

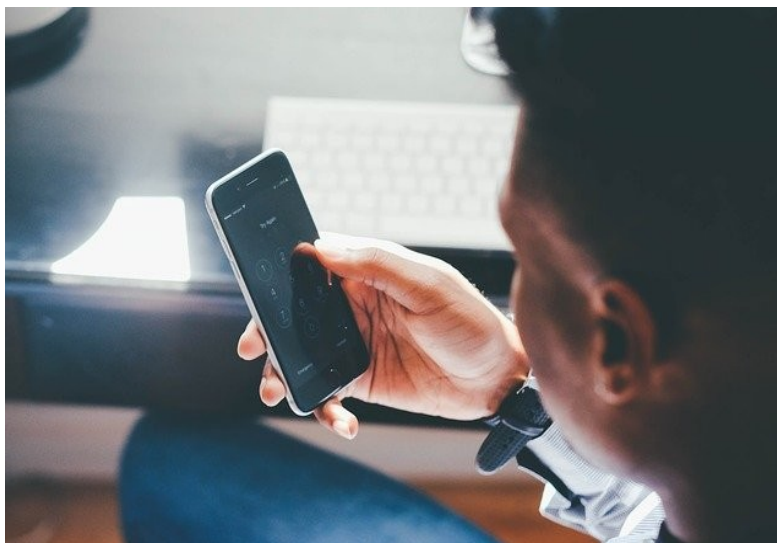
EMF e danni dei Neuroni



EMF e danni dei Neuroni

Come i campi elettromagnetici dei telefoni cellulari causano la morte dei neuroni.

I dispositivi tecnologici sono diventati componenti essenziali della vita quotidiana. Tuttavia, i loro effetti deleteri sul corpo, in particolare sul sistema nervoso, sono ben noti. I campi elettromagnetici (EMF) hanno vari effetti chimici, tra cui il deterioramento di grandi molecole nelle cellule e l'alterazione dell'equilibrio ionico. Nonostante siano essenziali per la vita, le molecole di ossigeno possono portare alla generazione di sottoprodotti pericolosi, noti come specie reattive dell'ossigeno (ROS), durante le reazioni biologiche. Queste specie reattive dell'ossigeno sono prodotti citotossici del metabolismo cellulare e possono danneggiare i componenti cellulari come proteine, lipidi e DNA. Il sistema di difesa antiossidante ha il fine di tenere sotto controllo la formazione di radicali liberi e prevenirne gli effetti dannosi sul sistema biologico. La formazione di radicali liberi può avvenire in vari modi, tra cui la luce ultravioletta, i farmaci, l'ossidazione dei lipidi, le reazioni immunologiche, le radiazioni, lo stress, il fumo, l'alcool e le reazioni biochimiche redox. Lo stress ossidativo si verifica se il sistema di difesa antiossidante non è in grado di prevenire gli effetti dannosi dei radicali liberi. Diversi studi hanno riferito che l'esposizione a campi elettromagnetici provoca stress ossidativo in molti tessuti del corpo. È noto che l'esposizione a campi elettromagnetici aumenta la presenza e le concentrazioni di radicali liberi e può influire sulla ricombinazione delle coppie di radicali prodotti dalla rottura dei legami chimici delle molecole presenti nella cellula danneggiata.



EMF e danni dei Neuroni

Abbreviazioni:

EMF= Campi elettromagnetici

RF= radiofrequenza

ROS= Specie reattive dell'ossigeno (NDT: Le specie reattive dell'ossigeno sono specie chimiche chimicamente reattive contenenti ossigeno. Tale definizione è utilizzata in biologia, ad esempio negli studi basati sulla teoria dello stress ossidativo)

GSH= Glutathione

GPX= Glutathione perossidasi

GR= Glutathione reduttasi

GST= Glutathione S-transferase

CAT= Catalasi (NDT: La catalasi è un enzima coinvolto nella detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno)

SOD= Superossido dismutasi (NDT: Si tratta di un importante antiossidante presente in quasi tutte le cellule esposte all'ossigeno.)

LSPC= Lotus Seedpod ProanthoCyanidins (NDT: Si tratta di proto antocianidine estratte dai semi di Loto)

HSP= Proteina da shock termico (NDT: Una proteina da shock termico è una sostanza proteica sintetizzata quando le cellule sono esposte alle alte temperature oppure ad alte condizioni di stress. Protegge le cellule da possibili danni e spesso agevola il corretto ripiegamento delle proteine.)

EMF / RFR= esposizioni a frequenza elettromagnetica

RFR= Esposizioni a radiofrequenza

ELF = Esposizione a EMF a frequenza estremamente bassa

MEL= Melatonina

FA= Acido folico

MDA= Malondialdeide (NDT: composto organico naturalmente presente ed è un marker di stress ossidativo)

EMF e danni dei Neuroni

Introduzione

I campi elettromagnetici (EMF) sono emessi da molte fonti naturali e artificiali che giocano ruoli importanti nella vita quotidiana. Più di 3 miliardi di persone in tutto il mondo sono esposte a campi elettromagnetici ogni giorno [1]. L'esposizione a vita ai campi elettromagnetici sta diventando oggetto di significativi studi scientifici poiché ha il potenziale per causare cambiamenti cruciali e effetti deleteri in sistemi biologici. Gli impatti biologici di EMF possono essere classificati come termici e non-termici. Gli effetti termici sono associati al calore creato dai campi elettromagnetici in una determinata area. Questi meccanismi si verificano tramite un'alterazione della temperatura derivante dai campi in radiofrequenza (RF). È possibile che ogni interazione tra campi RF e tessuti viventi causi un trasferimento di energia con un conseguente aumento della temperatura. La pelle e altri tessuti superficiali di solito assorbono le radiazioni non termiche emesse dai telefoni cellulari; questo provoca l'aumento poco considerevole della temperatura del cervello o di altri organi nel corpo [2]. I meccanismi non termici sono quelli che non sono direttamente associati a questa variazione di temperatura ma piuttosto ad altre variazioni nei tessuti in associazione con la quantità di energia assorbita [3, 4]. Studi sulla salute sugli effetti dell'energia della RF dei sistemi di comunicazione hanno rivelato che anche gli effetti non termici dovrebbero essere oggetto di valutazione. Una delle ragioni è il fatto che l'interazione dei possibili meccanismi biofisici di RF-EMF con le cellule viventi non è stata ancora completamente chiarita [4]. Una parte significativa di molti studi riguardanti i campi elettromagnetici ha studiato gli effetti "non termici" della RF sui tessuti biologici [5, 6]. Ha osservato che questo effetto è mediato dalla generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) [7]. ROS sono coinvolte in varie funzioni cellulari. Possono essere essenziali o estremamente tossici per l'omeostasi cellulare [8]

I loro effetti citotossici derivano dalla perossidazione dei fosfolipidi di membrana. Questo crea un cambiamento nella conducibilità della membrana e una perdita di integrità della membrana [9]. È stato osservato che l'esposizione a campi elettromagnetici provoca un aumento della produzione di radicali liberi nell'ambiente cellulare

EMF e danni dei Neuroni

Gli organismi viventi hanno meccanismi antiossidanti, come il glutathione (GSH), il glutathione perossidasi (GPx), catalasi (CAT) e superossido dismutasi (SOD), al fine di alleviare i danni causati da ROS e dai loro prodotti [10]. Questo meccanismo di difesa agisce reprimendo o compromettendo la reazione a catena innescata da ROS. In questo caso i meccanismi di difesa antiossidante sono compromessi dall'essere sottoposti ad un agente che causa la sovrapproduzione di ROS, incluso EMF, con conseguente stress ossidativo [11, 12]. Studi negli ultimi anni hanno riferito che i radicali liberi svolgono un ruolo importante nel meccanismo alla base di molte malattie, come ad esempio diabete e cancro [13-15]. Tuttavia, c'è ancora molta incertezza sull'argomento e restano molte le domande a cui rispondere. Questa recensione ha valutato l'effetto dell'esposizione a campi elettromagnetici sui tessuti biologici concentrandosi su alterazioni in diverse attività enzimatiche antiossidanti e diversi parametri di ossidazione.



EMF e danni dei Neuroni

Effetti del campo elettromagnetico

Un ampio spettro di onde elettromagnetiche viene oggi emesso da radar, apparecchiature di comunicazione, stazioni base per telefoni cellulari (NDT: stazione di terra nel servizio mobile terrestre), linee ad alta tensione, trasmettitori radio e televisivi, sottostazioni elettriche (NDT: nodi della rete di trasmissione dell'energia elettrica) e apparecchiature elettriche a casa e al lavoro [16]. Il sistema globale per le comunicazioni mobili (GSM, 850-900 MHz e 1850-1990 MHz) è ad oggi la rete più estesa al mondo per sistemi di telecomunicazione mobile [17, 18]. I modelli di telefono cellulare (1800 MHz -2200 MHz), i laptop (1000 MHz-3600 MHz) e le reti wireless in uso oggi funzionano con un livello elevato di radiazione a microonde di frequenza (2,45 GHz) [19]. Parallelamente agli sviluppi tecnologici di questo secolo, i dispositivi elettronici stanno diventando sempre più importanti nella vita quotidiana. Tuttavia, pur semplificando la vita, possono anche causare una serie di problemi di salute. In particolare, l'età media dell'inizio dell'uso del cellulare è diminuita rapidamente all'età della scuola elementare, e anche la durata dell'esposizione ai campi elettromagnetici sta aumentando. Uno studio ha riferito che una esposizione estremamente bassa a campi elettromagnetici da telefoni cellulari può causare problemi di salute [20]. Diversi studi hanno riportato risultati come stress, mal di testa, stanchezza, ansia, ridotto potenziale di apprendimento ridotto, compromissione delle funzioni cognitive e scarsa concentrazione in caso di esposizione alla radiazione emessa dai telefoni cellulari [2, 21, 22]. I campi elettromagnetici influenzano i processi metabolici nel corpo umano ed esercitano vari effetti biologici sulle cellule attraverso una serie di meccanismi. L'EMF interrompe le strutture chimiche dei tessuti dato che l'assorbimento di un'elevata quantità di energia elettromagnetica può cambiare la corrente elettrica nel corpo [23]. Come risultato di questa esposizione, le funzioni degli organi risultano interessate

I campi elettrici esercitano una forza oscillatoria su ogni ione libero su entrambi i lati della membrana del plasma e li forza ad attraversarla. Questo movimento di ioni provoca il deterioramento dei canali ionici sulla membrana, cambiamenti biochimici nella membrana e conseguentemente la compromissione di tutte le funzioni cellulari [24]

EMF e danni dei Neuroni

L'esposizione ai campi elettromagnetici può danneggiare i tessuti biologici inducendo cambiamenti, che possono essere spiegati in termini di meccanismi termici o non-termici [25]. Possono verificarsi effetti termici con la conversione e l'assorbimento del calore da parte dell'energia elettromagnetica del corpo. L'aumento della temperatura corporea è stabilizzato e alleviato dalla circolazione sanguigna. Sebbene gli effetti non-termici non aumenti notevolmente la temperatura corporea per danneggiare la struttura dei tessuti, i loro effetti possono tuttavia essere notati da effetti quali l'aumento della produzione di radicali liberi nei tessuti [3]. EMF, indipendentemente dal luogo in cui si verificano nello spettro delle frequenze, hanno dimostrato aumentare i livelli di radicali liberi dell'ossigeno in un ambiente sperimentale sia nelle piante sia nell'uomo [26].

Stress ossidativo correlato ai campi elettromagnetici ed effetti sui tessuti

I radicali liberi sono molecole reattive prodotte durante la conversione degli alimenti in energia attraverso l'ossigeno. La formazione di radicali liberi è una reazione di ossidazione che si verifica su una base di ossigeno. [27]. Poiché l'ossigeno è essenziale per la sopravvivenza, la formazione di radicali liberi non può essere evitata. Tuttavia alcuni fattori, fra i quali le radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, alterano la trascrizione e traduzione di geni come JUN, HSP 70 e MYC, attraverso il recettore del fattore di crescita EGFR-ras dell'epidermide, che porta alla generazione di ROS [28, 29] e si traduce in una sovrapproduzione di ROS nei tessuti [30]. La reazione di Fenton è un processo catalitico che converte il perossido di idrogeno, un prodotto della respirazione ossidativa mitocondriale, in un radicale idrossilico altamente tossico. Alcuni studi hanno suggerito che EMF è un altro meccanismo della reazione di Fenton perché promuove l'attività dei radicali liberi nelle cellule [31, 32]. Anche se alcuni ricercatori hanno sostenuto che i ROS possano svolgere funzioni benefiche, un alto grado di produzione di ROS può causare un danno cellulare, causando una serie di malattie. Questi radicali reagiscono con varie biomolecole, incluso il DNA (Fig 1). In senso stretto l'energia dei radicali liberi non sarebbe sufficiente, e per questo motivo si comportano come "ladri" che derubano di energia le altre cellule [33]

EMF e danni dei Neuroni

Molti studi hanno suggerito che EMF può innescare la formazione di specie reattive dell'ossigeno nelle cellule esposte in vitro [34-37] e in vivo [7, 31, 38]. La fase iniziale della produzione di ROS in presenza di RF è controllata dall'enzima ossidasi NADPH situato nella membrana plasmatica. Di conseguenza, i ROS attivano le metalloproteasi della matrice (NDT: Le metalloproteinasi della matrice sono enzimi che degradano localmente la matrice extracellulare permettendo alle cellule di passarvi attraverso. Questo meccanismo è importante per cellule quali i leucociti per invadere i tessuti danneggiati dai processi infiammatori e nei processi d'invasione patologici quali metastasi tumorali), iniziando così le cascate di segnalazione intracellulare che avvertono il nucleo della presenza di stimolazione esterna. Questi cambiamenti nella trascrizione e nell'espressione proteica si osservano dopo l'esposizione a RF [39]. Kazemi et al. (2015) hanno studiato l'effetto dell'esposizione a 900 MHz sull'induzione di stress ossidativo e livello di ROS intracellulari nelle cellule mononucleari umane. L'eccessivo innalzamento dei livelli di ROS è una causa importante di danno ossidativo nei lipidi, nelle proteine e negli acidi nucleici. Pertanto, alla fine provoca cambiamenti nell'attività degli enzimi e nell'espressione genica portando a varie malattie, tra cui disturbi del sonno, arteriosclerosi, perdita di appetito, diabete, vertigini, artrite reumatoide, malattie cardiovascolari, nausea e ictus [40-42]. Inoltre, il degrado dell'equilibrio pro-ossidante-antiossidante causato dall'aumento incontrollato di ROS può anche provocare perossidazione lipidica. La perossidazione lipidica è il processo in cui nella cellula le membrane vengono rapidamente distrutte a causa dell'ossidazione dei componenti dei fosfolipidi contenenti acidi grassi insaturi. Continuando questa reazione, i perossidi lipidici (-C0, H) si accumulano nella membrana e trasformano gli acidi grassi polinsaturi in sostanze biologicamente attive [43]

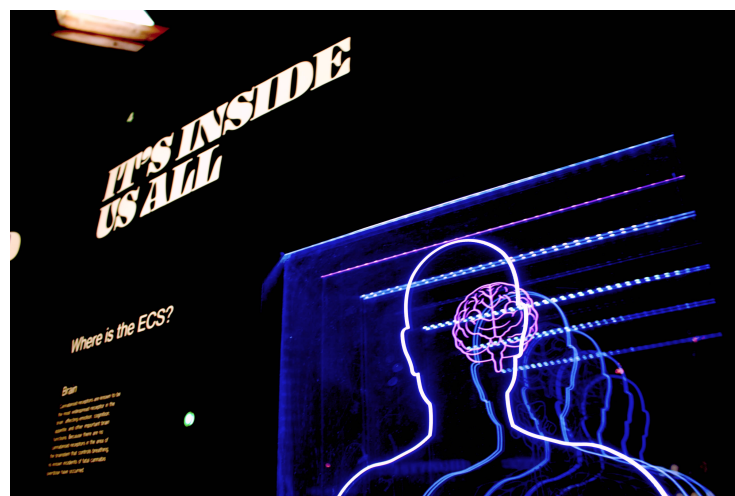
Di conseguenza, la perossidazione lipidica porta a un danno significativo nelle cellule, che si evidenziano in disturbi nel trasporto della membrana, cambiamenti strutturali, fluidità della membrana cellulare, danno ai recettori proteici nelle strutture di membrana e cambiamenti nell'attività degli enzimi delle cellule di membrana [44]. Hoyto et al (2008) hanno dimostrato una significativa induzione della perossidazione dei lipidi dopo esposizione a EMF nella cellula SH-SY5Y del topo e nelle cellule fibroblastiche L929 [45].

EMF e danni dei Neuroni

Studi epidemiologici hanno anche suggerito che il danno ossidativo ai lipidi nelle pareti dei vasi sanguigni possano portare allo sviluppo dell'aterosclerosi [46-48]. Gli studi si concentrano generalmente sul cervello, poiché i telefoni cellulari sono tenuti vicino alla testa durante l'uso. Vi è una notevole evidenza che i campi elettromagnetici possono influenzare le funzioni neurali nel cervello umano [50]. La relazione tra EMF e disturbi neurologici può essere spiegata in termini della risposta allo shock termico [51]. La risposta alle proteine da shock termico (HSP) è generalmente causata da per shock puramente termico, esposizione a metalli pesanti e stress ambientali come EMF. Generalmente, HSP è un marker nelle cellule sotto stress. Gli organismi viventi generano proteine dello stress per sopravvivere ai fattori ambientali. La risposta allo shock termico è generalmente considerata una risposta a un'ampia varietà di stress, come lo stress ossidativo [52]. Nell'uomo e in altri mammiferi, molti stimoli ambientali sono dati da radiazioni ultraviolette [53], radiazioni ionizzanti [54] e radiazioni laser [55], e causano stress cellulari alterando i livelli di Hsp90 e 70. Le radiazioni non ionizzanti causano anche cambiamenti HSP in vari tessuti, incluso il cervello [56], il miocardio [57], i testicoli [5], e la pelle [58]. Gli studi hanno descritto questi risultati come un adattamento o riaggiustamento delle proteine dello stress cellulare per preparare la cellula ad un cambiamento ambientale. Piccoli aggiustamenti momentanei dei circuiti potrebbero influenzare quindi in modo decisivo la tolleranza globale allo stress [59, 60]. Si è visto inoltre come anche EMF a bassa frequenza (0–300 Hz) e RF (10 MHz - 300 GHz) Possano alterare la permeabilità della barriera emato-encefalica [61-63]. Allo stesso tempo, questi cambiamenti della barriera emato-encefalica possono determinare un eccesso di accumulo di metalli pesanti, in particolare di ferro, nel cervello. Questo effetto può innescare diversi disturbi neuronali [64, 65]. Alcuni studi hanno collegato il danno al DNA con l'interruzione della barriera emato-encefalica così come hanno associato l'esposizione ai campi elettromagnetici una aumentata incidenza dell'autismo

EMF e danni dei Neuroni

Sono stati inoltre segnalati problemi di infertilità riproduttiva legati all'esposizione a EMF / RFR [66-68]. Lo stress ossidativo svolge un ruolo importante nel processo del danno al DNA. Il cervello ha un alto tasso metabolico, rendendolo più vulnerabile al danno da ROS e al danno ossidativo rispetto ad altri organi [69]. Quantità eccessive di ROS nei tessuti può portare a necrosi, morte dei neuroni e danno neuronale nel tessuto cerebrale, nonché a disturbi neurologici come il morbo di Alzheimer, lesioni del midollo spinale, sclerosi multipla ed epilessia [70] (Fig. 2). Diversi studi hanno osservato danni neuronali e perdite cellulari causate dall'esposizione a campi elettromagnetici in molte regioni del cervello, inclusa la corteccia, i gangli della base, l'ippocampo e il cervelletto [71-75]. Uno studio epidemiologico ha determinato la correlazione fra sclerosi laterale amiotrofica ed esposizione a EMF di elevata intensità. Tuttavia nessuna correlazione è stata osservata con altre malattie neurodegenerative [76]. Rubin et al. (2006) hanno notato che il livello di dolore del mal di testa può aumentare durante l'esposizione ma che diminuiva immediatamente quando cessava l'esposizione [77]. Haynal e Regli (1964) suggeriscono che l'esposizione a frequenze estremamente basse (ELF) - EMF può essere correlata alla sclerosi amiotrofica laterale, una malattia neurodegenerativa fatale [78]. Maskey et al. (2010) hanno studiato gli effetti sul cervello della frequenza 835 MHz su diversi tempi di esposizione e hanno osservato una perdita significativa di cellule piramidali nella regione CA1 dell'ippocampo [79]. In un altro studio, Villeneuve et al. (2002) hanno riportato un aumento del rischio di 5,3 volte di un tipo di tumore al cervello, il glioblastoma, in soggetti esposti a campi elettromagnetici, ma nessun rischio aumentato per altri tumori al cervello [80].



EMF e danni dei Neuroni

Alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione a microonde non ha in sé un effetto genotossico rilevabile, e hanno riportato interferenze con i meccanismi di riparazione del DNA [82-85]. Il danno ossidativo nel DNA si verifica a seguito dell'interazione tra radicali liberi e DNA, con l'aggiunta di basi o astrazioni di atomi di idrogeno dalla porzione di zucchero. I nucleotidi modificati emergono come prodotti del danno (8-OH-dG) quando il DNA viene modificato dal danno ossidativo causato da molecole di ossigeno reattivo [86]. Questi prodotti sono marcatori di stress ossidativo misurato con metodi analitici [87, 88]. Agarwal e Saleh (2002) e Aitken et al. (1993) hanno riferito che ROS può avere effetti dannosi sul DNA dello sperma e altre biomolecole, proteine e lipidi, portando di conseguenza alla sterilità maschile [89, 90]. Di conseguenza, gli uomini che portano i telefoni in tasca o sulla cintura hanno la maggior parte degli effetti avversi dell'EMF negli organi riproduttivi. Sepehrimanesh et al. (2017) hanno mostrato che l'esposizione a RF-EMF produce aumenti delle proteine testicolari negli adulti che sono correlate al rischio cancerogeno e al danno riproduttivo [6]. Cambiamenti neuroendocrini causati dai campi elettromagnetici sono un fattore chiave nel cambiamento delle funzioni ormonali [91]. Eroğlu et al. (2006) hanno affermato che l'esposizione alle radiazioni dei telefoni cellulari riduce la motilità e modifica la morfologia degli spermatozoi isolati. Hanno anche discusso degli effetti dei campi elettromagnetici sull'infertilità femminile [92]. Goldhaber et al. (1998) hanno riportato un aumento significativo delle anomalie fetali e spontanee aborti in donne in gravidanza esposte a campi elettromagnetici [93]. Molti di questi effetti possono verificarsi a causa di cambiamenti ormonali [94, 95]. Gli studi sugli effetti dei campi elettromagnetici sui tessuti discussi qui sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

EMF e danni dei Neuroni

Il sistema di difesa antiossidante e EMF

Sistemi di difesa antiossidanti si sono sviluppati negli organismi per controllare la formazione di radicali liberi e per prevenire gli effetti dannosi di queste molecole [122]. Questi antiossidanti riducono o annullano il meccanismo di danno di ROS attraverso le loro attività di evacuazione dei radicali liberi [123]. Sono stati identificati due meccanismi principali per gli antiossidanti [124].

Il primo è il meccanismo di interruzione della catena in cui l'antiossidante primario rilascia un elettrone ai radicali liberi presenti nei sistemi. Il secondo meccanismo include l'eliminazione degli iniziatori di specie di ROS / azoto reattivo (antiossidanti secondari) sopprimendo i catalizzatori all'inizio della catena. Gli antiossidanti possono anche avere un impatto sui sistemi biologici attraverso vari meccanismi che coinvolgono rilascio di elettroni, chelazione di ioni metallici, co-antiossidanti o mantenendo espressione dei geni [125]. Se questi meccanismi antiossidanti di difesa sono compromessi dall'esposizione ad un agente che provoca la sovrapproduzione di ROS, quale EMF, gli antiossidanti potrebbero non essere sufficienti, oppure la formazione di radicali liberi potrebbe aumentare a tal punto da sovraffare le capacità di difesa degli antiossidanti [10]. Questo fatto è noto come stress ossidativo. I campi elettromagnetici possono avviare vari cambiamenti biochimici e fisiologici, tra cui lo stress ossidativo, nei sistemi di varie specie. Diversi studi in letteratura mostrano che i recettori della membrana plasmatica sono possibili bersagli per le interazioni sul campo [126, 127]. In generale, gli antiossidanti sono stati divisi in gruppi esogeni (carotene, C e vitamina E) e gruppi endogeni (melatonina (MEL)), SOD, GSH-Px, CAT, compresi; proteine (MEL), vitamine (vitamina C), oligoelementi (Mg, Se), complessi di composti, sostanze idrofile (acido ascorbico, urato, flavonoidi) e sostanze idrofobe (β -carotene, α -tocoferolo), con effetti diretti (SOD, CAT) ed effetti indiretti (vitamina E). Sono classificate come antiossidanti sostanze con funzioni riguardanti la membrana (vitamina A ed E, β -carotene), la circolazione (vitamina C, aminoacidi e polifenoli), citosol (coenzima Q10) [122, 128].

EMF e danni dei Neuroni

Glutathione

Il glutathione (GSH) è un antiossidante endogeno e un importante agente di difesa cellulare contro il danno ossidativo. GSH reagisce con i radicali liberi nella cellula e riduce l'ingresso di perossidi di idrogeno [129]. GSH previene anche l'ossidazione dei gruppi sulfidrilici nella struttura proteica. I livelli di GSH nei tessuti sono spesso usati come marker per misurare il danno da radicali. Agisce come substrato per gli enzimi antiossidanti che causano resistenza al danno indotto dai radicali, comportandosi come uno *scavenger* dei radicali (scavenger: spazzino delle sostanze da eliminare)



EMF e danni dei Neuroni

GSH è particolarmente importante per l'attività del glutathione perossidasi (GSH-Px), glutathione reduttasi (GR) e glutathione-S-transferase (GST). Nel processo di stress ossidativo, i livelli di GSH diminuiscono, mentre il glutathione disolfuro aumenta. In questo caso, l'accumulo di perossido di idrogeno (H_2O_2) viene eliminato dagli effetti della reduttasi e della glutathione perossidasi (GSH-Px). Anche GSH-Px è un enzima importante che previene i danni alle cellule fagocitiche causati dai radicali liberi. Una diminuzione nell'attività di GSH-Px porta all'accumulo di perossido di idrogeno e al danno cellulare. GSH-Px impedisce anche l'inizio della perossidazione lipidica [65]. EMF emesso dai telefoni cellulari è noto per essere correlato a un livello ridotto di GSH nel tessuto cerebrale e nel sangue [97]. Tuttavia un livello ridotto di GSH nel sangue può eventualmente essere spiegato da un elevato tasso di ossidazione e dall'uso di GSH durante l'eliminazione di lipidi e di altri perossidi [130]. Awad e Hassan (2008) hanno studiato il cervello dei ratti esposti a EMF a 900 MHz da telefoni cellulari per 1 h / giorno per una settimana. Hanno osservato un aumento della perossidazione lipidica dopo l'esposizione al telefono cellulare [131]. Aydın e Akar (2011) hanno studiato l'effetto dell'EMF a 900 MHz per 2 ore al giorno per 45 giorni sugli organi linfoidi in ratti immaturi e maturi. Hanno riferito che l'attività di CAT e GPx era diminuita in modo significativo rispetto a un gruppo di controllo. Allo stesso modo è stato osservato un aumento della perossidazione dei lipidi e un concomitante collasso dei livelli di GSH in tutti gli organi linfoidi dopo l'esposizione a campi elettromagnetici, suggerendo così che un aumento dei livelli di perossidazione lipidica potrebbe essere stato a conseguente a depositi GSH esausti [32]. Luo et al. (2016) hanno indagato sugli effetti protettivi degli LSPC usando una sonda orogastrica sulla lesione da stress ossidativo indotta da esposizione ELF-EMF. Secondo i risultati, l'attività di GST era significativamente diminuita nel gruppo ELF-EMF rispetto al gruppo di controllo. Hanno scoperto che gli LSPC possono effettivamente inibire efficacemente il danno da stress ossidativo indotto dall'esposizione a ELF-EMF, e questo potrebbe essere correlato alla capacità di rimuovere i radicali liberi e di indurre l'attività degli enzimi antiossidanti [132]. Singh e al

EMF e danni dei Neuroni

(2012) hanno studiato il meccanismo biochimico dell'interazione del telefono cellulare a 900 MHz con formazione di radici in ipocotili di fagioli verdi. I risultati emersi riguardano la regolazione delle attività degli enzimi antiossidanti come CAT e GR, che proteggono contro il danno ossidativo indotto dall'esposizione a campi elettromagnetici [133]. Sepehrimanesh et al. (2016) hanno studiato L'effetto dell'esposizione a campi elettromagnetici a 900 MHz sul siero di ratto e hanno testato il livello di enzimi antiossidanti. Hanno osservato che dopo 30 giorni di esposizione entrambe le attività SOD e GPx erano diminuite nel gruppo di esposizione a lungo termine a campi elettromagnetici [134]. Nell'altro studio l'esposizione RF-EMF ha causato un aumento della risposta allo stress antiossidante attraverso l'aumento dell'attività di CAT e GR che ha portato alla generazione di un danno ossidativo lipidico e proteico [135].

Catalasi

Il CAT è un enzima comune presente negli organismi esposti all'ossigeno, come verdure, frutta e animali. Catalizza la reazione che degrada il perossido di idrogeno in acqua e ossigeno. È un enzima cruciale nella protezione della cellula dai danni ossidativi causati dai ROS. Il CAT esercita la sua attività perossidasi in vivo. Può anche catalizzare la reazione di ossidazione, in perossido di idrogeno, di numerosi metaboliti e tossine, esclusa la formaldeide, l'acido formico, fenoli, acetaldeide e alcoli. La sua funzione di base è rimuovere il perossido di idrogeno e il perossido ROOH nell'ossigeno molecolare al fine di prevenire danni irreversibili alle membrane [136]. È noto che EMF ha un impatto sui sistemi biologici aumentando il ROS, provocando stress ossidativo alterando i livelli di CAT dei tessuti [137-139]. Odaci et al. (2015) hanno osservato una diminuzione dei livelli di CAT in un gruppo esposto a campi elettromagnetici. Esposizione a campi elettromagnetici durante il periodo prenatale ha anche causato stress ossidativo nello sviluppo di embrioni di ratto. Questo stress ossidativo persisteva fino al 21esimo giorno dopo il parto[140]. Vuokko et al. (2004) hanno riferito che l'esposizione a campi elettromagnetici ha portato alla depressione dei sistemi antiossidanti a causa dell'aumentata perossidazione lipidica e alla generazione di radicali liberi [141]. I telefoni cellulari hanno innescato il danno ossidativo nella cellula vivente aumentando i livelli di xantina ossidasi e l'attività del gruppo carbonilico e la riduzione dell'attività CAT

Il trattamento con MEL previene significativamente il danno ossidativo nel cervello [142]. Özgüner e al. (2005) hanno riferito che l'esposizione a campi elettromagnetici porta a danni ai tessuti renali aumentando l'ossido nitrico e i livelli di malondialdeide (MDA) [143].

Superossido dismutasi

SOD è un enzima che catalizza la reazione in cui si trova il radicale superossido tossico (O_2^-) partizionato in ossigeno molecolare (O_2) o perossido di idrogeno (H_2O_2). Il superossido viene generato come sottoprodotto a causa del metabolismo dell'ossigeno, portando a diversi tipi di danni alle cellule. Tre forme di SOD possono essere incontrate nell'uomo; SOD1 è presente nel citoplasma, SOD2 nei mitocondri e SOD3 nel compartimento extracellulare. SOD è presente in citosol e mitocondri e inattiva i radicali superossido esistenti, allo stesso tempo protegge le cellule dagli effetti dannosi dei radicali superossido [144]. La ricerca ha dimostrato come il cervello di ratto sia suscettibile agli effetti dell'esposizione a ELF-EMF. La diminuzione di CAT e i risultati dell'attività SOD dopo l'esposizione hanno suggerito che i campi elettromagnetici potrebbero modificare i livelli di antiossidanti del cervello [145]. Gambari et al. (2016) hanno riferito che l'esposizione a EMF per 50 giorni EMF causa stress ossidativo aumentando i livelli di MDA e riducendo l'attività SOD, e hanno osservato che il trattamento con vitamina E previene lo stress ossidativo e la perossidazione lipidica nella substantia nigra [146]. Un altro studio ha riportato livelli diminuiti di enzimi antiossidanti e livelli aumentati di ROS nei reni di ratti esposti a EMF a 900 MHz per 30 minuti / giorno per 1 mese [143].

EMF e danni dei Neuroni

Gli antiossidanti alleviano i potenziali rischi di esposizione ai campi elettromagnetici

Quando viene amministrato un integratore antiossidante in caso di esposizione a campi elettromagnetici, è migliorato l'idrofilo, la capacità ematica antiossidante lipofila ed enzimatica e ed è stato parzialmente compensato il loro cambiamento [147, 148]. La vitamina E (tocoferolo) è uno dei più importanti antiossidanti. I composti di vitamina E, inclusi alfa, beta, gamma e delta tocoferoli, sono solubili nei lipidi. La vitamina E è immagazzinata nel fegato e ha molte funzioni. La sua principale funzione antiossidante serve per prevenire la perossidazione lipidica [149]. Diversi studi hanno dimostrato gli effetti benefici della vitamina E, osservata nella sua capacità di ridurre l'alterazione della capacità antiossidante contro gli effetti dannosi di EMF [150, 151]. Ghambari et al. (2010) hanno osservato che l'esposizione a 3-MT EMF ha portato a stress ossidativo riducendo l'attività SOD riferendo però che il trattamento con la vitamina E ha potuto prevenire la perossidazione lipidica nella substantia nigra [146]. Mohammadnejad et al. (2011) hanno studiato i cambiamenti ultrastrutturali nel timo dopo l'esposizione a campi elettromagnetici e hanno indagato sull'effetto protettivo della vitamina E nel prevenire questi cambiamenti. I loro risultati hanno dimostrato che l'esposizione ai campi elettromagnetici hanno causato danni al sistema immunitario e il consumo di vitamina E può impedire alterazione ultrastrutturale nei tessuti [152]. La vitamina B9 (acido folico) è cruciale per diverse funzioni nel corpo umano, che vanno dalla produzione di nucleotidi alla rimetilazione dell'omocisteina. Nell'uomo, l'acido folico è necessario affinché il corpo produca o ripari il DNA oltre alla sua funzione come cofattore in varie reazioni biologiche. Inoltre, questa vitamina possiede caratteristiche antiossidanti [153]. È particolarmente cruciale durante i periodi che coinvolgono i processi di divisione e di crescita cellulare. L'acido folico (FA) è particolarmente richiesto in gravidanza e per lo sviluppo del cervello infantile. È anche necessario per la formazione di nuove cellule [154]

EMF e danni dei Neuroni

Un nostro precedente studio aveva rivelato che FA ha prevenuto gli effetti avversi dell'esposizione a campi elettromagnetici prevenendo la riduzione del numero di cellule nel cervelletto e nel cervello. Kivrak (2014) ha osservato che EMF innesca il danno ossidativo aumentando i livelli di attività CAT e riducendo l'attività GPx. Ha anche notato che il danno ossidativo nel cervello era significativamente prevenuto mediante una terapia di FA [75] (Fig. 3).

Il MEL è un ormone secreto dalla ghiandola pineale e noto anche come N-acetil-5-metossitriptamina. Funziona come una prima linea di difesa contro lo stress ossidativo [155]. Questo ormone agisce insieme ad altri antiossidanti come CAT, SOD e GPx per aumentare l'efficacia di ogni antiossidante. Come spazzini di radicali liberi, possiede proprietà anfipatiche (NDT: una molecola è detta anfipatica quando contiene sia un gruppo idrofilo sia uno idrofobo) e per questo possono facilmente attraversare le membrane cellulari e la barriera emato-encefalica [156-158]. Precedenti studi hanno dimostrato che la MEL mostra un effetto protettivo contro l'induzione dello stress ossidativo da EMF [159-161]. Koc et al. (2016) hanno mostrato che la MEL ha ridotto il danno neuronale nell'ippocampo indotto dall'EMF a 900 MHz. Ozguner et al. (2004) hanno mostrato che l'esposizione a EMF a 900 MHz ha portato a lievi alterazioni della pelle [162]. Ulubay et al. (2015) hanno dichiarato che l'esposizione a EMF a 900 MHz nel rene di ratto durante il periodo prenatale comporta non solo un aumento di volume totale dei reni, ma anche in numero ridotto di glomeruli. L'applicazione di MEL è usata per prevenire gli effetti negativi dei campi elettromagnetici sui reni [148]. Lai and Singh (2004) hanno dimostrato che la MEL previene i danni al DNA indotti dai campi elettromagnetici derivanti dalla generazione di radicali liberi nelle cellule cerebrali di ratto [31].

Conclusione

L'effetto biologico dell'esposizione ai campi elettromagnetici è un argomento di particolare interesse di ricerca. I risultati dei recenti studi non solo dimostrano chiaramente che l'esposizione a campi elettromagnetici innesca stress ossidativi in vari tessuti, ma anche che provoca cambiamenti significativi nei livelli dei marcatori antiossidanti. del sangue. Affaticamento, mal di testa, ridotta capacità di apprendimento e deficit cognitivo sono tra i sintomi causati dai campi elettromagnetici. Il corpo umano dovrebbe quindi essere protetto contro l'esposizione ai campi elettromagnetici a causa dei rischi che ciò può comportare. Come riportato in molti studi, le persone possono usare vari antiossidanti come vitamina E, MEL e FA per prevenire i potenziali effetti avversi dell'esposizione a campi elettromagnetici.

Received date: 16-5-2017 Revised date: 19-7-2017 Accepted date: 26-7-2017

Please cite this article as: Elfide Gizem Kıvrak, Kıymet Kübra Yurt, Arife Ahsen Kaplan, Işınsu Alkan, Gamze Altun, Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system (2010), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmau.2017.07.003>

Authors: Elfide Gizem Kıvrak, Kıymet Kübra Yurt, Arife Ahsen Kaplan, Işınsu Alkan, Gamze Altun

PII: S2213-879X(17)30073-1 DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jmau.2017.07.003>
Reference: JMAU 141

To appear in:



Review

Journal of Microscopy and Ultrastructure

Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system

Elfide Gizem Kıvrak, Kıymet Kübra Yurt, Arife Ahsen Kaplan, Işın Alkan, Gamze Altun,

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University,

Samsun, Turkey

Corresponding author:

Elfide Gizem Kıvrak

Department of Histology and Embryology

EMF e danni dei Neuroni

Faculty of Medicine

Ondokuz Mayıs University, 55139

Samsun, Turkey

E-mail: elfide.gzm@gmail.com

Abstract

Technological devices have become essential components of daily life. However, their deleterious effects on the body, particularly on the nervous system, are well known.

Electromagnetic fields (EMF) have various chemical effects, including causing deterioration in large molecules in cells and imbalance in ionic equilibrium. Despite being essential for life, oxygen molecules can lead to the generation of hazardous by-products, known as reactive oxygen species (ROS), during biological reactions. These reactive oxygen species can damage cellular components such as proteins, lipids and DNA. Antioxidant defense systems exist in order to keep free radical formation under control and to prevent their harmful effects on the biological system. Free radical formation can take place in various ways, including ultraviolet light, drugs, lipid oxidation, immunological reactions, radiation, stress, smoking, alcohol and biochemical redox reactions. Oxidative stress occurs if the antioxidant defense system is unable to prevent the harmful effects of free radicals. Several studies have reported that exposure to EMF results in oxidative stress in many tissues of the body. Exposure to EMF is known to increase free radical concentrations and traceability and can affect the radical couple recombination. The purpose of this review was to highlight the impact of oxidative stress on antioxidant systems.

EMF e danni dei Neuroni

Abbreviations:

Electromagnetic fields (EMF), Radiofrequency (RF), Reactive oxygen species (ROS), Glutathione (GSH), Glutathione peroxidase (GPx), Glutathione reductase (GR), Glutathione S-transferase (GST), Catalase (CAT), and Superoxide dismutase (SOD), Heat shock protein (HSP), Electromagnetic frequency and radiofrequency exposures (EMF/RFR), Exposure to extremely low frequency (ELF)-EMFs, Melatonin (MEL), Folic acid (FA), Malondialdehyde (MDA),

Key words: EMF, oxidative stress, ROS, antioxidants

Introduction

Electromagnetic fields (EMF) are emitted by many natural and man-made sources that play important roles in daily life. More than 3 billion people across the world are exposed to EMF every day [1]. Lifetime exposure to EMF is becoming the subject of significant scientific investigation since it has the potential to cause crucial changes and deleterious effects in biological systems. The biological impacts of EMF can be classified as thermal and non-thermal. Thermal effects are associated with the heat created by EMFs in a certain area. This mechanism occurs via an alteration in temperature deriving from radiofrequency (RF) fields.

EMF e danni dei Neuroni

It is possible that every interaction between RF fields and living tissues causes an energy transfer resulting in a rise in temperature. The skin and other superficial tissues usually absorb the non-thermal radiations emitted by mobile phones; this causes the insignificant increase of temperature of the brain or other organs in the body [2]. Nonthermal mechanisms are those that are not directly associated with this temperature change but rather to some other changes in the tissues in association with the amount of energy absorbed [3, 4]. Studies on the health effects of RF energy from communication systems have revealed that non-thermal effects should also be discussed. The fact that the possible biophysical mechanisms of RF-EMF interaction with living cells have not yet been fully elucidated is one of the reasons for these discussions [4]. A significant part of many studies concerning EMF have investigated the “non-thermal” effects of RF on biological tissues [5, 6]. It has observed that this effect is mediated by generation of reactive oxygen species (ROS) [7]. ROS are involved in various cellular functions. They can be essential or extremely toxic to cellular homeostasis [8]. Their cytotoxic effects derive from peroxidation of membrane phospholipids. This creates a change in the conductivity of the membrane and loss of membrane integrity [9]. Exposure to EMF has been observed to cause increased free radical production in the cellular environment.

Living organisms have anti-oxidative mechanisms, such as glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), and superoxide dismutase (SOD), in order to alleviate the damage caused by ROS and their products [10]. This defense mechanism acts by suppressing or impairing the chain reaction triggered by ROS. In this case, antioxidant defense mechanisms are impaired by being subjected to an agent that causes overproduction of ROS, including EMF, thus resulting in oxidative stress [11, 12]. Studies in recent years have reported that free radicals play a major role in the mechanism behind many diseases, such as diabetes and cancer [13-15]. However, there is still much uncertainty on the subject, and several questions remain to be answered.

EMF e danni dei Neuroni

This review evaluated the effect of exposure to EMF on biological tissues by concentrating on alterations in several antioxidant enzyme activities and different parameters of oxidation.

Electromagnetic field effects

A wide spectrum of electromagnetic waves are today emitted by radar, communication equipment, mobile phone base stations, high voltage lines, radio and television transmitters, substations, and electrical equipment at home and work, in addition to many electrical systems in the environment [16]. The Global System for Mobile Communications (GSM, 850–900 MHz and 1850–1990 MHz) is currently the most extensive system for mobile telecommunications worldwide [17, 18]. The mobile phone models (1800 MHz -2200 MHz), laptops (1000 MHz-3600 MHz) and wireless networks in use today function with high frequency (2.45 GHz) microwave radiation [19]. In parallel to technological developments in this century, technological devices are becoming ever more important in daily life. However, despite making life easier, they may also cause a number of health problems. In particular, the average age of beginning mobile phone use has decreased rapidly to elementary school age, and durations of exposure to EMF are also increasing. One study reported that extremely low exposure to EMF from mobile phones may cause health problems [20]. Several studies have reported findings such as stress, headache, tiredness, anxiety, decreased learning potential, impairment in cognitive functions and poor concentration in case of exposure to microwave radiation emitted from mobile phones [2, 21, 22]. EMFs influence metabolic processes in the human body and exert various biological effects on cells through a range of mechanisms.

EMF e danni dei Neuroni

EMF disrupts the chemical structures of tissue since a high degree electromagnetic energy absorption can change the electric current in the body [23]. As a result of this exposure, the functions of organs are affected. Electric fields exert an oscillatory force on every free ion on the both sides of the plasma membrane and cause them to cross it. This movement of ions causes deterioration in the ion channels on the membrane, biochemical changes in the membrane and consequently impairment of all cellular functions [24].

Exposure to EMFs can damage biological tissues by inducing changes, which can be explained in terms of thermal or non-thermal mechanisms [25]. Thermal effects can occur with the conversion and absorption of heat by the body's electromagnetic energy. Increased body temperature is stabilized and alleviated by blood circulation. Although non-thermal effects do not raise the body temperature sufficiently to impair the structure of tissues, their effects can still be seen as an increase in free radical production in tissues [3]. EMFs, no matter where they occur in the frequency spectrum, are reported to causes a rise in levels of oxygen free radicals in an experimental environment in plants and humans [26].

EMF-related oxidative stress and effects on tissue

Free radicals are reactive molecules produced during the conversion of foods into energy through oxygen. The formation of free radicals is an oxidation reaction that occurs on an oxygen basis. [27]. Since oxygen is essential for survival, the formation of free radicals cannot be avoided. However, factors including ionizing and non-ionizing radiation alter the transcription and translation of genes such as JUN, HSP 70 and MYC, via the epidermal growth factor receptor EGFR-ras, leading to the generation of ROS [28, 29] and resulting in the overproduction of ROS in tissues [30].

EMF e danni dei Neuroni

The Fenton reaction is a catalytic process that converts hydrogen peroxide, a product of mitochondrial oxidative respiration, into a highly toxic hydroxyl free radical. Some studies have suggested that EMF is another mechanism through the Fenton reaction, suggesting that it promotes free radical activity in cells [31, 32]. Although some researchers have reported that ROS perform beneficial function, a high degree of ROS production may cause cellular damage, resulting in a range of diseases.

These radicals react with various biomolecules, including DNA (Fig 1). Namely, the energy of free radicals is not enough, and for this reason they behave like robbers who seize energy from other cells and rob a person to satisfy themselves [33]. Many studies have suggested that EMF may trigger the formation of reactive oxygen species in exposed cells in vitro [34-37] and in vivo [7, 31, 38]. The initial stage of the ROS production in the presence of RF is controlled by the NADPH oxidase enzyme located in the plasma membrane.

Consequently, ROS activate matrix metalloproteases, thereby initiating intracellular signaling cascades to warn the nucleus of the presence of external stimulation. These changes in transcription and protein expression are observed after RF exposure [39].

EMF e danni dei Neuroni

Kazemi et al. (2015) investigated the effect of exposure to 900-MHz on the induction of oxidative stress and the level of intracellular ROS in human mononuclear cells. Excessive elevation in ROS levels is an important cause of oxidative damage in lipids and proteins and nucleic acids. It therefore causes changes in enzyme activity and gene expression, eventually leading to various diseases, including sleep disorder, atherosclerosis, loss of appetite, diabetes, dizziness, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, nausea and stroke [40-42]. In addition, degradation of the pro-oxidant-antioxidant balance due to an uncontrolled increase in ROS may also result in lipid peroxidation. Lipid peroxidation is the process in which cell membranes are rapidly destroyed due to the oxidation of components of phospholipids containing unsaturated fatty acids. By continuing this reaction, lipid peroxides (-C=O, H) accumulate in the membrane, and transform polyunsaturated fatty acids into biologically active substances [43]. Consequently, lipid peroxidation leads to significant damage in the cells, such as disturbances in membrane transport, structural changes, cell membrane fluidity, damage to protein receptors in membrane structures, and changes in the activity of cell membrane enzymes [44]. Hoyto et al. (2008) demonstrated significant induction of lipid peroxidation after exposure to EMF in the mouse SH-SY5Y cell and L929 fibroblast cells [45]. Epidemiological studies have also suggested that oxidative damage to lipids in blood vessel walls may be a significant contributor to the development of atherosclerosis [46-48].

Studies generally focus on the brain, since cell phones are held close to the head during use. There is considerable evidence that EMFs can affect neural functions in the human brain [50]. The relation between EMF and neurological disorders can be explained in terms of the heat shock response [51]. The heat shock protein (HSP) response is generally concerned with heat shock, exposure to heavy metals and environmental insults such as EMF.

EMF e danni dei Neuroni

Generally, HSP is a marker in cells under stress. Living organisms generate stress proteins in order to survive environmental stressors. The heat shock response is regarded as a general response to a wide variety of stresses, such as oxidative stress [52]. In humans and other mammals, many environmental stimuli causes ultraviolet radiation [53], ionizing radiation [54] and laser radiation [55] are caused by cellular stresses and alter Hsp90 and 70 levels.

Non-ionizing radiation also causes HSP changes in various tissues, including the brain [56], myocardium [57], testis [5] and skin [58]. Studies have described these findings as an adaptation or readjustment of cellular stress proteins before preparing the cellular machinery for an adequate environmental change. Small, transitory readjustments of the circuits may thus decisively influence overall stress tolerance [59, 60].

Low frequency (0–300 Hz) and RF (10 MHz–300 GHz) EMF has also been reported to alter the permeability of the blood–brain barrier [61-63]. At the same time, these changes in the blood-brain barrier may lead to excess accumulation of heavy metals and specifically of iron in the brain. This effect may trigger several neuronal disorders [64, 65]. Some studies have reported that DNA damage and blood–brain barrier disruption is connected, and that autism spectrum conditions are associated with EMF exposure. The disruption of fertility and reproduction associated with EMF/RFR may also be related to the increasing incidence of autism spectrum conditions [66-68].

EMF e danni dei Neuroni

Oxidative stress plays an important role in DNA damage process, general and specific gene expression and cell apoptosis. The brain has a high metabolic rate, making it more prone to damage by ROS and oxidative damage compared to other organs [69]. Excessive amounts of ROS in tissues may lead to necrosis, the death of neurons and neuronal damage in brain tissue, as well as to neurological disorders such as Alzheimer's disease, spinal cord injury, multiple sclerosis, and epilepsy [70] (Fig. 2). Several studies have observed neuronal damage and cellular losses caused by exposure to EMF in many regions of the brain, including the cortex, basal ganglia, hippocampus and cerebellum [71-75]. One epidemiological study determined an association between amyotrophic lateral sclerosis and exposure to high intensity EMF, but no correlation was observed with other neurodegenerative diseases [76].

Rubin et al. (2006) noted that the pain level of headache may increase during exposure but decreased immediately when exposure ceased [77]. Haynal and Regli (1964) suggested that exposure to extremely low frequency (ELF)-EMF may be linked to amyotrophic lateral sclerosis, a fatal neurodegenerative disorder [78]. Maskey et al. (2010) investigated the effects on the brain of 835-MHz over different exposure times and observed a significant loss of pyramidal cells in the CA1 region of the hippocampus [79].

Another case control study by Villeneuve et al. (2002) reported a 5.3-fold increased risk of one brain cancer type, glioblastoma, in individuals exposed to EMF, but no increased risk for other brain cancers [80].

Some studies have shown that microwave exposure failed to induce a detectable genotoxic effect by itself, and have reported interference with DNA-repair mechanisms [82-85].

EMF e danni dei Neuroni

Oxidative damage in DNA occurs as a result of interaction between free radicals and DNA, with the addition of bases or abstractions of hydrogen atoms from sugar moiety. Modified nucleotides emerge as products of damage (8-OH-dG) when DNA is modified by the oxidative damage caused by reactive oxygen molecules [86]. These products are markers of oxidative stress measured using analytical methods [87, 88].

Agarwal and Saleh (2002) and Aitken et al. (1993) have reported that ROS may have harmful effects on sperm DNA and other biomolecules, proteins and lipids, consequently leading to male infertility [89, 90].

At the same time, men carrying phones in their pocket or on their belt and therefore, most of adverse effects of the EMF are seen in reproductive organs. Sepehrimanesh et al. (2017) showed that exposure to RF-EMF produces increases in testicular proteins in adults that are related to carcinogenic risk and reproductive damage [6]. Neuroendocrine changes caused by EMFs are a key factor in changing hormone functions [91]. Eroğlu et al. (2006) stated that exposure to cell phone radiation reduces the motility and changes the morphology of isolated sperm cells. They also discussed the effects of EMFs on female infertility [92].

Goldhaber et al. (1998) reported a significant increase in fetal abnormalities and spontaneous abortions in pregnant women exposed to EMF [93]. Many of these effects may occur due to hormonal changes [94, 95].

EMF e danni dei Neuroni

The antioxidant defense system and EMF Antioxidant defense systems have developed in organisms to control the formation of free radicals and to prevent the harmful effects of these molecules [122]. These antioxidants reduce or impair the damage mechanism of ROS via their free radical scavenging activities [123]. Two major mechanisms have been identified for antioxidants [124]. The first is a mechanism of chain disruption in which the primary antioxidant releases an electron to the free radical found in the systems. The second mechanism includes elimination of the initiators of species of ROS/reactive nitrogen (secondary antioxidants) by suppressing chain-initiating catalysts. Antioxidants may also impact on biological systems by various mechanisms involving electron releasing, metal ion chelation, co-antioxidants, or by maintaining the expression of genes [125]. If these antioxidant defense mechanisms are impaired through exposure to an agent that causes the overproduction of ROS, including EMF, antioxidants may not be sufficient or free radical formation may increase to such an extent that it Overpowers the defense capabilities of antioxidants [10]. This is known as oxidative stress.

EMFs can initiate various biochemical and physiological changes, including oxidative stress, in the systems of various species. Several studies in the literature show that plasma membrane receptors are possible targets for field interactions [126, 127].

EMF e danni dei Neuroni

Generally, antioxidants have been divided into exogenous groups (carotene, C, and vitamin E), and endogenous groups (melatonin (MEL)), SOD, GSH-Px, CAT, including; protein (MEL), vitamins (vitamin C), trace elements (Mg, Se), complexes of compound, hydrophilic (ascorbic acid, urate, flavonoids) and hydrophobic (β -carotene, α -tocopherol) substances, with direct impacts (SOD, CAT), and indirect effects (vitamin E). Substances with functions concerning the membrane (vitamin A and E, β - carotene), circulation (vitamin C, amino acids and polyphenols), cytosol (co-enzyme Q10) are classified as antioxidants [122, 128].

Glutathione

Glutathione (GSH) is an endogenous antioxidant and an important cellular defense agent against oxidative damage. GSH reacts with the free radicals in the cell and reduces the entry of hydrogen peroxides [129]. GSH also prevents the oxidization of sulfhydryl groups in the protein structure. GSH levels in tissues are often used as a marker for measuring radical damage. It acts as a substrate for antioxidant enzymes that causes resistance to radical- induced damage, behaving like a radical scavenger. GSH is especially important for the activity of glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione reductase (GR) and glutathione-S- transferase (GST). In the oxidative stress process, levels of GSH decrease, while glutathione disulfide increases. In this case, accumulation of hydrogen peroxide (H_2O_2) is scavenged by the effects of reductase and glutathione peroxidase (GSH-Px). GSH-Px is also an important enzyme, which prevents damage to phagocytic cells caused by free radicals. A decrease in GSH-Px activity leads to the accumulation of hydrogen peroxide and to cell damage. GSH-Px also prevents the initiation of lipid peroxidation [65].

EMF emitted by cellular phones is known to be related to a decreased level of GSH in brain tissue and blood [97]. However, a decreased level of blood GSH may possibly be explained by an elevated oxidation rate and use of GSH during the elimination of lipid and other peroxides [130]. Awad and Hassan (2008) investigated the brains of rats exposed to 900-MHz EMF from mobile phones for 1 h/day for one week. They observed an increase in lipid peroxidation after exposure to mobile phones [131]. Aydın and Akar (2011) studied the effect of 900-MHz EMF for 2 h/day for 45 days on lymphoid organs in immature and mature rats.

EMF e danni dei Neuroni

They reported that CAT and GPx activities decreased significantly compared to a control group. Similarly, an increase in lipid peroxidation and a concomitant demolition in GSH levels were seen in all lymphoid organs after EMF exposure, suggesting that increased levels of lipid peroxidation may have been a consequence of depleted GSH stores [32]. Luo et al. (2016) investigated that the whether the protective effects of LSPCs performed by oral gavage on oxidative stress injury induced by ELF-EMF exposure. According the results, GST activity was significantly decreased in the ELF-EMF group when compared with the control group.

They found that LSPCs could effectively prohibit oxidative stress damage induced by ELF-EMF exposure, it may be related to the ability to remove free radicals and induce antioxidant enzyme activity [132]. Singh et al. (2012) investigated the biochemical mechanism of the interaction of 900-MHz mobile phone EMF with root formation in mung bean hypocotyls. The obtained results showed up regulation of the activities of antioxidant enzymes such as CAT and GR, which protect against oxidative damage induced by EMF [133]. Sepehrimanesh et al. (2016) studied that effect of 900-MHz electromagnetic field (EMF) exposure on rat serum and testes antioxidant enzyme levels. They observed that after 30 days exposure both SOD and GPx activities decreased in the long-time EMF exposure group [134]. In the other study RF-EMF exposure caused increase antioxidant stress response via increase of CAT and GR activity it lead to the generation of lipid and protein oxidative damage [135].

Catalase

CAT is a common enzyme present in organisms exposed to oxygen, such as vegetables, fruits and animals. It catalyzes the reaction that degrades hydrogen peroxide to water and oxygen. It is a crucial enzyme in the protection of the cell against oxidative damage caused by ROS.

EMF e danni dei Neuroni

CAT exerts its peroxidase activity in vivo. It can also catalyze the reaction of oxidation, by hydrogen peroxide, of numerous metabolites and toxins, not excluding formaldehyde, formic acid, phenols, acetaldehyde and alcohols. Its basic function is to remove hydrogen peroxide and peroxide ROOH in molecular oxygen in order to prevent irreversible damage to the membranes [136]. EMF is known to impact on biological systems by increasing ROS, which causes oxidative stress by altering the CAT levels of tissues [137-139]. Odaci et al. (2015) observed a decrease in CAT levels in an EMF-exposed group. Exposure to EMF during the prenatal period also caused oxidative stress in developing rat embryos. This oxidative stress persisted through postnatal day 21 [140]. Vuokko et al. (2004) reported that EMF exposure led to depression of antioxidant systems because of raised lipid peroxidation and generation of free radicals [141]. Mobile phones triggered oxidative damage in the living cell by increasing the levels of xanthine oxidase and carbonyl group activity and reducing CAT activity.

Treatment with MEL significantly prevents oxidative damage in the brain [142]. Özgüner et al. (2005) reported that EMF exposure leads to renal tissue damage by raising nitric oxide and malondialdehyde (MDA) levels [143]. 3.3. Superoxide dismutase SOD is an enzyme that catalyzes the reaction in which the toxic superoxide (O_2^-) radical is partitioned into molecular oxygen (O_2) or hydrogen peroxide (H_2O_2).

Superoxide is generated as a by-product as a result of the oxygen metabolism, leading to several types of damage to cells. Three forms of SOD can be encountered in humans; SOD1 is present in the cytoplasm, SOD2 in the mitochondria, and SOD3 in the extracellular compartment.

EMF e danni dei Neuroni

SOD is present in the cytosol and mitochondria and inactivates the existing superoxide radicals, as well as protecting cells from the harmful effects of the superoxide radicals [144]. Research has shown that the rat brain is susceptible to the effects of exposure to ELF-EMF. Decreased CAT and SOD activity results in after exposure suggested that EMF might change the antioxidant levels of the brain [145].

Gambari et al. (2016) reported that 50-day exposure to EMF causes oxidative stress by increasing MDA levels and reducing SOD activity, and observed that treatment with vitamin E prevented oxidative stress and lipid peroxidation in the substantia nigra [146]. Another study reported decreased antioxidant enzyme levels and increased levels of ROS in the kidneys of rats exposed to 900-MHz EMF for 30 min/day for 1 month [143].

Antioxidants alleviate the potential risks of EMF exposure

When applied antioxidant supplemented with EMF exposure, improved the hydrophilic, lipophilic and enzymatic antioxidant blood capacity and partially compensated for these changes [147, 148]. Vitamin E (tocopherol) is one of the most important such antioxidants.

Compounds of vitamin E, including alpha, beta, gamma and delta tocopherols, are soluble in lipid. Vitamin E is stored in the liver and has many functions. Its main antioxidant function is to prevent lipid peroxidation [149]. Several studies have shown the beneficial effects of vitamin E observed by reducing alteration in antioxidant capacity against the harmful effects of EMF [150, 151]. Ghambari et al. (2010) observed that exposure to 3-MT EMF led to oxidative stress by reducing SOD activity and reported that treatment with vitamin E prevents the lipid peroxidation in the substantia nigra [146]. Mohammadnejad et al. (2011) studied ultrastructural changes in the thymus after exposure to EMF and investigated the protective effects of vitamin E in preventing these change. Their results demonstrated that exposure to EMF caused damage to the immune system and that vitamin E consumption can prevent ultrastructural alteration in tissue [152].

Vitamin B9 (folic acid and folate) is crucial for several functions in the human body, ranging from the production of nucleotides to homocysteine remethylation. In humans, folate is required for the body to make or repair DNA, and to methylate DNA, in addition to its function as a cofactor in various biological reactions. Moreover, this vitamin possesses antioxidant features [153]. It is specifically crucial during periods involving quick cell division and cellular growth. Folic acid (FA) is particularly required in pregnancy and for infant brain development. It is also necessary for the formation of new cells [154]. Our previous study revealed that FA prevented the adverse effect of exposure to EMF by preventing reductions in cell numbers in the cerebellum and brain. Kivrak (2014) observed that EMF triggered oxidative damage by increasing the levels of CAT activity and reducing GPx activity. They also noticed that oxidative damage in the brain was significantly prevented by FA therapy [75]

EMF e danni dei Neuroni

MEL is a hormone secreted by the pineal gland and that is also known as N-acetyl-5-methoxy tryptamin. It functions as a first line of defense against oxidative stress [155]. This hormone acts together with other antioxidants such as CAT, SOD and GPx to increase the effectiveness of each antioxidant. As a free radical scavenger, it possesses amphiphilic properties and can easily cross cell membranes and the blood-brain barrier [156-158].

Previous studies have shown that MEL exhibits a protective effect against EMF-induced oxidative stress [159-161]. Koc et al. (2016) showed that MEL reduced neuronal damage in the hippocampus induced by 900-MHz EMF. Ozguner et al. (2004) showed that exposure to 900-MHz EMF led to mild skin alterations [162]. Ulubay et al. (2015) stated that exposure to 900-MHz EMF in the rat kidney during the prenatal period results not only in an increase in total kidney volume, but also in decreased numbers of glomeruli. The application of MEL was found to prevent the negative effects of EMF on the kidneys [148]. Lai and Singh (2004) demonstrated that MEL prevents EMF-induced DNA damage resulting from free radical generation in rat brain cells [31].

Conclusion

The biological effect of exposure to EMF is a subject of particular research interest. The results of the recent studies not only clearly demonstrate that EMF exposure triggers oxidative stress in various tissues, but also that it causes significant changes in levels of blood antioxidant markers. Fatigue, headache, decreased learning ability, and cognitive impairment are among the symptoms caused by EMF. The human body should therefore be protected against exposure to EMF because of the risks this can entail. As reported in many studies, people may use various antioxidants such as vitamin E, MEL and FA to prevent the potential adverse effects of exposure to EMF.

References

- [1] Fragopoulou AF, Koussoulakos SL, Margaritis LH. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. *Pathophysiology* 2010;17:169-77.
- [2] Megha K, Deshmukh PS, Banerjee BD, Tripathi AK, Abegaonkar MP. Microwave radiation induced oxidative stress, cognitive impairment and inflammation in brain of Fischer rats. *Indian J Exp Biol* 2012;50:889-96.
- [3] Challis LJ. Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics* 2005;Suppl 7:S98-S106.
- [4] Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 2002;70:120-9.
- [5] Sepehrimanesh M, Kazemipour N, Saeb M, Nazifi S. Analysis of rat testicular proteome following 30-day exposure to 900 MHz electromagnetic field radiation. *Electrophoresis* 2014;35:3331-8.
- [6] Sepehrimanesh M, Kazemipour N, Saeb M, Nazifi S, Davis DL. Proteomic analysis of continuous 900-MHz radiofrequency electromagnetic field exposure in testicular tissue: a rat model of human cell phone exposure. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24:13666-73.
- [7] Tkalec M, Malaric K, Pevalek-Kozlina B. Exposure to radiofrequency radiation induces oxidative stress in duckweed *Lemna minor* L. *Sci Total Environ* 2007;388:78-89.
- [8] Cui K, Luo X, Xu K, Ven Murthy MR. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:771-99.
- [9] Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18:685-716.

- [10] Calcabrini C, Mancini U, De Bellis R, Diaz AR, Martinelli M, Cucchiarini L, et al. Effect of extremely low-frequency electromagnetic fields on antioxidant activity in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Biotechnol Appl Biochem* 2016.
- [11] Venugopal SK, Devaraj S, Yang T, Jialal I. alpha-tocopherol decreases superoxide anion release in human monocytes under hyperglycemic conditions via inhibition of protein kinase
- [13] Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. *P Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-22.
- [14] Basaga HS. Biochemical Aspects of Free-Radicals. *Biochem Cell Biol* 1990;68:989-98.
- [15] Stadtman ER, CM O. Metal-catalyzed oxidation of proteins. *J Biol Chem* 1992;256 2005.
- [16] Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993;138:467-81.
- [17] Ozguner F, Altinbas A, Ozaydin M, Dogan A, Vural H, Kisioglu AN, et al. Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester. *Toxicol Ind Health* 2005;21:223-30.
- [18] Valberg PA, van Deventer TE, Repacholi MH. Workgroup report: base stations and wireless networks-radiofrequency (RF) exposures and health consequences. *Environ Health Perspect* 2007;115:416-24.
- [19] Nishiyama H IM, Kato N. Relay-by-smartphone: realizing multihop device-to-device communications. *IEEE Com Mag* 2014;52:56-65.
- [20] Manikonda PK, Rajendra P, Devendranath D, Gunasekaran B, Channakeshava, Aradhya RSS, et al. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca²⁺ signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2007;413:145-9.
- [21] Soderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Use of wireless telephones and serum S100B levels: a descriptive cross-sectional study among healthy Swedish adults aged 18-65 years. *Sci Total Environ* 2009;407:798-805.
- [22] Behari J. Biological responses of mobile phone frequency exposure. *Indian J Exp Biol* 2010;48:959-81.
- [23] Gherardini L, Ciuti G, Tognarelli S, Cinti C. Searching for the perfect wave: the effect of radiofrequency electromagnetic fields on cells. *Int J Mol Sci* 2014;15:5366-87.

EMF e danni dei Neuroni

- [24] Alberts B JA, Lewis J, et al. Ion Channels and the Electrical Properties of Membranes New York: Garland Science 2002.
- [25] Challis LJ. Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. New York: Garland Science 2002. Bioelectromagnetics 2005;S98-S106.
- [26] Georgiou CD. Oxidative stress induced biological damage by low level EMFs: mechanism of free radical pair electron spinpolarization and biochemical amplification. Eur J Oncol 2010;5:66-113.
- [27] Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 2010;4:118-26.
- [28] Chen G, Upham BL, Sun W, Chang CC, Rothwell EJ, Chen KM, et al. Effect of electromagnetic field exposure on chemically induced differentiation of friend erythroleukemia cells. Environ Health Perspect 2000;108:967-72.
- [29] Park JE, Seo YK, Yoon HH, Kim CW, Park JK, Jeon S. Electromagnetic fields induce neural differentiation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells via ROS mediated EGFR activation. Neurochem Int 2013;62:418-24.
- [30] Jajte J, Zmyslony M. [The role of melatonin in the molecular mechanism of weak, static and extremely low frequency (50 Hz) magnetic fields (ELF)]. Med Pr 2000;51:51-7.
- [31] Lai H, Singh NP. Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. Environ Health Perspect 2004;112:687-94.
- [32] Aydin B, Akar A. Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma. Arch Med Res 2011;42:261-7.
- [33] Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. J Chem Neuroanat 2016;75:85-93.
- [34] Zmyslony M, Polanski P, Rajkowska E, Szymczak W, Jajte J. Acute exposure to 930 MHz CW electromagnetic radiation in vitro affects reactive oxygen species level in rat lymphocytes treated by iron ions. Bioelectromagnetics 2004;25:324-8.

- [35] Wu W, Yao K, Wang KJ, Lu DQ, He JL, Xu LH, et al. [Blocking 1800 MHz mobile phone radiation-induced reactive oxygen species production and DNA damage in lens epithelial cells by noise magnetic fields]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008;37:34-8.
- [36] Yao K, Wu W, Wang K, Ni S, Ye P, Yu Y, et al. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2008;14:964-9.
- [37] Yao K, Wu W, Yu Y, Zeng Q, He J, Lu D, et al. Effect of superposed electromagnetic noise on DNA damage of lens epithelial cells induced by microwave radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2009-15.
- [38] Oktem F, Ozguner F, Mollaoglu H, Koyu A, Uz E. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Arch Med Res* 2005;36:350-5.
- [39] Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seger R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J* 2007;405:559-68.
- [40] Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002;18:872-9.
- [41] Fridovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann N Y Acad Sci* 1999;893:13-8.
- [42] Mattson MP. Metal-catalyzed disruption of membrane protein and lipid signaling in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:37-50.
- [43] Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 1994;52:253-65.
- [44] Zmyslony M, Jajte JM. [The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields]. *Med Pr* 1998;49:177-86.
- [45] Hoyto A, Luukkonen J, Juutilainen J, Naarala J. Proliferation, oxidative stress and cell death in cells exposed to 872 MHz radiofrequency radiation and oxidants. *Radiat Res* 2008;170:235-43.

- [46] Collins T. Endothelial nuclear factor-kappa B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1993;68:499-508.
- [47] Lusis AJ, Navab M. Lipoprotein oxidation and gene expression in the artery wall. New opportunities for pharmacologic intervention in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 1993;46:2119-26.
- [48] Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- [49] Oh J, Lee YD, Wagers AJ. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nature Medicine* 2014:870-80.
- [50] Croft RJ, Chandler JS, Burgess AP, Barry RJ, Williams JD, Clarke AR. Acute mobile phone operation affects neural function in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1623-32.
- [51] Kempson IM, Martin AL, Denman JA, French PW, Prestidge CA, Barnes TJ. Detecting the presence of denatured human serum albumin in an adsorbed protein monolayer using TOF-SIMS. *Langmuir* 2010;26:12075-80. [52] Wu C. Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:441-69.
- [53] Trautinger F, Kindas-Mugge I, Knobler RM, Honigsmann H. Stress proteins in the cellular response to ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B* 1996;35:141-8.
- [54] Calini V, Urani C, Camatini M. Overexpression of HSP70 is induced by ionizing radiation in C3H 10T1/2 cells and protects from DNA damage. *Toxicol In Vitro* 2003;17:561-6.
- [55] Novoselova EG, Cherenkov DA, Glushkova OV, Novoselova TV, Chudnovskii VM, Iusupov VI, et al. Effect of low-intensity laser radiation (632.8 nm) on immune cells isolated from mice. *Biofizika* 2006;51:509-18. [56] M.T. Jorge-Mora MA-F, J. Leiro, F.J. Jorge-Barreiro, F.J. Ares-Pena, E. Lopez-Martin,. Exposure to 2.45 GHz microwave radiation provokes cerebral changes in induction of HSP90 heat shock protein in rat. *Prog Electromagn Res* 2010;100:351–79. [57] I. George MSG, Z.L. Hana Lin. Myocardial function improved by electromagnetic field induction of stress protein hsp 70. *J Cell Physiol* 2008;216:816–23. [58] B. Shi BF, R. Nuccitelli, R.R. Isseroff. Power-line frequency electromagnetic fields do not

induce changes in phosphorylation, localization or expression of the 27-kiloDalton heat shock protein in human keratinocytes. *Environ Health Perspect* 2003;111:281-8.

[59] Ramaglia V, Buck LT. Time-dependent expression of heat shock proteins 70 and 90 in tissues of the anoxic western painted turtle. *J Exp Biol* 2004;207:3775-84.

[60] Yang J. Frequency shifts in a piezoelectric body due to small amounts of additional mass on its surface. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:1199-202.

[61] Grigor'ev Iu G. The electromagnetic fields of cellular phones and the health of children and of teenagers (the situation requiring to take an urgent measure). *Radiats Biol Radioecol* 2005;45:442-50.

[62] Oscar KJ, Hawkins TD. Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats. *Brain Res* 1977;126:281-93.

[63] Nittby H, Grafstrom G, Eberhardt JL, Malmgren L, Brun A, Persson BR, et al. Radiofrequency and extremely low-frequency electromagnetic field effects on the blood-brain barrier. *Electromagn Biol Med* 2008;27:103-26.

[64] Castelnau PA, Garrett RS, Palinski W, Witztum JL, Campbell IL, Powell HC. Abnormal iron deposition associated with lipid peroxidation in transgenic mice expressing interleukin-6 in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:268-82.

[65] Thompson KJ, Shoham S, Connor JR. Iron and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull* 2001;55:155-64.

[66] Herbert MR, Sage C. Autism and EMF? Plausibility of a pathophysiological link - Part I. *Pathophysiology* 2013;20:191-209.

[67] Thomas RH, Meeking MM, Mephram JR, Tichenoff L, Possmayer F, Liu S, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2012;9:153.

- [68] Onore CE, Nordahl CW, Young GS, Van de Water JA, Rogers SJ, Ashwood P. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72:1020-5.
- [69] Ozmen I, Naziroglu M, Alici HA, Sahin F, Cengiz M, Eren I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. *Neurochem Res* 2007;32:19-25.
- [70] Deshmukh PS, Megha K, Banerjee BD, Ahmed RS, Chandna S, Abegaonkar MP, et al. Detection of Low Level Microwave Radiation Induced Deoxyribonucleic Acid Damage Vis-a-vis Genotoxicity in Brain of Fischer Rats. *Toxicol Int* 2013;20:19-24.
- [71] Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res* 2008;1238:224-9.
- [72] Erdem Koc G, Kaplan S, Altun G, Gumus H, Gulsum Deniz O, Aydin I, et al. Neuroprotective effects of melatonin and omega-3 on hippocampal cells prenatally exposed to 900 MHz electromagnetic fields. *Int J Radiat Biol* 2016;92:590-5.
- [73] Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Vaska P, Fowler JS, Telang F, et al. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA* 2011;305:808-13.
- [74] Tasset I, Medina FJ, Jimena I, Aguera E, Gascon F, Feijoo M, et al. Neuroprotective effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on a Huntington's disease rat model: effects on neurotrophic factors and neuronal density. *Neuroscience* 2012;209:54-63.
- [75] Kivrak EG. Investigation of the effects of boswellia sacra and folic acid on hippocampus with electromagnetic fields. Mater thesis, Ondokuz Mayıs University, 2014, Samsun, Turkey.
- [76] Johansen C. Electromagnetic fields and health effects-epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease. *Scand J Work Environ Health* 2004;30 Suppl 1:1-30.
- [77] Rubin GJ, Hahn G, Everitt BS, Cleare AJ, Wessely S. Are some people sensitive to mobile phone signals? Within participants double blind randomised provocation study. *BMJ* 2006;332:886-91.

EMF e danni dei Neuroni

- [78] Haynal A, Regli F. Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with Accumulated Electric Injury. *Confin Neurol* 1964;24:189-98.
- [79] Maskey D, Kim M, Aryal B, Pradhan J, Choi IY, Park KS, et al. Effect of 835 MHz radiofrequency radiation exposure on calcium binding proteins in the hippocampus of the mouse brain. *Brain Res* 2010;1313:232-41.
- [80] Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 2002;31:210-7.
- [81] Othman SB, Yabe T. Use of hydrogen peroxide and peroxy radicals to induce oxidative stress in neuronal cells. *Reviews in Agricultural Science* 2015;3:40-5.
- [82] Kesari KK, Kumar S, Behari J. 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain. *Electromagn Biol Med* 2011;30:219-34.
- [83] Atli Sekeroglu Z, Akar A, Sekeroglu V. Evaluation of the cytogenotoxic damage in immature and mature rats exposed to 900 MHz radiofrequency electromagnetic fields. *Int J Radiat Biol* 2013;89:985-92.
- [84] Liu C, Gao P, Xu SC, Wang Y, Chen CH, He MD, et al. Mobile phone radiation induces mode-dependent DNA damage in a mouse spermatocyte-derived cell line: a protective role of melatonin. *Int J Radiat Biol* 2013;89:993-1001.
- [85] Ruediger HW. Genotoxic effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Pathophysiology* 2009;16:89-102.
- [86] Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res* 2011;711:193-201.
- [87] Henderson PT, Evans MD, Cooke MS. Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2'-deoxy)ribonucleotide pool as source of mutations in DNA. *Mutat Res* 2010;703:11-7.
- [88] Tothova L, Kamodyova N, Cervenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:73.
- [89] Aitken RJ, Harkiss D, Buckingham DW. Analysis of lipid peroxidation mechanisms in human spermatozoa. *Mol Reprod Dev* 1993;35:302-15.

- [90] Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;29:817-27.
- [91] Nelson JF, Karelus K, Bergman MD, Felicio LS. Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiol Aging* 1995;16:837-43; discussion 55-6.
- [92] Eroglu O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, et al. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res* 2006;37:840-3. [93] Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med* 1988;13:695-706. *Arch Med Res* 2006;37:840-3.
- [93] Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med* 1988;13:695-706. FJ, Salas-Sanchez AA, et al. EMF radiation at 2450 MHz triggers changes in the morphology and expression of heat shock proteins and glucocorticoid receptors in rat thymus. *Life Sci* 2015;127:1-11.
- [94] Forgacs Z, Somosy Z, Kubinyi G, Bakos J, Hudak A, Surjan A, et al. Effect of whole-body 1800MHz GSM-like microwave exposure on testicular steroidogenesis and histology in mice. *Reprod Toxicol* 2006;22:111-7.
- [95] Ozguner M, Koyu A, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, et al. Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. *Saudi Med J* 2005;26:405-10.
- [96] Ghodbane S LA, Ammari M, Sakly M, Abdelmelek H. . Does static magnetic field-exposure induced oxidative stress and apoptosis in rat kidney and muscle? Effect of vitamin E and selenium supplementations. *Gen Physiol Biophys* 2015;34:23-32. .
- [97] Meral I, Mert H, Mert N, Deger Y, Yoruk I, Yetkin A, et al. Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res* 2007;1169:120-4.

- [98] Misa-Agustino MJ, Leiro-Vidal JM, Gomez-Amoza JL, Jorge-Mora MT, Jorge-Barreiro FJ, Salas-Sanchez AA, et al. EMF radiation at 2450 MHz triggers changes in the morphology and expression of heat shock proteins and glucocorticoid receptors in rat thymus. *Life Sci* 2015;127:1-11.
- [99] Balci M, Devrim E, Durak I. Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats. *Current Eye Research* 2007;32:21-5.
- [100] Boder P, Stankiewicz W, Zawada K, Antkowiak B, Paluch M, Kieliszek J, et al. Changes in antioxidant capacity of blood due to mutual action of electromagnetic field (1800 MHz) and opioid drug (tramadol) in animal model of persistent inflammatory state. *Pharmacol Rep* 2013;65:421-8.
- [101] Ozorak A, Naziroglu M, Celik O, Yuksel M, Ozcelik D, Ozkaya MO, et al. Wi-Fi (2.45 GHz)- and Mobile Phone (900 and 1800 MHz)-Induced Risks on Oxidative Stress and Elements in Kidney and Testis of Rats During Pregnancy and the Development of Offspring. *Biol Trace Elem Res* 2013;156:221-9.
- [102] Ozgur E, Guler G, Seyhan N. Mobile phone radiation-induced free radical damage in the liver is inhibited by the antioxidants N-acetyl cysteine and epigallocatechin-gallate. *Int J Biol Trace Elem Res* 2013;156:221-9. *Radiat Biol* 2010;86:935-45.
- [103] Ikinici A, Mercantepe T, Unal D, Erol HS, Sahin A, Aslan A, et al. Morphological and antioxidant impairments in the spinal cord of male offspring rats following exposure to a continuous 900MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence. *J Chem Neuroanat* 2016;75:99-104.
- [104] Gurler HS, Bilgici B, Akar AK, Tomak L, Bedir A. Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45 GHz) in rat brain and protective effect of garlic. *Int J Radiat Biol* 2014;90:892-6.

- [105] McCarty DE, Carrubba S, Chesson AL, Frilot C, Gonzalez-Toledo E, Marino AA. Electromagnetic hypersensitivity: evidence for a novel neurological syndrome. *Int J Neurosci* 2011;121:670-6.
- [106] Yan JG, Agresti M, Bruce T, Yan YH, Granlund A, Matloub HS. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *Fertil Steril* 2007;88:957-64.
- [107] Rajkovic V, Matavulj M, Gledic D, Lazetic B. Evaluation of rat thyroid gland morphophysiological status after three months exposure to 50 Hz electromagnetic field. *Tissue Cell* 2003;35:223-31.
- [109] Wang XW, Ding GR, Shi CH, Zhao T, Zhang J, Zeng LH, et al. Effect of electromagnetic pulse exposure on permeability of blood-testicle barrier in mice. *Biomed Environ Sci* 2008;21:218-21.
- [110] Avendano C, Mata A, Sarmiento CAS, Doncel GF. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility* 2012;97:39-U93.
- [111] Narayanan SN, Kumar RS, Kedage V, Nalini K, Nayak S, Bhat PG. Evaluation of oxidant stress and antioxidant defense in discrete brain regions of rats exposed to 900 MHz radiation. *Bratisl Med J* 2014;115:260-6.
- [112] Tomas-Carus P, Ortega-Alonso A, Pietilainen KH, Santos V, Goncalves G, H H, et al. A randomized controlled trial on the effects of combined aerobic-resistance exercise on muscle strength and fatigue, glycemic control and health-related quality of life of type 2 diabetes patients. *J Sports Med Phys Fitness* 2015.
- [113] Lantow M, Lupke M, Frahm J, Mattsson MO, Kuster N, Simko M. ROS release and Hsp70 expression after exposure to 1,800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in primary human monocytes and lymphocytes. *Radiat Environ Biophys* 2006;45:55-62. [114] Baohong W, Lifen J, Lanjuan L, Jianlin L, Deqiang L, Wei Z, et al. Evaluating the combinative effects on human lymphocyte DNA damage induced by ultraviolet ray C plus 1.8 GHz microwaves using comet assay in vitro. *Toxicology* 2007;232:311-6.

- [115] Ansarihadipour H, Bayatiani M. Influence of Electromagnetic Fields on Lead Toxicity: A Study of Conformational Changes in Human Blood Proteins. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18:e28050.
- [116] Belyaev IY, Hillert L, Protopopova M, Tamm C, Malmgren LO, Persson BR, et al. 915 MHz microwaves and 50 Hz magnetic field affect chromatin conformation and 53BP1 foci in human lymphocytes from hypersensitive and healthy persons. *Bioelectromagnetics* 2005;26:173-84.
- [117] Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 2009;92:1318-25.
- [118] Lewicka M, Henrykowska GA, Pacholski K, Smigielski J, Rutkowski M, Dziedziczak-Buczynska M, et al. The effect of electromagnetic radiation emitted by display screens on cell oxygen metabolism - in vitro studies. *Arch Med Sci* 2015;11:1330-9.
- [119] Lu YS, Huang BT, Huang YX. Reactive oxygen species formation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cell induced by 900 MHz mobile phone radiation. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:740280.
- [120] De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *Plos One* 2009;4:e6446.
- [121] Sefidbakht Y, Moosavi-Movahedi AA, Hosseinkhani S, Khodaghali F, Torkzadeh-Mahani M, Foolad F, et al. Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells. *Photochem Photobiol Sci* 2014;13:1082-92.
- [122] Goraca A, Ciejka E, Piechota A. Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *J Physiol Pharmacol* 2010;61:333-8.
- [123] Halliwell B. How to characterize an antioxidant- An update. *Biochem Soc Symp* 1995;61:73-101.

- [124] Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Radic Biol Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells.* Photochem Photobiol Sci 2014;13:1082- 92. [122] Goraca A, Ciejka E, Piechota A. Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *J Physiol Pharmacol* 2010;61:333-8.
- [123] Halliwell B. How to characterize an antioxidant- An update. *Biochem Soc Symp* 1995;61:73-101.
- [124] Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Radic Biol Med* 1993;15:77-96.
- [125] Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:248-54.
- [126] Di Loreto S, Falone S, Caracciolo V, Sebastiani P, D'Alessandro A, Mirabilio A, et al. Fifty hertz extremely low-frequency magnetic field exposure elicits redox and trophic response in rat-cortical neurons. *J Cell Physiol* 2009;219:334-43.
- [127] Sun W, Gan Y, Fu Y, Lu D, Chiang H. An incoherent magnetic field inhibited EGF receptor clustering and phosphorylation induced by a 50-Hz magnetic field in cultured FL cells. *Cell Physiol Biochem* 2008;22:507-14.
- [128] E. N. Antioxidant defenses in eukaryotic cells. . Basel, Switzerland: : Birkhauser Verlag;; 1993.
- [129] Zhao X, Alexander JS, Zhang S, Zhu Y, Sieber NJ, Aw TY, et al. Redox regulation of endothelial barrier integrity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L879-86.
- [130] Aslan L, Meral I. Effect of oral vitamin E supplementation on oxidative stress in guinea-pigs with short-term hypothermia. *Cell Biochem Funct* 2007;25:711-5.
- [131] Awad SM, & Hassan, N. S. Health Risks of electromagnetic radiation from mobile phone on brain of rats. *Journal of Applied Sciences Research* 2008;4:1994-2000.
- [132] Luo X, Chen M, Duan Y, Duan W, Zhang H, He Y, et al. Chemoprotective action of lotus seedpod procyanidins on oxidative stress in mice induced by extremely low-frequency electromagnetic field exposure. *Biomed Pharmacother* 2016;82:640-8.
- [133] Singh HP, Sharma VP, Batish DR, Kohli RK. Cell phone electromagnetic field radiations affect rhizogenesis through impairment of biochemical processes. *Environ Monit*

Assess 2012;184:1813-21.

[134] Sepehrimanesh M, Nazifi S, Saeb M, Kazemipour, N. Effect of 900 MHz radiofrequency electromagnetic field exposure on serum and testicular tissue antioxidantenzymes of rat. Online Journal of Veterinary Research 2016;20(9):617-24.

[135] Tkalec M, Stambuk A, Srut M, Malaric K, Klobucar GI. Oxidative and genotoxic effects of 900 MHz electromagnetic fields in the earthworm *Eisenia fetida*. Ecotoxicol Environ Saf 2013;90:7-12.

[136] Lanir A, Schejter A. On the sixth coordination position of beef liver catalase. Febs Lett 1975;55:254-6.

[137] Ozturk A, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E. Zinc prevention of electromagnetically induced damage to rat testicle and kidney tissues. Biol Trace Elem Res 2003;96:247-54.

[138] Martinez-Samano J TP, Rez-Oropeza MA ,, Elias-Vinas D V-DL. Effects of acute electromagnetic fi eld exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats: a preliminary report . Int J Radiat Biol 2010;86:1088 - 94.

[139] Devrim E, Ergüder I, Kiliçoğlu B, Yaykasli E, Cetin R, Durak I. Effects of electromagnetic radiation use on oxidant/antioxidant status and DNA turn-over enzyme activities in erythrocytes and heart, kidney, liver, and ovary tissues from rats: possible protective role of vitamin C. Toxicol Mech Methods 2008;18:679 - 83 .

[140] Odaci E, Unal D, Mercantepe T, Topal Z, Hanci H, Turedi S, et al. Pathological effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat kidney. Biotech Histochem 2015;90:93-101.

[141] Kinnula VL, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. FEBS Lett 2004;569:1-6.

[142] Sokolovic D, Djindjic B, Nikolic J, Bjelakovic G, Pavlovic D, Kocic G, Krstic D,

Cvetkovic T, Pavlovic V. Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain. *J Radiat Res* 2008;49:579-86.

[143] Ozguner F, Oktem F, Ayata A, Koyu A, Yilmaz HR. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents long-term mobile phone exposure-induced renal impairment in rat. Prognostic value of malondialdehyde, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and nitric oxide determination. *Mol Cell Biochem* 2005;277:73-80.

[144] Fang YZ, Yang S, Wu GY. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002;18:872-9.

[145] Martinez-Samano J, Torres-Duran PV, Juarez-Oropeza MA, Verdugo-Diaz L. Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidant status and lipid levels in rat brain. *Arch Med Res* 2012;43:183-9.

[146] Ghanbari AA, Shabani K, Mohammad Nejad D. Protective Effects of Vitamin E Consumption against 3MT Electromagnetic Field Effects on Oxidative Parameters in Substantia Nigra in Rats. *Basic Clin Neurosci* 2016;7:315-22.

[147] de Moffarts B, Kirschvink N, Art T, Pincemail J, Lekeux P. Effect of oral antioxidant supplementation on blood antioxidant status in trained thoroughbred horses. *Vet J* 2005;169:65-74.

[148] Ulubay M, Yahyazadeh A, Deniz OG, Kivrak EG, Altunkaynak BZ, Erdem G, et al. Effects of prenatal 900 MHz electromagnetic field exposures on the histology of rat kidney. *Int J Radiat Biol* 2015;91:35-41.

[149] Ralston NVC, Ralston CR, Blackwell JL, Raymond LJ. Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity. *Neurotoxicology* 2008;29:802-11.

[150] Zhang J, Zhang, Y. H., Jiang, R. P, Lian, Z. S, Wang, H., Luo, R., et al. . Protective effects of vitamin E against electromagnetic radiation from cell phones in pregnant and fetal rats' brain tissues. . *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2011;9:9-14. [151]

Oral B, Guney M, Ozguner F, Karahan N, Mungan T, Comlekci S, et al. Endometrial apoptosis induced by a 900-MHz mobile phone: preventive effects of vitamins E and C. *Advances in Therapy*, 2006;23: 957-73.

- [152] Mohammadnejad D, Rad, J. S., Azami, A., & Lotfi, A. Role of vitamin E in prevention of damages in the thymus induced by electromagnetic field: ultrastructural and light microscopic studies. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2011;55: 111-15.
- [153] Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007;27:347-62.
- [154] Wang X, Fenech M. A comparison of folic acid and 5-methyltetrahydrofolate for prevention of DNA damage and cell death in human lymphocytes in vitro. *Mutagenesis* 2003;18:81-6.
- [155] Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:313-6.
- [156] Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005;27:119-30. [157] Tan DX CL, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J* 1993;1:57–60.
- [158] Lowes DA WN, Murphy MP, Galley HF. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Anaesth* 2013;110 472–80.
- [159] Reiter RJ HT, Meltz ML. Melatonin and radioprotection from genetic damage: in vivo/in vitro studies with human volunteers. *Mutat Res* 1996;371 221–8.
- [160] Reiter RJ HT, Meltz ML Melatonin reduces gamma radiation-induced primary DNA damage in human blood lymphocytes. *Mutat Res* 1998;397: 203–08.
- [161] Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. *J Radiat Res* 2007;48:263-72. [162] Ozguner F, Aydin G, Mollaoglu H, Gokalp O, Koyu A, Cesur G. Prevention of mobile phone induced skin tissue changes by melatonin in rat: an experimental study. *Toxicol Ind Health* 2004;20:133-9. .

EMF e danni dei Neuroni

Figure legends:

Fig. 1. ROS generated by the effects of exposure to EMF can damage various cellular structures in neurons of the central nervous system [46].

Figure 1: Reactive oxygen species generated by the effects of exposure to EMF can damage various cellular structures in neurons of the central nervous system [49]

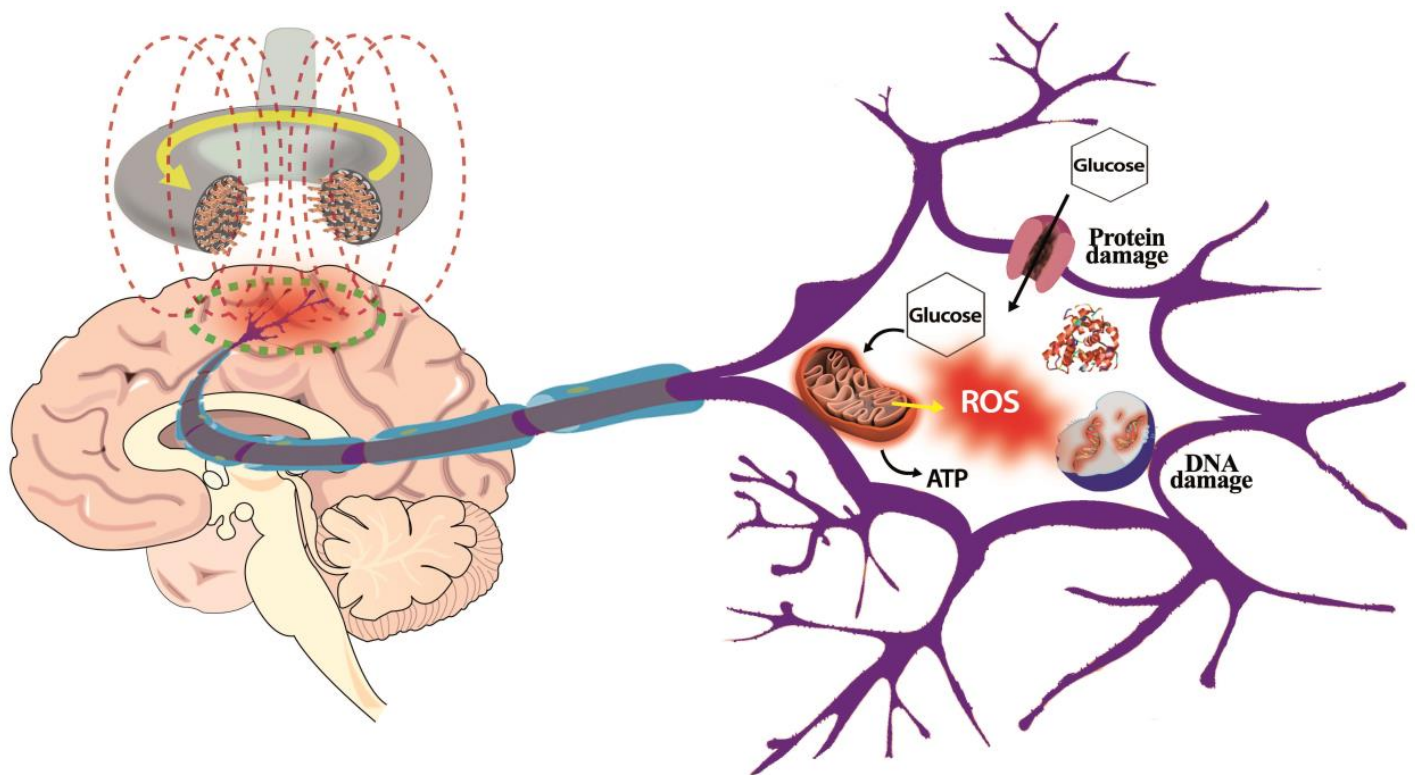


Fig. 2. The role of EMF emitted from several devices, depicting an increase in the generation of ROS and consequent oxidative stress in the central nervous system resulting from the inability of the antioxidant defense system to cope with this increase in ROS [78].

EMF e danni dei Neuroni

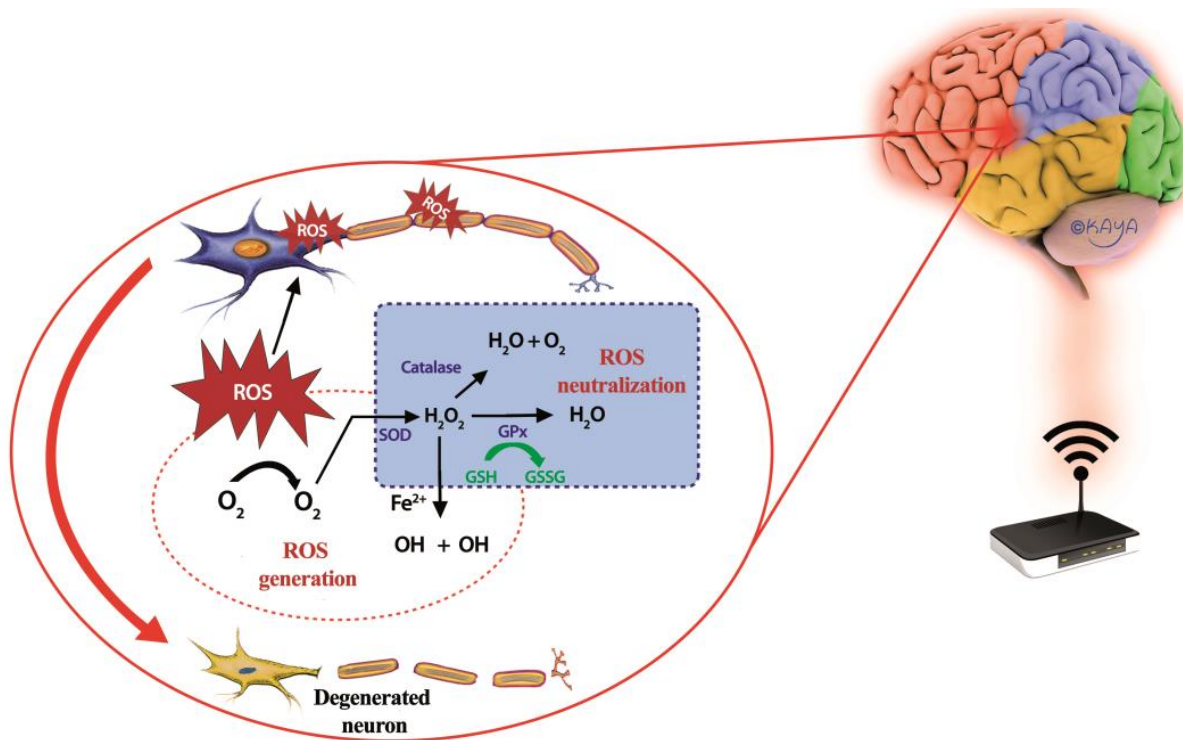
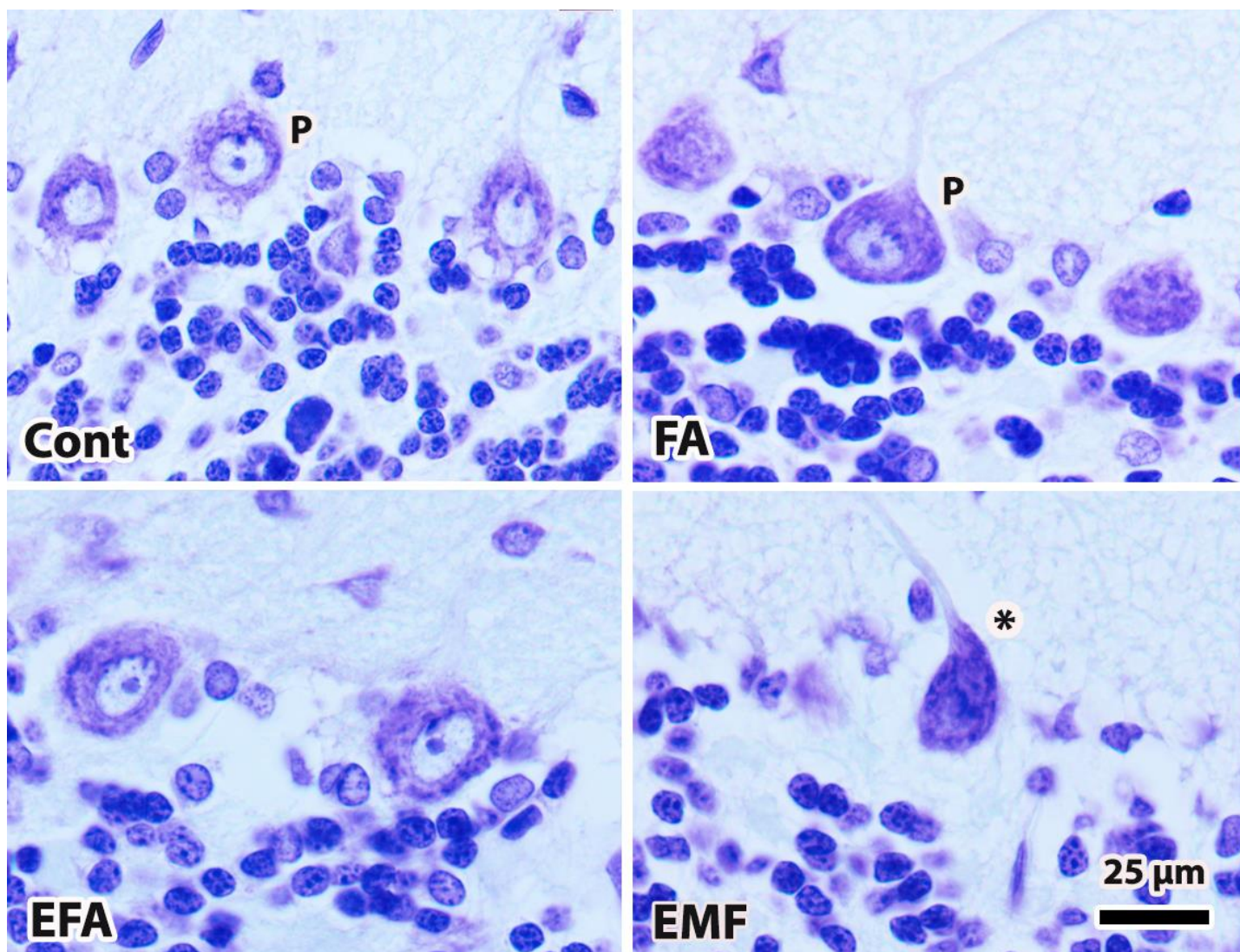


Fig. 3. Images of cerebellar tissues from the control (Cont), EMF exposure, FA and EMF + FA (EFA) groups. The letter P indicates healthy Purkinje cells in the Cont and FA groups. Necrosis of Purkinje cells is indicated with a star in the EMF group [72].

Fig. 3. Images of cerebellar tissues from the control (Cont), EMF exposure, FA and EMF + FA (EFA) groups. The letter P indicates healthy Purkinje cells in the Cont and FA groups. Necrosis of Purkinje cells is indicated with a star in the EMF group [75].



29

Table 1: Some experimental studies on the oxidative effects of EMF

Reference Biological endpoint Results

Ghodbane et al. (2015)

[96]

EMF e danni dei Neuroni

Kidney

This study investigated that whether static magnetic fields induces oxidative stress and apoptosis in rat tissues and to evaluate the possible protective effect of selenium (Se) and vitamin E (vit E) supplementation. In the results have been shown exposure to SMF induced oxidative stress in kidney that will be able prevented by treatment with Se or vit E.

Meral et al. (2007)

[97] Brain 890-915-MHz EMF emitted by cellular phones may generate oxidative stress. MDA levels increased and GSH level and CAT enzyme activity decreased, while vitamin A, E and D3 levels remained unchanged in the brain tissue of guinea pigs.

Misa-Agustíño et al. (2015)

[98]

Thymus The thymus tissue exhibited several morphological changes, including increased distribution of blood vessels along with the appearance of red blood cells and hemorrhagic reticuloepithelial cells.

Balcı et al (2007)

[99] Cornea and lens To investigate the adverse effects of mobile- phone on the antioxidant balance in corneal and lens tissues and to observe any protective effects of vitamin C in this setting. The results of this study suggest that mobile telephone radiation leads to oxidative stress in corneal and lens tissues and those antioxidants such as vitamin C can help to prevent these effects.

Bodera et al. (2013)

[100] Antioxidant capacity of blood

EMF exposure at 1800 MHz significantly reduced antioxidant capacity in both healthy animals and those with paw inflammation.

EMF e danni dei Neuroni

Ozorak et al. (2013)

[101] Kidney and testis This study investigated that the effects of both

Wi-Fi and 900 and 1800 MHz EMF on oxidative stress and trace element levels in the kidney and testis of growing rats from pregnancy to 6 weeks of age. It has been observed Wi-Fi and mobile phone-induced

EMR may cause precocious puberty and oxidative kidney and testis injury in growing rats.

Ozgur et al. (2010)

[102] Liver and kidney RF exposure is reported to induce lipid peroxidation, accompanied by decreased activity of superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO) and glutathione peroxidase (GSH-Px), in various organs, such as guinea pig liver and rat kidney.

İkinci et al. (2015)

[103] Spinal cord The aim of this study was to investigate changes in the spinal cords of male rat pups exposed to the effect of 900 MHz EMF. The study results showed that MDA and GSH levels in EMF exposed group increased significantly while CAT and SOD levels decreased following application of 900-MHz

EMF pathological changes may occur in the spinal cords of male rats following exposure to 900 MHz.

Gurler et al. (2014)

[104] Brain In the study, it has been investigated that the oxidative damage and protective effect of garlic on rats exposed to low level of EMF at 2.45 GHz MWR. It may be concluded that

EMF increases the DNA damage in both brain tissues and plasma of the rats whereas it increases protein oxidation only in plasma. It may also be argued that the use of garlic decreases these effects.

EMF e danni dei Neuroni

Yan et al. (2007)

[106] Sperm Rats exposed to 6 hours of daily cellular phone emissions for 18 weeks exhibited a significantly higher incidence of sperm cell death than control group rats.

Rajkovic et al. (2003)

[107]

Thyroid gland After significant morpho physiological changes caused by ELF-EMF exposure, the thyroid gland recovered morphologically, but not physiologically, during the investigated repair period.

Wang et al. (2008)[109]

Blood-testicle Barrier In the study investigated the effect of electromagnetic pulse (EMP) exposure on cerebral micro vascular permeability in rats. It has been shown that exposure to 200 and 400 pulses (1 Hz) of EMP at 200 kV/m can increase the permeability of the blood-testicle barrier in mice.

Avendaño et al. (2012)

[110]

Sperm Four-hour EMF exposure ex vivo to a wireless internet-connected laptop caused a significant decrease in progressive sperm motility and an increase in sperm DNA fragmentation.

Narayanan et al. (2014)

[111]

Human semen RF exposure for one month induced oxidative stress in the rat brain, but the magnitude differed in the various regions studied, and RF- induced oxidative stress may be one underlying causes of the behavioral deficits seen in rats after RF exposure.

EMF e danni dei Neuroni

Hanci (2015)

[112] Spleen and thymus 900 MHz EMF applied to spleen and thymus tissue caused significant histopathological changes at the TEM and

LM levels.

Table 2: Some clinical studies of the oxidative effects of EMF

Reference Biological endpoint Results

Lantow et al. (2006)

[113]

Monocytes and lymphocytes

No significant ROS generation was measured in human cell lines exposed to 1800 MHz.

Baohong et al. (2007)

[114] Human blood lymphocytes

RF exposure for 1.5 and 4 h did not significantly exacerbate human lymphocyte

DNA damage, but may reduce and increase

DNA damage in human lymphocytes induced by ultraviolet C at 1.5 and 4 h incubation.

Ansarihadipour et al. (2015)

[115]

Human blood proteins EMF exacerbated oxidative damage to plasma proteins as well as conformational changes in Hb.

EMF e danni dei Neuroni

Wu et al. (2008)

[35] Human epithelial lens cells

RF at 4W/kg for 24 h significantly increased intracellular ROS and DNA damage.

Belyaev et al (2005)

[116] Human blood lymphocytes

Decreased background levels of p53 binding protein 1 foci and may indicate a reduced accessibility of 53BP1 to antibodies because of stress-induced chromatin condensation.

Agarwal et al. (2002)

[117]

Human ejaculated semen 900 MHz EMF emitted by mobile phones may cause oxidative stress in human semen.

Lewicka et (2015)

[118] Human blood platelets (in vivo)

The largest increase in ROS concentration vs. a control sample was observed after exposure to EMF of 220 V/m intensity for 60 min. The enzymatic activity of SOD-1 also decreased.

Lu et al. (2012)

[119] Human peripheral blood mononuclear cells

Cell apoptosis can be induced in human peripheral blood mononuclear cells by 900-

MHz GSM radiofrequency electromagnetic field at a specific absorption rate of 0.4W/kg when exposure exceed 2 h.

EMF e danni dei Neuroni

De Iuliis et al (2009)

[120] Human spermatozoa (in vitro)

Highly significant relationships were observed between SAR, the oxidative DNA damage biomarker, 8-OH-dG, and DNA fragmentation after RF exposure.

Yao et al (2009) [37] Human lens epithelial cells

DNA damage was significantly increased by comet assay at 3 and 4 W/kg, whereas double strand breaks by histone variant foci were significantly increased only at 4 W/kg, while increased ROS levels were detected in the 3 and 4 W/kg groups.

Sefidbakht et al. (2014) [121] Human embryonic kidney cells Results showed that an increase in the activity of luciferase after 60 min of continuous exposure may be associated with a decrease in ROS levels caused by activation of the oxidative response.