

УДК 577.3

## ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ РІЗНИХ ЧАСТОТНИХ ДІАПАЗОНІВ НА КЛІТИННІ УШКОДЖЕННЯ ТА ЗАПРОГРАМОВАНУ КЛІТИННУ ЗАГИБЕЛЬ

Собко В.М., Мартинюк В.С., Ратушна О.О.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, біологічний факультет*

Надійшла до редакції 23.05.2009

Проведено аналіз літературних даних з приводу впливу електромагнітних полів різного частотного діапазону на клітинну загибель. Звертається увага на те, що для діапазону низьких та радіочастот різними дослідницькими групами та на різних моделях знайдені протилежні ефекти. Практично відсутні дані про вплив на клітинну загибель наднизьких частот у діапазоні < 50 Гц, що вказує на необхідність ретельного вивчення цього питання.

**Ключові слова:** запрограмована клітинна загибель (ЗКЗ), апоптоз, мікрохвильове випромінювання, ультрафіолетове випромінювання, іонізуюче випромінювання.

Запрограмована клітинна загибель (ЗКЗ) відіграє надзвичайно важливу роль як при нормальних фізіологічних процесах, так і при патологічних станах. Особливо важливу роль ЗКЗ відіграє під час процесів розвитку. Наприклад, як нервова система, так і імунна система виникають внаслідок постійного утворення великої кількості клітин. Після цього початкового утворення слідує загибель клітин, які не в змозі встановити функціональні синаптичні зв'язки або продуктивну антигенспецифічність [1, 2]. ЗКЗ, зрештою апоптоз, також необхідний, щоб позбавити організм від клітин, що пошкоджені патогенами, та є життєвонеобхідним компонентом загоєння ран, де залучається до видалення клітин запалення та грануляції тканин шраму [3]. Збій в регуляції механізмів апоптозу під час загоєння ран може призводити до патологічних форм загоєння, як наприклад надмірне рубцювання і фіброз. Апоптоз також потрібен, щоб виключити активовані та автоагресивні імунні клітини під час дозрівання в центральних лімфатичних органах (кістковий мозок, кістки і тимус) або в периферійних тканинах [4]. Крім того, ЗКЗ займає центральне місце у ремодельованні дорослого організму, як наприклад фолікулярна атрезія постовуляційного фолікула та процеси, що відбуваються у грудній залозі [5]. До того ж, в процесі старіння організму деякі клітини починають виходити з ладу швидше звичайного, після чого вони знищуються шляхом апоптозу. Отже, ЗКЗ повинна чітко регулюватися, оскільки надто інтенсивна або надто мала загибель клітин може призводити до патологій, зокрема дефектів розвитку, аутоімунних захворювань, СНІДу, ішемії,

нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, аміотрофний латеральний склероз, синдром Альцгеймера, та різних форм раку. Тому важливо виявити ефективні механізми впливу, контролю та регуляції ЗКЗ та процесів, пов'язаних із ЗКЗ, за допомогою певних фізичних, хімічних та біологічних факторів, що дозволить активувати або інгібувати чітко визначені ланки відповідних молекулярних процесів.

**Найпоширеніший тип ЗКЗ – апоптоз.** Апоптоз відбувається протягом розвитку і старіння як гомеостатичний механізм, щоб підтримувати популяцію клітин в тканинах. Апоптоз також відбувається, як механізм захисту, наприклад, в імунних реакціях або коли клітини ушкоджуються захворюваннями чи шкідливими агентами [6]. Не дивлячись на широку різноманітність стимулів і умов, як фізіологічних, так і патологічних, що можуть запустити апоптоз, не всі клітини обов'язково гинуть у відповідь на однаковий стимул. Опромінення або медикаменти, що використовуються для хіміотерапії раку, призводять до пошкодження ДНК в деяких клітинах, що може призводити до апоптичної загибелі через р53-залежний шлях. Ряд гормонів, наприклад кортикостероїди, можуть приводити до апоптичної загибелі в деяких клітинах (наприклад, в тимоцитах), при цьому не впливаючи на інші клітини або навіть стимулюють їх до швидкої регенерації.

Деякі клітини експресують Fas або TNF рецептори, які можуть приводити до апоптозу через зв'язування ліганду і перехресне зв'язування білку.

Інші клітини мають шлях типової загибелі, що повинен блокуватися чинниками життєзабезпечення такими, як гормони або фактори росту. Також є методи розрізнення апоптозу від некрозу, двох процесів, які можуть відбуватися незалежно, послідовно, а також одночасно [7]. У деяких випадках це вид стимулів або ступінь стимулів, які визначають, загине клітина шляхом апоптозу або некрозу. У низьких дозах різноманітні шкідливі стимули такі, як тепло, випромінювання, гіпоксія і цитотоксичні протиракові медикаменти можуть індукувати апоптоз, але ці ж стимули можуть призводити до некрозу у вищих дозах. Нарешті, апоптоз є координований і часто залежний від енергії процес, який залучає активацію групи цистеїнових протеаз, що називаються "каспазами" і складний каскад подій, які пов'язують стимули ініціації із завершальними стадіями.

За допомогою світлової та електронної мікроскопії було ідентифіковано різні морфологічні зміни, які відбуваються під час апоптозу [8]. Протягом раннього етапу апоптозу скорочення клітини і пікноз можна побачити під світловим мікроскопом. Зі скороченням клітини, вона стає меншою в розмірі, цитоплазма щільнішою, а органели більш щільно упакованими. Пікноз - результат конденсації хроматину, - найхарактерніша риса апоптозу. При гістологічному аналізі із гематоксиліном та еозином, апоптоз залучає окремі клітини або маленькі кластери клітин. Апоптичні клітини являють собою круглу або овальну масу з темною еозинофільною цитоплазмою і щільними фіолетовими ядерними фрагментами хроматину. Електронна мікроскопія може краще визначити субклітинні зміни. На ранніх етапах під час фази конденсації хроматину, електрон-щільний ядерний матеріал як правило агрегується периферійно під ядерною мембраною, хоча можуть також спостерігатися однорідно щільні ядра [4].

По суті немає ніякої запальної реакції, пов'язаної з процесом апоптозу та з видаленням апоптичних клітин тому, що: апоптичні клітини не випускають своїх клітинних компонентів в оточення проміжної тканини; вони швидко фагоцитуються оточуючими клітинами, ймовірно, запобігаючи вторинному некрозу; і, захоплюючи клітини не продукують антизапальні цитокини [9].

Механізми апоптозу надзвичайно складні та софістичні і залучають каскад молекулярних подій залежний від енергії. Дослідження показують, що є два головні шляхи апоптозу: зовнішній, або рецепторний шлях, і внутрішній, або мітохондріальний шлях. Проте, зараз є свідчення того, що ці два шляхи між собою пов'язані, та що

молекули одного шляху можуть вплинути на інший [10]. Є додатковий шлях, який залучає Т-клітини, які спричиняють цитотоксичність та перфорин-гранзим -залежну загибель клітини. Порфірин-гранзимовий шлях може індукувати апоптоз залучаючи як гранзим В, так і гранзим А. Зовнішній, внутрішній та шлях через гранзим В зводяться до одного й того ж шляху виконання. Цей шлях ініціює активацію каспази-3 і приводить до фрагментації ДНК, деградації цитоскелетних і ядерних білків, перехресне зв'язування (cross-linking) білків, утворення апоптичних тілець, експресії лігандів для рецепторів фагоцитуючих клітин і остаточне захоплення фагоцитуючими клітинами Шлях через гранзим А активує паралельний, незалежний від каспаз шлях смерті клітин через пошкодження ДНК [11].

**Інші форми ЗКЗ.** Також потрібно розглянути інші форми неапоптичної запрограмованої загибелі клітин, оскільки вони можуть призводити до кращого розуміння запрограмованої загибелі клітин та їх потенційно унікальної ролі в розвитку, гомеостазі, неоплазії та дегенерації. Стає все більше очевидно, що механізми загибелі клітин включають надзвичайно різноманітний масив фенотипових особливостей та молекулярних механізмів. Було показано, що модуляція однієї форми загибелі клітин може призводити до іншої. Оскільки інші види клітинної загибелі також можуть вимагати активації генів та функціонування в залежній від енергії формі, вважається, що вони є формами запрограмованої загибелі клітин. Тому, дещо суперечливо ототожнювати термін "запрограмованої загибелі клітин" з апоптозом.

Було показано некротично-подібні фенотипи, котрі вимагають активації генів та синтезу білків, що також потрібно вважати формою ЗКЗ [12]. Форми загибелі клітин, які мають певні морфологічні особливості, як некрозу, так і апоптозу, отримали назву "апонекроз" [13]. Впливаючи на мітохондріальний дихальний ланцюг антимицином А, Форміглі та його колеги індукували тип загибелі клітин, який поєднав динамічні, молекулярні та морфологічні особливості як апоптозу, так і некрозу.

Також були ідентифіковані каспазо-незалежні механізми загибелі нейрональних клітин. Цей специфічний вид запрограмованої загибелі клітин може залучати специфічні мітохондріальні фактори. У експериментальних моделях, апоптоз-індукуючий фактор (AIF) і ендонуклеаза G забезпечують цей тип ЗКЗ; проте, Smac/DIABLO і HtrA2/Omi можуть також впливати на нього [14]. Опенхейм та його колеги показали, що цей тип запрограмованої загибелі клітин відбувається під час розвитку нейронів ссавців, навіть після

генетичної делеції каспаз [15]. Інші дослідження показують, що інгібування ексекційного механізму каспаз може тільки тимчасово запобігати пошкодженню нейронів, і ця класична особливість апоптозу може також з'являтися в нейронах, у котрих інгібуються каспази [16]. Було показано, що каспазо-залежні і каспазо-незалежні механізми загибелі нейрональних клітин можуть залежати від області мозку, типу клітин та віку.

Сперандіо та його колеги описали форму ЗКЗ, яка є морфологічно і біохімічно подібна до апоптозу, що отримала назву "параптоз". Не дивлячись на те, що ця форма загибелі клітин не реагує на інгібування каспаз або BCL-XL, вона регулюється активністю альтернативної форми каспази-9, яка є Аraf-1 незалежною [17]. Було показано, що ця альтернативна форма ЗКЗ відбувається під час розвитку, в трансгенних моделях Гунтігтонової хвороби та під час аміотрофічних латеральних склерозів людини [18].

Вважається, що "автофагія" представляє інший механізм ЗКЗ, хоча, як і апоптоз, відіграє важливу роль в процесах розвитку, при різних патологіях, тощо [19]. Іншими термінами, що використовуються синонімічно є "макроавтофагія" і "автофагія типу II загибелі клітин" [20]. Загибель клітини шляхом автофагії характеризується оточенням цитоплазми та органел в дво- або мультимембранні пухирці та їх спрямуванням до власних лізосом клітини для подальшої деградації [17]. У певному сенсі, цей процес можна назвати клітинним "канібалізмом". Механізми і морфологія автофагії еволюційно зберігають велику схожість між такими різноманітними організмами, як тварини, рослини та гриби. Процес автофагії залежить як від безперервного синтезу білка, так і від безперервної присутності АТФ [20].

**Вплив іонізуючого випромінювання на ЗКЗ.** Впливаючи на клітину цим фактором в ній розвиваються первинні радіаційно-хімічні процеси, в основі яких лежить два механізми: прямий, коли в молекулах відбуваються зміни при безпосередній взаємодії з іонізуючим випромінюванням та непрямий, коли змінені молекули безпосередньо не поглинають енергію іонізуючого випромінювання, а отримують її шляхом передачі від інших молекул. У клітині такими акцепторами є, в основному, молекули води, відповідно відбувається радіоліз «вільної» та зв'язаної з макромолекулами води. В результаті цих процесів утворюються вільні радикали та інші високо реакційні продукти: гідроксильний радикал, іонізована молекула  $H_2O^+$ , перекис водню, синглетний кисень, радикали атомів водню та кисню. Вільні радикали призводять до змін життєво важливих макромолекул, наприклад ДНК, проте їх пересування по клітині

дуже обмежене, а тому пошкодження відбуваються в радіусі кількох нанометрів. В присутності кисню радіаційно-хімічні процеси інтенсифікуються, відбувається «кисневий ефект», що поряд з іншими аналогічними обставинами підсилює вплив іонізуючого випромінювання на клітину. Слід відмітити, що зміни, котрі відбуваються в клітині під дією іонізуючого випромінювання, не обов'язково призведуть її до загибелі тим чи іншим шляхом [21].

В нормі, антиоксидантна система встигає дезактивувати надлишок вільних радикалів, і тому в організмі зберігається баланс окисно-відновних процесів. А впливаючи на клітину таким чинником, як іонізуюче випромінювання, ми автоматично розбалансовуємо систему: в результаті перенасичення клітини вільними радикалами, зокрема активними формами кисню, порушується окисно-відновний баланс, що призводить до окисного стресу, котрий в свою чергу може активувати механізм апоптичної загибелі клітини [22].

Щодо пошкоджень під впливом іонізуючого випромінювання в макромолекулах, зокрема в ДНК, то вони бувають одониткові та багатониткові. Зокрема одониткові зумовлені в основному непрямыми впливами іонізуючого випромінювання і вони досить швидко репаруються. Багатониткові ж, у свою чергу, зумовлені прямим впливом іонізуючого випромінювання і як правило ведуть клітину до загибелі [23].

На молекулярному рівні було показано, що іонізуюче випромінювання впливає на експресію певних генів, котрі регулюють механізми апоптозу в клітині. Зокрема – це ген ранньої відповіді p53, котрий на даний момент найбільш вивчений, він є одним з транскрипційних факторів і знаходиться в ядрі. Тож, впливаючи на клітину, зокрема на ДНК, іонізуючим випромінюванням ген p53 активується і затримує клітинний цикл у фазах G1 і G2 до реплікації ДНК та мітозу, що дає можливість ДНК репаруватися і, відповідно, запобігає появі клітин-мутантів. Також встановлено, що під впливом іонізуючого випромінювання відбувається активація прокаспази-2 та перехід її в активну форму – каспазу-2, котра в свою чергу ініціює вивільнення цитохрому-с з міжмембранного мітохондріального простору, що призводить до утворення апоптосом та активації ефекторних каспаз [24].

На те, яким шляхом піде клітина, після впливу на неї іонізуючим випромінюванням впливає безліч факторів, зокрема доза, інтенсивність, інтервал опромінення тощо. В роботах Клименко Н.А. зі співав. вказується на те, що низькоінтенсивні

впливи іонізуючого випромінювання в дозах 0,1, 0,5, та 1Гр. викликають підсилення процесу вільно радикального окиснення в тимусі. При цьому спостерігається прямо пропорційне збільшення експресії білка p53. Впливаючи великими дозами (від 4-6 Гр., в залежності від виду клітин), як правило клітини не відновлюються і йдуть шляхом загибелі [25].

**Вплив ультрафіолетового випромінювання на ЗКЗ.** Обробка клітин ссавців ультрафіолетовим випромінюванням призводить до ЗКЗ та може викликати захворювання на рак, але з іншого боку призводячи до їх загибелі шляхом апоптозу, може скорочувати ризик раку. Наприклад, інтенсивності UV-C та -В опромінювання мікроджоуль на см<sup>2</sup> та міліджоуль на см<sup>2</sup> відповідно достатньо, щоб індукувати клітинну загибель епітеліальної рогики. Ультрафіолетовим випромінюванням такої інтенсивності люди піддаються щодня [26]. У відповідь на ультрафіолетове опромінювання (УФО) клітини ссавців ініціюють серію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, активуючи велику різноманітність протеїнових кіназ. Активація сигнальної трансдукції, індукованої УФО, має загальні шляхи передачі сигналів, які індукуються стимуляцією стресорних цитокінів та пов'язана з ЗКЗ. Складні клітинні процеси, запущені УФО, ініціюються в мембрані та включають активацію нереперторних тирозинових кіназ, G білків, факторів транскрипції та ліганд-незалежних мембранних рецепторів, як наприклад епідермальний фактор росту (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), TNF $\alpha$  і Fas ліганду [27]. Крім того, ці цитокінові рецептори можуть активуватися гіпертонічним стресом [28]. Ефект УФО на активацію факторів росту та інших цитокінових рецепторів в клітинній мембрані був перевірений експериментально. Було ідентифіковано декілька компонентів передачі сигналів у відповідь на індуковану УФО активацію цитокінових рецепторів, зокрема Ras-Raf, Src та каспази [29]. УФО індукує утворення кластерів та фосфорилування мембранних рецепторів і згодом активізує каскади кіназ (MAP) активованих міогеном, призводячи до ЗКЗ в різних типах клітин [30]. Важливо, що частина каскаду MAP кіназ сигнального шляху, зокрема c-Jun-N-термінальна кіназа (JNK) активована стресом протеїнова кіназа (SAPK) та p38, опосередковують індукований УФО апоптоз в різних типах клітин, зокрема в епітеліальних клітинах рогики [31]. Нещодавні дослідження показують, що стимулювання активності K<sup>+</sup> каналів викликає швидку втрату внутрішньоклітинного K<sup>+</sup>, що призводить до активації каскаду каспаз [32]. Ефект швидкої втрати внутрішньоклітинного K<sup>+</sup> на активацію

каспаз свідчить про взаємозв'язок між активацією K<sup>+</sup> каналів та внутрішньоклітинними шляхами передачі сигналів. Активація каспази-1 (ICE) і JNK-1, індукована УФО, відбувається після стимуляція активності K<sup>+</sup> каналів та втрати внутрішньоклітинного K<sup>+</sup> в епітеліальних клітинах рогики [33]. Ці результати узгоджуються з даними, що активація каспази-1 може впливати на перебіг процесів в JNK шляху на рівні JNK [34]. Активація JNK сигнального шляху, індукована УФО, кінець кінцем, призводить до апоптозу. Індукована УФО активація JNK-1 помітно збільшується через ~60 хвилин та спостерігається в межах від 5 до 15 хвилин після закінчення періоду експозиції (дії) УФО [33].

Було показано, що інгібування активації JNK надекспресією домінуючого негативного JNK (DN-JNK) блокує апоптоз, індукований УФО [35]. Крім того, було продемонстровано, що індукована УФО агрегація Fas та TNF рецепторів ініціює каскад каспаз, активізуючи каспазу-8 [36]. Не дивлячись на те, що механізм ініціації УФО апоптичного каскаду зараз добре вивчений, шлях індукції УФО активації JNK та його кореляції до апоптозу все ще не вивчений. Гоїлот зі співавторами запропонував, що активація JNK опосередковує Fas-індукований апоптоз [37]. За допомогою використання білку Daxx, який зв'язує Fas, було показано, що надекспресія Daxx призводить до активації JNK незалежно від активації рецепторів та посилює Fas-індукований апоптоз. Fas-зв'язуючий домен білка Daxx, який розміщується в C-термінальній області (112 амінокислот), працює як домінуючий негативний інгібітор Fas-індукованої активації JNK та апоптозу [38]. Нещодавні дослідження також свідчать, що Daxx є ядерним білком [39]. При стимулюванні, Daxx переміщується від ядра до цитоплазми. Цитоплазматичний Daxx в подальшому взаємодіє з Fas рецептором і Ask1, що індукує апоптоз [40]. Ці результати свідчать, що Daxx відіграє критичну роль як у Fas-опосередкованій активації JNK, так і в апоптозі. Отже, Daxx опосередковує активацію JNK, індуковану УФО, проте Daxx-опосередкована активація JNK не достатня, щоб індукувати апоптоз при дії УФО.

**Вплив електромагнітних полів радіо- і низькочастотного діапазону на ЗКЗ.** В сучасному світі ми постійно контактуємо з електромагнітними хвилями низькочастотного і радіочастотного діапазону (побутові прилади, засоби зв'язку та ін.), тому дослідження даного питання є як ніколи актуальним. Одним з актуальних питань є потенційна можливість електромагнітних полів низьких и високих частот індукувати загибель клітин. Аналіз літератури показує, що це

дискусійне питання, однак підставою для обговорення пролеми є окремі результати, які свідчать саме про такий вплив. Таких експериментальних даних ще мало, але вже достовірно показано, що впливаючи на клітини лінії Jurkat електромагнітними хвилями 50 Гц, періодичний 5-хвилинний вплив з 10-хвилинною перевою призводить до слабкої, але статистично достовірної зміни активності каспази-3 і 16%-ного зменшення апоптозу. В одночас з цим виявлено зниження анти-Fas індукованого апоптозу на 22% [41]. Однак інші дослідники показали протилежне, а саме те, що апоптоз клітин сім'яників у BALB/c мишей може індукуватися тривалою експозицією 60 Гц, при цьому автори вважають, що ця частота магнітного поля 60 Гц можливо впливає на цілісність нуклеїнових кислот сперматогенних клітин мишей нокаутних по p53 [42]. Перевірка цих даних показала, що електромагнітні поля частотою 60 Гц індукують істотні модифікації в клітинній системі експресії генів. Знайдено, що такі гени, як фумарилцетоацетат гідролази і WAP 4-дисульфід домену-1, зазнають значного пригнічення, тоді як гени інгібіну та аденілат кінази-2 зазнають активації. Відомо, що білок інгібін найактивніше бере участь у регуляції процесів диференціювання на рівні клітинного циклу. При цьому показано пригнічення апоптозу при дії електромагнітного поля 60 Гц протягом 4 і 12 годин експозиції. Це пригнічення спостерігалось у вигляді зниження кількості апоптичних хромафінних клітин, що піддавалися дії 60 Гц амплітудою 0.7 мТ [43].

Увага дослідників була приділена і високочастотному діапазону електромагнітних хвиль. Вважається, що для мікрохвиль є характерним як тепловий, так і нетепловий («інформаційний») вплив [44]. У випадку випромінювання антенами мобільних телефонів біологічні ефекти мають, як правило, нетеплову природу, що було перевірено різними експериментаторами [45]. В роботах Бавіна та Блекмана 70-80 р.р. було показано, що електромагнітні випромінювання з частотами 147 і 450 МГц, що модулюються синусоїдальними електромагнітними сигналами 0-40 Гц, зменшують концентрацію  $Ca^{2+}$  в клітинах курячого мозку. Було показано, що ефект стає максимальним при частотах 6-20 Гц та інтенсивностях 0.6-1 мW/cm<sup>2</sup> [46]. Немодульовані радіочастотні сигнали вважаються не такими біоактивними, як модульовані. Крім того, ці ефекти не мають лінійної залежності від інтенсивності та частоти випромінювання [47].

Встановлено, що тривалий вплив електромагнітного поля 900 Гц в умовах *in vitro* стимулює апоптоз кортикальних нейронів шура завдяки активації каспази-незалежного мітохондріального шляху, в якому важливу роль відіграє AIF (apoptosis-inducing factor) [48]. Санчес з колегами показали, що експозиція в електромагнітному полі при 1800 МГц не індукує клітинний стрес. Відсоток апоптуючих клітин кератиноцитів, виявлений за допомогою AnnexinV/PI, склав 6.9±1.8% у експозиційованих клітин проти 7.4±2.5% у контролі. Іншими дослідниками ніякої різниці між експозицією в електромагнітному полі при 1800 МГц та контролем не було виявлено і щодо кількості життєздатних і некротичних епідермальних клітин. Подібні результати спостерігалися в епітеліальних клітинах, де не було різниці між експозицією 1800 МГц та контролем, (3.2±0.7 % проти 3.2±0.8 %, відповідно) [49]. Подібні дослідження проводили і на клітинах тимоцитів людини з експозицією в електромагнітному полі при 1800 МГц. Як і в попередньої групи дослідників, суттєвих розбіжностей в експонованому та контрольному зразках не спостерігалось [50]. Таким чином, різними дослідницькими групами та на різних моделях знайдені протилежні ефекти, що вказує на необхідність ретельного вивчення цього питання.

**Висновки.** Аналіз даних літератури свідчить, що вплив на клітину електромагнітними полями різних частотних діапазонів ініціює різні механізми клітинної загибелі, але які саме механізми працюють при електромагнітних впливах в діапазоні низьких и радіочастот поки що невідомо. Практично відсутні дані про вплив на ЗКЗ наднизьких частот у діапазоні < 50 Гц. Детальні дослідження впливу різних факторів дозволять контролювати та регулювати інтенсивність ЗКЗ, її локалізацію та ланки, залучені в індукції. Дослідження цієї проблеми також відкриває можливість використання електромагнітних полів для розробки нових методів в експериментальній біології, біотехнології і медицині.

### Література

1. *Nijhawan D, Honarpour N, Wang X.* Apoptosis in neural development and disease // *Annu Rev Neurosci.* – 2000. - No23. – P. 73–87.
2. *Opferman J.T., Korsmeyer S.J.* Apoptosis in the development and maintenance of the immune system // *Nat Immunol.* – 2003. - No4. – P. 410–415.
3. *Greenhalgh D.G.* The role of apoptosis in wound healing // *Int J Biochem Cell Biol.* - 1998. - No30. – P. 1019–1030.
4. *Elmore, S.* Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death // *Toxicol Pathol.* – 2007. - No4. – P. 495–516.

5. Liu F.T., Newland A.C., Jia L. Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2003. – No310. – P. 956–962.
6. Norbury C.J., Hickson I.D. Cellular responses to DNA damage // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2001. – No41. – P. 367–401.
7. Zeiss C.J. The apoptosis-necrosis continuum: insights from genetically altered mice // *Vet Pathol.* – 2003. – No40. – P. 481–495.
8. Hacker G. The morphology of apoptosis // *Cell Tissue Res.* – 2000. – No301. – P. 5–17.
9. Kurosaka K, Takahashi M, Watanabe N, Kobayashi Y. Silent cleanup of very early apoptotic cells by macrophages // *J Immunol.* – 2003. – No171. – P. 4672–4679.
10. Iqbal F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – No2. – P. 277–288.
11. Martinvalet D, Zhu P, Lieberman J. Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis // *Immunity.* – 2005. – No22. – P. 355–370.
12. Proskuryakov S.Y., Konoplyannikov A.G., Gabai V.L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? // *Exp Cell Res.* – 2003. – No283. – P. 1–16.
13. Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, Capaccioli S, Orlandini SZ. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncytic process of cell death sharing apoptosis and necrosis // *J Cell Physiol.* – 2000. – No182. – P. 41–49.
14. Ravagnan L, Roumier T, Kroemer G. Mitochondria, the killer organelles and their weapons // *J Cell Physiol.* – 2002. – No192. – P. 131–137.
15. Oppenheim R.W., Flavell R.A., Vinsant S, Prevette D, Kuan CY, Rakic P. Programmed cell death of developing mammalian neurons after genetic deletion of caspases // *J Neurosci.* – 2001. – No21. – P. 4752–4760.
16. Volbracht C, Leist M, Kolb S.A., Nicotera P. Apoptosis in caspase-inhibited neurons // *Mol Med.* – 2001. – No7. – P. 36–48.
17. Sperandio S, de Belle I, Bredesen D.E.. An alternative, non-apoptotic form of programmed cell death // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – No97. – P. 14376–14381.
18. Turmaine M, Raza A, Mahal A, Mangiarini L, Bates G.P., Davies S.W. Nonapoptotic neurodegeneration in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – N 97. – P. 8093–8097.
19. Debnath J, Baehrecke E.H., Kroemer G. Does autophagy contribute to cell death? // *Autophagy.* – 2005. – No1. – P. 66–74.
20. Klionsky D.J., Emr S.D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation // *Science.* – 2000. – No290. – P. 1717–1721.
21. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А., Шапошников М.В., Таскав А.И. Современные аспекты радиобиологии *Drosophila melanogaster*. Апоптоз и старение. // *Радиационная биология.* – 1999. – Vol. 39, No1. – P. 49–57.
22. Lee J.H., Park J.W. Oxalomalate regulates ionizing radiation-induced apoptosis in mice // *Free Radic Biol Med.* – 2007. – Vol. 42, No1. – P. 44–51.
23. O'Brien T.J., Létyvé S, Haston C.K. Radiation-induced strain differences in mouse alveolar inflammatory cell apoptosis // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 83, No1. – P. 117–22.
24. Гринюк І. І., Корнійчук Г. М., Капралов О. О., Матишевська О. П. Зміни структурного стану хроматину в тимоцитах на ранньому етапі апоптозу за індукції пероксидом водню і радіацією // *Укр. біохім.журн.* – 2004. – Vol.76, No5. – P. 90–95.
25. Клименко М.О., Золотухи В.В. Вплив низькоінтенсивного  $\gamma$ -випромінювання на кістковий мозок при хронічному запаленні // *Укр. радіол. журн.* – 2006. – Vol.41, No1. – P. 42–46.
26. Andradý A.L., Hamid H.S., Torikai A. Effects of climate change and UV-B on materials // *Photochem Photobiol Sci.* – 2003. – No2. – P. 68–72.
27. Rosette C, Karin M. Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors // *Science.* – 1996. – No274. – P. 1194–1197.
28. O'Neill L.A.. Interleukin-1 signal transduction // *Int J Clin Lab Res.* – 1995. – No25. – P. 169–177.
29. Wang Y, Li G. ING3 promotes UV-induced apoptosis via Fas/caspase-8 pathway in melanoma cells // *J Biol Chem.* – 2006. – No281. – P. 11887–11893.
30. Seo M, Cho C.H, Lee Yi, et al. Cdc42-dependent mediation of UV-induced p38 activation by G protein betagamma subunits // *J Biol Chem.* – 2004. – No279. – P. 17366–17375.
31. Boderó A.J., Ye R, Lees-Miller S.P. UV-light induces p38 MAPK-dependent phosphorylation of Bcl10 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2003. – No301. – P. 923–926.
32. Lu L. Stress-induced corneal epithelial apoptosis mediated by K(+) channel activation // *Prog Retin Eye Res.* – 2006. – No25. – P. 151–538.
33. Lu L, Wang L, Shell B. UV-induced signaling pathways associated with corneal epithelial cell apoptosis // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – No44. – P. 5102–5109.
34. Kong A.N., Yu R, Lei W, Mandelkar S, Tan T.H., Ucker D.S. Differential activation of MAPK and ICE/Ced-3 protease in chemical-induced apoptosis: the role of oxidative stress in the regulation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) leading to gene expression and survival or activation of caspases leading to apoptosis // *Restor Neurol Neurosci.* – 1998. – No12. – P. 63–70.
35. Chen Y.R., Wang X, Templeton D, Davis R.J., Tan T.H. The role of c-jun n-terminal kinase (jnk) in apoptosis induced by ultraviolet c and gamma radiation. Duration of jnk activation may determine cell death and proliferation // *J Biol Chem.* – 1996. – Vol. 271, No50. – P. 31929–31936.
36. Aragane Y.K.D., Metze D, Wilkes G, Poppelmann B, Luger T.A, Schwarz T. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of cd95 (fas/apo-1) independently of its ligand cd95l // *J Cell Biol.* – 1998. – Vol. 140, No1. – P. 171–182.
37. Goillot E, Raingeaud J, Ranger A, Tepper R.I., Davis R.J., Harlow E, Sanchez I. Mitogen-activated protein kinase-mediated fas apoptotic signaling pathway // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1997. – Vol. 94, No7. – P. 3302–3307.
38. Yang X, Khosravi-Far R, Chang HY, Baltimore D. Daxx, a novel fas-binding protein that activates jnk and apoptosis // *Cell.* – 1997. – Vol. 89, No7. – P. 1067–1076.
39. Michaelson JS, Bader D, Kuo F, Kozak C, Leder P. Loss of daxx, a promiscuously interacting protein, results in

- extensive apoptosis in early mouse development // *Genes Dev.* - 1999. - Vol. 13, No15. - P. 1918-1923.
40. *Charette S.J., Lavoie J.N., Lambert H, Landry J.* Inhibition of daxx-mediated apoptosis by heat shock protein 27 // *Mol Cell Biol.* - 2000. - No20. - P. 7602-7612.
  41. *Palumbo R, Capasso D, Brescia F, Mita P, Sarti M, Bersani F, Scarfi MR.* Effects on apoptosis and oxidative stress on Jurkat cells exposed to 50 Hz electromagnetic fields // *Bioelectromagnetics.* - 2006. - Vol 27, No2. - P. 159-162.
  42. *Kim Y.W., Lee J.S., Ahn S.S., Jung K.C., Lee S.K., Lee J.Y., Gimm Y.M.* Study on testicular germ cell apoptosis of mice to 60 Hz magnetic field exposure // *Asian J Androl.* - 2005. - Vol. 7, No1. - P. 106.
  43. *Tatiana N. Olivares-Bañuelos, Oscar Arias-Carrion, Marcela Palomero-Rivero, Rene Drucker-Colin.* Differentiation and apoptosis in rat chromaffin cells exposed to 60 Hz electromagnetic field // *Cell biology international.* - 2004. - Vol. 28, No4. - P. 273-279
  44. *Banik S, Bandyopadhyay S, Ganguly S.* Bioeffects of microwave-a brief review // *Bioresour Technol.* - 2003. - Vol. 87, No2. - P. 155-159.
  45. *Diem E, Schwarz C, Adlkofer F, Jahn O, Rudiger H.* Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts in transformed GFSH-R17rat granulosa cells in vitro // *Mutat Res.* - 2005. - Vol. 583, No2. - P. 178-183.
  46. *Bawin S.M., Adey, W.R., Sabbot I.M.* "Ionic factors in release of  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  from chickcerebral tissue by electromagnetic fields" // *Proc.Natl.Acad.Sci., U.S.A.* - 1978. - No75. - P. 6314-6318.
  47. *Blackman C.F., Benane S.G., Elder J.A., House D.E., Lampe J.A., Faulk J.M.* "Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: Effect of sample number and modulation frequency on the power - density window" // *Bioelectromagnetics.* - 1980. - No1. - P. 35 - 43.
  48. *Joubert V, Bourthoumieu S, Leveque P, Yardin C.* Apoptosis is Induced by Radiofrequency Fields through the Caspase-Independent Mitochondrial Pathway in Cortical Neurons // *Radiat Res.* - 2008. - Vol. 169, No1. - P. 38-45.
  49. *Sanchez S., Masuda H., Ruffié G., Poullétié De Gannes F., Billaudel B., Haro E., Lévêque P., Lagroye I., Veyret. B.* Effect of GSM-900 and -1800 signals on the skin of hairless rats. III: Expression of heat shock proteins // *Int. J. Radiat. Biol.* - 2008. - Vol. 84, No1. - P. 61-68.
  50. *Capri M., Scarcella E., Bianchi E., Fumelli C., Mesirca P., Agostini C., Remondini D., Schuderer J., Kuster N., Franceschi C., Bersani F.* 1800 MHz radiofrequency (mobile phones, different Global System for Mobile communication modulations) does not affect apoptosis and heat shock protein 70 level in peripheral blood mononuclear cells from young and old donors // *International Journal of Radiation Biology.* - 2004. - Vol. 80, No6. - P. 389-397.

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ РАЗНЫХ ЧАСТОТНЫХ ДИАПАЗОНОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЗАПРОГРАММИРОВАННУЮ КЛЕТОЧНУЮ ГИБЕЛЬ

**Собко В.М. , Мартынюк В.С. , Ратушна О.О.**

Проведен анализ литературных данных по влиянию электромагнитных полей разного частотного диапазона на клеточную гибель. Обращается внимание на то, что для диапазона низких и радиочастот разными исследовательскими группами и на разных моделях найдены противоположные эффекты. Практически отсутствуют данные о влиянии на клеточную гибель сверхнизких частот в диапазоне < 50 Гц, что указывает на необходимость тщательного изучения этого вопроса.

**Ключевые слова:** запрограммированная клеточная гибель (ЗКГ), апоптоз, микроволновое излучение, ультрафиолетовое излучение, ионизирующее излучение.

## INFLUENCE OF THE ELECTROMAGNETIC FIELDS OF DIFFERENT FREQUENCY RANGES ON THE CELLULAR DAMAGES AND THE PROGRAMMED CELL DEATH

**Sobko V.M. , Martynyuk V.S. , Ratushna O.O.**

The analysis of literary data is on influence of the electromagnetic fields of different frequency range on cellular death was done. Attention applies on that for the range of low and radio frequencies by different research groups and on different models opposite effects are found. Information about influence on cellular death of extremely low frequencies in a range < 50 Hertz is absented, that specifies on the necessity of careful study of this question.

**Keywords:** Programmed cell death, apoptosis, microvaves, UVR, ionizing radiation.