

УДК 582.282.23+576.385.5+613.168

С.И. Войчук

*Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины
ул. Академика Заболотного, 154, Киев ГСП, Д 03680, Украина*

ДРОЖЖИ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* КАК МОДЕЛЬНЫЙ ОРГАНИЗМ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КАНЦЕРОГЕННОСТИ НЕИОНИЗИРУЮЩИХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И ИЗЛУЧЕНИЙ

*Медико-биологические аспекты влияния неионизирующих электромагнитных (ЭМ) полей и излучений на здоровье человека – один из важных вопросов, возникших в результате техногенной нагрузки на биосферу. Безопасность использования источников антропогенных неионизирующих ЭМ полей и излучений в широком диапазоне частот – статическое, радиочастотное, микроволновое – вызывает множество дискуссий и спекуляций по данному вопросу, на который, к настоящему времени, не существует однозначного ответа. Проблема, с чем соглашаются многие, состоит в отсутствии понимания механизма рецепции живыми объектами данных типов воздействий. В данном обзоре проанализированы существующие литературные данные касательно эффектов действия ЭМИ, отмеченных на модельном для молекулярной биологии и генетики эукариотическом организме (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*). Проведена попытка оценить вероятность индукции канцерогенеза у человека под влиянием магнитных полей и электромагнитных излучений сверхнизкочастотного, радиочастотного и микроволнового диапазонов.*

*Ключевые слова: *Saccharomyces cerevisiae*, электромагнитное излучение, канцерогенез.*

Неионизирующие электромагнитные поля и проблема раковых заболеваний

Считается очевидным, что такой фактор как ионизирующее излучение обладает канцерогенным эффектом при сублетальных дозах [25]. Благодаря высоким значениям энергии достаточной для ионизации атомов, ионизирующее излучение приводит к повреждениям ключевых клеточных молекул и органелл, и в особенности к образованию одно- и двухцепочечных разрывов ДНК, что в свою очередь ведет к нарушениям клеточных функций, повреждению транскрипции, трансляции и репродуктивных функций организма. Все эти изменения являются основанием для неоплазии и канцерогенеза. Роль же неионизирующих электромагнитных полей и излучений (ЭМИ), от статических, радиочастотных и микроволновых, в данном процессе дискусионна. Долгое время полагали, что излучения в этом диапазоне при мощностях, не вызывающих термические эффекты, не обладают достаточным количеством энергии, чтобы приводить к серьезным нарушениям целостности клеточных молекул и органелл [3, 31, 33]. Начиная с середины прошлого века, было накоплено множество данных, указывающих на стрессовый характер действия неионизирующих ЭМИ на биологические объекты [20]. Вероятная роль неионизирующих ЭМИ, генерируемых бытовыми приборами, которые повсеместно вошли в нашу жизнь (мобильные телефоны, линии электропередач, видеодисплейные терминалы (компьютеры, телевизоры), системы беспроводной связи и т.п.) в иницировании канцерогенеза, была исследована во многих работах и показано, что данный фактор может быть причиной возникновения целого ряда раковых заболеваний, таких как лейкемия у детей [1, 9, 18], рак молочной железы [12, 36, 50], опухоль головного мозга [20] и т.д. В 1998 году U.S. National Institute of Environmental Health Sciences предложил отнести низкочастотное ЭМИ частотой 3-300 Гц (напомним, что это диапазон, в котором находится излучение 50/60 Гц генерируемое бытовыми линиями электросетей) в группу 2В с категорией «возможный канцероген для человека», а в 2002 году тоже самое было сделано Международным Агентством по Изучению Рака (International Agency for Research on Cancer) при Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization) для всего радиочастотного диапазона [43]. Однако, в противовес этому, целый ряд исследовательских работ либо не подтвердил подобные эффекты, либо позволил выдвинуть определенные сомнения в объектив-

© С.И. Войчук, 2014

ности описанных выше эффектов, исходя из чего канцерогенное действие изученных неионизирующих ЭМИ пока принято считать как возможное, но недоказанное [12, 33, 36]. Отчасти, это связывают со сложностью проводимых экспериментов и комплексностью человеческого организма как модели для исследования [50]. Поэтому в последние годы многие исследователи прибегают к достаточно хорошо изученным модельным организмам для оценки действия данного фактора и экстраполяции полученных данных на клетки и организм человека [17]. В этом аспекте дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* являются наиболее оптимальным выбором, так как этот организм стал модельным для изучения многих биологических феноменов непосредственно касающихся человека [26]. В свое время дрожжи *S. cerevisiae* послужили, и до сих пор служат тем организмом, который внес особый вклад в понимание, становление и общее принятие мутационной теории рака, за что в 2001 году биолог Леланд Х. Хартвелл (Leland H. Hartwell), разделил с двумя другими учеными Полом Нерсом (Paul Nurse) и Тимоти Нантом (Timothy R. Hunt), Нобелевскую Премию по физиологии и медицине [39]. Сейчас эти микроорганизмы служат моделью для исследования потенциальных противораковых препаратов, а также выяснения механизмов их действия на клеточном и молекулярном уровнях [31, 32].

Теорий, трактующих природу рака, никак не меньше десятка, но, по большому счету, они до сих пор остаются в разряде гипотез. Ряд теорий взаимно дополняют друг друга, некоторые – взаимно противоречат, но ни одна из них не может полностью объяснить все вопросы, связанные с образованием опухоли. Наиболее распространены на сегодняшний день следующие теории: мутационная теория рака, теория химического канцерогенеза, вирусная и паразитарная теории, теория травмы и хронического раздражения тканей, теория нарушения формирования органов, теория иммунных нарушений и полиэтиологическая теория рака. Менее 5% раковых заболеваний передаются по наследству. Большинство раковых заболеваний образуются в результате генетических мутаций, возникающих у человека в процессе жизни под влиянием целого ряда всевозможных факторов [55]. Поэтому, когда говорят «рак это генетическое заболевание», то обычно имеют в виду не те мутации, которые унаследованы от родителей, а мутации, возникшие и накопившиеся в клетках в течение жизни. Мутационная теория рака (теория соматических мутаций), объясняющая возникновение рака, была предложена в 1920-х гг., однако, лишь начиная со второй половины прошлого века, она стала доминирующей [55]. Данная теория связывает образование злокачественных опухолей с поломками генетической структуры на разных уровнях, возникновением мутантных клеток, которые, при неблагоприятных для организма условиях, обходят защитные механизмы и дают начало раковой опухоли [44, 48]. Достижения в области эпигенетики позволили сформировать новые взгляды на проблему рака, подведя многих исследователей к идее, что мутации – не единственная причина возникновения данной болезни [5, 44, 47, 49]. Тем не менее, мутационная теория остается преобладающей парадигмой [49], дает наиболее достоверное представление о природе рака и логически сочетается с большинством остальных теорий и гипотез канцерогенеза и канцероматоза [6, 54].

Утверждают, что двух одинаковых раков не бывает, тем не менее, некоторые общие закономерности все же присущи процессам, лежащим в основе неоплазии и опухолеобразования, и именно они и описываются мутационной теорией рака. Обнаружение эффектов действия неионизирующих ЭМ излучений нарушающих процессы клеточного деления дрожжей *S. cerevisiae*, стабильность их генетического аппарата, а также обнаружение эффектов на эпигенетическом уровне – позволит высказаться в поддержку канцерогенного потенциала неионизирующих ЭМИ. При этом, учитывая медицинский аспект данного вопроса, кажется не важным – прямыми или опосредованными окажутся выявленные эффекты.

О чем говорят дрожжи

За последние десятилетия удалось идентифицировать десятки различных мутаций, способных привести к развитию раковых процессов [48]. Большинство этих мутаций происходят в генах, которые играют роль в регуляции клеточного цикла или же ряда событий, через которые проходит клетка, при репликации ДНК и делении. Большая часть из этих мутаций первоначально была выявлена не в клетках человека, а в клетках других организмов, в том числе и дрожжей, и лишь потом была осознана их роль в возникновении раковых заболеваний у человека.

Одним из первых ученых, предположивших, что нарушения регуляторных механизмов клеточного цикла способны вызывать рак, был биолог Леланд Х. Хартвелл, проводивший исследования на дрожжах *S. cerevisiae*. Хартвелл идентифицировал более 100 генов, участвующих в регуляции клеточного цикла у дрожжей (так называемые CDC (cell division cycle) гены) [23, 39]. Многие из генов, регулирующих клеточное деление у дрожжей, оказались способны выполнять свои функции в клетках человека [23]. Пол Нерс первым открыл в геноме человека гены эквивалентные генам CDC дрожжей: циклин-зависимую киназу 1 (*CDK1*) аналог *CDC28* у дрожжей [38]. Оказалось, что гены CDC и молекулярные пути, которые они контролируют, являются высококонсервативными и характерными не только для клеток дрожжей и человека, но и для эукариот в целом [23]. Гены CDC способны угнетать или стимулировать деление клеток, реагируя на поток сигналов идущих из окружающей среды [23]. В раковых клетках мутировавшие гены, которые обычно стимулируют клеточное деление только в определенный момент времени (так называемые протоонкогены), начинают работать непрерывно, превращаясь в так называемые онкогены. Те же гены, которые обычно угнетают процесс деления клеток (так называемые гены-супрессоры (tumor suppressor genes), угнетающие опухолевые процессы), просто перестают работать (из-за чрезвычайно важной роли, которую выполняют гены-супрессоры, их часто еще называют раковыми генами). На сегодняшний день известно более 100 онкогенов и 30 генов-супрессоров [48]. Большинство онкогенов функционируют как доминирующие мутации, а гены, угнетающие опухолевые процессы, функционируют как рецессивные мутации. Для того, чтобы выяснить роль онкогенов и генов-супрессоров, Хартвелл предложил концепцию контрольных точек (checkpoints) в клеточном цикле [22]. Контрольные точки – это специфические этапы в клеточном цикле, на которых клетки «оценивают» процесс продвижения клеточного цикла [21]. На этих этапах если молекулярная «машина» выявляет какие-либо повреждения в ДНК, то клеточный цикл останавливается для репарационных процессов, осуществляемых генами репарации, или же запускаются процессы апоптоза. Поэтому, очевидно, что в случае мутирования генов, отвечающих за управление контрольными точками, клетки утрачивают способность останавливать деление. Как пример можно привести один из наиболее известных генов супрессоров рака *p53*, который отвечает за контрольные точки G_1 и G_2/M . Таким образом, при мутациях генов репарации ДНК и генов контрольных точек, нарушения в ДНК не могут быть восстановлены.

Таким образом, Хартвелл, Нерс и другие ученые показали важность трех групп генов, регулирующих клеточный цикл – гены CDC/CDK, гены контрольных точек и гены репарации ДНК – и их роль в понимании процессов возникновения раковых заболеваний [23].

В исследованиях, которые были проведены на дрожжах *S. cerevisiae*, было показано, что магнитное поле (МП) частотой 50 Гц [30, 37, 42], а также радиочастотное излучение частотой 40,68 МГц [56], 905 МГц [57], 200-350 ГГц [19] способны оказывать воздействие на процессы роста и деления. Эффекты действия излучений зависят от штаммовых особенностей (кроме того, штаммы дефектные по какому либо гену обычно более чувствительны, по сравнению со штаммами дикого типа), физиологического состояния микроорганизмов и состава питательной среды [42, 56, 57]. В то же время излучения частотой 41,682 – 41,710 ГГц (0,5 мкВт/см² и 50 мкВт/см²) не оказывали влияния на деление клеток дрожжей [15]. Более направленные исследования по влиянию МП на ключевые регуляторные элементы, задействованные в канцерогенезе, проведены [40, 51]. В результате было показано, что МП частотой 50 Гц (30 мТл, 48 ч) снижает эффективность эксцизионной репарации у дрожжей *S. cerevisiae* за счет подавления процессов, останавливающих клеточный цикл в G_1 -фазе (G_1 -arrest), что в свою очередь усиливает генную конверсию, индуцированную УФ излучением. Принимая во внимание даже эти немногие из имеющихся данных, становится очевидным, что как МП, так и ЭМИ, способны влиять на физиологические процессы и клеточное деление дрожжей, что свидетельствует о потенциальном канцерогенном действии данных полей и излучений.

Протоонкогены и гены-супрессоры

Прямым доказательством мутационной природы рака можно считать открытие протоонкогенов и генов-супрессоров, изменение структуры и экспрессии которых за счёт различных мутационных событий, в том числе и точечных мутаций, приводит к злокачественной трансформации.

Превращение клеточных протоонкогенов в онкогены может происходить в результате мутаций, кодирующих последовательностей протоонкогенов, что приведет к образованию изменённого белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество белка. Протоонкогены, являясь нормальными клеточными генами, обладают высокой эволюционной консервативностью, что указывает на их участие в жизненно важных клеточных функциях.

Антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, – это гены, продукт которых подавляет образование опухоли. В 80–90-х годах XX века обнаружены клеточные гены, осуществляющие негативный контроль клеточной пролиферации, то есть препятствующие инициации клеточного деления и выходу из дифференцированного состояния. Утрата функции этих антионкогенов вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию. Благодаря своему противоположному по отношению к онкогенам функциональному назначению они были названы антионкогенами или генами-супрессорами злокачественности. В отличие от онкогенов, мутантные аллели генов-супрессоров рецессивные. Отсутствие одного из них, при условии, что второй нормален, не приводит к снятию ингибирования образования опухоли.

Протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивного-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы [44]. Исследования на мышах, мушках дрозофилах, растениях *Arabidopsis* и дрожжах *S. cerevisiae*, показали, что генетические пути регуляции клеточного роста высоко консервативны и зависят от уровня экспрессии циклинов в G₁-фазе. Активность данной группы циклинов индуцируется митогенными сигналами, поступающими из внешней среды, а потому они служат мостиками, связывающими факторы внешней среды с процессами регуляции клеточного цикла. В случае некоторых раков происходит позитивная регуляция циклинов G₁/S-фаз (циклинов D и E). В клетках дрожжей, как и в клетках млекопитающих, сверхэкспрессия циклинов G₁-фазы или ингибирование циклин-зависимой киназы S-фазы, *Sic1*, приводят к нарушению гомеостаза и геномной нестабильности, что в свою очередь приводит к формированию так называемого мутаторного фенотипа [35, 52]. Следует отметить, что циклины G₁-фазы также регулируют процесс удвоения полярных телец веретена деления у дрожжей, которые являются аналогами centrosом млекопитающих, а, как известно, повреждение centrosом связывают с хромосомной нестабильностью, также ведущей к канцерогенезу [28]. Поэтому сверхэкспрессия циклинов G₁-фазы, приводящая к геномной нестабильности, может быть связана с дефектами, возникающими в centrosомах [44].

Как это ни странно, но, несмотря на всю важность роли протоонкогенов и генов-супрессоров в вопросах канцерогенеза, исследований влияния различных ЭМИ на уровень экспрессии этих генов крайне мало. Имеющиеся же данные противоположны по эффектам и иногда исследователи сами опровергают свои же результаты, что хорошо видно на примере группы ученых из Университета Вашингтона. В 1999 году на модели фибробластов мышей C3H 10T (1/2) они показали, что излучения частотой 835,62 и 847,74 МГц (SAR 0,6 Вт/кг) увеличивают уровень экспрессии гена *Fos* в 2,0 и 1,4 раза соответственно и не влияют на экспрессию генов *Jun* и *Myc* [16]. А в 2005 году эта же группа авторов, повторив исследования, показали отсутствие влияния излучений частотой 836,55 и 847,74 МГц (SAR 5 Вт/кг и 10 Вт/кг) на уровень экспрессии гена *Fos* [59]. Исследователи приходят к выводу, что данные излучения не влияют на уровень экспрессии протоонкогенов, однако следует отметить, что удельный коэффициент поглощения излученной энергии (SAR) использованный в ранней работе на порядок отличается от таковых в более поздней работе. Зависимость от величины SAR была отмечена в работе другой группы американских ученых, которые исследовали уровни активности протоонкогенов (*Fos* и *Jun*) под действием излучения частотой 836,55 МГц на клетках крысиной феохромоцитомы PC12 [24]. Поэтому условия проведения экспериментов в упомянутых выше работах американских ученых нельзя считать идентичными.

Всего несколько исследований было проведено на модели клеток дрожжей и все они упоминаются и обсуждаются в наиболее поздней из них [8]. В этой работе методом микроэррей (microarray) анализа и дублированием выборочных данных методом ПЦР в реальном времени были оценены эффекты излучений частотой 50 Гц (0,4 мТл) и 1800 МГц (SAR 4,7 Вт/кг) на экспрессию генов у дрожжей *S. cerevisiae*. Показано, что излучение частотой 50 Гц при мощ-

ности 0,4 мТл не оказывало влияния на экспрессию генов дрожжей. Под действием излучения частотой 1800 МГц происходило изменение экспрессии гена, отвечающего за структурную сохранность хромосом (SMC3), гена аквапорина (AQY2 (m)) и гена галотолерантности (HAL9), а также гена киназы 1 (YAK1) и одного функционально не идентифицированного гена (открытая рамка считывания YJL171C). Таким образом, авторы приходят к выводу, что способность ЭМИ оказывать влияние на уровень экспрессии генов, прежде всего, зависит от частоты излучения. Однако, очевидно, что другие характеристики излучения, такие как мощность, плотность потока энергии, уровень специфической адсорбции и т.п., также важны.

Целым рядом работ продемонстрирована важность не столько частотных характеристик излучений, сколько формы волны (см. например [7, 13]). Американские исследователи М. Бланк и Р. Гудман, хорошо известные благодаря своим исследованиям в области генетических эффектов электромагнитных полей, проанализировали биологические эффекты радиочастотного и сверхнизкочастотного ЭМИ на генетическом уровне и показали, что эффекты этих излучений во многом сходны, несмотря на огромную разницу в энергии, которую несут эти волны. В своей недавней работе [4] они предложили объяснение этому феномену, представляя молекулу ДНК как некую фрактальную антенну, с которой радиочастотные и сверхнизкочастотные электромагнитные волны взаимодействуют по некоторому общему механизму, не зависящему от частоты излучения. Таким образом, в скором будущем может вполне оказаться, что для биологических объектов частота излучения является второстепенным показателем и на первый план выступают форма волны или иные её характеристики.

Свободные радикалы, редокс-статус и окислительный стресс

Таким образом, неионизирующие ЭМИ сверхнизкочастотного и радиочастотного диапазонов способны влиять на процессы роста и деления клеток дрожжей, однако пока нет доказательств того, что эти же излучения одновременно влияют и на экспрессию генов, регулирующих процессы роста и деления. Поэтому логично возникает вопрос, за счет чего могут возникать эффекты на физиолого-биохимическом уровне, если на генетическом уровне все относительно спокойно.

Образование свободных радикалов постулируется во многих работах как основной результат действия неионизирующих ЭМИ на клеточном уровне и многие исследователи склонны считать, что эффекты излучений на геномном уровне также определяются влиянием процессов, связанных со свободными радикалами [11, 45, 53, 60]. Многие исследования направлены на выяснение роли неионизирующих ЭМИ в модулировании окислительного стресса в клетках, особенно в свете новых данных, указывающих на возможный вклад ЭМИ в этиологию нейродегенеративных расстройств (neurodegenerative disorders) [9].

Инициация процессов канцерогенеза, эффект синергизма

Существует несколько теорий, каждая из которых рассматривает в качестве факторов, иницирующих карциногенез, (а) случайные мутации, (б) геномную нестабильность и/или (в) анеуплоидию [13]. По современным представлениям для запуска процесса канцерогенеза необходимо от четырех до десяти мутаций [44]. Данные многих эпидемиологических, клинических, экспериментальных (на культурах трансформированных клеток и на трансгенных животных) и молекулярно-генетических исследований хорошо согласуются с этими представлениями, однако ряд важных вопросов так и остаются невыясненными, например, (i) почему некоторые канцерогены индуцируют соматические мутации, в то время как другие – нет, (ii) почему некоторые мутации не являются одновременно и канцерогенами, (iii) почему многие вещества, близкие к известным мутагенами и канцерогенам, не обладают их свойствами [44]. Более того, целый ряд данных, полученных в области изучения канцерогенеза, наводит на мысль, что ни канцерогенное воздействие, ни онкогенные мутации сами по себе не являются достаточными для иницирования канцерогенеза [44]. Равным образом геномная нестабильность сама по себе не является достаточным фактором для инициации неоплазии [27]. Во всех случаях необходимы селективные стимулы (selective pressures), в отсутствие которых генетически нестабильные клетки будут быстро уничтожаться [27, 44]. Такими стимулами могут быть стрессовые условия, при которых геномная нестабильность оказывается преимуществом, ведущим к формированию устойчивого фенотипа.

За последние годы было показано, что неионизирующие электромагнитные излучения могут взаимодействовать с другими факторами, такими как ионизирующее и рентгеновское

излучения, различные химические агенты (цисплатин, блеомицин, метилметансульфонат, менадион, а также перекись водорода), что приводит к эффектам синергического действия нескольких факторов на клетку. Во многих работах на различных моделях был успешно применен подход совместного воздействия (coexposure approach), заключающийся в одновременном или последовательном действии на организм изучаемого ЭМИ и другого физико-химического фактора [34]. В результате такого подхода показано, прежде всего, что ЭМИ способны модулировать действие других физико-химических факторов. Кроме того, эффекты действия самого ЭМИ на организм часто оказываются более очевидными именно в присутствии другого стрессового фактора физико-химической природы [17]. Например, МП частотой 50 Гц совместно с УФ-облучением более эффективно влияет на рост и жизнеспособность дрожжей, чем каждый из этих факторов в отдельности [30]. А в работе [41] МП частотой 50 Гц называется со-индуктором повреждений ДНК, а не самостоятельным генотоксическим агентом.

Таким образом становится очевидным, что даже если ЭМИ сами по себе могут и не вызывать прямых генетических мутаций, тем не менее они могут выступать как элемент синергического воздействия, модулируя эффективность работы селективных стимулов, необходимых для инициации процессов неоплазии и канцерогенеза.

Заключение

В этом кратком обзоре мы не старались отстаивать какую-либо из теорий, а лишь показать важную роль, которую сыграли и еще сыграют дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* в исследовании канцерогенеза и оценке факторов способных его иницировать. Поведение раковых клеток во многом подобно поведению одноклеточных микроорганизмов, которые адаптируются и выживают под действием внутренних и внешних факторов [44, 46]. Внутренние факторы включают геномную нестабильность и эпигенетические процессы, а внешние факторы включают физико-химические свойства окружающей среды. Неионизирующие ЭМ поля и излучения в этом аспекте могут выступать (а) как непосредственные триггеры канцерогенеза за счет направленного мутагенеза генов, регулирующих прохождение клеточного цикла и процессы репарации ДНК, а также (б) как факторы стресса, иницирующие канцерогенные свойства других факторов, которые в отсутствие ЭМИ не проявили бы своей природы. Несмотря на то, что сверхнизкочастотное и радиочастотное излучения признаны как потенциально канцерогенные, прямых доказательств канцерогенности данных излучений не существует и вопрос все еще остается открыт. Очевидно, что исследования в данной области продолжаются, и понимание этих процессов помогает становлению нового направления в фармакологии – фармакогеномике, основная задача которой состоит в индивидуальном подходе при лечении пациентов, в зависимости от типа выявляемых геномных нарушений. Кроме того, сами неионизирующие излучения также могут оказаться не только фактором иницирующим канцерогенез, но и найти свое применение для борьбы, например, с болезнью Альцгеймера [2] и Паркинсона [58], для борьбы с некоторыми видами раков [10], а также для инициации регенерационных процессов в костной ткани [29] и т.д. Все это указывает на важность понимания механизмов, лежащих в основе взаимодействия неионизирующих ЭМИ с живыми организмами на разных уровнях организации.

С.І. Войчук

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ

ДРІЖДЖІ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* ЯК МОДЕЛЬНИЙ ОРГАНІЗМ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ НЕІОНІЗУЮЧИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ ТА ВИПРОМІНЮВАНЬ

Резюме

Медико-біологічні аспекти впливу неіонізуючих електромагнітних (ЕМ) полів і випромінювань на здоров'я людини – одне з важливих питань, що виникли в результаті техногенного навантаження на біосферу. Безпека використання джерел антропогенних неіонізуючих ЕМ полів і випромінювань у широкому діапазоні частот – статичне, радіочастотне, мікрохвильове – викликає багато дискусій і спекуляцій з даного приводу, на що, до теперішнього часу, не існує однозначної відповіді. Проблема, з чим погоджується більшість, полягає у відсутності розуміння механізму рецепції живими об'єктами цих фі-

зичних чинників. У даному огляді проаналізовано існуючі літературні дані стосовно ефектів дії ЕМВ, відзначених на модельному для молекулярної біології і генетики еукаріотичному організмі (дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*). Проведена спроба оцінити ймовірність індукції канцерогенезу в людей під впливом магнітних полів та електромагнітних випромінювань наднизькочастотного, радіочастотного та мікрохвильового діапазонів.

К л ю ч о в і с л о в а: *Saccharomyces cerevisiae*, електромагнітне випромінювання, канцерогенез.

S.I. Voychuk

Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

SACCHAROMYCES CEREVISIAE AS A MODEL ORGANISM FOR STUDYING THE CARCINOGENICITY OF NON-IONIZING ELECTROMAGNETIC FIELDS AND RADIATION

S u m m a r y

Medical and biological aspects of the effects of non-ionizing electromagnetic (EM) fields and radiation on human health are the important issues that have arisen as a result of anthropogenic impact on the biosphere. Safe use of man-made sources of non-ionizing electromagnetic fields and radiation in a broad range of frequencies – static, radio-frequency and microwave – is a subject of discussions and speculations. The main problem is the lack of understanding of the mechanism(s) of reception of EMFs by living organisms. In this review we have analyzed the existing literature data regarding the effects of the electromagnetic radiation on the model eukaryotic organism – yeast *Saccharomyces cerevisiae*. An attempt was made to estimate the probability of induction of carcinogenesis in humans under the influence of magnetic fields and electromagnetic radiation of extremely low frequency, radio frequency and microwave ranges.

The paper is presented in Russian.

K e y w o r d s: *Saccharomyces cerevisiae*, electromagnetic radiation, carcinogenesis.

T h e a u t h o r ' s a d d r e s s: *Voychuk S.I., Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine; 154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, MSP, D03680, Ukraine.*

1. Ahlbom I.C., Cardis E., Green A., Linet M., Savitz D., Swerdlow A. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Review of the epidemiologic literature on EMF and Health // Environ. Health Perspect. – 2001. – **109**, Suppl 6. – P. 911–933.
2. Arendash G.W., Sanchez-Ramos J., Mori T., Mamcarz M., Lin X., Runfeldt M., Wang L., Zhang G., Sava V., Tan J., Cao C. Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice // J. Alzheimers Dis. – 2010. – **19**, N 1. – P. 191–210.
3. Banik S., Bandyopadhyay S., Ganguly S. Bioeffects of microwave – a brief review // Biores. Technol. – 2003. – **87**, N 2. – P. 155–159.
4. Blank M., Goodman R. DNA is a fractal antenna in electromagnetic fields // Int. J. Radiat. Biol. – 2011. – **87**, N 4. – P. 409–415.
5. Breivik J., Gaudernack G. Genomic instability, DNA methylation, and natural selection in colorectal carcinogenesis // Seminars in Cancer Biology. – 1999. – **9**, N 4. – P. 245–254.
6. Breivik J. Commentary: Cancer – evolution within // Int. J. Epidemiol. – 2006. – **35**, N 5. – P. 1161–1162.
7. Campisi A., Gulino M., Acquaviva R., Bellia P., Raciti G., Grasso R., Musumeci F., Vanella A., Triglia A. Reactive oxygen species levels and DNA fragmentation on astrocytes in primary culture after acute exposure to low intensity microwave electromagnetic field // Neurosci. Lett. – 2010. – 473. – P. 52–55.
8. Chen G., Lu D., Chiang H., Leszczynski D., Xu Z. Using model organism *Saccharomyces cerevisiae* to evaluate the effects of ELF-MF and RF-EMF exposure on global gene expression // Bioelectromagnetics. – 2012. – **33**, N 7. – P. 550–560.
9. Consales C., Merla C., Marino C., Benassi B. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration // Int. J. Cell. Biol. – 2012. Epub 2012, Sep 9. doi:10.1155/2012/683897
10. Costa F.P., de Oliveira A.C., Meirelles R., Machado M.C., Zanesco T., Surjan R., Chammas M.C., de Souza Rocha M., Morgan D., Cantor A., Zimmerman J., Brezovich I., Kuster N., Barbault A., Pasche B. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with very low levels of amplitude-modulated electromagnetic fields // Br. J. Cancer. – 2011. – **105**, N 5. – P. 640–648.
11. Crouzier D., Perrin A., Torres G., Dabouis V., Debouzy J.C. Pulsed electromagnetic field at 9.71 GHz increase free radical production in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) // Pathol. Biol. (Paris). – 2009. – **57**, N 3. – P. 245–251.
12. Feychting M., Forssén U. Electromagnetic fields and female breast cancer // Cancer Causes Control. – 2006. – **17**, N 4. – P. 553–558.

13. Franzellitti S., Valbonesi P., Ciancaglini N., Biondi C., Contin A., Bersani F., Fabbri E. Transient DNA damage induced by high-frequency electromagnetic fields (GSM 1.8 GHz) in the human trophoblast HTR-8/SVneo cell line evaluated with the alkaline comet assay // *Mutat. Res.* – 2010. – **683**, N 1-2. – P. 35–42.
14. Gibbs W.W. Untangling the roots of cancer // *Sci. Am.* – 2003. – **289**. – P. 56–65.
15. Gos P., Eicher B., Kohli J., Heyer W.D. Extremely high frequency electromagnetic fields at low power density do not affect the division of exponential phase *Saccharomyces cerevisiae* cells // *Bioelectromagnetics.* – 1997. – **18**, N 2. – P. 142–155.
16. Goswami P.C., Albee L.D., Parsian A.J., Baty J.D., Moros E.G., Pickard W.F., Roti Roti J.L., Hunt C.R. Proto-oncogene mRNA levels and activities of multiple transcription factors in C3H 10T 1/2 murine embryonic fibroblasts exposed to 835.62 and 847.74 MHz cellular phone communication frequency radiation // *Radiat. Res.* – 1999. – **151**, N 3. – P. 300–309.
17. Gromozova E.N., Voychuk S.I. Influence of radiofrequency EMF on the yeast *Saccharomyces cerevisiae* as model eukaryotic system / “Biophotonics and Coherent Systems in Biology”. – 2007. – P. 167–175.
18. Habash R.W., Brodsky L.M., Leiss W., Krewski D., Repacholi M. Health risks of electromagnetic fields. Part I: Evaluation and assessment of electric and magnetic fields // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2003. – **31**, N 3. – P. 141–195.
19. Hadjiloucas S., Chahal M.S., Bowen J.W. Preliminary results on the non-thermal effects of 200-350 GHz radiation on the growth rate of *S. cerevisiae* cells in microcolonies // *Phys. Med. Biol.* – 2002. – **47**, N 21. – P. 3831–3839.
20. Hardell L., Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards // *Biomed. Pharmacother.* – 2008. – **62**, N 2. – P. 104–109.
21. Hartwell L.H., Weinert T.A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events // *Science.* – 1989. – **246**, N 4930. – P. 629–634.
22. Hartwell L.H., Kastan M.B. Cell cycle control and cancer // *Science.* – 1994. – **266**, N 5192. – P. 1821–1828.
23. Hartwell L.H. “Yeast and cancer.” Nobel lecture, December 9, 2001. In *Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 2001* / Ed by T. Frängsmyr. – Nobel Foundation, Almqvist & Wiskell International, Stockholm, 2002. – P. 246–265.
24. Ivaschuk O.I., Jones R.A., Ishida-Jones T., Haggren W., Adey W.R., Phillips J.L. Exposure of nerve growth factor-treated PC12 rat pheochromocytoma cells to a modulated radiofrequency field at 836.55 MHz: effects on c-jun and c-fos expression // *Bioelectromagnetics.* – 1997. – **18**, N 3. – P. 223–229.
25. Jones J.A., Casey R.C., Karouia F. Ionizing Radiation as a Carcinogen / In: Editor-in-Chief: Charlene A. McQueen, Editor(s)-in-Chief, *Comprehensive Toxicology (Second Edition)*. – Oxford: Elsevier, 2010. – P. 181–228.
26. Karathia H., Vilaprinyo E., Sorribas A., Alves R. *Saccharomyces cerevisiae* as a model organism: a comparative study // *PLoS ONE.* – 2011. – **6**, N 2. – P. e16015.
27. Komarova N.L., Sadovsky A.V., Wan F.Y.M. Selective pressures for and against genetic instability in cancer: a time-dependent problem // *J. R. Soc. Interface.* – 2008. – **5**, N 18. – P. 105–121.
28. Kramer A., Neben K., Ho A.D. Centrosome replication, genomic instability and cancer // *Leukemia.* – 2002. – **16**. – P. 767–775.
29. Lee H.M., Kwon U.H., Kim H., Kim H.J., Kim B., Park J.O., Moon E.S., Moon S.H. Pulsed electromagnetic field stimulates cellular proliferation in human intervertebral disc cells // *Yonsei. Med. J.* – 2010. – **51**, N 6. – P. 954–959.
30. Markkanen A., Juutilainen J., Lang S., Pelkonen J., Rytömaa T., Naarala J. Effects of 50 Hz magnetic field on cell cycle kinetics and the colony forming ability of budding yeast exposed to ultraviolet radiation // *Bioelectromagnetics.* – 2001. – **22**, N 5. – P. 345–350.
31. Matuo R., Sousa F.G., Soares D.G., Bonatto D., Saffi J., Escargueil A.E., Larsen A.K., Henriques J.A. *Saccharomyces cerevisiae* as a model system to study the response to anticancer agents // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2012. – **70**, N 4. – P.491–502.
32. Menacho-Márquez M., Murguía J.R. Yeast on drugs: *Saccharomyces cerevisiae* as a tool for anticancer drug research // *Clin. Transl. Oncol.* – 2007. – **9**, N 4. – P. 221–228.
33. Moulder J.E., Foster K.R., Erdreich L.S., McNamee J.P. Mobile phones, mobile phone base stations and cancer: a review // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2005. – **81**, N 3. – P. 189–203.
34. Naarala J., Höytö A., Markkanen A. Cellular effects of electromagnetic fields // *Altern. Lab. Anim.* – 2004. – **32**, N 4. – P. 355–360.
35. Nash P., Tang X., Orlicky S., Chen Q., Gertler F.B., Mendenhall M.D., Sicheri F., Pawson T., Tyers M. Multisite phosphorylation of a CDK inhibitor sets a threshold for the onset of DNA replication // *Nature.* – 2001. – **414**. – P. 514–521.
36. Nazroğlu M., Tokat S., Demirci S. Role of melatonin on electromagnetic radiation-induced oxidative stress and Ca²⁺ signaling molecular pathways in breast cancer // *J. Rec. Signal Transduct.* – 2012. – **32**, N 6. – P. 290–297.

37. Novák J., Strasák L., Fojt L., Slaninová I., Vetterl V. Effects of low-frequency magnetic fields on the viability of yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Bioelectrochemistry*. – 2007. – **70**, N 1. – P. 115–121.
38. Nurse P. “Cyclin dependent kinases and cell cycle control.” Nobel lecture, December 9, 2001. In *Les Prix Nobel*. The Nobel Prizes 2001. – Ed by T. Frängsmyr. – Nobel Foundation, Almqvist & Wiskell International, Stockholm, 2002. – P. 308–320.
39. Pray L. L.H. Hartwell's yeast: A model organism for studying somatic mutations and cancer // *Nature Education*. – 2008. – **1**, N 1.
40. Rass K., Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – **624**. – P. 162–178.
41. Ruiz-Gómez M.J., Martínez-Morillo M. Electromagnetic fields and the induction of DNA strand breaks // *Electromagn. Biol. Med.* – 2009. – **28**, N 2. – P. 201–214.
42. Ruiz-Gómez M.J., Sendra-Portero F., Martínez-Morillo M. Effect of 2.45 mT sinusoidal 50 Hz magnetic field on *Saccharomyces cerevisiae* strains deficient in DNA strand breaks repair // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2010. – **86**, N 7. – P. 602–611.
43. Scassellati Sforzolini G., Moretti M., Villarini M., Fatigoni C., Pasquini R. Evaluation of genotoxic and/or co-genotoxic effects in cells exposed in vitro to extremely-low frequency electromagnetic fields // *Ann. Ig.* – 2004. – **16**, N 1-2. – P. 321–340.
44. Schneider B.L., Kulesz-Martin M. Destructive cycles: the role of genomic instability and adaptation in carcinogenesis // *Carcinogenesis*. – 2004. – **25**, N 11. – P. 2033–2044.
45. Simkó M. Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – **14**, N 10. – P. 1141–52.
46. Simon J.A., Szankasi P., Nguyen D.K., Ludlow C., Dunstan H.M., Roberts C.J., Jensen E.L., Hartwell L.H., Friend S.H. Differential toxicities of anticancer agents among DNA repair and checkpoint mutants of *Saccharomyces cerevisiae* // *Cancer Res.* – 2000. – **60**, N 2. – P. 328–333.
47. Sonnenschein C., Soto A.M. Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced // *Mol. Carcinog.* – 2000. – **29**, N 4. – P. 205–211.
48. Soto A.M., Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? // *Bioessays*. – 2004. – **26**, N 10. – P. 1097–1107.
49. Soto A.M., Sonnenschein C. The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory // *Ibid.* – 2011. – **33**, N 5. – P. 332–340.
50. Stevens R.G., Davis S. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer // *Environ Health Perspect.* – 1996. – **104**, N 1. – P. 135–140.
51. Takashima Y., Ikehata M., Miyakoshi J., Koana T. Inhibition of UV-induced G1 arrest by exposure to 50 Hz magnetic fields in repair-proficient and -deficient yeast strains // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2003. – **79**, N 11. – P. 919–924.
52. Tanaka S., Diffley J.F. Dereglated G1-cyclin expression induces genomic instability by preventing efficient pre-RC formation // *Genes. Dev.* – 2002. – **16**. – P. 2639–2649.
53. Vanderstraeten J., Verschaeve L. Gene and protein expression following exposure to radiofrequency fields from mobile phones // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – **116**, N 9. – P. 1131–1135.
54. Vaux D.L. In defense of the somatic mutation theory of cancer // *Bioessays*. – 2011. – **33**, N 5. – P. 341–343.
55. Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective // *Carcinogenesis*. – 2003. – **24**, N 1. – P. 1–6.
56. Voichuk S.I., Podgorskii V.S., Gromozova E.N. Effect of radio-frequency electromagnetic radiation on physiological features of *Saccharomyces cerevisiae* strain UCM Y-517 // *Mikrobiol Zhurn.* – 2004. – **66**, N 3. – P. 51–57.
57. Vrhovac I., Hrascan R., Franekic J. Effect of 905 MHz microwave radiation on colony growth of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* strains FF18733, FF1481 and D7 // *Radiol. Oncol.* – 2010. – **44**, N 2. – P. 131–134.
58. Wang Z., Che P.L., Du J., Ha B., Yarema K.J. Static magnetic field exposure reproduces cellular effects of the Parkinson's disease drug candidate ZM241385 // *PLoS One*. – 2010. – **5**, N 11. – P. e13883.
59. Whitehead T.D., Brownstein B.H., Parry J.J., Thompson D., Cha B.A., Moros E.G., Rogers B.E., Roti Roti J.L. Expression of the proto-oncogene Fos after exposure to radiofrequency radiation relevant to wireless communications // *Radiat Res.* – 2005. – **164**, N 4. – P. 420–430.
60. Wolf F.I., Torsello A., Tedesco B., Fasanella S., Boninsegna A., D'Ascenzo M., Grassi C., Azzena G.B., Cittadini A. 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox mechanism // *Biochim. biophys. acta.* – 2005. – **1743**, N 1-2. – P. 120–129.

Отримано 12.03.2013