej może mieć potencjalną wartość terapeutyczną w chorobie Alzheimera poprzez modyfikację szlaku sygnałowego apoptozy [42].

Osobny kierunek badań dotyczy wpływu PEM na ekspresję genów. Opublikowane dane sugerują, że ekspresja genów odpowiedzialnych za zatrzymanie cyklu komórkowego, reakcje na stres oraz syntezę białek szoku cieplnego (Heat Shock Protein – HSP) ulega zmianie pod wpływem PEM [28], [32]. Sugeruje się także, że PEM zmienia ekspresję genów związanych z procesami poznawczymi i pamięciowymi [43]. Między innymi stwierdzono, że PEM o częstotliwości 2,45 GHz powoduje różną ekspresję dwóch genów odpowiedzialnych za produkcję białek (HSP27 i HSP70) związanych z ochroną przed szokiem cieplnym w hipokampie szczura, co prowadzi do reakcji stresowej [44]. W innych badaniach potwierdzono, że PEM wywołuje obniżenie ekspresji genu enzymu acetylocholinoesterazy (AChE), co następnie powoduje indukowanie zachowań lękowych i zaburzeń koordynacji ruchowej u szczura [43]. Ostatnio opublikowane dane potwierdzają, że PEM o bardzo niskiej częstotliwości (12 Hz) zwiększa ekspresję genu N-metylo-D-asparagianu (NMDA). W rezultacie następuje poprawa funkcji poznawczych, w tym uczenia wzrokowego, pamięci wzrokowej i wzrokowej pamięci roboczej u makaków królewskich [44]. Ekspresja genu receptorów NMDA odgrywa kluczową rolę w uczeniu się i przetwarzaniu pamięciowym. Eksperymenty na zwierzętach przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że naświetlanie PEM o bardzo niskiej częstotliwości (< 100 Hz) poprawia procesy poznawcze [46].

Ostatnim z powszechnie badanych efektów, jest wywoływanie przez PEM skutków epigenetycznych. Transformacje epigenetyczne mogą dotyczyć całej gamy zmian chromosomów, DNA jak zaburzonej produkcji miRNA [47], [48]. W skali ogólnoustrojowej może to skutkować problemami z pamięcią, uczeniem się i zaburzeniami uwagi. Postuluje się, że zespół nadpobudliwości ruchowej jest spowodowany deficytem uwagi, będącym wynikiem zmian epigenetycznych spowodowanych ekspozycją na PEM [49]. Ostatnio odkryto, że ekspozycja na PEM o częstotliwości 2,45 GHz zmniejsza metylację DNA u myszy [50] oraz może powodować znaczące modulacje epigenetyczne w hipokampie szczura [47]. Odwrotne zmiany metylacji DNA (wzrost 16 razy) zaobserwowano [51] w zarodkach świni dla częstotliwości (50 Hz). Postuluje się także, że powtarzana stymulacja PEM prowadzi do

specyficznych zmian RNA, które powodują, że RNA aktywuje czynnik transkrypcyjny szoku cieplnego 1 (HSF1). HSF1 reguluje syntezę mRNA dla białek opiekuńczych (chaperonów), które wiążą się z nieprawidłowym białkiem. Ten efekt epigenetyczny może pomóc w leczeniu chorób związanych z wiekiem, takich jak choroba Parkinsona i Alzheimerera [52].

Należy wyraźnie podkreślić, że literatura dotycząca genetycznych efektów działania PEM zawiera jedynie wyniki eksperymentów. Interpretacja przyczynowo-skutkowa obserwowanych efektów na poziomie molekularnym ma charakter spekulatywny. Mechanizmy, poprzez które PEM mogłoby wywoływać efekty genetyczne, są zasadniczo nieznane. Powszechnie akceptowany jest pogląd, że genetyczne skutki PEM zależą od różnych czynników, w tym parametrów PEM (częstotliwość, gęstość mocy, kształt impulsów), typu naświetlanych komórek i czasu ekspozycji. Rodzaje ekspresji genów, na które działa PEM (geny zaangażowane w przebieg cyklu komórkowego, apoptozę, reakcje na stres, wytwarzanie HSP) są niekiedy uznawane za potwierdzenie, że PEM powoduje uszkodzenia genetyczne. Podejmowane są także próby powiązania synergistycznego działania PEM z działaniem wolnych rodników na funkcje genetyczne [53].

Ocenę możliwego działania PEM na ekspresję genów warto także uzupełnić o ilościowe dane z rozważań biofizycznych. Pierwszym etapem ekspresji jest skopiowanie sekwencji nukleotydów w DNA. Z reguły, proces rozpoczyna się od „rozpakowania” wybranego obszaru chromosomu. W kolejnym kroku następuje separacja nici DNA i ostatecznie transkrypcja mRNA. Wszystkie te etapy związane są z dezintegracją istniejących wiązań chemicznych i ewentualnie wytworzeniem nowych wiązań. W układach biologicznych proces ten jest realizowany z wykorzystaniem różnych reakcji biochemicznych, głównie enzymatycznych. Odpowiedź na pytanie o możliwość dezintegracji wiązań chemicznych bezpośrednio przez PEM jest negatywna, ze względu na proste rozważania energetyczne. Najmniejszą energią wiązania w układach biologicznych charakteryzują się wiązania wodorowe i wiązania molekularne (van der Waalsa). Przyjmując minimalną energię tych wiązań na poziomie 0,1 eV [54] można oszacować, że jest ona około 5 000 razy większa od energii kwantów PEM o częstotliwości 5 GHz ($21 \cdot 10^{-6}$ eV) i około 860 razy większa dla kwantów o częstotliwości 28 GHz ($116 \cdot 10^{-6}$ eV). Za bardzo mało prawdopodobną należy uznać możliwość, że tak słaby bodziec może spowodować zmiany struktury dowolnej cząsteczki. Należy także uwzględnić fakt, że zachowanie struktury cząsteczek ma miejsce w temperaturze 310 K, co odpowiada energii termicznej $27 \cdot 10^{-3}$ eV, czyli energii jedynie około 4 razy mniejszej od energii wiązania. Oczywiście pomijamy rozważania dotyczące dynamicznego charakteru stanu równowagi, jak na przykład dla wiązań wodorowych cząsteczek wody.

Drugim teoretycznie możliwym efektem działania PEM w skali molekularnej jest modyfikacja przebiegu reakcji biochemicznych. W najprostszym modelu reakcji chemicznej zakładamy, że substraty muszą pokonać barierę energetyczną (energia aktywacji) aby nastąpiło wytworzenie produktów. Zakładając dalej, że absorpcja kwantu powoduje wzrost energii aktywacji (E_A) o wartość energii kwantu PEM ($h \cdot \nu$), tj. $E_A \rightarrow E_A + h \cdot \nu$, możemy oszacować

zmianę szybkości reakcji stosując równanie Arrheniusa ($S = C \cdot \exp(-E_A/(k \cdot T))$), S – szybkość reakcji, C – stała, E_A – energia aktywacji, k – stała Boltzmann, T – temperatura). Dla PEM o częstotliwości 5 GHz i temperatury równej 310 K, zmiana S równa się 0,0008, a dla częstotliwości 28 GHz wynosi 0,004. Należy wyraźnie podkreślić, że mechanizm modyfikacji energii aktywacji przez PEM pozostaje nieznan. Przyjęte założenie należy traktować jako hipotezę.

Wartości te należy porównać z fluktuacjami parametrów w układach biologicznych w skali molekularnej. Dla przykładu, rozważmy transport jednowartościowych jonów przez błonę komórkową [55]. Najmniejsze fluktuacje (szum śrutowy) wynikają z faktu, że ładunek jest transportowany przez jony, które poruszają się losowo i niezależnie w kanałach jonowych. Ponieważ liczba jonów, które przepływają przez kanał jest bardzo duża, a prawdopodobieństwo, że jon przepłynie przez kanał w czasie Δt jest bardzo małe, możemy zastosować rozkład Poissona dla oszacowania odchylenia standardowego (σ) liczby przepływających jonów. Przyjmując typowe wartości prądu (I) płynącego przez kanał i czasu Δt ($I = 1$ pA, $\Delta t = 0,5$ ms) można oszacować, że liczba jonów przepływających przez kanał ($n = I \cdot \Delta t / e$, $e = 1,6 \cdot 10^{-19}$ C) równa się około 3 100, a stosunek σ/n wynosi 0,018. Większe wartości fluktuacji występują w wyniku ruchów Browna jonów (fluktuacje termiczne) [55]. Przeprowadzone oszacowania jednoznacznie dowodzą, że zaburzenia wywołane przez PEM są znacznie mniejsze niż występujące fizjologicznie fluktuacje. Trudno więc uznać, że PEM może mieć jakikolwiek wpływ na przebieg reakcji biochemicznych. Należy podkreślić, że przeprowadzone rozważania nie dotyczą reakcji z udziałem wolnych rodników [53].

Duża część reakcji biochemicznych zachodzących w układach biologicznych stanowią reakcje enzymatyczne [54], [56]. Opis enzymów zostanie ograniczony do przedstawienia informacji istotnych z punktu widzenia działania PEM na przebieg reakcji enzymatycznej. Pełne informacje zostały zawarte w wielu podręcznikach [57], [58]. Enzymy to katalizatory wielkocząsteczkowe (w większości białkowe) przyspieszające wybrane reakcje biochemiczne. Enzymy charakteryzuje wysoka specyficzność substratowa. Dany enzym katalizuje maksymalnie kilka reakcji spośród wielu możliwych dla danych substratów. Podobnie jak wszystkie katalizatory działanie enzymów polega na obniżeniu energii aktywacji reakcji. W przeciwieństwie do katalizatorów aktywność enzymów może być regulowana przez przyłączenie innych cząsteczek. Wyróżniamy aktywatory enzymatyczne, które uaktywniają lub zwiększają aktywność (jony niektórych metali, koenzymy, grupy prostetyczne) oraz przeciwnie działające inhibitory (kompetycyjne, allosteryczne, akompetycyjne), które obniżają lub wręcz blokują aktywność. Aktywnością enzymatyczną można także sterować zmieniając parametry fizykochemiczne środowiska (temperatura, pH).

Uproszczony model reakcji enzymatycznej, zaproponowany ponad 100 lat temu zakłada, że centrum aktywne enzymu, jak i substrat są do siebie przestrzenie dopasowane (model klucza i zamka). Spełnienie tego warunku i zapewnienie aktywności wymaga zachowania struktury przestrzennej (czwartorzędowej) enzymu. Stabilizacja oddziaływań

czwartorzędowych następuje przez oddziaływanie jonowe, van der Waalsa, wodorowe i hydrofobowe. Oddziaływania hydrofobowe powstają, gdy w środowisku wodnym znajdują się cząsteczki zawierające niespolaryzowane wiązania kowalencyjne. Cząsteczki te ustawiają się tak, by ich kontakt z wodą był jak najmniejszy. Oddziaływania międzycząsteczkowe stabilizujące strukturę czwartorzędową są dość słabe, dlatego znaczna większość białek to substancje wrażliwe na wzrost temperatury. W organizmie człowieka podniesienie temperatury powyżej około 315 K prowadzi do zniszczenia struktury przestrzennej białka.

Zmiany struktury przestrzennej enzymu wymagają dezintegracji wiązań chemicznych i ewentualnie powstania nowych wiązań. Inną możliwością zmian struktury przestrzennej cząsteczki są zmiany konformacyjne struktury, które polegają na obrocie atomów wokół pojedynczych wiązań chemicznych, bez ich zrywania (izomery konformacyjne). Izomery konformacyjne mogą się wzajemnie w siebie przekształcać bez reakcji chemicznej. Energie wiązania izomerów różnią się jednak, ze względu na różną lokalizację przestrzenną atomów. Na przykład dla cykloheksanu różnice są zawarte w przedziale $0,2 \div 0,4$ eV, są więc dużo większe od energii kwantów PEM. PEM w rozważanym zakresie energii nie może wywołać zmian konformacyjnych enzymów. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wskazać mechanizmu, który wywoła modyfikację przebiegu reakcji enzymatycznych przez PEM.

3. Homeostaza organizmu a procesy w skali komórkowej

Przejście od wyżej opisanych rozważań w skali molekularnej, do opisu zjawisk w skali komórkowej wymaga uwzględnienia zagadnień transportu. Wielkości komórek w organizmie człowieka zawarte są w szerokich granicach [1]. Przytłaczająca większość komórek charakteryzuje się wymiarami rzędu 10^{-5} m, ale występują także komórki, których długość dochodzi do 1 m (aksony komórek nerwowych). Ograniczając rozważania do skali mikronowej (10^{-5} m), za transport w ośrodkach ciągłych odpowiedzialne jest zjawisko dyfuzji, tj. transport masy wywołany gradientem stężenia (potencjału chemicznego lub elektrochemicznego w przypadku jonów). W skali mikronowej mogą występować także nieciągłości w ośrodku (błony). W przypadku błon biologicznych, oprócz prostej dyfuzji występują także inne formy transportu (kanałowy, z udziałem nośników, aktywny) [59], [60].

Opis ilościowy prostej dyfuzji można znaleźć w wielu podręcznikach z zakresu biofizyki [55], [56]. Przeprowadzone w układach laboratoryjnych badania nie pozwoliły na jednoznaczne powiązanie zjawiska dyfuzji z ekspozycją na PEM [61]. Parametrem charakteryzującym transport dyfuzyjny molekuł w ośrodku ciągłym jest współczynnik dyfuzji (jednostki m^2/s lub cm^2/s), który w przypadku jednowymiarowego procesu jest skalarem proporcjonalnym do temperatury i odwrotnie proporcjonalnym do wymiarów molekuly i współczynnika lepkości ośrodka. W układzie izotermicznym (organizm człowieka), dla danej molekuly jedynym wolnym parametrem jest współczynnik lepkości. W wysoko uwodnionych układach biologicznych, o wartości współczynnika lepkości decydują wiązania wodorowe cząsteczek wody. Jak wyżej pokazano, modyfikacja wiązań wodorowych przez PEM nie jest możliwa ze względu na zbyt niską energię kwantów. Można oczywiście postulować, że wzrost

współczynnika dyfuzji jest efektem wtórnym wywołanym wzrostem temperatury. Należy jednak pamiętać, że przy występujących w środowisku gęstościach mocy PEM związanych z komunikacją bezprzewodową lokalne wzrosty temperatury są na poziomie co najwyżej 1 K. W organizmie człowieka znacznie większe ogólnoustrojowe wzrosty temperatury nie wywołują żadnych skutków patologicznych.

Do ilościowego opisu dyfuzji przez błonę powszechnie wykorzystuje się nie współczynnik dyfuzji w materiale błony lecz przenikalność błony, która równa się współczynnikowi dyfuzji podzielonemu przez grubość błony i wyrażana jest w m/s (cm/s). Wprowadzenie przenikalności błony, powoduje, że modyfikacji ulega prawo dyfuzji, gradient stężenia należy zastąpić różnicą stężeń. Teoretycznie, bierny (pasywny) transport przez bonę komórkową jest możliwy dla każdej substancji, ale w większości przypadków nie ma znaczenia fizjologicznego z racji niewielkiej wartości przenikalności. Na przykład, przenikalność dla wody jest rzędu 10^{-2} cm/s, spada do około 10^{-7} cm/s dla glukozy i do około 10^{-12} cm/s dla jonów Na^+ . Reasumując, pasywnie przez błonę komórkową mogą przenikać tylko bardzo małe, pozbawione ładunku cząsteczki (O_2 , CO_2 , N_2), które dyfundują pomiędzy łańcuchami kwasów tłuszczowych oraz niektóre związki organiczne rozpuszczalne w lipidach (np. etanol).

Należy także podkreślić, że opublikowano szereg prac sugerujących wpływ PEM na kinetykę neurotransmiterów (acetylocholina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina, glutaminian, γ -aminomasłowy) [28]. Wyniki eksperymentów zwierzęcych (myszy, szczury), potwierdzających zmiany poziomu neurotransmiterów są interpretowane jako uszkodzenie błony postsynaptycznej, a nie jako zaburzenie transportu dyfuzyjnego w szczelinie synaptycznej. Osobnym problemem, który został pominięty w rozważaniach jest fakt, że w układach biologicznych współczynnik dyfuzji nie jest izotropowy. Przy obecnym poziomie technologii współczynnik dyfuzji jest parametrem diagnostycznym wyznaczanym w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego [62].

Znacznie bardziej skomplikowany i w wielu przypadkach niepełny jest opis innych mechanizmów transportu przez błony biologiczne. Najprostszym, będącym w istocie modyfikacją dyfuzyjnego transportu błonowego są kanały transbłonowe zbudowane z białek integralnych (wbudowane w dwu-warstwę lipidową). Jako przykład można podać białko akwaporynę, tworzące w błonie komórkowej kanał (por wodny) o średnicy 0,3 nm umożliwiający transport cząsteczek wody. W świetle kanału mieści się dokładnie jedna cząsteczka wody. Zaburzenie tej formy transportu błonowego przez PEM wymaga zmian struktury akwaporyny, co z powodu restrykcji energetycznych nie jest możliwe.

Kolejna możliwość transportu błonowego, niekiedy określana jako transport przez przenośniki, związana jest z wykorzystaniem białek integralnych zwanych permeazami. Permeazy wiążą określony substrat po jednej stronie błony, a następnie zmieniają strukturę przestrzenną, aby uwolnić substrat po stronie przeciwnej. Dokładny opis mechanizmu tego procesu nie jest znany, trudno nawet podać jego jednoznaczną prezentację graficzną. Przykładem tego procesu w organizmie ludzkim jest transport glukozy. Białkami integralnymi

jest grupa glikoprotein błonowych obecnych w błonie komórkowej ssaków określana skrótem GLUT (glucose transporter). W organizmie człowieka wyróżniono pięć różnych transporterów GLUT aktywnych w różnych narządach. Opisana wyżej forma transportu błonowego określana jest w literaturze jako uniport. W tym przypadku transport przez błonę jest także związany ze zmianą(ami) struktury białka. Tym samym, możliwy wpływ PEM na proces można uznać za mało prawdopodobny.

Następna grupa mechanizmów transportu błonowego określana jest mianem kanałów jonowych. W błonie komórkowej występują pory, które w stanie nieaktywnym nie przepuszczają jonów (kanał zamknięty). Pod wpływem bodźca następuje otwarcie kanału, które umożliwia selektywny przepływ jonów. Jako bodziec może zadziałać depolaryzacja błony komórkowej (kanały Na^+ i K^+), przyłączenie liganda (acetylocholina w synapsie chemicznej) czy nawet sytuacja stresowa organizmu. Często używane jest określenie kanały bramkowane (sterowane) odpowiednio, napięciem, ligandem, stresem. Z długiej listy bramkowanych kanałów najlepiej poznane jest działanie kanałów Na^+ i K^+ ze względu na ich rolę w przewodzeniu impulsów w układzie nerwowym. Na przykład mechanizm otwierania/inaktywacji/zamykania kanału Na^+ można powiązać ze zmianami struktury molekuł w błonie komórkowej. Podobnie w przypadku kanału K^+ , który wykazuje tylko 2 stany (otwarty/zamknięty). Ponieważ działanie transportu kanałowego jest związane ze zmianami struktury molekuł w błonie, nie można przypuszczać, że PEM wywoła jakiegokolwiek zmiany w tej formie transportu błonowego.

Wymienione formy transportu przez błonę komórkową dotyczyły przepływu substancji od obszaru wyższego do obszaru niższego stężenia. W układach biologicznych, dla zapewnienia homeostazy komórki musi istnieć mechanizm transportu z obszaru niższego do obszaru wyższego stężenia [63]. Często stosowane jest określenie transportu aktywnego lub pompy z wyszczególnieniem transportowanych substancji. Na przykład pompa Na^+/K^+ odpowiada za transport jonów sodowych na zewnątrz, a jonów potasowych do wnętrza komórki. Jedynym sposobem transportu wbrew gradientowi stężenia jest dostarczenie energii. Jeśli energia pochodzi z hydrolizy ATP, transport określamy jak transport aktywny 1. rodzaju (pompa Na^+/K^+), czasami stosowane jest określenie pierwotny transport aktywny. Pełny cykl działania pompy Na^+/K^+ obejmuje kilka etapów zawierających zarówno reakcje chemiczne, jak i modyfikację struktury molekuł. Wyróżniamy także transport aktywny 2. rodzaju (wtórny transport aktywny), w którym źródłem energii jest energia zgromadzona w gradientach potencjału elektrochemicznego jonów (H^+ , Na^+). Wtórny transport aktywny wykorzystuje energię zgromadzoną w tych gradientach do przemieszczania innych substancji wbrew ich własnym gradientom stężenia. We wtórnym transporcie aktywnym ruch jonów zgodnie z ich gradientem stężenia jest sprzężony z transportem innych substancji przez wspólne białko nośnikowe. We wtórnym transporcie aktywnym dwie transportowane cząsteczki mogą przemieszczać się albo w tym samym kierunku (symport), albo w przeciwnych kierunkach (antyport). Przykładem symportu jest białko integralne SGLT1 (Sodium/Glucose Cotransporter 1) występujące w nabłonku jelitowym. Transportuje ono

jony Na^+ (wysokie stężenie) i glukozę (niskie stężenie) ze światła jelita przez błonę śluzową komórek nabłonkowych, dzięki czemu glukoza może zostać wchłonięta do krwioobiegu (wysokie stężenie glukozy). Przy obecnym stanie wiedzy opis mechanizmów transportu aktywnego jest niepełny. Bazując na różnych modelach transportu aktywnego potrafimy opisać kinetykę procesu transportu. Precyzyjna identyfikacja zmian strukturalnych w obrębie błony komórkowej wymaga dalszych badań. Nie znając mechanizmu zjawiska nie można przeprowadzić rzetelnych rozważań odnośnie działania PEM na dany proces.

Dla kompletności opisu procesów transportu przez błonę należy także wymienić procesy odpowiedzialne za transport dużych molekuł. Są to mechanizmy endocytozy (ze środowiska zewnętrznego do wnętrza komórki) oraz egzocytozy (z wnętrza komórki do przestrzeni pozakomórkowej). Są to szczególne rodzaje transportu substancji, który polega na tym, że pobierana substancja nie przechodzi przez błonę komórkową, lecz przemieszcza się razem z fragmentem tej błony w postaci pęcherzyka (wakuoli). Endocytoza obejmuje dwa różne procesy fagocytozę i pinocytozę. Fagocytoza zachodzi wtedy, kiedy fragmenty obcych komórek lub mikroorganizmy zostają otoczone błoną komórkową i są wciągane do wnętrza komórki. Pinocytoza dotyczy cząsteczek, które przyczepiają się do zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. W tym miejscu błona ulega zagłębieniu aż do wytworzenia się wakuoli. Opis tej formy transportu błonowego jest oparty na obrazach histologicznych, a dokładny opis zmian struktury błony komórkowej nie jest znany. Tym samym wnioskowanie o wpływie PEM na proces nie jest możliwe.

4. Ogólnoustrojowa kontrola homeostazy

Pośród parametrów będących miernikami homeostazy organizmu człowieka, prosto dostępnym pomiarowo, szczególną rolę odgrywa temperatura, ponieważ PEM wywołuje w organizmie efekty termiczne. Rozważania dotyczące możliwych modyfikacji temperatury przez PEM należy rozpocząć od podstawowych informacji fizjologicznych. Organizm człowieka produkuje energię w wyniku przetwarzania produktów dostarczanych w pożywieniu. Na przykład, spalanie 1 mola (180 g) glukozy ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) dostarcza 686 kcal, a zjedzenie jednego Big Maca około 600 kcal. W spoczynku, organizm wymaga wyprodukowania pewnej ilości energii dla zachowania homeostazy, którą nazywamy przemianą podstawową (PP). Z reguły, PP jest szacowana w oparciu o wzory empiryczne. Można także wyznaczyć PP mierząc w powietrzu oddechowym konsumpcję O_2 i produkcję CO_2 . W szacowaniu stosujemy zarówno uproszczone wzory ($\text{PP} = 4,1 \cdot m^{3/4}$, PP wyrażona w [W], masa ciała m wyrażona w [kg]), jak i wzory uwzględniające więcej parametrów (płeć, masa ciała, wzrost, wiek) [64]. Dla masy ciała 70 kg wartość PP wynosi 99 W, co odpowiada 2050 kcal/d.

Energia wytworzona w organizmie w spoczynku (PP) jest wykorzystana na wiele sposobów. Może to być praca mechaniczna (praca serca w spoczynku wymaga około 100 kcal/d, a płuc około 15 kcal/d), utrzymanie funkcjonowania narządów (mózg, nerki, przewód pokarmowy) jak i wiele procesów w skali mikro, w tym produkcja ATP. Pojedyncza cząsteczka ATP dostarcza niewielką ilość energii adekwatną dla procesów w skali komórkowej. Ponieważ

1 mol glukozy może wytworzyć 30 moli ATP, a maksymalna ilość energii możliwa do uzyskania z ATP wynosi 14 kcal/mol, można oszacować, że proces wytwarzania użytecznej formy energii charakteryzuje wydajność 61%. Pozostała część energii jest zamieniana na ciepło. Organizm człowieka produkuje ciepło w sposób ciągły, a dla zapewnienia homeostazy konieczne jest emisja ciepła kompensująca produkcję. Przyjmując, że 50% PP jest wykorzystane na produkcję ciepła, masa ciała wynosi 70 kg oraz, że średnie ciepło właściwe organizmu człowieka wynosi $0,83 \text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ [65], temperatura ciała będzie wzrastać około $0,8 \text{ K/h}$ w przypadku braku strat ciepła. Procesami odpowiedzialnymi za straty ciepła są promieniowanie, konwekcja/przewodnictwo cieplne, oddychanie oraz wytwarzanie i odparowywanie z powierzchni skóry potu.

Promieniowanie to efekt związany z emisją fal elektromagnetycznych przez powierzchnię skóry. Ilość wyemitowanej energii bardzo dobrze opisuje model ciała doskonale czarnego. Zgodnie z modelem emitowana energia jest proporcjonalna do różnicy czwartej potęgi temperatury bezwzględnej skóry i czwartej potęgi temperatury bezwzględnej otoczenia. Dla temperatury 310 K maksimum rozkładu emitowanej energii wypada dla długości fali około 10^{-5} m (zakres podczerwieni). Możliwość regulacji emisji energii sprowadza się do zmian temperatury skóry i otoczenia. W spoczynku organizm emituje w ten sposób około 50% ciepła.

Różnica między transportem ciepła przez konwekcję i przewodnictwo cieplne polega na tym, że konwekcja to transport ciepła skorelowany z transportem masy, a w przypadku przewodnictwa transport masy nie zachodzi. Dla powietrza (naturalne środowisko człowieka) przewodnictwo ciepła jest niskie. Współczynnik przewodnictwa cieplnego powietrza wynosi około $0,03 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$. Dlatego w naturalnych warunkach dominuje transport konwekcyjny, który silnie zależy od warunków zewnętrznych (wiatr, wilgotność). Dla środowiska wodnego przewodnictwo dominuje, ponieważ przewodnictwo cieplne wody jest znacznie wyższe niż powietrza (około 25 razy). Straty ciepła w tym przypadku zależą głównie od warunków zewnętrznych.

Straty ciepła przez oddychanie wynikają z różnic temperatury powietrza wdychanego i wydychanego. Gdy temperatura zewnętrzna jest niższa od temperatury ciała, wdychane powietrze ogrzewa się w płucach do temperatury ciała. Ta forma strat ciepła zależy od częstotliwości i głębokości oddychania. Ze względu na niską pojemność cieplną powietrza ta forma strat odgrywa niewielką rolę w bilansie cieplnym organizmu.

Wytwarzanie i parowanie potu są główną formą strat ciepła w przypadku wytężonego wysiłku (około 80%). Ciepło parowania wody (potu) jest bardzo duże i wynosi 2257 kJ/kg , co powoduje znaczące straty ciepła związane z odparowaniem potu z powierzchni skóry. Produkcja potu przez gruczoły potowe jest całkowicie regulowana przez organizm człowieka. Jest to główna metoda obrony organizmu przed przegrzaniem w trakcie wysiłonego wysiłku.

W rozważaniach dotyczących regulacji temperatury ciała w pierwszej kolejności należy zdefiniować zakres temperatur, który będzie markerem homeostazy. Temperatura ciała człowieka zależy zarówno od czynników fizjologicznych jak i sposobu pomiaru. W pierwszej kolejności temperatura jest ściśle skorelowana z metabolizmem [1]. Przyjmuje się, że zmiana temperatury o 1 K (wzrost/spadek), odpowiada zmianie metabolizmu o 10% (wzrost/spadek). Korelacja ta jest powszechnie stosowana w zabiegach kardiochirurgicznych z krążeniem pozaustrojowym. Metabolizm ma także wpływ na cykl dobowy temperatury, ponieważ aktywność człowieka jest skorelowana z porą dnia [66]. Dla zwierząt żerujących nocą cykl dobowy jest odwrócony. Kolejną przyczyną zmian temperatury ciała u kobiet jest cykl menstruacyjny. Wzrost poziomu hormonów płciowych powoduje wzrost temperatury ciała kobiety w trakcie owulacji o około 0,5 K.

Do oceny homeostazy wykorzystujemy temperaturę ciała (wnętrza ciała), tj. temperaturę organów wewnętrznych (mózg, wątroba, serce, mięśnie szkieletowe), której bezpośredni pomiar wymaga zastosowania metod inwazyjnych. W praktyce klinicznej stosujemy metody mało inwazyjne (pomiar w: odbycie, jamie ustnej, pod pachą, uchu) lub bezinwazyjne (skóra czoła). Powszechnie przyjmuje się, że chociaż różne metody pomiaru dostarczają różne wyniki (maksymalne różnice rzędu 1 K), to wyniki są dobrze skorelowane i korelują także z temperaturą ciała [67]-[69]. Dla pomiarów w uchu (błona bębniowa) za prawidłowy zakres przyjmuje się $308,5 \div 310,5$ K, co odpowiada $35,5 \div 37,5^{\circ}\text{C}$. Należy podkreślić, że podawane w literaturze fizjologiczne zakresy temperatury ciała różnią się o około 0,5 K.

Utrzymywanie temperatury ciała w podanym wyżej przedziale (termoregulacja) jest złożonym procesem ogólnoustrojowym, w którym główną rolę odgrywa OUN/AUN. Pierwszym etapem termoregulacji jest pomiar temperatury dokonywany przez termoreceptory. Wyróżniamy termoreceptory zlokalizowane w mózgu (podwzgórze), które wykrywają zmiany temperatury krwi przepływającej przez mózg oraz receptory występujące w narządach wewnętrznych i w skórze, które wysyłają informacje o temperaturze do podwzgórza. W organizmie występują osobno receptory zimna i ciepła (działają odpowiednio w zakresie temperatur, około $283 \div 313$ K i około $303 \div 323$ K, tj. $10 \div 40^{\circ}\text{C}$ i $30 \div 50^{\circ}\text{C}$) oraz receptory bólu, które reagują na ekstremalnie niskie/wysokie temperatury tj. poniżej około 288 K (15°C) / powyżej około 318 K (45°C). W organizmie występuje około 3 ÷ 10 razy więcej receptorów zimna niż receptorów ciepła. Rozkład receptorów na skórze jest niejednorodny. Na wargach jest to około $20/\text{cm}^2$, na palcach około $5/\text{cm}^2$, a na tułowi rzędu $1/\text{cm}^2$. Z reguły, receptory zimna są zlokalizowane w skórze, a receptory ciepła w głębszych warstwach ciała. Największa koncentracja receptorów zimna występuje w okolicach twarzy i w małżowinie usznej.

Histologicznie, ograniczając się do receptorów temperatury w skórze, termoreceptory tworzą wolne zakończenia neuronów czuciowych, kończące się w naskórku lub skórze właściwej. Detekcja zmian temperatury rozpoczyna się od receptorów białkowych (Transient Receptor Potential – TRP), zlokalizowanych w błonie komórkowej neuronów czuciowych

[70], [71]. Pod wpływem zmian temperatury błona komórkowa zmienia potencjał błonowy. Zmiana potencjału zależy od wartości zmiany temperatury. Przekroczenie potencjału progowego, prowadzi do otwarcia kanałów jonowych TRP i generowany jest potencjał czynnościowy. Struktura kanałów jonowych TRP jest podobna do struktury sterowanych napięciem kanałów K^+ . Obszar na skórze, w którym pojedynczy receptor jest wrażliwy na zimno/ciepło ma średnicę kilku milimetrów. Termoreceptory są receptorami tonicznymi, co oznacza, że reagują na bodziec temperaturowy tak długo, jak długo jest on obecny.

Reasumując, kanały jonowe TRP w błonie termoreceptorów odpowiadają za wykrywanie zmian temperatury i przekształcanie ich w potencjały czynnościowe. Temperatury otoczenia są wykrywane poprzez zmiany temperatury skóry. Kluczowym procesem jest konwersja energii cieplnej (promieniowanie w zakresie podczerwieni) na sygnały elektryczne (potencjały czynnościowe). Proces ten jest realizowany przez termoreceptory wrażliwe na określone zakresy temperatur. Należy podkreślić, że wyróżniamy wiele różnych receptorów TRP w przyrodzie, reagujących nie tylko na temperaturę, lecz także na wybrane związki chemiczne, bodźce mechaniczne i świetlne. Rodzinę białek TRP dzielimy na podrodziny, a w ramach podrodziny poszczególne białka są numerowane. Na przykład, dla organizmu człowieka wyróżniamy, co najmniej sześć kanałów jonowych TRP. TRPA1 oraz TRPM8 rejestrują niskie temperatury, natomiast TRPV1 oraz TRPM2 – temperatury podwyższone.

Wygenerowane w termoreceptorach sygnały docierają do podwzgórza, części mózgu która działa jako termostat organizmu. Należy podkreślić, że postulowany jest także udział innych części mózgu w termoregulacji [72]. Jeśli temperatura ciała wzrośnie/spadnie poza fizjologiczny zakres, podwzgórze zaczyna koordynować reakcje, które przywracają równowagę. Jest to typowy mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego. W przypadku zwierząt laboratoryjnych można przełożyć mechanizm sprzężenia zwrotnego na poziom molekularny [73], [74]. W przypadku organizmu człowieka nie jest to jednak możliwe. Rozważania zostaną ograniczone do ogólnoustrojowego modelu sprzężenia zwrotnego.

Działanie układu sprzężenia zwrotnego wymaga określenia wartości referencyjnej parametru (zakresu wartości), którą układ będzie utrzymywał. Należy także podkreślić, że w regulacji temperatury dominującą rolę odgrywa AUN, czyli regulacja odbywa się niezależnie od naszej woli. Powszechnie przyjmuje się, że następuje to w podwzgórzu, gdzie docierają sygnały z termoreceptorów zlokalizowanych w podwzgórzu, w różnych miejscach wewnątrz organizmu i w skórze. Przyjmuje się, że wartość temperatury referencyjnej dla organizmu człowieka wynosi 310 K (37°C), natomiast możliwe wahania $\pm 0,5$ K. Pojawienie się w organizmie toksyn, głównie pochodzenia bakteryjnego (pirogeny), które działając na podwzgórze, może doprowadzić do wzrostu temperatury referencyjnej. Ponieważ temperatura ciała jest wtedy poniżej nowej wartości referencyjnej, to uruchamiane są automatycznie mechanizmy zwiększające metabolizm i ograniczające straty ciepła, co doprowadza do wzrostu temperatury ciała w ciągu kilku godzin.

W przypadku rejestracji przez podwzgórze, że temperatura ciała jest zbyt wysoka, w pierwszej kolejności następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Jest to spowodowane hamowaniem ośrodków współczulnych w tylnym podwzgórzu, które powodują zwężenie naczyń krwionośnych. Pełne rozszerzenie naczyń krwionośnych może zwiększyć szybkość transportu ciepła do skóry nawet ośmiokrotnie. Wzrost temperatury powierzchni skóry w wyniku zwiększonego przepływu krwi można łatwo zaobserwować w trakcie termograficznej oceny testów alergicznych [75]. Drugim efektem jest wywołanie produkcji potu. Następuje gwałtowny wzrost tempa utraty ciepła przez parowanie w wyniku pocenia się, gdy temperatura ciała wzrasta powyżej temperatury referencyjnej (310 K, 37°C). Dodatkowy wzrost temperatury ciała o 1 K powoduje pocenie się w ilości wystarczającej do usunięcia około 10. krotności ciepła wytwarzanego przy PP. Impulsy nerwowe, które powodują pocenie się, są przekazywane przez AUN do skóry w całym ciele. Gruczoły potowe są unerwione przez cholinergiczne włókna nerwowe (wydzielają acetylocholinę). Gruczoły te mogą być również stymulowane przez adrenalinę lub noradrenalinę krążącą we krwi. Gruczoł potowy, składa się z dwóch elementów. Części podskórnej produkującej pot i części przewodowej, która przechodzi na zewnątrz przez skórę właściwą i naskórek. Wytworzony w części podskórnej płyn zwany wydzieliną pierwotną, którego skład ulega modyfikacji, w miarę jak płyn przepływa przez część przewodową, jest ostatecznie wydzielany na powierzchnie skóry.

W uzupełnieniu zjawiska pocenia należy także wspomnieć o lokalnych efektach temperaturowych skóry. Gdy osoba umieści telefon komórkowy na pewien czas w kontakcie z małżowiną uszną, następuje miejscowe rozszerzenie naczyń krwionośnych i łagodne miejscowe pocenie. Reakcja ta jest spowodowana miejscowym działaniem temperatury bezpośrednio na naczynia krwionośne, a także lokalnymi odruchami rdzeniowymi, przewodzonymi z termoreceptorów skórnych do rdzenia kręgowego i z powrotem do tego samego obszaru skóry i gruczołów potowych. Intensywność tego miejscowego efektu jest dodatkowo kontrolowana przez podwzgórze. Efekt ten zapobiega wymianie ciepła między miejscowo ogrzaną częścią ciała i obszarami nieogrzanyymi.

W przeciwnym kierunku podwzgórze generuje zmiany, gdy temperatura ciała spada poniżej wartości referencyjnej. Następuje zwężenie naczyń krwionośnych skóry w całym ciele, które jest spowodowane stymulacją tylnych ośrodków współczulnych podwzgórza. W istocie jest to działanie polegające na zachowaniu temperatury wnętrza ciała kosztem obszarów peryferyjnych. Drugim mechanizmem obrony przed przechłodzeniem jest wzrost metabolizmu na poziomie komórkowym i tym samym wzrost produkcji ciepła. Następuje on w wyniku stymulacji współczulnej i może spowodować natychmiastowy skok tempa metabolizmu komórkowego. W organizmie dorosłego człowieka rzadko zdarza się, aby ten efekt zwiększał tempo produkcji ciepła o więcej niż 10 ÷ 15%. Inną drogą zwiększenia metabolizmu jest zwiększona produkcja tyroksyny. Spadek temperatury podwzgórza zwiększa produkcję neurosekrecyjnego hormonu tyreoliberyny przez podwzgórze. Hormon ten jest transportowany do przysadki mózgowej, gdzie stymuluje wydzielanie hormonu

tyreotropowego, który z kolei stymuluje zwiększoną produkcję tyroksyny przez tarczycę. Zwiększone stężenie tyroksyny zwiększa tempo metabolizmu komórkowego w całym organizmie. Ten wzrost metabolizmu nie następuje natychmiast, ale wymaga kilkutygodniowej ekspozycji na zimno. Mechanizm adaptacji tarczycy do zimna u człowieka nie został jednak w pełni wyjaśniony. Ostatnim efektem wywołanym przez obniżenie temperatury jest podwzgórzowa stymulacja dreszczy. W tylnym podwzgórzu znajduje się obszar zwany głównym ośrodkiem ruchowym dreszczy. Obszar ten jest normalnie hamowany przez sygnały z ośrodka w przednim obszarze podwzgórza, a pobudzany przez sygnały zimna ze skóry i rdzenia kręgowego. Ośrodek ten aktywuje się, gdy temperatura ciała spada poniżej pewnej temperatury krytycznej. Następuje wtedy przekazanie sygnałów wywołujących dreszcze do przednich neuronów ruchowych. Aktywność mięśni wywołujących dreszcze jest skorelowana z produkcją ciepła (możliwy wzrost $4 \div 5$ razy).

Z punktu widzenia oddziaływania PEM na organizm człowieka istotny jest efekt przegrzania organizmu. Nie jest znany przypadek, aby przy gęstościach mocy występujących w komunikacji bezprzewodowej wystąpił efekt pocenia się. Można zaobserwować lokalne wzrosty temperatury manifestujące się poceniem małżowiny usznej, ale jak potwierdzono w przeprowadzonych badaniach, są one wynikiem zaburzenia emisji ciepła z powierzchni skóry małżowiny [76], [77]. W przypadku fizjologicznego odprowadzania ciepła wzrosty temperatury nie przekraczają 1 K. Należy podkreślić, że lokalny wzrost temperatury organizmu człowieka występuje także w trakcie wielu procedur diagnostycznych (ultrasonografia, tomografia rezonansu magnetycznego), co nie jest uznawane za możliwe źródło zaburzenia homeostazy organizmu. Efekty termiczne, zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie (wiele parametrów odpowiedzialnych za homeostazę jest funkcją temperatury) stanowią niewielki ułamek występujących naturalnie w układzie, zachowującym homeostazę, szumów.

Trudno dokonać rzetelnej oceny możliwego działania PEM w skali molekularnej i komórkowej na termoregulację organizmu, ponieważ wiedza w tym zakresie jest niepełna. Na pewno PEM nie aktywuje kanałów TRP z racji zbyt niskiej energii kwantów. Dla pobudzenia termoreceptorów konieczne jest promieniowanie w zakresie podczerwieni, tj. promieniowanie o częstotliwości powyżej 300 GHz. Jakikolwiek wpływ PEM na transport potencjałów czynnościowych w układzie nerwowym i pracę mózgu nie został potwierdzony [22]. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że podwzgórze jest strukturą zlokalizowaną głębiej w mózgu niż, na przykład płat skroniowy. Tym samym gęstość mocy docierającego do podwzgórza promieniowania jest praktycznie zerowa. Jeśli nie są obserwowane efekty dla funkcji sterowanych przez płat skroniowy, to tym bardziej nie można ich zaobserwować dla funkcji sterowanych przez podwzgórze.

Pewnym problemem związanym z regulacją temperatury może okazać się wykorzystanie wysokich częstotliwości (5G) w komunikacji bezprzewodowej. Depozycja energii (wzrost temperatury) będzie następowała w skórze, co może wywołać lokalne wzbudzenie kanałów TRP. Zagadnienie to wymaga jednak dodatkowych badań.

5. Podsumowanie

Działanie PEM na układy biologiczne było szeroko badane w ciągu ostatnich kilku dekad, nasza wiedza na temat mechanizmów interakcji między układami biologicznymi a PEM jest wciąż daleka od satysfakcjonującej. W dużej części jest to powodowane niedostatkami wiedzy ogólnej na temat mechanizmów działających w organizmie człowieka.

PEM wywołuje efekty termiczne w organizmie. Efekt ten można bardzo precyzyjnie opisać ilościowo na gruncie rozważań biofizycznych. Stosowane w komunikacji bezprzewodowej gęstości mocy promieniowania wytwarzają w organizmie zmiany wartości parametrów znacząco niższe niż fizjologiczne fluktuacje. Obserwowane jest to dla szeregu procesów na poziomie genetycznym/molekularnym i komórkowym.

W skali ogólnoustrojowej stałość temperatury ciała jest zachowana pomimo obecności PEM w środowisku. Do tej pory nie wykryto żadnego mechanizmu, na żadnym etapie termoregulacji, który jest czuły na działanie PEM.

6. Literatura

- [1] Brzozowski T (red.). Konturek Fizjologia Człowieka. Edra Urban & Partner, Wrocław, 2019.
- [2] Węgleński P (red.) Genetyka molekularna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2023.
- [3] Lewis R. Genetyka człowieka. PWN, Warszawa, 2025.
- [4] Tylicki A, Strumiło S. Enzymologia Podstawy. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2020.
- [5] Cooper G. The Cell: A Molecular Approach. Sinauer Assoc., Sunderland, 2018.
- [6] Bornschlögl T, Dietz H. Biophysics in the cell. Springer, Berlin, 2022.
- [7] Podemski R. Kompendium neurologii. Via Medica, Gdańsk, 2019.
- [8] Litwack G. Hormones. Elsevier Science & Technology, Amsterdam, 2022.
- [9] Moran DS, Mendal L. Core temperature measurement: methods and current insights. Sports Med. 2002, 32, 879, doi.org/10.2165/00007256-200232140-00001.
- [10] Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. Sensors (Basel). 2014, 14, 10895, doi.org/10.3390/s140610895.
- [11] Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. Eur. J. Clin. Nutr. 2019, 73, 194, doi.org/10.1038/s41430-018-0335-3.

- [12] Muntner P, Charleston JB, Gaillard T, et al. Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 2019, 73, 5, doi.org/10.1161/HYP.00087.
- [13] Hafen BB, Sharma S. Oxygen Saturation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525974/>.
- [14] Fiedorova K, Augustynek M, Kubicek J, et al. Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment. *Biosens. Bioelect.* 2022, 211, 114348, doi.org/10.1016/j.bios.2022.114348.
- [15] Liu L, Huang B, Lu Y, et al. Interactions between electromagnetic radiation and biological systems. *iScience* 2024, 27, 109201, doi:/10.1016/j.isci.2024.109201.
- [16] Åström KJ, Richard Murray R. *Feedback Systems: An Introduction for Scientists and Engineers*. Princeton University Press, Princeton, 2021.
- [17] Érdi P. Feedback Control in Biological Systems. In: *Feedback*. Springer, Cham, 2024, doi.org/10.1007/978-3-031-62439-1_3.
- [18] Romanenko S, Begley R, Harvey AR, et al. The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organism: risk and potential. *J. R. Soc. Interface* 2017, 14, 20170585, doi/10.1098/rsif.2017.0585.
- [19] Zhen C, Zhang G, Wang S, et al. Electromagnetic fields regulate iron metabolism in living organisms: A review of effects and mechanism. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2024, 188, 43, doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2024.03.001.
- [20] Sun G, Li J, Zhou W, et al. Electromagnetic interactions in regulations of cell behaviors and morphogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022, 10, doi/10.3389/fcell.2022.1014030.
- [21] Poljak D, Cavka D, Doding H, et al. On the use of the boundary element analysis in bioelectromagnetics. *Eng. Anal. Boundary Elem*, 2014, 49, 2-14.
- [22] Hand JW. Modelling the interaction of electromagnetic fields (10 MHz–10 GHz) with the human body: methods and applications. *Phys. Med. Biol.* 2008, 53, R243-R286.
- [23] Lin JC. *Mechanisms of Electromagnetic Field Coupling into Biological Systems at ELF and RF Frequencies*. Springer, Boston, 2000.
- [24] Cember H, Johnson TE. *Introduction to Health Physics*. McGraw-Hill, New York, 2009.
- [25] Tollefsbol TO (ed.). *Handbook of Epigenetics. The New Molecular and Medical Genetics*. Academic Press, Cambridge, 2022.

- [26] Rokita E. Modulacja funkcji mózgu przez promieniowanie elektromagnetyczne. 2022, <https://www.gov.pl/web/5g/modulacja-funkcji-mozgu-przez-promieniowanie-elektromagnetyczne>.
- [27] Hu C, Zuo H, Li Y. Effects of Radiofrequency electromagnetic radiation on neurotransmitters in the brain. *Front. Public Health* 2021, 9, 691880, doi.org/10.3389/fpubh.2021.691880.
- [28] Lai H. Genetic effects of non-ionizing electromagnetic fields. *Electromag. Biol. Med.* 2021, 40, 264, doi.org/10.1080/15368378.2021.1881866.
- [29] Shima A, Seyedaghamiri F, Aalidaeeijavadi Z, et al. A review on the consequences of molecular and genomic alterations following exposure to electromagnetic fields: Remodeling of neuronal network and cognitive changes. *Brain Res. Bul.* 2024, 217, 111090, doi.org/10.1016/j.brainresbuk.2024.111090
- [30] Liu L, Huang B, Lu Y, et al. Interactions between electromagnetic radiation and biological systems, *iScience*, 2024, 27, 2024, 109201, doi.org/10.1016/j.isci.2024.109201.
- [31] Ishihara T, Yamazaki K, Araki A, et al. Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Field in the High-Frequency Band and Cognitive Function in Children and Adolescents: A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020, 17(24), 9179. doi: 10.3390/ijerph17249179.
- [32] Benke G, Abramson MJ, Brzozek C, et al. The effects of radiofrequency exposure on cognition: A systematic review and meta-analysis of human observational studies. *Environ. Int.* 2024, 188, 108779, doi.org/10.1016/j.envint.2024.108779.
- [33] Lai H, Levitt B. Radiofrequency radiation-induced gene expression. *Rev. Environ. Health* 2025; 40, 695, doi.org/10.1515/reveh-2025-0104.
- [34] Tuysuz, MZ, Kayhan H, Saglam ASY, et al. Radiofrequency induced time-dependent alterations in gene expression and apoptosis in glioblastoma cell line. *Bio. Electr. Mag.* 2025, 46, e22543, doi.org/10.1002/bem.22543.
- [35] Cantu JC, Butterworth JW, Payne JA, et al. Transcriptional response of primary hippocampal neurons following exposure to 3.0 GHz radiofrequency electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 2024, 45, 348, doi: 10.1002/bem.22517.
- [36] Mei Z, Hong Y, Yang H, et al. Ferulic acid alleviates high fat diet-induced cognitive impairment by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2023, 946, 175642.
- [37] Zhang Y, Huang H, Yao C, et al. Fresh *Gastrodia elata* Blume alleviates simulated weightlessness-induced cognitive impairment by regulating inflammatory and apoptosis-related pathways. *Front. Pharmacol.* 2023, 14, 1173920.

- [38] Gupta SK, Mesharam MK, Krishnamurthy S. Electromagnetic radiation 2450 MHz exposure causes cognition deficit with mitochondrial dysfunction and activation of intrinsic pathway of apoptosis in rats. *J. Biosci.* 2018, 43, 263.
- [39] Yang H, Zhang Y., Wu X, et al. Effects of acute exposure to 3500 MHz (5G) radiofrequency electromagnetic radiation on anxiety- like behavior and the auditory cortex in guinea pigs. *Bioelectromagnetics* 2022, 43, 106.
- [40] Zielinski J, Ducray AD, Moeller AM, et al. Effects of pulse-modulated radiofrequency magnetic field (RF-EMF) exposure on apoptosis, autophagy, oxidative stress and electron chain transport function in human neuroblastoma and murine microglial cells. *Toxicol. Vitr.* 2020, 68, 104963.
- [41] Koohestanidehaghi Y, Khalili MA, Fesahat F. Detrimental effects of radiofrequency electromagnetic waves emitted by mobile phones on morphokinetics, oxidative stress, and apoptosis in mouse preimplantation embryos. *Environ. Pollut.* 2023, 336, 122411.
- [42] Zuo H, Liu X, Li Y, et al. The mitochondria/caspase dependent apoptotic pathway plays a role in the positive effects of a power frequency electromagnetic field on Alzheimer's disease neuronal model. *J. Chem. Neuroanat.* 2020, 109, 101857.
- [43] Obajuluwa AO, Akinyemi AJ, Afolabi OB, et al. Exposure to radio-frequency electromagnetic waves alters acetylcholinesterase gene expression, exploratory and motor coordination-linked behaviour in male rats. *Toxicol. Rep.* 2017, 4, 530–534.
- [44] Kazemi M, Aliyari H, Tekieh E, The Effect of 12 Hz Extremely Low-frequency Electromagnetic Field on Visual Memory of Male Macaque Monkeys. *Basic Clin. Neurosci.* 2022, 13, 1.
- [45] Yang XS, He GL, Hao YT, et al. Exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields elicits an HSP-related stress response in rat hippocampus. *Brain Res. Bull.* 2012, 88, 371.
- [46] Gao Q, Leung A, Yang YH. Extremely low frequency electromagnetic fields promote cognitive function and hippocampal neurogenesis of rats with cerebral ischemia. *Neural Regen. Res.* 2021, 16, 1252.
- [47] Kumar R, Deshmukh PS, Sharma S, et al. Effect of mobile phone signal radiation on epigenetic modulation in the hippocampus of Wistar rat. *Environ. Res.* 2021, 192, 110297.
- [48] Giorgi G, Del Re B. Epigenetic dysregulation in various types of cells exposed to extremely low-frequency magnetic fields. *Cell Tissue Res.* 2021, 386, 1.
- [49] Sage C, Burgio E. Electromagnetic fields, pulsed radiofrequency radiation, and epigenetics: how wireless technologies may affect childhood development. *Child Dev.* 2018, 89, 129.

- [50] Spandole-Dinu S, Catrina AM, Voinea OC, et al. Pilot Study of the long-term effects of radiofrequency electromagnetic radiation exposure on the mouse Brain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3025.
- [51] Franczak A, Zmijewska A, Drzewiecka EM et al. Effect of electromagnetic field radiation on transcriptomic profile and DNA methylation level in pig conceptuses during the peri-implantation period. *Sci. Rep.* 2025, 15, 14025, doi.org/10.1038/s41598-025-98918-9.
- [52] Perez FP, Bandeira JP, Perez Chumbiauc, CN, et al. Multidimensional insights into the repeated electromagnetic field stimulation and biosystems interaction in aging and age-related diseases. *J. Biomed. Sci.* 2022, 29, 39.
- [53] Rokita E. Promieniowanie mikrofalowe jako czynnik modulujący aktywność wolnych rodników. 2023, <https://www.gov.pl/web/5g/promieniowanie-mikrofalowe-jako-czynnik-modulujacy-aktywnosc-wolnych-rodnikow>.
- [54] Levine RD. *Molecular Reaction Dynamics*. Cambridge University Press, 2005.
- [55] Hobbie RK, Roth BJ. *Intermediate Physics for Medicine and Biology*. Springer, New York, 2007.
- [56] Keener J, Sneyd J. *Mathematical Physiology*. Springer, New York, 2009.
- [57] Copeland RA. *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*. Wiley-VCH, Hoboken, 2000.
- [58] Strumiło S., Tylicki A. *Enzymologia Podstawy*. PWN, Warszawa, 2020.
- [59] Zabel M. *Histologia*. Edra Urban & Partner, Wrocław, 2025.
- [60] Kraker R, Ziegler Ch (eds.). *Membrane Transport Mechanism*. Springer, Berlin, 2014.
- [61] Tatoń G, D. Dziob D, A. Mielnicka A, et al. The Influence of Electromagnetic Wave Originating from Wifi Router on Water Viscosity, *Przegląd Elektrotech.* 2018, 94, 278.
- [62] Dance DR, Christofides S, Maidment ADA, et al. *Diagnostic Radiology Physics. A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2014.
- [63] Friedman MH. *Principles and Models of Biological Transport*. Springer, London, 2008.
- [64] Herman IP. *Physics of the Human Body*. Springer, Berlin, 2006.
- [65] Xu X, Rioux TP, Castellani MP. The specific heat of the human body is lower than previously believed. *Temperature*. 2022, 10, 235, doi: 10.1080/23328940.2022.2088034.

- [66] Rivkees SA. The Development of Circadian Rhythms: From Animals To Humans. *Sleep Med Clin.* 2007, 2, 331, doi: 10.1016/j.jsmc.2007.05.010.
- [67] Kelly GS. Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Alternat. Med. Rev.* 2006, 11, 278.
- [68] Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring Sci.* 2002, 16, 122, doi: 10.1046/j.1471-6712.2002.00069.x.
- [69] Kiekkas P, Stefanopoulos N, Bakalis N, et al. Agreement of infrared temporal artery thermometry with other thermometry methods in adults: systematic review. *J Clin. Nurs.* 2016, 25, 894, doi: 10.1111/jocn.13117.
- [70] Brauchi S, Orta G, Salazar M, et al. A Hot-Sensing Cold Receptor: C-Terminal Domain Determines Thermosensation in Transient Receptor Potential Channels. *J. Neurosci.* 2006, 26, 4835, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5080-05.2006.
- [71] Tominaga M, Kashio M. Thermosensation and TRP Channels. In: Tominaga M, Takagi M. (eds) *Thermal Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1461, Springer, Singapore, 2024.
- [72] Yahiro T, Kataoka N, Nakamura Y, et al. The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioral thermoregulation. *Sci. Rep.* 2017, 7, 5031, doi: 10.1038/s41598-017-05327-8.
- [73] Morrison SF, Nakamura K. Central mechanism for thermoregulation. *Ann. Rev. Physiol.* 2019, 81, 285, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546.
- [74] Nakamura Y, Takaki Y, Akihiro F, et al. Prostaglandin EP3receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling. *Sci. Adv.* 2022, 8, 5463, doi:10.1126/sciadv.add5463.
- [75] T. Rok, E. Rokita, G. T. Guzik, et al. Thermographic imaging as alternative method in allergy diagnosis. A comparative study. *J. Thermal Anal. Calorimet.* 2017, 127, 1163.
- [76] Rok T, Basta-Klonowska K, Lisowski B, et al. Termiczne efekty oddziaływania smartfonu na małżowinę uszną. *Przegląd Elektrotech.* 2020, 96, 198.
- [77] Rok T, Kacprzyk A, Rokita E, et al. Quantitative assessment of thermal effects on the auricle region caused by mobile phones operating in different modes. *AIMS Biophys.* 2024, 11, 427, doi: 10.3934/biophy.2024023.