

Оригинальная статья/ Original Article

УДК 534.3/616.006

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ БИОАКУСТИКИ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Шушарджан С.В.

*Академия медицинской биоакустики, технологий долголетия и культуры
здоровья (резидент инновационного центра Сколково), Москва, Россия*

Аннотация

Около тридцати лет назад мы провели первые эксперименты по изучению влияния музыки на жизнедеятельность клеток вне организма. Тогда трудно было представить, что эти исследования положат начало новому научному направлению — клеточной акустике, которое имеет сегодня последователей во многих странах мира. Выявлено, что клетки не только реагируют на акустические стимулы, но и могут звучать сами. В этих процессах участвуют мембраны, органеллы и даже молекулы клеток. Установлено влияние звуков слышимого спектра на рост, иммунную систему, активность ферментов и генетических структур у микроорганизмов, растений, животных и человека. Особый интерес вызывают эксперименты с опухолевыми клетками, где в целом ряде случаев после биоакустических воздействий были выявлены явления апоптоза. Показано, что использование специальных музыкально-акустических программ в виде стандартных аудио сессий, не только позитивно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов, но также усиливает активность клеточного иммунитета. Перспективам применения биоакустических подходов в решении актуальных задач онкологии и посвящена данная статья.

Ключевые слова: *клеточная акустика, сигналы, слышимый спектр, опухолевые клетки, биоакустический, воздействия, апоптоз, перспективы*

PROSPECTS FOR APPLYING OF MEDICAL BIOACOUSTICS IN THE SPHERE OF ONCOLOGY

Shushardzhan S.V.

*Academy of Medical Bioacoustics, Longevity Technologies, and Health Culture
(resident of the Skolkovo Innovation Center), Moscow, Russia*

Abstract

About thirty years ago, we conducted the first experiments to study the effects of music on cellular activity outside the body. Back then, it was hard to imagine that these studies would give rise to a new scientific field — cellular acoustics. Now it has followers in many countries around the world. It has been discovered that cells not only respond to acoustic stimuli but can also produce sounds themselves. These processes involve membranes, organelles, and even cellular molecules. The influence of sounds of the audible spectrum on growth, the immune system, the activity of enzymes and genetic structures in microorganisms, plants, animals and humans has been established. Of particular interest are experiments with tumor cells. In a number of cases apoptotic phenomena were detected, after bioacoustics effects. They are realized through biophysical and biochemical mechanisms. It is obvious that in the near future, it will be possible in some cases to enhance the activity of the necessary normal cells and in other cases to suppress the vital activity of pathological cells. Of great interest is the use of special musical and acoustic programs in the form of standard audio sessions, which have a positive effect not only on the psycho-emotional state of patients but also enhance the activity of cellular immunity.

Key words: cellular acoustics, signals, audible spectrum, tumor cells, bioacoustics, effects, apoptosis, prospects

ВВЕДЕНИЕ

О том, что звуки влияют на процессы жизнедеятельности, мыслители догадывались еще в глубокой древности. Это находило отражения в религиозных догматах, ритуалах, а также в философских теориях. В практическом аспекте все началось с применения музыки в медицине, о положительном влиянии которой на пациентов в своих трудах писали Гиппократ, Платон, Авиценна и др. Это были эмпирические наблюдения великих умов древности.

Первые попытки научных исследований влияния музыки на организм были предприняты в России в конце XIX начале XX века (Тарханов И.Р., Сеченов И.М., Бехтерев В.М. и др.). Во 2-й половине XX века музыкотерапия получила государственное признание в США после успешного применения в лечении эмоциональных расстройств у ветеранов 2-ой мировой войны. Это послужило стимулом к интенсивному развитию музыкальной терапии, получившей к настоящему времени распространение практически во всем

мире.

Звуковые явления интересовали и биологов, в частности, словенский ученый И. Реген, который занимался исследованиями в области генерации, распространения и восприятия звуков у животных, основал в 1925 г. научное направление — *биологическую акустику* [1].

При этом в медицине формировался еще ряд направлений, использующих акустические волны, как с диагностической, так и с лечебной целью.

Например, слуховой анализ звуков возникающих при перкуссии обследуемых зон тела человека или прослушивание звуков внутренних органов методом аускультации, применялись, как известно, во врачебной диагностике с незапамятных времен. В 1816 г. Rene Laennec изобрел стетоскоп — первое медицинское устройство для аускультации, которым врачи пользуются в практике и в настоящее время [2]. Значительно позже появились электронные средства аускультации [3]. Кроме того развитие медицинской акустики интенсивно шло в сторону разработки аппаратных лечебно-диагностических систем, работающих в инфразвуковом и ультразвуковом диапазонах, которые на сегодняшний день применяются практически во всех областях здравоохранения [4,5].

Бурный научно-технический прогресс, обусловил создание и внедрение в практику современных акустических приборов, таких как микрофоны, усилители, наушники, генераторы и анализаторы, позволяющие воспроизводить, записывать, передавать, замерять и анализировать звуки любой сложности. Технические достижения акустики в свою очередь привели к возникновению целого ряда междисциплинарных направлений, прямо или косвенно имеющих отношение к медицине.

Медицинская биоакустика, как научное направление, возникла на стыке медицины, биологии, акустики и компьютерных технологий. Ее целью является изучение влияния звуковых колебаний (музыки, отдельных тонов, шумов, специально синтезированных сигналов) на живые системы — от целостного организма до отдельных клеток, с использованием найденных эффектов в лечебно-профилактической работе, диагностике и биотехнологиях.

Медицинская биоакустика состоит из трех основных дисциплин:

- ✓ *акустической физиологии,*
- ✓ *научной музыкотерапии,*
- ✓ *клеточной акустики.*

Акустическая физиология — это научная дисциплина, которая проводит исследования влияния звука на органы чувств, нейроэндокринные механизмы, вегетативную регуляцию, гемодинамику и т.п.

Результаты многолетних клинико-физиологических исследований обобщены в виде *нейрогуморально-резонансной теории акустических воздействий*, ставшей впоследствии научной базой для обоснованного лечебного применения музыки (*музыкотерапии*) [6].

Согласно данной теории различают *слуховой, вибротактильный и резонансный механизмы воздействия звуковых сигналов на организм*, каждый из которых запускает собственные физиологические реакции.

На основе физико-динамического анализа в ходе экспериментальных исследований было выделено три основных акустических алгоритма воздействия, *независимо от жанровой принадлежности музыки*. Они получили название алгоритмов-регуляторов с аббревиатурами: *S–, HR– и T–*, поскольку каждый из них вызывает характерные изменения в состоянии нервной системы и уровне гормонов в крови [6].

S-алгоритм тормозит деятельность коры головного мозга и снижает уровень кортизола в крови (*гормона стресса*), благодаря использованию акустических сигналов с уровнем звукового давления ≤ 45 дБ и темпом < 60 уд/мин.

T-алгоритм активизирует деятельность нервной системы, одновременно повышая уровень адреналина в крови, а также уровень β -эндорфина, гормона обладающего, как известно, выраженным обезболивающим действием. Он характеризуется интенсивностью звуковых интервенций 65-90 дБ и темпом > 80 уд/мин.

HR-алгоритм производится воздействием музыкально-акустических сигналов с уровнем звукового давления 45-60 дБ, с темпом 60-80 уд./мин. Деятельность нервной системы при воздействиях такого рода стабилизируется, а уровень гормонов в крови при этом стремится к средним значениям нормы, что в целом позитивно сказывается на функциях жизненно важных систем и запускает гомеостатические механизмы восстановления.

Научная музыкотерапия, как дисциплина занимается изучением механизмов лечебно-оздоровительного влияния музыки на организм и личность человека, а также применением алгоритмически структурированных музыкально-акустических воздействий, валидированных на основе принципов доказательной медицины, в терапии, реабилитации или

профилактике различных психосоматических расстройств и заболеваний.

На сегодняшний день получены неопровержимые экспериментальные доказательства глубокого влияния различных звуковых воздействий, включая музыку, не только на *психику* и *физиологию человека*, но также на жизнедеятельность различных *клеточных культур in vitro* (рис. 1).



Рис. 1. В лаборатории клеточных исследований

Fig.1. In the cell research laboratory

На основе массива результатов собственных исследований и международного опыта сформировалась **клеточная акустика** – инновационная дисциплина, целью которой является углубленное изучение особенностей реакций живых клеток, включая опухолевые, иммунные и др., на звуковые волны, с поиском параметров управления клеточными процессами и разработкой акустических биомедицинских технологий.

ВЛИЯНИЕ АКУСТИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ НА КЛЕТКИ: ОБЗОР

Культивируемые клетки меланомы, как первая экспериментальная модель по изучению звуковых интервенций на живые клетки

В физиологии давно установлен факт существования в организме человека специализированных для восприятия звуков волосковых клеток, расположенных в Кортиевом органе. Они способны преобразовывать механические колебания, вызванные акустическими сигналами, в нервные импульсы, которые далее передаются по слуховому нерву в височную долю

коры больших полушарий головного мозга, где происходит анализ полученной информации. Следствием звуковой рецепции являются эмоциональные и гормональные реакции [7,8,9].

Однако нас всегда интересовал вопрос, могут ли реагировать на звуки слышимого спектра не слуховые клетки. Для получения научно обоснованного ответа в 1998 году мы впервые разработали модель проведения соответствующих опытов и провели серию экспериментов. В качестве объекта исследования была избрана модель клеток меланомы линии BRO, полученная А.Локшиным (1985 г.) из метастазов в легкое первичной быстрорастущей пигментной меланомы человека [10,11]. Известно, что данные культуры имеют полиморфный эпителиоподобный состав клеток, в которых содержатся маркерные хромосомы, что делает их удобными для применения в опытах по изучению новых видов воздействий и противоопухолевых веществ.

Были выделены пять групп подопытных культур клеток — одна контрольная (без озвучивания), и четыре экспериментальные. Предварительно отобранные флаконы клеточных культур устанавливались в пространстве между наушниками и вместе с ними накрывались сферическим колпаком, диаметром около 50 см. Вся система, включая музыкальный центр, размещалась в термальной камере с температурой 37°C (рис. 2).



Рис. 2. Термальная камера с подопытными клетками меланомы линии BRO
Fig. 2. Thermal chamber with experimental melanoma cells of the BRO line

Каждая из подопытных клеточных культур дважды подвергалась поочередному воздействию одной из 4-х музыкальных тестовых программ,

записанных на аудиокассеты: *инструментальная классическая, средневековые духовные песнопения, «легкая» музыка (антистрессовая), рок-музыка.* Длительность одной интервенции составляла 45 мин., промежуток между первой и второй сессиями озвучивания — 2 часа 15 мин. Интенсивность звукового воздействия находилась в диапазоне 60–80 дБ.

Критерием реакций подопытных культур, подвергшихся воздействиям физических факторов или веществ, служил показатель активности включения радиоактивного ^3H -тимидина в синтезируемую ДНК клеток. Всего было поставлено 6 серий опытов.

Обобщенные данные (в % от контроля) по всем проведенным сериям исследований графически представлены на рис.3.

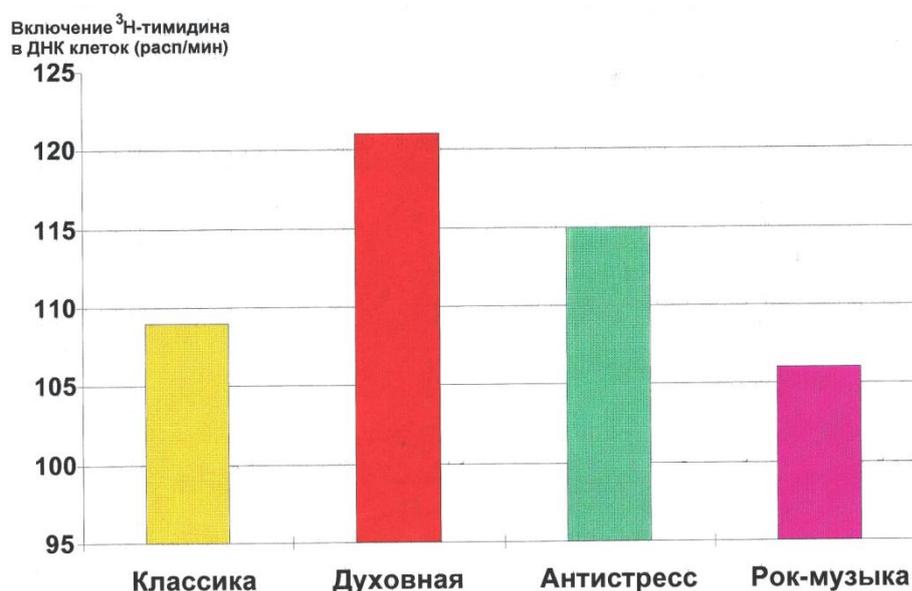


Рис. 3. Сравнительный анализ интенсивности накопления ^3H -тимидина культурой клеток меланомы линии BRO по результатам 6 серий акустических воздействий различными музыкальными программами

Fig. 3. Comparative analysis of the intensity of ^3H -thymidine accumulation by the BRO melanoma cell line culture after 6 series of acoustic exposure to various musical programs

По результатам всех произведенных серий опытов было установлено, что культивируемые опухолевые клетки меланомы линии BRO обладают чувствительностью к прямым акустическим интервенциям, которая проявлялась в виде разнонаправленных реакций: как повышения интенсивности процессов жизнедеятельности (*наиболее выраженный тренд*),

так и в некоторых случаях — её снижения.

При этом воздействие духовной и антистрессовой музыки достоверно ($p \leq 0,05$) усиливало интенсивность включения ^3H -тимидина, что свидетельствовало о повышении уровня синтеза ДНК культивируемыми клетками.

Активизацию жизнедеятельности опухолевых клеток в данных экспериментах следует рассматривать не как реакцию, специфическую для опухолевого роста, а как первую в истории экспериментальную модель, доказавшую возможность оказывать значимое влияние на жизнедеятельность культивируемых клеток с помощью прямых биоакустических воздействий.

Особенности реакций клеток различных биологических видов на акустические воздействия

Примечательно то, что за этими экспериментами за последующие четверть века в мире появилось достаточно много новых исследований, подтверждающих способность различных клеток и микроорганизмов реагировать на акустические интервенции. Были изучены разнообразные типы клеток, включая:

- *опухолевые клетки* [12];
- *микроорганизмы* [13];
- *другие клетки млекопитающих in vitro* [14];
- *клетки растений* [15];

В описанных в научной литературе исследованиях использовались несколько видов акустических интервенций:

- ✓ музыкальные произведения различных жанров, относящиеся к сложным типам воздействия;
- ✓ простые звуковые сигналы определенных частот;
- ✓ вибрации;
- ✓ комбинированные воздействия звуков с электромагнитными волнами.

Показано, что эукариотические и прокариотические клетки, чувствительны к воздействию музыки, которая может влиять на их жизнедеятельность и активность [16].

Реакции различных клеточных культур на музыкальные воздействия были подтверждены в ряде экспериментов.

Так, у клеток стромы линии ST2 и миобластов линии C2C12 выявлено подавление механочувствительных генов. В процессе человеческого эмбриогенеза улучшались показатели оплодотворения [17].

C. Ventura, D. Gullà, M. Graves u др. (2017) провели эксперимент по воздействию музыки и речи в живом исполнении на *стволовые клетки* [18]. На сцене был размещен микроскоп оснащенный системой мультиспектральной визуализации (MSI), с помещенными в него человеческими стволовыми клетками, полученными из жировой ткани. Использовались два вида воздействий:

1) музыкально-шумовое — звучали африканские и латиноамериканские ритмы на барабане в исполнении профессионального музыканта,

2) речевое — в виде монологов, произносимых артистом драматического театра.

Микроскоп с системой мультиспектральной визуализации в данном эксперименте использовался для обнаружения и анализа спектра электромагнитного излучения, создаваемого стволовыми клетками в ответ на звуковые воздействия.

Процессы, происходящие в микроскопе, проецировались на экран и могли наблюдаться присутствующей аудиторией.

Были выявлены интенсивные изменения яркости и цветового спектра электромагнитных излучений, генерируемых стволовыми клетками в ответ на оба вида воздействия. При этом наблюдалась корреляция выраженности клеточных реакций с уровнями звукового давления и обертонами.

Таким образом, впервые были получены доказательства того, что человеческие стволовые клетки могут реагировать на звуковые воздействия, как в виде живой музыки, так и речи. Авторы экспериментов считают необходимым проводить дальнейшие исследования для понимания механизмов подобных воздействий и возможностей их практического применения [18].

Шушарджан С.В., Еремина Н.И. (1922) провели серию опытов по изучению реакций *стволовых клеток и фибробластов* на алгоритмически структурированные акустические интервенции [19].

В работе использовалась охарактеризованная коммерческая линия клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) человека (Sigma-Aldrich, 2-й пассаж) и фибробласты кожи человека (Cell Applications, 3 пассаж).

Музыкально-акустические воздействия осуществляли после пассирования экспериментальных клеточных культур, находящихся в культуральной посуде фирмы Corning-Costar (США). Были использованы 4 разные программы

широкополосных колеблющихся музыкально-акустических сигналов в частотном диапазоне 16 – 4500 Гц, с доминирующим уровнем звукового давления 45 дБ - 60 дБ.

Программа № 1-S включала музыкальные композиции с частотой пульсации сильных долей < 60 уд/мин.

Программа № 2-HR отличалась частотой пульсации сильных долей 60-80 уд./мин.

Программа № 3-T состояла из композиций с частотой пульсации сильных долей > 80 уд/мин.

Программа № 4-Gen представляла собой образец 55-ступенного филлотаксисного строя «генетической музыки», разработанной С.В. Петуховым (2008) в виде гаммы из 110 звуковых частот восходящей последовательности в диапазоне от 260,7 герц до 1043 герц и тех же частот нисходящей последовательности [20]. Каждая нота звучала 1,09 секунды.

Полученные результаты.

- Установлено, что подопытные культуры мезенхимальных стволовых клеток десны и фибробластов дали разнонаправленные реакции на музыкально-акустические интервенции, характер которых зависел не только от типа клеток, но и от алгоритмической организации акустических стимулов.

- Выявлены достоверные изменения пролиферативной активности ММСК: в серии № 1-S — *снижение на 34 %*, и в серии № 2-HR — *повышение на 40%* ($p < 0,05$).

- Определены статистически значимые изменения секреторной активности подопытных культур клеток МСК ($p < 0,05$).

Повышение уровня интерлейкинов:

в серии № 1-S — *il6 на 46,77 %*, *il8 на 72.97 %*;

в серии № 3-T — *il6 на 38,76 %*, *il8 на 72.97 %*;

в серии № 4-Gen — *il8 на 39.19 %*.

Снижение уровня il6 на 38,76 % выявлено только в серии МСК № 2-HR.

Динамика остальных показателей в подопытных культурах клеток была на уровне тенденций.

- Выявлена редукция пролиферативной активности подопытных культур фибробластов на музыкально-акустические интервенции, при этом статистически достоверные данные ($p < 0,05$) были получены:

в группе Фб. № 1-S — *снижение на 48,89 %*,

в группе Фб. № 3-Т — снижение на 57,78 %.

▪ Определено достоверное *повышение уровня интерлейкинов* в экспериментальной культуре клеток фибробластов:

в группе Фб. № 1-S — il6 на 65,32 % , il8 на 71.79 % ($p < 0,05$);

в группе Фб. № 3-Т — il6 на 126,09 % , il8 на 143.59 % ($p < 0,01$).

▪ «Генетическая» музыка (группа Фб. № 4-Gen) вызвала значительные изменения: рост клеточных культур фибробластов на 120 %, а также резкое повышение уровня интерлейкинов: il6 повышение на 330.43 % , il8 — на 361.54 % ($p < 0,01$).

Erken G., Bor Kucukatay M, Erken HA, и др. (2008) показали, что классическая музыка и рок снижают агрегацию эритроцитов, оказывая влияние на биологические свойства их поверхности. Данный эффект был более выражен в случае применения классической музыки [21].

Sarvaiya N., Kothari V. (2017) установили, что музыка оказывает влияние на рост микроорганизмов, их метаболизм и восприимчивость к антибиотикам.

В экспериментах осуществлялись воздействия индийской классической музыкой (Raag Malhar) со звуковым диапазоном частот 41-645 Гц, на следующие микроорганизмы:

- *Xanthomonas campestris*,
- *Chromobacterium violaceum*,
- *Serratia marcescens*,
- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus mutans*,
- *Saccharomyces cerevisiae*,
- *Candida albicans*.

Выявлено усиление метаболизма под воздействием музыки у всех подопытных микроорганизмов кроме *Serratia marcescens*.

Было обнаружено, что музыкальная интервенция стимулирует выработку бактериальных пигментов (продигиозина и виолацеина), при этом все микроорганизмы, за исключением *Serratia marcescens*, продемонстрировали повышенную восприимчивость к антибиотикам. У *Saccharomyces cerevisiae* заметно повысилась устойчивость к алкоголю. Концентрация катионов (кальция и калия) и содержание белка в подопытных культурах, также

значительно отличались от контрольной серии, что свидетельствует о повышении проницаемости клеточных мембран подопытных микроорганизмов [22].

Это исследование демонстрирует высокий потенциал музыкального влияния на жизнедеятельность микроорганизмов

Corallo C, Battisti E, Albanese A, и др. (2014) провели сравнительное исследование влияния электромагнитных полей, модулированных музыкой (ТАММЕФ), и электромагнитных полей низких частот (ELF; 100 Гц) на клетки хрящевой ткани человека.

Объектами изучения были хондроциты больных остеоартритом, выращенные *in vitro* в двух- и трехмерных условиях. Определено, что оба вида воздействия вызывают активизацию процесса клеточной пролиферации. При этом не выявлялся апоптоз клеток или его предвестники в виде образования активных форм кислорода, истощения глутатиона или изменений митохондриального трансмембранного потенциала. Клетки, после воздействия ТАММЕФ, продемонстрировали лучшую жизнеспособность с группировкой и повышением плотности здоровых клеток в культурах по сравнению с клетками, подвергшимися воздействию ELF. *Электромагнитные волны, модифицированные музыкой, оказывали положительное влияние на хондроциты: они не повреждали, а стимулировали их жизнеспособность.* Применение музыки в перспективе могло бы помочь в разработке нового подхода к лечению остеоартрита [23].

Jones H, Feth L, Rumpf D, и др. (2000) показали, что воздействие звуком 87 дБ с частотой 261 Гц изменяли характер роста десневых фибробластов в культуре. Было выявлено, что либо 30, либо 120 сек. звукового воздействия дважды в день в течение 10 дней значительно влияли на пролиферацию клеток. В частности, на 10-й день при варианте 30 сек. выявлено увеличение числа клеток на 25,5% ($p \leq 0,001$), тогда как 120 сек. экспозиции вызвали уменьшение числа клеток на 30,9% ($p \leq 0,001$) по сравнению с контрольными культурами [24].

Shaobin G, Wu Y, Li K, с соавт. (2010) обнаружили, что вибрации влияют на кривую роста бактерий *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus*. Воздействия тональными звуками с частотой 1 кГц и 5 кГц вызвали значительное увеличение количества бактерий *Escherichia coli* [25].

Zhao HC, Wu J, Zheng L, и др. (2003) изучали влияние звуковой

стимуляции на рост каллуса *Dendranthema morifolium* с помощью набора устройств генерации звуковых полей. Установлено, что звук может влиять на мембранные белки, изменяя их активность. Определено, что при частоте 1000 Гц и силе звука в 100 дБ активационный эффект был максимальным. Биохимическим подтверждением высокого уровня метаболизма и активного состояния деления было повышение уровня растворимого белка, а также сахара в цитопласте каллуса *D. morifolium*. Однако, когда вышеуказанные параметры звукового воздействия менялись, эффект активации уменьшался, а в некоторых случаях наблюдалось подавление жизнедеятельности клеток [26].

Влияние биоакустических воздействий на культуры раковых клеток
Lestard ND, Valente RC, Lopes AG, и др. (2013, 2016) провели две серии экспериментов по изучению влияния музыки на раковые клетки в культуре.

Клетки подвергались воздействию в течение 30 минут при температуре 37⁰С в инкубаторной камере одним из трех музыкальных произведений:

- «Соната для двух фортепиано ре мажор» В. Моцарта, KV. 448, первая часть;
- «5-я симфония» Л. Бетховена, первая часть;
- «Атмосферы» Д. Лигети, первая часть.

В первой серии исследований проводилась оценка реакций культуры клеток рака молочной железы человека линии MCF7 на музыкальные интервенции.

Установлено, что музыка может напрямую воздействовать на клетки рака молочной железы человека линии MCF-7, изменяя активность пролиферации и жизнеспособность клеток.

Выявлено влияние на морфофункциональные параметры, такие как размер и зернистость клеток, а также изменения в процессах связывания гормонов со своими мишенями. Это позволило сделать авторам предположение, что звуки слышимого спектра в виде музыки могут модулировать как физиологические, так и патофизиологические процессы [27].

Во второй серии [28] область исследований очередного этапа была расширена, поскольку в предыдущих экспериментах изучалась только одна линия клеток. При музыкальных воздействиях аналогичных первой серии была поставлена задача, провести сравнительный анализ чувствительности культуральных клеток других линий:

- а) клетки почек собак линии MDCK [29];
- б) клетки эритролейкемии человека двух линий — K562 и K562-Lucena [30];
- в) клетки рака молочной железы человека, не реагирующие на эстрогены, линии MDA-MB-231.

Первые три линии клеток не среагировали ни на одно из музыкальных произведений, использованных для воздействия в данных экспериментах.

«Соната для двух фортепиано ре мажор» Моцарта вызвала процесс самоуничтожения клеток рака молочной железы (апоптоз) линии MDA-MB-231, которые оказались индифферентными к композиции «Атмосферы» Лигети.

Музыка Лигети в свою очередь вызвала остановку роста клеток в S-фазе и апоптоз в культуре линии MCF-7, которая никак не реагировала на сонату Моцарта.

Биохимический анализ ключевых для процесса самоуничтожения клеток молекул после воздействия музыкального произведения Лигети выявил увеличение уровня белка p53 и протеолитического фермента каспаза 3.

Как известно, каспаза 3 играет важную роль в процессе программируемой клеточной гибели [31,32].

Белок p 53 в свою очередь контролирует в организме процесс подавления клеток с поврежденной структурой ДНК, при отсутствии которых находится в пассивном состоянии. Он выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, вызывая репарацию ДНК, остановку роста опухоли и апоптоз. При появлении повреждений генома белок p53 активируется, вызывая остановку клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале запускает процесс самоуничтожения клетки [33].

Авторы исследования делают вывод о том, что клеточные реакции на музыку и, возможно, на акустические воздействия в целом зависят не только от природы звука, но и от внутренних особенностей клетки [28].

Ramirez-River S, Bernal G., (2019) выявили подавляющий эффект на культуру клеток рака желудка человека линии AGS после воздействия классической музыкой Л. Бетховена. Для сравнения в этих же экспериментах использовалась западная рок-музыка (металл). Анализ жизнеспособности клеток проводился через 12 часов после применения музыки. Установлено, что рок-музыка увеличила количество раковых клеток. Напротив, после

воздействия западной классической музыкой было отмечено увеличение генетически детерминированных сигналов, вызывающих гибель клеток рака желудка AGS [34].

Elbe H, Elbe C, Onal MO, и др. (2023) изучали влияние музыки на культуры раковых клеток следующих линий:

- рак молочной железы человека MCF-7 (НТВ-22™),
- рак простаты человека PC-3 (CRL-1435™),
- рак яичников человека SKOV-3 (НТВ-77™),
- глиобластома человека U87 (НТВ-14™),
- рак толстой кишки человека COLO741 (93052621).

Культуры раковых клеток, использованные в исследовании, выращивались в инкубаторе при температуре 37 °С в течение ночи. После этого были сформированы четыре экспериментальные группы.

Группа 1: без звука (контроль).

Группа 2: турецкая классическая музыка, исполняемая на тростниковой флейте (ней).

Группа 3: композиции западной классической музыки, исполняемые на фортепиано.

Группа 4: композиции западной классической музыки, исполненные на скрипке.

Аудиофайлы композиций транслировались в течение 40 минут с перерывом в 1 час, после чего они воспроизводились повторно с использованием динамиков LG, с интенсивностью звукового давления в диапазоне 70-100 дБ.

Выявлено, что турецкая и западная классическая музыка были эффективны в подавлении количества раковых клеток.

Турецкая классическая музыка показала самые высокие антипролиферативные эффекты на линии клеток глиобластомы U87 и рака толстой кишки COLO741 [35].

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ ИНТЕРВЕНЦИЙ И СТАНДАРТНЫХ АУДИО СЕССИЙ НА КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Нас давно интересовал вопрос, в какой степени музыкально-акустические воздействия могут влиять на клеточный иммунитет, а также есть ли разница в эффекте при прямых экстракорпоральных воздействиях на кровь *in vitro* и

обычном аудио восприятии тех же самых программ.

В доступной литературе ответа на эти вопросы найти не удалось, в связи с чем, и было решено провести данное экспериментальное исследование.

Материалы и методы

В пилотном исследовании приняли участие 2 добровольца-донора, женского пола в возрасте 43 и 54 лет, без особых жалоб и видимой патологии.

Была поставлена задача по изучению динамики лимфоцитарного клеточного состава крови в ответ на музыкально-акустические сигналы (рис. 4).



Рис. 4. Подготовка к эксперименту в лаборатории
Fig. 4. Preparation for the experiment in the laboratory

Интересовало процентное соотношение субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19$), В-лимфоцитов (19^+), натуральных «киллеров» ($16^+ 56^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD45^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов (8^+).

Звуковые трансляции осуществлялись двумя способами:

а) экстракорпоральной акустической интервенцией на кровь *in vitro* (АИiV) в течение 45 минут;

б) отдельным изолированным аудио терапевтическим воздействием (АТВ) непосредственно на добровольцев доноров.

В качестве фактора воздействия была использована разработанная нами цифровая музыкально-акустическая программа «Биотон+». Трансляция

проводилась с помощью технической системы, состоящий из ноутбука с соответствующим программным обеспечением, двух беспроводных акустических колонок и студийных наушников.

Обследование добровольцев выполнялось поочередно и в 3 этапа.

1-й этап. У каждой участницы натошак осуществлялся забор крови из локтевой вены в две пробирки: № 1 и № 2. После этого пробирки с образцами крови медленно переворачивали 10 раз для перемешивания крови с антикоагулянтом, в качестве которого использовался К2ЭДТА.

Хранили и транспортировали взятый материал при комнатной температуре в вертикальном положении. Пробирка с кровью № 1 была отправлена на анализ и далее использовалась в качестве контроля.

Особенности проведения анализа крови.

Оценка лимфоцитарного клеточного состава крови осуществлялась методом проточной цитофлуориметрии.

Анализ проводили на цитофлуориметре FACS Canto II в полуавтоматическом режиме с ручной подачей пробирки (BD FACS Canto II Flow Cytometer, BD Biosciences, США) согласно инструкциям производителя. Данные собирали с помощью программного обеспечения BD FACS Diva.

2-й этап. Пробирка с кровью № 2 вертикально устанавливалась в штатив, с обеих сторон от которого располагались акустические колонки на расстоянии 15 см.

После вышеуказанной подготовки дистанционно из компьютера начиналась трансляция программы «Биотон+».

Музыкально-акустическое воздействие на кровь в пробирке производилось в течение 45 минут с интенсивностью 55 Дб, по окончании которого «озвученная» кровь отправлялась на анализ аналогичный первому.

3-й этап. Происходил в изолированном помещении, где каждая участница обследования по отдельности в комфортном положении сидя в течение 45 минут прослушивала программу «Биотон+» через наушники с интенсивностью 55 Дб.

По окончании аудио сессии кровь из локтевой вены участницы бралась повторно и по аналогичной схеме отправлялась на анализ.

Полученные результаты

Результаты обследования всех трех проб крови каждой из участниц были занесены в специальную таблицу, для проведения сравнительного анализа (таблица 1).

Динамика значений оценивалась в процентном соотношении к значению исходного показателя по каждой субпопуляции отдельно.

В соответствие с данными, указанными в таблице № 1 установлено, что исходные показатели процентного соотношения лимфоцитов в контрольных анализах обоих участниц обследования находятся в коридоре нормы.

Выявлено, что оба вида музыкально-акустических воздействий вызывали разнонаправленную динамику показателей клеточного иммунитета во всех субпопуляциях лимфоцитов, при этом по отдельным показателям установлены одновекторные изменения.

Таблица 1. Сравнительные данные динамики процентного соотношения лимфоцитов в крови после экстракорпоральной акустической интервенции на кровь *in vitro* (АИiV) и после аудио воздействия (АТВ)

Table 1. Comparative data on the dynamics of the percentage of lymphocytes in the blood after extracorporeal acoustic intervention on blood *in vitro* (АИiV) and after audio exposure (АТВ)

Серия	Тип клеток	Норма	Лимфоциты крови (%) КОНТРОЛЬ	Лимфоциты крови (%) после АИiV	Лимфоциты крови (%) после АТВ
№ 1	Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	0-80%	66,4%	70%	67,6%
	В-лимфоциты (19 ⁺)	6-19%	14,6%	18,5%	14%
	Натур. «киллеры» (16 ⁺ 56 ⁺)	7-20%	12,7%	18,8%	23%
	Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺)	31-51%	36,7%	33%	39,3%
	Цитотоксические Т-лимфоциты (8 ⁺)	19-39%	29,6%	41,7%	26,1%
№ 2	Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	60-80%	65,7%	77,1%	74,9%
	В-лимфоциты (19 ⁺)	6-19%	16,6%	13,6%	11%
	Натур. «киллеры» (16 ⁺ 56 ⁺)	7-20%	13,0%	11,5%	17,7%
	Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺)	31-51%	35,5%	42,7%	31%
	Цитотоксические Т-лимфоциты (8 ⁺)	19-39%	38,1%	43,1%	39,3%

Так в обеих сериях возросли показатели *T*-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$): после АИiV в 1-й серии — на 3,6%, во 2-й серии — на 11,4%; после АТВ в 1-й серии — на 1,2%, во 2-й серии — на 9,7%

В 1-й серии наблюдалось повышение показателей натуральных «киллеров» ($16+ 56+$) как после АИiV на 6,1%, так и после АТВ — на 11,3% (рис. 5).

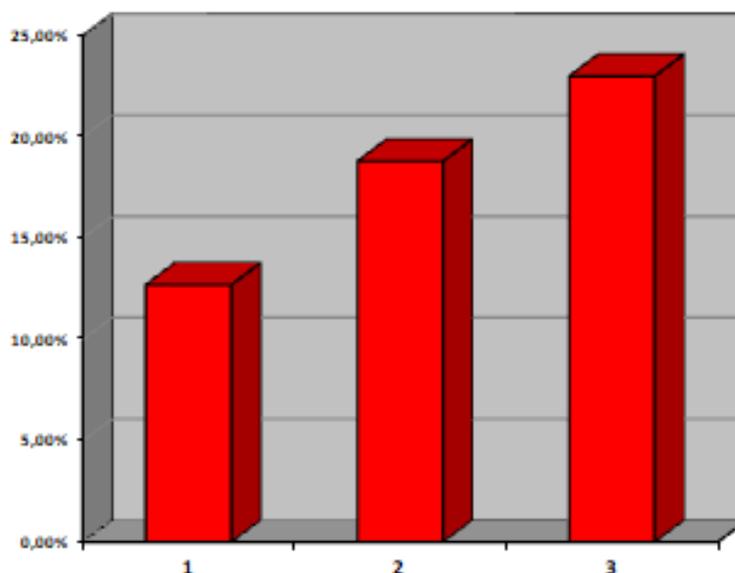


Рис. 5. Динамика уровня натуральных клеток «киллеров» в процентах:

- 1 – до акустических воздействий (контроль)
- 2 – после акустической интервенции на кровь in vitro (АИiV)
- 3 – после аудио терапевтического воздействия (АТВ)

Fig. 5. Dynamics of natural killer cell levels in percentages:

- 1 – before acoustic stimulation (control),
- 2 – after acoustic intervention on blood in vitro (AIiV)
- 3 – after audio therapeutic intervention (ATV)

Во 2-й серии обследования произошло коррекционное снижение уровня В-лимфоцитов $19+$ в направлении середины коридора нормы: после АИiV - на 3%, после АТВ – 5,6%.

Характерно, что подавляющее большинство изменений показателей происходило в коридоре нормы.

Только при прямых музыкально-акустических воздействиях на кровь показатели *цитотоксических T*-лимфоцитов ($8+$) незначительно превысили норму, достигнув значений в 1-й серии – 41.7%, а во 2-й – 43,1% при коридоре нормы 19-39%.

При проведении рецептивной музыкально-акустической аудио

интервенции только один показатель *натуральные «киллеры»*(16+ 56+) вышел за пределы коридора нормы (7-20%), достигнув значения 23%.

Обсуждение

В целом результаты исследования выявили тенденцию к коррекции лимфоцитарного клеточного состава крови в ответ на музыкально-акустические воздействия обоих типов: с усилением иммунных реакций (Т-лимфоцитов, натуральных «киллеров») и с укреплением баланса активного 4+ и цитотоксического 8+ иммунитета.

Известно, что Т-лимфоциты (CD3+CD19) участвуют в клеточном иммунном ответе и взаимодействуют с В-лимфоцитами.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs), являются одним из важнейших компонентов клеточного иммунитета, обеспечивающего защиту от опухолей, а также внутриклеточных вирусных и бактериальных патогенетических факторов [36,37].

Наконец, натуральные «киллеры» (16+56+) обладают способностью лизировать инфицированные и опухолевые клетки-мишени [38].

Механизмы выявленной тенденции к усилению иммунных реакций представляются разными в зависимости от способа музыкально-акустического воздействия.

В случае аудио терапевтических воздействий срабатывает нейрогормональный механизм, который запускается через слуховую сенсорную систему, оказывая далее влияние на иммунную систему и гомеостаз [39,40].

При прямых музыкально-акустических интервенциях на кровь *in vitro* энергия звука воздействует на множество клеточных элементов, таких как гранулоциты, лимфоциты, гемопоэтические стволовые клетки, эритроциты, тромбоциты, а также на жидкую часть крови.

Известен факт увеличения насыщения крови кислородом при воздействии звуком *in vitro* [41].

Эти эффекты могут способствовать усилению пролиферативной активности клеток, наряду с усиленным поступлением гемопоэтических ростовых факторов в плазму крови, вызванным акустическими полями, а также активизацией клеточных процессов за счет сложных энергетических воздействий резонансного характера.

Данные гипотетические предположения требуют, безусловно, дополнительных исследований.

Выводы

1. Экстракорпоральные музыкально-акустические интервенции при трансляциях на кровь *in vitro*, и аналогичные аудио воздействия вызывали сопоставимую по значениям разнонаправленную динамику показателей клеточного иммунитета во всех субпопуляциях лимфоцитов, при этом по отдельным показателям установлены одновекторные изменения. Так в 1-й серии наблюдалось повышение показателей натуральных «киллеров» (16+56+) как после АИiV на 6,1%, так и после АТВ — на 11,3%.

2. В целом выявлена тенденция к коррекции лимфоцитарного клеточного состава крови в ответ на музыкально-акустические воздействия обоих типов: с усилением иммунных реакций (Т-лимфоцитов, натуральных «киллеров») и с укреплением баланса активного 4+ и цитотоксического 8+ иммунитета.

3. Важным итогом предварительных исследований является тот факт, что активизация показателей клеточного иммунитета после музыкально-акустических воздействий программой «Биотон+» в целом не выходила за пределы коридора нормы. Это дает надежду на то, что в будущих биоакустических технологиях удастся минимизировать побочные эффекты в виде гипериммунных состояний и аллергических реакций.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОАКУСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Каков потенциал медицинской биоакустики в решении актуальных задач онкологии?

Известно, что онкологические заболевания входят в число социально значимых проблем современной медицины. По данным ВОЗ в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 20 млн. новых случаев рака и 9,7 млн. случаев смерти от онкологических заболеваний [42]. По данным Росстата онкологическая заболеваемость растет также и в России.

К сожалению, найти единственную причину возникновения данной патологии до сих пор не удастся, т.к. развитие рака обусловлено различными эндогенными и экзогенными факторами.

Поэтому в области онкологии не может быть простых рецептов, а поиск методов лечения должен осуществляться в различных направлениях.

Представленный выше литературный обзор, позволил изучить существующие данные о влиянии акустических сигналов на жизненно важные физиологические системы организма, а также на различные нормальные и патологические клетки, в том числе на опухолевые клетки.

Так акустическое воздействие (70-100 дБ) в течение 30 минут при 37 °С одной из трех композиций: «Сонаты для двух фортепиано, ре мажор» Моцарта; 5-й симфонии Бетховена; «Атмосферы» Лигети, оказывало существенное влияние музыки на культуры клеток рака молочной железы человека, линий MCF-7 и MDA-MB-231.

Произведение Моцарта вызывало апоптоз клеток в MDA-MD-231 ($p < 0,05$), а произведения Бетховена и Лигети сократили количество живых клеток через 48 часов после акустических воздействий и ингибировали миграцию MDA-MD-231 ($p < 0,05$). Произведение Лигети вызвало значительный апоптоз клеток в MCF-7 ($p < 0,05$) [27,28].

Выявлен ингибирующий эффект на пролиферацию и миграцию клеток аденокарциномы простаты человека клеточной линии PC-3 *in vitro*, после двухчасовой декламации суры Аль-Фатина из Корана, которая воспроизводилась на уровне 90 дБ. Количество клеток сократилось на 9,2 % ($p < 0,05$), уровень миграции снизился до 95,4 % ($p < 0,05$), а уровень экспрессии гена BCL2L12 снизился — в 0,48 раз ($p < 0,001$) [42].

Влияние музыки на иммунную систему и развитие рака оценивали у крыс породы Sprague Dawley, подвергнутых ежедневному звуковому стрессу посредством широкополосного шума, которым внутривенно вводили клетки карциносаркомы Walker 256. Через 8 дней грызунов умерщвляли и макроскопически подсчитывали количество метастатических узлов на поверхности легких. Выявлено, что в сравнении с контрольной группой, подвергавшейся только стрессу, в экспериментальной группе воздействия музыкой вызывало усиление противоопухолевого иммунологического ответа, что приводило к редукции развития метастазов в легких, вызванных клетками карциносаркомы [43].

Интерес к изучению влияния акустических воздействий на клеточный иммунитет объясняется его важнейшей ролью в поддержании гомеостаза, в том числе в борьбе с онкологическими процессами.

Перспективность данного подхода была показана в исследовании динамики показателей лимфоцитарного клеточного состава у человека после акустических интервенций, которые осуществлялись двумя способами: экстракорпорально, через звуковые колонки на венозную кровь *in vitro* и путем рецептивного аудио воздействия. Выявлена тенденция к коррекции лимфоцитарного клеточного состава крови с усилением иммунных реакций: Т-лимфоцитов, натуральных «киллеров» и с укреплением баланса активного

4+ и цитотоксического 8+ иммунитета. Установленная сопоставимая по значению активизация клеточного иммунитета, которая была выявлена при обоих способах воздействий [42].

Подводя итоги, следует отметить, что у методов медицинской биоакустики в области онкологии просматриваются вполне очевидные перспективы в нескольких направлениях.

1. Разработка способов активизации Т-лимфоцитов, натуральных «киллеров», а также других элементов системы клеточного иммунитета, которое может достигаться как стандартными аудио сессиями с применением специальных биоакустических программ, так и экстракорпоральными звуковыми воздействиями на кровь. В последнем варианте не исключено механическое очищение рецепторов лимфоцитов от молекул, блокирующих функцию распознавания раковых клеток, благодаря действию звуковых волн, что может существенно повысить эффективность биоакустически стимулированной иммунотерапии.

2. Поиск эффективных алгоритмов подавления раковых клеток биоакустическими воздействиями. Это интересный подход, благодаря безопасности терапевтических параметров звуков слышимого спектра для органов и тканей организма, притом, что определенные алгоритмы воздействий способны вызывать апоптоз раковых клеток, что было показано экспериментально.

3. Использование апробированных методов научной музыкотерапии, способных существенно снизить уровень стресса, тревоги и страха у онкологических больных, что в сочетании с основными методами лечения, такими как лучевая терапия, хирургия и химиотерапия, значительно повысит их эффективность, а также качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синергетический подход в комбинированном лечении онкологических заболеваний представляет собой перспективный подход, который позволяет улучшить результаты лечения, снизить побочные эффекты и повысить качество жизни пациентов.

Проведенные исследования демонстрируют значительный потенциал клеточной акустики и научной музыкотерапии, как дополнительных перспективных биомедицинских методов в лечении онкологических заболеваний.

Однако для полноценного внедрения методов медицинской биоакустики в онкологическую практику требуются дальнейшие масштабные экспериментальные и клинические исследования, научно подтверждающие эффективность и безопасность новых разработок, с определением оптимальных схем их применения.

Создание оптимальных комплексных стратегий персонифицированного лечения рака с участием биоакустических исследований и технологий способно внести весомый вклад в решение актуальных задач онкологии, что возможно только на междисциплинарной основе в тесном содружестве с профильными научно-исследовательскими центрами и специалистами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Информация об авторах:

Шушарджан Сергей Ваганович, доктор медицинских наук, профессор, президент Академии медицинской биоакустики, технологий долголетия и культуры здоровья, e-mail: medart777@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0945-7704>

Вклад авторов:

Автор подтверждает соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Конфликт интересов:

Автор декларирует отсутствие других явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования:

Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Этические утверждения:

Не применимо.

Согласие на публикацию:

Не применимо.

ADDITIONAL

Information about the authors:

Sergey V. Shushardzhan, Doc. Sci. (Med), Professor, President of the Academy of Medical Bioacoustics, Longevity Technologies, and Health Culture. E-mail: medart777@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0945-7704>

Author's contribution:

The author confirms his authorship according to the ICMJE criteria.

Source of funding:

This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure:

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval:

Not applicable.

Consent for Publication:

Not applicable.

References / Список литературы

1. Bioacoustics — the International Journal of Animal Sound and its Recording. Taylor & Francis. Retrieved 31 July 2012. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.f4610297-6780f519-574fbb64-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Bioacoustics
2. Адзериkho И.Э., Лутик И.Л., Казакова М.И. Аускультация в практике врача: возможности и перспективы метода. Медицинские новости. 2014 (6). С.38-42. [Adzerikho I.E., Lutik I.L., Kazakova M.I. Auscultation in physician practice: possibilities and prospects of the method. Medical news. 2014 (6). P.38-42]. (in Russian).
3. Мирошниченко Ю.В., Халимов Ю.Ш., Умаров С.З. Развитие технических средств аускультации. Военно-медицинский журнал. 2019: 340(4). С. 54-59. [Miroshnichenko Yu.V., Khalimov Yu.Sh., Umarov S.Z. Development of technical means of auscultation. Military Medical Journal. 2019: 340(4). P. 54-59]. (in Russian).
4. Малышев В.С., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. и др. Опыт использования компьютерной бронхофонографии в педиатрической практике. Медицинский совет. 2019; 2. С. 188-193. [Malyshev V.S., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L., et al. Experience in using computer bronchophonography in pediatric practice. Medical Council. 2019; 2. pp. 188-193]. (in Russian).
5. Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Аускультация при сердечнососудистых заболеваниях. Российские биомедицинские исследования. 2018; 3(3). С.3-13. [Churilov L.P., Stroeve Yu.I. Auscultation in cardiovascular diseases. Russian

Biomedical Research. 2018; 3(3). P.3-13]. (in Russian).

6. Shushardzhan, S.V., Petoukhov, S.V. Engineering in the scientific music therapy and acoustic biotechnologies. In: Hu Z., Petoukhov S., He M. (eds) Advances in Artificial Systems for Medicine and Education III. AIMEE 2019. Advances in Intelligent Systems and Computing. 2020; 1126:273–282. Springer, Cham. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-39162-1_25

7. Агаджанян Н.А., Тель Л.З. с соавт. Физиология человека (курс лекций). — Алма-Ата, 1992. – 16 с. [Agadzhanyan N.A., Tel L.Z. et al. Human Physiology (lecture course). - Alma-Ata, 1992. - 16 p.]. (in Russian).

8. Шушарджан С.В. Музыкотерапия и резервы человеческого организма. - Москва, Антидор, 1998. –363с. [Shushardzhan S.V. Music therapy and reserves of the human body. - Moscow, Antidor, 1998. –363 p.]. (in Russian).

9. Шушарджан С.В., Еремина Н.И., Шушарджан Р.С. Перспективы применения инновационных технологий научной музыкотерапии в реабилитации пациентов, перенесших Covid-19. В сборнике научных трудов: Арбатские чтения. – Москва: 2021. С. 83-91. [Shushardzhan S.V., Eremina N.I., Shushardzhan R.S. Prospects for the application of innovative technologies of scientific music therapy in the rehabilitation of patients who have recovered from Covid-19. In the collection of scientific papers: Arbat Readings. – Moscow: 2021. pp. 83-91.]. (in Russian).

10. Lockshin A., Giovanella B. C., De Ipolyi P. D. et al. Exceptional Lethality for Nude Mice of Cells Derived from a Primary Human Melanoma. Cancer Res. 1985;45(1):345–350.

11. Шушарджан, С.В. Влияние музыки на культуру опухолевых клеток / С.В. Шушарджан, Р.С. Шушарджан // Врач. Москва, 1999. № 3. – С. 38. [Shushardzhan, S.V. The influence of music on the culture of tumor cells / S.V. Shushardzhan, R.S. Shushardzhan // Doctor. Moscow, 1999. No. 3. - P. 38.]. (in Russian).

12. Exbrayat, Jean-Marie, and Claire Brun. 2019. «Some Effects of Sound and Music on Organisms and Cells: A Review». Annual Research & Review in Biology 32 (2):1-12. <https://doi.org/10.9734/arrb/2019/v32i230080>.

13. Shah A, Raval A, Kothari V. Sound stimulation can influence microbial growth and production of certain key metabolites. J Microbiol Biotechnol Food Sci. 2016 Feb; 9(5):330–4.

14. Hu, K., Ji, L., Applegate, K. T., Danuser, G. & Waterman-Storer, C. M. Differential transmission of actin motion within focal adhesions. Science 315,

111–5 (2007).

15. Lim, Hyoun-Sub, Bae, Hanhong. Update on the effects of sound wave on plants. *Res Plant Dis.* 2014 Mar;20(1):1–7.

16. Mortazavian AM. Music affects survival and activity of microorganisms. *J. Paramedical Sci.* 2012;3.

17. Exbrayat J-M, Brun C. The Effects of Sounds and Music on Cells and Organisms: A Promising and Developing Area of Research. *Athens Journal of Sciences.* 2022;9(3):157-176 DOI:10.30958/ajs.9-3-1

18. Ventura C.^{1,2,3}, Gullà D.², Graves M.² et al. Cell melodies: when sound speaks to stem cells. *CellR4* 2017; 5 (2): e2331 Available at: <https://www.cellr4.org/article/2331>

19. Шушарджан С.В. Клеточная акустика. Концепция, эксперименты, биотехнологии / С.В. Шушарджан. – М.: КнигИздат, 2025. – 188 с. ISBN 978-5-4492-0813-2 [Shushardshan S.V. Cellular acoustics. Concept, experiments, biotechnology / S.V. Shushardzhan. - M.: KnigIzdat, 2025. - 188 p. ISBN 978-5-4492-0813-2]. (in Russian).

20. Шушарджан С.В., Еремина Н.И. О влиянии музыкально-акустических воздействий на клеточный иммунитет и перспективах биоакустических технологий // Медицина и Искусство. 2023. №. 3. С. 94-107. DOI: <https://doi.org/10.60042/2949-2165-2023-1-3-94-107>[Shushardzhan S. V., Eremina N. I. Influence of musical-acoustic impacts on cellular immunity and the prospects of bioacoustic technologies // *Medicine and Art.* 2023. №. 3. pp. 94-107. DOI: <https://doi.org/10.60042/2949-2165-2023-1-3-94-107>]. (in Russian).

21. Erken G, Bor Kucukatay M, Erken HA, et al. Influence of classical and rock music on red blood cerheological properties in rats. *Med SciMonit.* 2008;14(1):BR 28-33

22. Sarvaiya N, Kothari V. Audible sound in form of music can influence microbial growth, metabolism and antibiotic susceptibility. *J Appl Biotechnol Bioeng.* 2017;2(6):212-219. DOI: 10.15406/jabb.2017.02.00048

23. Corallo C., Battisti E., Albanese A. et al. Proteomics of human primary osteoarthritic chondrocytes exposed to extremely low frequency electromagnetic fields (ELF EMFs) and to therapeutic application of musically modulated electromagnetic fields (TAMMEF). *Electromagn Biol Med.* 2014; 33 (1):3-10. Available:<https://doi.org/10.3109/15368378.2013.782316>

24. Jones H, Feth L, Rumpf D, Hefti A, Mariotti A. Acoustic energy affects human gingival fibroblast proliferation but leaves protein production unchanged. *J Clin*

Periodontol 2000;27:832-8

25. Shaobin G, Wu Y, Li K, et al. A pilot study of the effect of audible sound on the growth of *Escherichia coli*. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010;78:367-371

26. Zhao HC, Wu J, Zheng L, et al. Effect of sound stimulation on *Dendranthema morifolium* callus growth. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2003;29(2-3):143–147. DOI: 10.1016/S0927-7765(02)00184-4

27. Lestard Nd, Valente RC, Lopes AG, Capella MA. Direct effects of music in non-auditory cells in culture. *Noise Health* 2013;15:307-14

28. Lestard, Nathalia Dos Reis, Marcia A M Capella. «Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture.» *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM* 2016 (2016): n. pag.

29. Herzlinger D.A., T.G. Easton, Ojakian G.K., «The MDCK epithelial cell line expresses a cell surface antigen of the kidney distal tubule». *Journal of Cell Biology*, vol. 93, no. 2, pp. 269–277, 1982.

30. Rumjanek V.M., Trindade G.S., Wagner-Souza K. et al. «Multidrug resistance in tumour cells: characterization of the multidrug resistant cell line K562-Lucena 1,» *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol. 73, no. 1, pp. 57–69, 2001.

31. Salvesen GS. Caspases: opening the boxes and interpreting the arrows. *Cell Death Differ*. 2002 Jan;9(1):3-5. doi: 10.1038/sj.cdd.4400963. PMID: 11803369.

32. Ghavami S., Hashemi M., Ande SR. et al. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. *J Med Genet*. 2009 Aug;46(8):497-510. DOI: 10.1136/jmg.2009.066944. Epub 2009 Jun 7. PMID: 19505876.

33. Liu, L.; Qin, D.; Wang, X. et al. Effect of immune stress on growth performance and energy metabolism in broiler chickens. *Food Agric. Immunol*. 2015, 26, 194–203.

34. Ramirez-River S, Bernal G. Music is capable of inducing changes in gene expression in gastric cancer cells. *J.Gastrointest Cancer*. 2019; 50:175-80.

35. Elbe H, Elbe C, Onal MO, et al. Cellular response of cancer to music: Mirror, mirror, on the wall, which is the most effective of all?. *Med Records*. 2023;5(2):237-43. DOI:1037990/medr.1173999

36. Bakshi R.K., Cox, M.A., Zajac A.J. (2014). Cytotoxic T Lymphocytes. In: Mackay I.R., Rose N.R., Diamond B., Davidson A. (eds). *Encyclopedia of Medical Immunology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-84828-0_36

37. Степанова О.И., Баженов Д.О., Хохлова Е.В., Коган И.Ю., Соколов Д.И.,

Сельков С.А. Роль Различных Субпопуляций Cd8+Т-Лимфоцитов При Беременности. Медицинская иммунология. 2018; 20(5). С. 621-638. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-621-638> [Stepanova O.I., Bazhenov D.O., Khokhlova E.V., Kogan I.Yu., Sokolov D.I., Selkov S.A. The Role of Different Subpopulations of CD8+ T-Lymphocytes During Pregnancy. Medical Immunology. 2018; 20(5). P. 621-638. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-621-638>]. (in Russian).

38. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science (New York, N.Y.). 2011; 331(6013):44-49. DOI:10.1126/science.1198687

39. Shushardzhan, S.V. The method of enhancing the growth of leukocyte mass and the complex correction of the blood in Vitro. Patent number 2518534. Registered in the State Register of Inventions of the Russian Federation (2014)

40. Shushardzhan, S.V., Petoukhov, S.V. Engineering in the scientific music therapy and acoustic biotechnologies. In: Hu Z., Petoukhov S., He M. (eds) Advances in Artificial Systems for Medicine and Education III. AIMEE 2019. Advances in Intelligent Systems and Computing. 2020; 1126:273–282. Springer, Cham. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-39162-1_25

41. Ramirez-River S, Bernal G. Music is capable of inducing changes in gene expression in gastric cancer cells. J.Gastrointest Cancer. 2019; 50:175-80.

42. Ресурс Всемирной Организации Здравоохранения. URL:<https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services> [World Health Organization resource. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>].

43. Nuñez MJ, Maña P, Liñares D. et al. Music, immunity and cancer. Life Sci. 2002;71(9):1047-1057.