

7. Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., Esche V., Brandenburg P., Reich A. and Groneberg D.A. J. *Occup. Med. Toxicol.* 2006 ; 1 : 22.

8. Ekesson A., Barregard L., Bergdahl I.A., Nordberg G.F., Nordberg M. and Skerfving S. *Environmental Health Perspectives.* 2014 ; 122 (5) : 431-438.

9. Liu Jie, Qu Wei and Kadiiska M.B. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009 ; 238 (3) : 209-214.

10. Huff J., Lunn R.M., Waalkes M.P., Tomatis L. and Infante P.F. *Int J Occup Environ Health.* 2007 ; 13(2) : 202-212.

11. Kudrin A.V. and Gromova O.A. *Mikroelementy v onkologii [Microelements in Oncology].* Moscow : GEOTAR-Media ; 2007 : 544p. [in Russian].

12. Pathak N. and Khandelwal S. *Toxicol. Lett.* 2007 ; 169(2): 95-108.

13. Holbkskov I., Elliott M., Hanson M.L., Schafer R. and Barnett J.B. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012 ; 265(2) : 181-189.

14. Hanson M.L., Holaskova I., Elliott M., Brundage K.M., Schafer R. and Barnett J.B. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012 ; 261(2) : 196-203.

15. Wang X., Tian J. and Yong K.T. J. *Nanobiotechnology.* 2016 ; 14 : 10.

16. Ohsawa M.. *Yakugaku Zasshi.* 2009 ; 129 (3): 305-19 [in Japanese].

17. Chowdhury B.A., Friel J.K. and Chandra R.K. J. *Nutr.* 1987 ; 117 (10) : 1788-1794.

18. Vishal Kumar and Choudhry V.P. *Indian Journal of Pediatrics.* 2010 ; 77 : 789-793.

19. Cherayil B.J. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2010 ; 58(6) : 407-415.

20. Maares M. and Haase H. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2016 ; 30 : 1-8.

21. Bonaventura P., Benedetti G., Albaride F. and Miossec P. *Autoimmun. Rev.* 2015 ; 14 (4) : 277-285.

22. Youcef Mehdi, Jean-Luc Hornick, Louis Istasse and Isabelle DufRASne. *Review. Molecules.* 2013 ; 18: 3292-3311.

23. El-Boshy M.E., Risha E.F., Abdelhamid F.M., Mubarak M.S. and Hadda T.B. J. *Trace Elem. Med. Biol.* 2015 ; 29 : 104-110.

Надійшла до редакції 10.10.2017

## INVESTIGATIONS OF GENOTOXICITY OF EXTREMELY LOW FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD. CURRENT STATE (the first report)

Balenko N.V., Sovertkova L.S., Chernychenko I.O., Babii V.F., Dumanskii Yu.D., Litvichenko O.M., Serdiuk Ye.A., Kondratenko O.Ye.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТІ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ. СУЧАСНИЙ СТАН (1 повідомлення)

**БАЛЕНКО Н.В.,  
СОВЕРТКОВА Л.С.,  
ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,  
БАБІЙ В.Ф.,  
ДУМАНСЬКИЙ Ю.Д.,  
ЛИТВИЧЕНКО О.М.,  
СЕРДЮК Є.А.,  
КОНДРАТЕНКО О.Є.**  
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ  
УДК 537.531 : 613.648.2 : 547.414 : 576.385.5

**Ключові слова:**  
**низькочастотні електромагнітні поля, генотоксичність in vivo, in vitro.**

Інтенсивний розвиток енергетики та її широке використання у різних сферах життєдіяльності людини створили умови для надмірного навантаження на навколишнє середовище та небезпеку для здоров'я населення такого антропогенного фактора, як електромагнітні поля (ЕМП). Причому цей фактор умовно віднесено до категорії впливів, для яких остаточно не встановлено ризик [1]. До них належать, зокрема, ЕМП низької частоти (НЧ ЕМП), у тому числі промислової частоти 50 Гц, 60 Гц.

Міжнародне агентство з вивчення раку (МАВР) класифікувало НЧ ЕМП як можливий кан-

### ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НИЗКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА.

#### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ (1-е сообщение)

**Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Черниченко И.А., Бабий В.Ф., Думанский Ю.Д., Литвиченко О.Н., Сердюк Е.А., Кондратенко Е.Е.**  
ГУ «Институт общественного здоровья» им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», г. Киев

**Цель** – анализ состояния вопроса по экспериментальному изучению генотоксичности низкочастотных полей (НЧ ЭМП).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные литературы по изучению генотоксичности НЧ ЭМП в эксперименте.

**Результаты.** Генотоксические эффекты НЧ ЭМП в опыте изучали многие авторы. Генотоксичность оценивали путем определения показателей частоты хромосомных aberrаций, обмена сестринских хроматид, повреждения ДНК (метод ДНК-комет), образования микроядер, а также наличия 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (биомаркера оксидативного повреждения ДНК).

Исследования были проведены как *in vivo*, так *in vitro*.

Полученные результаты были неоднородны и даже противоречивы. Тем не менее, в последние годы увеличилось число работ, подтверждающих генотоксичность НЧ ЭМП на уровнях от 35 мкТл до 5 мТл *in vitro* и от 100 мкТл до 5 мТл *in vivo*, а также доказали оксидативные механизмы повреждения ДНК. Предполагается также роль нарушений процессов репарации ДНК и эпигенетических изменений, вызванных НЧ ЭМП.

**Выводы.** В связи с ограниченностью данных существует необходимость дальнейших биофизических и молекулярно-биологических исследований для определения базовых механизмов реализации генотоксических эффектов НЧ ЭМП, а также изучения дозозависимых закономерностей их проявления при действии диапазона уровней, влияющих на человека в условиях окружающей среды и профессиональной деятельности, с учетом действия сопутствующих химических и физических факторов.

**Ключевые слова:** **низкочастотные электромагнитные поля, генотоксичность in vivo, in vitro.**

© Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Черниченко И.О., Бабий В.Ф., Думанський Ю.Д., Литвиченко О.М., Сердюк Є.А., Кондратенко О.Є. СТАТТЯ, 2018

цероген для людини, група 2 В, ґрунтуючись на епідеміологічних даних про зв'язок між експозицією електромагнітного поля і лейкемією у дітей, що проживають у зоні впливу високовольтних ліній електропередачі [2]. Незважаючи на численні дослідження *in vitro* та *in vivo*, каузальний зв'язок донині ще не встановлено [3, 4]. З часу першої публікації про розвиток лейкемії у дітей внаслідок експозиції ЕМП виконано багато робіт з вивчення їхнього генотоксичного ефекту, оскільки генотоксичність є ключовою подією у канцерогенезі і ознакою потенційних канцерогенних властивостей факторів різної природи [5].

Дослідження генотоксичності НЧЕМП проводилися за допомогою різних тест-систем, якими передбачалися визначення ушкоджень хромосом, (хромосомні аберації – числові та структурні (ХА), обмін сестринських хроматид (ОСХ), тести на утворення мікроядер (МЯ), різні типи ушкоджень ДНК (адукти, фрагментація, розриви ниток ДНК одно- та двониткові, зшивки, лужнолабільні сайти), що оцінюють біохімічними та електрофоретичними методами. Застосування сучасного методу флуоресцентної гібридизації (FISH) для дослідження інтерфазних ядер дозволяє визначати рівень анеуплоїдії хромосом. Використання методу непрямой флуоресценції за допомогою CREST-антитіл при дослідженні МЯ дає змогу диференціювати МЯ, що утворилися із ацентричних фрагментів хромосом (CREST-негативні МЯ) та цілих хромосом (CREST-позитивні МЯ) у результаті їх нерозходження під час мітозу. Відомо, що CREST-позитивні МЯ виникають завдяки епігенетичним механізмам через ушкодження веретенного апарату клітини [6]. Обмін сестринських хроматид, що аналізується у метафазних хромосомах за присутності 5-бромдеоксиурдину, індукується у S-фазі клітинного циклу і є явищем генетично нейтральним. Однак воно є відображенням рекомбінантної репарації двониткових розривів ДНК і, таким чином, відіграє роль індикатора генотоксичного стресу.

Дослідження генотоксичного ефекту ЕМП низької частоти, у

т.ч. ЕМП промислової частоти (50 Гц, 60 Гц), умовно можна поділити на дві групи: лабораторні та професійні експозиції.

**Мета** даного повідомлення – аналіз стану експериментальних досліджень з генотоксичності електромагнітного поля.

Лабораторні дослідження генотоксичності низькочастотного електромагнітного поля (НЧ ЕМП) були проведені як *in vitro* (на клітинному, молекулярному та генетичному рівнях), так і *in vivo* (на хребетних, безхребетних, рослинах та бактеріях).

Дослідження *in vitro* проведено переважно на клітинах людини – лімфоцитах периферичної крові, рідше – на амніотичних клітинах та звичайних і диплоїдних фібробластах, а також клітинах лабораторних тварин. У поодиноких роботах використано різні лінії лейкемічних клітин (SCL11, HL-60, Jurkat клітини, тобто лейкемічні клітини Т-лімфоцитів людини).

Автори застосовували низькочастотні ЕМП, у тому числі промислової частоти (50 Гц, 60 Гц), з різними фізичними характеристиками та режимами опромінення. При цьому густина магнітного потоку варіювала від 0,03 мкТл до 5 мкТл, у поодиноких дослідженнях – від 60 мкТл до 2500 мкТл. Генотоксичність оцінювали за допомогою визначення одного або комплексу з 2-3 різних критеріальних показників. Отримані різними авторами результати були неоднорідними і навіть протирічливими. Різні результати спостерігалися також у межах одного дослідження при використанні комплексу генотоксичних показників.

Так, в оглядовій публікації [7] наведено 14 робіт з вивчення генотоксичності *in vitro*. У чотирьох з них досліджували ОСХ. Генотоксично позитивний (ГТ «+») ефект отримано у двох роботах за дії ЕМП на рівні густини магнітного потоку 1 мТл та 1,05 мТл [8, 9], у решті робіт (дія ЕМП 5 мТл, 60-2500 мкТл) результати були генотоксично негативними (ГТ «-») [10, 11].

При вивченні ХА (6 досліджень) на рівнях густини магнітного потоку від 60 мкТл до 2500 мкТл та від 0,03 мТл до 1,05 мТл тільки в одному випадку відзначено ГТ «+» ефект – зро-

стання ХА в амніотичних клітинах людини за впливу ЕМП на рівнях 0,03 мТл та 0,3 мТл в інтермітуючому режимі. За дії у постійному режимі ефект був ГТ «-» [12].

У дослідженнях МЯ ГТ «+» ефект отримано в усіх 3-х. При цьому в одній роботі [13] дослід проведено на культурі SCL 11 клітин за впливу ЕМП на рівнях 0,1; 0,5; 0,8; 1,0 мТл. ГТ «+» ефект відзначено лише у трансформованих клітинах за впливу на рівнях 0,8 мТл і 1,0 мТл. З урахуванням цього факту автори дійшли висновку, що клітини пухлинного типу більш чутливі до непрямой дії, наслідком якої є ушкодження ДНК, порушення сегрегації хромосом, і вважають це підтвердженням гіпотези про наявність в ЕМП не ініціюючих, а промоторних властивостей і їхньої ролі як коканцерогенів у канцерогенезі. На противагу результатам цієї роботи (ГТ «-» ефект у нетрансформованих клітинах) в іншому дослідженні при застосуванні опромінення ЕМП 50 Гц на рівні 1,0 мТл в інтермітуючому режимі (5 хв. – дія ЕМП/10 хв. – перерва) протягом 10 годин виявлено зростання частоти МЯ у диплоїдних фібробластах людини залежно від часу дії [14].

Шість досліджень було присвячено вивченню генотоксичності за показниками ушкодження ДНК, одно- та двониткових розривів за допомогою методу ДНК-комет. У 2-х роботах, за впливу ЕМП 50 Гц, 1 мТл протягом 48 годин та на рівнях 60-2500 мкТл ушкодження ДНК у лімфоцитах людини не виявлено. ГТ «+» ефекти зареєстровано у 4-х дослідженнях: при опроміненні ЕМП 50 Гц на рівнях 0,5 мТл та 1,0 мТл у постійному режимі [11, 15] та на рівні 1,0 мТл в інтермітуючому [16, 19]. Додатково було встановлено утворення 8-гідрокси-2-деосигуанозину у лейкемічних клітинах HL-60, Rat-1 фібробластах і W1-38 диплоїдних фібробластах за 24 та 72 години експозиції ЕМП 0,5 мТл та 1,0 мТл відповідно, що свідчить про оксидативне ушкодження ДНК [16]. Слід зазначити, що в усіх *in vitro* дослідженнях при використанні пухлинних клітин (SCL 11, HL-60, Jurkat клітини) виявлено зростання ГТ «+» ефекту за показниками частоти розривів

ниток ДНК, утворення МЯ, що вказує на їхню чутливість до ЕМП [13, 16-20].

Як бачимо з наведених матеріалів, найменший рівень інтенсивності НЧ ЕМП, за дії якого виявлено генотоксичний ефект за різними показниками, коливався від 0,03 мТл (хромосомні аберації в амніотичних клітинах людини за умов інтермітуючого режиму) [12] до 1,0; 1,05 мТл (МЯ у диплоїдних фібробластах людини та обмін сестринських хроматид у лімфоцитах людини), відповідно [14, 9]. Мінімальний рівень густини магнітного потоку, за якого виявлено uszkodження ДНК та утворення 8-гідрокси-2-деоксигуанозину у лейкоцитних клітинах HL-60, фібробластах Rat-1 та диплоїдних фібробластах становив 0,5 мТл [16], зростання МЯ у трансформованих клітинах культури SCL 11 пухлинних клітин – 0,8 мТл [13].

Низка робіт була присвячена *in vitro* дослідженням генотоксичності НЧ ЕМП у комбінації з дією інших хімічних (мітоміцин С(ММС), бенз(а)пірен (БП), бензол, катехол, гідрохінон, 1,2,4-бензолтріол, вінбластин, хлорид заліза) та фізичних факторів (іонізуючі Х-промені, статичні магнітні поля) [21-30]. Майже в усіх дослідженнях показано, що НЧ ЕМП, у тому числі 50 Гц і 60 Гц, з густиною магнітного потоку 80 мкТл, 800 мкТл та від 1; 5; 7 мТл до 400 мТл не проявили генотоксичного ефекту за ізольованої дії на клітини людини та лабораторних тварин, але підсилювали ефекти (частоту утворення МЯ, розривів ниток ДНК, хромосомних аберацій, анеуплоїдії), індуковані супровідними хімічними та фізичними агентами.

Негативний результат опубліковано лише в одній роботі з 10 проаналізованих як за ізольованої, так і за поєднаної дії синусоїдного ЕМП і мітоміцину С при дослідженні ОСХ [24].

Результати вивчення uszkodжень ДНК за комбінованої дії ЕМП різної інтенсивності та Х-променів показали, що підсилення ефекту відбувається за впливу магнітного поля з рівнями густини магнітного потоку від 5 мТл і вище [24].

Аналогічна комбінація факторів індукувала зростання CREST-позитивних МЯ в овари-

альних клітинах китайського хом'ячка за впливу ЕМП на рівні густини магнітного потоку 5 мТл [22].

Підсилення генотоксичного ефекту за поєднаної дії ЕМП 50 Гц, 1 мТл з хімічними сполуками (БП, гідрохіноном, 1,2,4-бензолтріолом) зареєстровано на Jurkat клітини [27]. Достовірне зростання одониткових розривів ДНК відзначено за комбінованої дії катіонів заліза за впливу ЕМП 50 Гц, 7 мТл [30]. При цьому індукція uszkodжень не спостерігалася за роздільної дії не тільки ЕМП, а й катіонів заліза. При вивченні генотоксичності НЧ ЕМП на рівнях 5; 50; 400 мТл та його комбінації з Х-променями за показником ХА відзначено дозозалежне зростання ефекту в т5S клітинах мишей за комбінованої дії [23]. На думку авторів, підсилення ефекту пов'язане з порушенням пост-реплікаційної репарації під впливом ЕМП. Результати дослідження генотоксичного ефекту у лімфоцитах людини (утворення МЯ) за сумісного впливу НЧ ЕМП та статичних ЕМП і мітоміцину були підставою для припущення, що НЧ ЕМП не впливають на частоту МЯ за ізольованої дії, а проявляють ефект лише у комбінації зі статичним магнітним полем [25].

Як бачимо з наведеного аналізу, найменший рівень густини магнітного потоку, що викликав зростання МЯ у лімфоцитах крові людини, становив 80 мкТл і спостерігався за поєднаної дії з вінбластином – сполукою, що індукує порушення поділу хромосом з утворенням мікроядер [29].

Аналіз досліджень *in vivo* включає 13 робіт. У результаті встановлено низку важливих фактів, що збігаються з даними *in vitro*.

Так, за впливу на щурів магнітного поля на рівні 970 мТл протягом 50 днів у плазмі крові тварин встановлено достовірне збільшення утворення 8-гідрокси-2-деоксигуанозину, що, як відомо, свідчить про окисдаивне uszkodження ДНК і збігається з даними *in vitro* [31].

В інших дослідженнях встановлено, що введення мелатоніну щурам або N-тетра-бутил- $\alpha$ -фенілнітрону безпосередньо перед або після впливу магніт-

ного поля низької частоти попереджує індукцію розривів ниток ДНК і збільшення утворення ДНК-протеїнових та ДНК-ДНК зшивок [32, 33]. Отримані дані вказують на роль вільних радикалів в індукованих магнітними полями uszkodженнях ДНК. Останнє було також підтверджене в експерименті з введенням Trolox (аналог вітаміну Е) та 7-нітроіндазолу (інгібітор нітритоксидсинтетики) [34]. У цій же роботі за допомогою chelator deferiprone було доведено можливу участь в оксидативному пошкодженні ДНК заліза.

Декілька робіт було виконано з застосуванням опромінення мишей синусоїдальним ЕМП 50 Гц, 20 кГц на рівні 13 мкТл, 14 мкТл, 15 мкТл протягом 1, 18, 21, 90 днів. Показано відсутність генотоксичного ефекту в еритроцитах крові за показником МЯ і у дорослих, і у новонароджених тварин [35-37].

Достовірне зростання частоти МЯ у поліхроматофільних еритроцитах кісткового мозку у мишей Balb/c виявлено за впливу магнітного поля 50 Гц, 5 мТл протягом 4 днів, 12 год /добу [38].

Дослідження *in vivo* продемонстрували також здатність НЧ ЕМП викликати uszkodження клітин головного мозку. За дії ЕМП 50 Гц на рівні від 0,1 до 1 мТл протягом 2 годин методом ДНК-комет виявлено фрагментацію ДНК у клітинах мозочку мишей 10-денного віку [39], встановлено дозозалежне зростання розривів ниток ДНК у клітинах мозку дорослих мишей: одониткових розривів за впливу 0,1, 0,25; 0,5 мТл; двониткових – на рівнях 0,25; 0,5 мТл [40].

Подібний ефект – зростання двониткових розривів ДНК у клітинах фронтальної ділянки кори виявлено у двох дослідженнях на СВА мишах, яких експонували синусоїдальним магнітним полем 500 мкТл протягом 14 днів у лабораторних умовах, та мишах, яких тримали у клітках, розміщених безпосередньо під лінією електропередач 220 кВТ [41, 42].

Зростання МЯ та його часову залежність було встановлено також у клітинах рослинного організму – традесканції за впливу ЕМП 1 мТл протягом 1,6 та 24 годин [43].

Порівняльні дослідження клі-

INVESTIGATIONS OF GENOTOXICITY  
OF EXTREMELY LOW FREQUENCY  
ELECTROMAGNETIC FIELD. CURRENT STATE  
(the first report)

**Balenko N.V., Sovertkova L.S., Chernychenko I.O.,  
Babii V.F., Dumanskii Yu.D., Litvichenko O.M.,  
Serdiuk Ye.A., Kondratenko O.Ye.**

*State Institution "O.M. Marzeiev Institute for Public  
Health, National Academy of Medical Sciences  
of Ukraine", Kyiv*

**Objective.** We analyzed the state of the issue on the experimental study of genotoxicity of extremely low frequency electromagnetic fields (ELF EMF).

**Materials and methods.** We performed the analysis of literary data on the experimental investigations of ELF EMF genotoxicity.

**Results.** The genotoxic effects of ELF EMF in the experiment were studied by many authors.

Genotoxicity was assessed by means of the detection of the frequency of chromosomal aberration, sister chromatid exchange, DNA damage (Comet test), formation of micronuclei, and presence of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (biomarker of DNA oxidative damage). Investigations were conducted

both *in vivo* and *in vitro*. Obtained results were dissimilar and contradictory. However, a number of the works, confirming the genotoxicity of ELF EMF in the range from 35  $\mu$ T to 5 mT *in vitro* and from 100  $\mu$ T to 5 mT *in vivo* and proving the oxidative mechanisms of DNA damage, increased last years. A role of the alterations of DNA repair processes and epigenetic changes, caused by ELF EMF, is suggested.

**Conclusion.** Owing to data limitation, there is a need of further biophysical and molecule-biological studies for the defection of the basic mechanisms in ELF EMF genotoxic effects realization and a study of dose-time regularities of their manifestations at the effect of ELF EMF levels affecting a human under environmental and occupational conditions, taking into account the effect of the accompanying chemical and physical factors as well. The solution of these problems is necessary for the development of the effective measures for the protection of the population from ELF EMF harmful impact.

**Keywords:** extremely low frequency electromagnetic fields (ELF EMF), genotoxicity *in vivo*, *in vitro*.

тин кісткового мозку великої гомілки щурів Wistar у гострому (1 день, протягом 4 годин) та хронічному (45 днів, 4 години/день) дослідках за впливу ЕМП 50 Гц, 1 мТл показали деякі відмінності цитотоксичного та генотоксичного ефектів [44]. Так, при дослідженні ХА не виявлено статистично достовірної різниці показників у гострому та хронічному експериментах порівняно з негативним контролем. Однак середня частота ХА у хронічному досліді була дещо вищою, ніж у гострому. Водночас середня частота МЯ у клітинах кісткового мозку була достовірно вищою за хронічному впливу, ніж у негативному контролі та гострому досліді. Мітотичний індекс був достовірно нижчим у гострому та хронічному досліді (р<0,001 та р<0,01 відповідно), ніж у контрольних щурів. Середній показник співвідношення поліхроматофільні/нормофільні еритроцити був достовірно нижчим порівняно з негативним контролем (р<0,01). Оцінюючи отримані результати, автори звертають увагу на докази чутливості клітин ссавців до генетичної дії НЧ ЕМП. Водночас ця робота чітко ілюструє більшу небезпеку хронічного впливу ЕМП на організм.

Особливу увагу привертають дослідження, проведені з використанням батареї тестів. Дослід проведено на дорослих та новонароджених мишах з

відповідними негативними та позитивними контролями (опромінення іонізуючими Х-променями) [45]. Тварин експонували ЕМП 50 Гц, 650 мкТл. Експозиція тривала 21 день і для новонароджених мишей включала період внутрішньо-утробного розвитку і 3 дні після народження.

У новонароджених мишей МЯ визначали у печінці і периферичній крові, у дорослих мишей – у кістковому мозку і периферичній крові з використанням CREST-антитіл для диференціювання МЯ, що утворилися із ацентричних фрагментів (CREST-негативні) та цілих хромосом (CREST-позитивні). Оцінювали також відсоток поліхроматофільних еритроцитів (ПХЕ) у крові новонароджених та дорослих мишей. Крім того, методом ДНК-комет визначали ушкодження ДНК у клітинах головного мозку дорослих та новонароджених мишей.

Отримані дані показали достовірне зростання частоти МЯ у новонароджених тварин. В абсолютному вимірі більшість МЯ були CREST-негативними, тобто фрагментарного походження, що свідчить про наявність кластогенних властивостей в ЕМП. Проте у відносному вимірі ЕМП ідукували 2-кратне зростання негативних та 4-кратне зростання CREST-позитивних МЯ, що підтверджує наявність також анеугенних властивостей. Водночас

суттєвого зростання частоти МЯ у дорослих тварин не відзначено, що вказує на більшу чутливість до дії ЕМП молодих мишей. Зниження відсотка ПХЕ також відзначено у новонароджених і не виявлено у дорослих мишей. Результати, отримані за допомогою комет-тесту, показали, що ЕМП індукують пошкодження ДНК у клітинах мозку і у дорослих, і у новонароджених мишей порівняно з контрольними групами тварин. Примітно, що у молодих мишей ушкодження було більшим і у 4 рази перевищувало виявлене у контрольних тварин, тоді як у дорослих мишей перевищення було 2-кратним.

Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували наявність в ЕМП промислової частоти не тільки кластогенних, а й анеугенних властивостей. Цей факт має особливе значення, зважаючи на зростаючий інтерес до зв'язку анеуплоїдії з канцерогенезом. Разом з тим, вивченню цього питання відносно дії НЧ ЕМП донині не приділяється належна увага вчених. Нині опубліковано з цього питання лише 2 дослідження [7, 46].

Доведена авторами більша чутливість новонароджених мишей, які домінуючий відрізок часу були експоновані у період внутрішньоутробного розвитку, викликає особливе занепокоєння, оскільки подібна ситуація цілком імовірна у реаль-

них умовах впливу ЕМП промислової частоти на населення. На нашу думку, можливо, саме з більшою чутливістю організму на стадії внутрішньоутробного розвитку і впливом на материнський організм протягом гестаційного періоду пов'язаний факт виявлення лейкемій у дітей, що мешкали у зоні впливу ЕМП від ЛЕП.

В останні роки Udroui et al. (2015) повідомили про результати вивчення комбінованої дії НЧ ЕМП і Х-променів *in vivo* [47]. Дослід проведено на мишах, яких після радіаційного опромінення експонували магнітним полем 50 Гц, 65 мкТл по 2 год/добу протягом 30 днів, починаючи з 12 дня після запліднення. Генотоксичність оцінювали в еритроцитах крові шляхом багатократного визначення частоти МЯ з 1-го по 40-й день після народження. Додатково за 12 днів після народження вивчали вплив на гермінативні клітини самців з використанням ДНК-комет і цитометричного аналізу. Отримані результати, на відміну від даних *in vitro* про ГТ «-» ефекти НЧ ЕМП за ізолюваної дії, і посилення ними ефекту, індукованого іншими агентами, показали слабкий генотоксичний ефект магнітного поля наприкінці експозиційного періоду і його поступове зникнення протягом місяця після закінчення експозиції. Проте впливу на частоту МЯ, індувану Х-променями, авторами не виявлено. Водночас магнітне поле спричинило модифікацію реакції гермінативних клітин на дію радіації, яка проявилася порушеннями процесів проліферації/диференціювання. Проведені дослідження свідчать про важливе значення тканинної специфічності і періоду розвитку організму під час експозиції магнітним полем у реалізації шкідливого ефекту НЧ ЕМП на ранніх стадіях життя організму.

Завершуючи аналіз, варто зупинитися на результатах особистих досліджень, що стосувалися вивчення *in vivo* на білих нелінійних щурах генотоксичного ефекту поєднаної дії магнітного поля 50 Гц, 90 мкТл і ендogenous нитрозамінів (ЕНА), що утворювалися при надходженні до організму попередників їхнього синтезу

(ПНА). Як ПНА тваринам давали нітрит натрію з питною водою (100 мг/кг маси тіла) і тетрациклін з кашею (20 мг/кг). ПНА вводили 1 раз/добу, опромінення здійснювали 8 годин/добу протягом 90 днів. Синтез ендogenous НА контролювали шляхом вимірів вмісту НДМА та НДЕА у печінці та нирках. Генотоксичність визначали мікроядерним методом у кістковому мозку стегон.

Отримані результати показали достовірне зростання частоти МЯ за поєднаної дії ЕМП та ЕНА порівняно з ізолюваною дією кожного з них, що свідчить про більшу небезпеку сумісної дії цих факторів і узгоджується з даними літератури з досліджень *in vitro* про посилення генотоксичного ефекту за сумісної дії з іншими хімічними канцерогенами. Достовірне зростання генотоксичного ефекту відзначено лише за ізолюваної дії ПНА порівняно з інтактним контролем, що свідчить про генотоксичність рівнів ендogenous синтезованих НА. Такі дані збігаються з результатами наших попередніх досліджень, якими доведено високу онкогенну активність, що проявилася у формуванні в організмі тварин різних пухлин, частота яких відображала залежність «доза – ефект». За ізолюваної дії магнітного поля частота МЯ несуттєво відрізняється від виявленої за введення ПНА, але була вищою за типом тенденції, ніж у щурів інтактного контролю. Загалом ці результати дозволили говорити про генотоксичність магнітного поля 50 Гц, 90 мкТл, хоча і меншої сили порівняно з ефектами ЕНА і сумісного впливу факторів.

Отже, проведений аналіз свідчить про неоднорідність і навіть протирічливість результатів вивчення генотоксичного ефекту НЧ ЕМП, що, очевидно, пов'язано з відмінністю дизайну дослідів і використанням ЕМП з різними фізичними характеристиками, рівнями інтенсивності та режимом опромінення, а також застосуванням різних показників генотоксичності, клітинних систем і лабораторних тварин, які відрізняються чутливістю до дії магнітного поля.

Розбіжність отриманих результатів сприяла формуванню

різних поглядів на генотоксичність ЕМП. Одні автори вважали їх негенотоксичними когенотоксикантами, які здатні підсилювати ефект, індукований іншими фізичними та хімічними агентами, інші були прихильниками гіпотези про генотоксичність.

Проте останніми роками переважають дослідження, що підтверджують генотоксичність НЧ ЕМП.

До такого висновку дійшли також учасники європейського проекту «REFLEX», виходячи із результатів дослідження на фібробластах людини з використанням ДНК-комет, які чітко продемонстрували генотоксичний потенціал НЧ ЕМП 50 Гц. Найменший рівень густини магнітного потоку, що викликав достовірне зростання ушкоджень ДНК, становив 35 мкТл. При цьому підтверджено дозо-часові закономірності, вікову відмінність прояву генотоксичного ефекту, які спостерігалися й іншими дослідниками.

Підсумовуючи, можна зазначити, що результати досліджень стали підставою для передбачення механізмів генотоксичності. Найбільш обґрунтованим нині є непряме (оксидативне) ушкодження ДНК.

Припускається також роль порушень репарації ДНК, епігенетичних змін, які, на жаль, до цього часу залишаються практично невивченими. Недостатньо досліджено вплив НЧ ЕМП на функцію імунної системи.

Таким чином, у зв'язку з недостатністю даних нині терміново необхідним є продовження біофізичних та молекулярно-біологічних досліджень, спрямованих на визначення базових механізмів, які призводять до прояву генотоксичних ефектів; дослідження дозо-часових закономірностей генотоксичності у діапазоні реальних рівнів НЧ ЕМП, які впливають на людей в умовах середовища життєдіяльності, з урахуванням дії супровідних факторів хімічної та фізичної природи.

Вирішення цих питань сприятиме розробленню нових ефективних заходів, у тому числі нових безпечних рівнів НЧ ЕМП, з захисту населення і професійних контингентів від їхнього шкідливого впливу.

## REFERENCES

1. Repacholi M. Science and precautionary measures in EMF Policy. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 10 (2010), 012001. URL : <http://iopscience.iop.org/1755-1315/10/1>.
2. JARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Lyon : JARC ; 2002 ; 80.
3. JARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Non-ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Lyon : JARC ; 2013 ; 102 : 143-188.
4. SCENIHR (2015) Opinion on Potential Health Effects of Exposure to Electromagnetic Fields (EMF) / European Commission, DG Health and Food Safety. URL : [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_041.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_041.pdf).
5. Steward B.W. and Wild C.P. (eds.) World Cancer Report 2014. Lyon : JARC; WHO : 630 p.
6. Ruediger H.W. *Pathophysiology*. 2009 ; 16(2-3) : 89-102.
7. Udroui J., Giuliani L. and Ieradi L.A. *Eur. J. Oncol. Library*. 2010 ; 5 : 123-134.
8. Paile W., Jokela K., Koivistonen A. and Salomaa S. *Bioelectrochem Bioenerg*. 1995 ; 36 : 15-22.
9. Khalil A.M., Quasem W. and Amoura F. *Mutat. Res*. 1991; 247 : 141-146.
10. Antonopoulos A., Yang B., Stamm A., Heller W.D. and Obe G. *Mutat. Res*. 1995 ; 356 : 151-157.
11. Maes A., Collier M., Vandoninck S., Scarpa P. and Verschaeve L. *Bioelectromagnetics*. 2000 ; 21 (8) : 589-596.
12. Nordenson I., Mild K.H., Andersson G. and Sandström M. *Bioelectromagnetics*. 1994; 15 : 293-301.
13. Simko M., Kriehuber R., Weiss D.G. and Luben R.A. *Bioelectromagnetics*. 1998 ; 19 : 85-91.
14. Winker R., Ivancsits S., Pilger A., Adlkofer F. and Rudiger H.W. *Mutat Res*. 2005 ; 585 : 43-49.
15. Testa A., Cordelli E., Stronati L., Marino C, Lovisolo G.A., Fresegna A.M., Conti D. and Villani P. *Bioelectromagnetics*. 2004 ; 25 : 613-619.
16. Wolf F., Torsello A., Tedesco B., Fasanella S., Boninsegna A., D'Ascenzo M. et al. *Biochem. Biophys. Acta*. 2005 ; 1743 : 120-129.
17. Ivancsits S., Diem E., Pilger A., Rüdiger H.W. and Jahn O. *Mutat. Res*. 2002 ; 519 : 1-13.
18. Ivancsits S., Diem E., Jahn O. and Rüdiger H.W. *Int. Arch. Occ. Environ Health*. 2003 ; 76 (6) : 431-436.
19. Ivancsits S., Diem E., Jahn O. and Rüdiger H.W. *Mech. Age Dev*. 2003 ; 124 (7) : 847-850.
20. Pasquini R., Villarini M., Scassellati-Sforzolini G., Fatigoni C. and Moretti M. *Toxicol. in Vitro*. 2003 ; 17 (5-6) : 581-586.
21. Miyakoshi J., Yoshida M., Shibuya K. and Hiraoka M. J. *Radiat. Res*. 2000 ; 41(3) : 291-302.
22. Ding G.R., Nakahara T., Miyakoshi J. *Mutagenesis*. 2003 ; 18 : 439-443.
23. Yaguchi H., Yoshida M., Ding G.R., Shingu K. and Miyakoshi J. *Intern. J. Radiat. Biol*. 2000 ; 76 (12) : 1677-1684.
24. Heredia-Rojas J.A., Rodrigues-De La Fuente A.O., Velazco-Campos R.M., Leal-Garza C.H., Rodriguez-Flores L.E. and Fuente-Cortez B. *Bioelectromagnetics*. 2001 ; 22 (3) : 145-149.
25. Tofani S., Ferrara A., Anglesio L. and Gilli G. *Bioelectrochem. Bioenerg*. 1995 ; 36 (1) : 9-13.
26. Cho Y.H. and Chung H.W. *Toxicol. Lett*. 2003 ; 143 : 37-44.
27. Moretti M., Villarini M., Simonucci S., Fatigoni C., Scassellati-Sforzolini G., Monarca S. et al. *Toxicol. Lett*. 2005 ; 157 (2) : 119-128.
28. Mailhes J.B, Young D., Marino A.A. and London SN. *Mutagenesis*. 1997 ; 12 (5) : 347-351.
29. Verheyen G.R., Pauwels G., Verschaeve L. and Schoetwrs G. *Bioelectromagnetics*. 2003 ; 24 (3) : 160-164.
30. Zmyslony M., Jajte J., Dziubaltowska E., Dziubaltowska E. and Rajkowska E. *Mutat. Res*. 2000 ; 453(1) : 89-96.
31. Yokus B., Cakir D., Akdag M.Z., Sert C. and Mete N. *Free. Rad. Res*. 2005; 39 (3) : 317-323.
32. Lai H. and Singh N.P. J. *Pin. Res*. 1997 ; 22 : 152-162.
33. Singh N.P. and Lai H. *Mutat. Res*. 1998 ; 400 : 313-320.
34. Lai H. and Singh N.P. *Environ. Health Perspect*. 2004 ; 112 : 687-694.
35. Huuskonen H., Juutilainen J., Julkenen A., Mäki-Paakkanen J. and Komulainen H. *Bioelectromagnetics*. 1998 ; 19 : 477-485.
36. Svedenstal B.M. and Johanson K.J. *Electro Magnetobiol*. 1998 ; 17 : 127-143.
37. Abramsson-Zetterberg L. and Grawe J. *Bioelectromagnetics*. 2001 ; 22 : 351-357.
38. Baharara J., Haddad F., Ashraf A.R. and Khanderoo E. J. *Arak. Univ. Med. Sci*. 2008 ; 11 : 19-26.
39. McNamee J.P., Beller P.V., Mclean J.R.N., Marro L., Gajda G.B. and Thansandote A. *Mutat. Res*. 2002 ; 513 : 121-133.
40. Lai H. and Singh N.P. *Bioelectromagnetics*. 1997 ; 18 : 156-165.
41. Svedenstal B.M., Johanson K.J. and Mild K.H. *In Vivo*. 1999 ; 13 (6) : 551-552.
42. Svedenstal B.M, Johanson K.J, Mattsson M.O. and Paulsson L.E. *In Vivo*. 1999; 13(6) : 507-513.
43. Fatigoni C., Dominici L., Morelli M., Villarini M. and Monarca S. *Environ. Toxicol*. 2005; 20 (6) : 585-591.
44. Erdal N., Gurgul S. and Celik A. *Mutat. Res*. 2007 ; 630 : 69-77.
45. Udroui I., Cristaldi M., Ieradi L.A., Bedini A., Giuliani L. and Tanzarella C. *Int. J. Radiat. Biol*. 2006 ; 82 (8) : 561-567.
46. Maes A.L. and Verschaeve L. *Arch. Toxicol*. 2016 ; 90 (10) : 2337-2348.
47. Udroui I., Antoccia A., Tanzarella C., Giuliani L., Pacchirotti F., Cordelli E. et al. *Plos one*. 2015 ; 11. URL : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142259>

*Mutat. Res*. 1998 ; 400 : 313-320.

34. Lai H. and Singh N.P. *Environ. Health Perspect*. 2004 ; 112 : 687-694.

35. Huuskonen H., Juutilainen J., Julkenen A., Mäki-Paakkanen J. and Komulainen H. *Bioelectromagnetics*. 1998 ; 19 : 477-485.

36. Svedenstal B.M. and Johanson K.J. *Electro Magnetobiol*. 1998 ; 17 : 127-143.

37. Abramsson-Zetterberg L. and Grawe J. *Bioelectromagnetics*. 2001 ; 22 : 351-357.

38. Baharara J., Haddad F., Ashraf A.R. and Khanderoo E. J. *Arak. Univ. Med. Sci*. 2008 ; 11 : 19-26.

39. McNamee J.P., Beller P.V., Mclean J.R.N., Marro L., Gajda G.B. and Thansandote A. *Mutat. Res*. 2002 ; 513 : 121-133.

40. Lai H. and Singh N.P. *Bioelectromagnetics*. 1997 ; 18 : 156-165.

41. Svedenstal B.M., Johanson K.J. and Mild K.H. *In Vivo*. 1999 ; 13 (6) : 551-552.

42. Svedenstal B.M, Johanson K.J, Mattsson M.O. and Paulsson L.E. *In Vivo*. 1999; 13(6) : 507-513.

43. Fatigoni C., Dominici L., Morelli M., Villarini M. and Monarca S. *Environ. Toxicol*. 2005; 20 (6) : 585-591.

44. Erdal N., Gurgul S. and Celik A. *Mutat. Res*. 2007 ; 630 : 69-77.

45. Udroui I., Cristaldi M., Ieradi L.A., Bedini A., Giuliani L. and Tanzarella C. *Int. J. Radiat. Biol*. 2006 ; 82 (8) : 561-567.

46. Maes A.L. and Verschaeve L. *Arch. Toxicol*. 2016 ; 90 (10) : 2337-2348.

47. Udroui I., Antoccia A., Tanzarella C., Giuliani L., Pacchirotti F., Cordelli E. et al. *Plos one*. 2015 ; 11. URL : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142259>

Надійшла до редакції 12.09.2017