

Investigating the impacts of Static Magnetic Field on cell viability and Cell Cycle Progression in Human Mesenchymal Stem cells

M. Sadri¹, P. Abdolmaleki^{2*}, S. Abroun³, B. Beiki⁴, F.S. Samani⁵

¹Ph.D Student, Biophysics Department, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,
m.sadri01@gmail.com

²Associate professor, Biophysics Department, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,

³Associate professor, Hematology Department, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,
abroun@modares.ac.ir

⁴M.Sc, Royan Stem Cell Technology Company (Royan Cord Blood Bank, R&D section), Tehran,
bahar_beiki58715@yahoo.com

⁵M.Sc, Department of stem cells and developmental biology, cell sciences research center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran,
fazel.sahraneshin@yahoo.com

Abstract

The Mesenchymal Stem cells derived from human newborn cords were cultured and exposed to a 24mT Static magnetic field for 24 hours. The viability percentage and the cell cycle progression was then investigated in exposed samples and the obtained results was compared with the control samples. The results clearly demonstrated a significant reduction of cell viability due to the exposure of 24 hours of SMF and post-exposure cultures within the time frames of 36,48,60 hours. The cell development through the cell-cycle, also verified this finding, however, 72 hours of post-exposure culture, significantly leveled off the drop in viable stem cell rates.

Key words: Static magnetic fields, Mesenchymal stem cells, Cell Cycle

*Corresponding author

Address: Department of Biophysics, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University (TMU), Tehran, Iran
Tel: +98 21 82883404
Fax: +98 21 82884717
E-mail: parviz@modares.ac.ir

اثر میدان مغناطیسی ایستا بر درصد سلول‌های زنده و چرخه سلولی در سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی

مریم صدری^۱، پرویز عبدالماکی^{۲*}، سعید آبرون^۳، بهاره بیکی^۴، فاضل سامانی^۵

^۱دانشجوی دکتری بیوفیزیک، گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران m.sadri01@gmail.com

^۲دانشیار، گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

^۳دانشیار، گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران abroun@modares.ac.ir

^۴دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، شرکت فناوری بن یاخته‌های رویان (بانک خون و بند ناف رویان)، تهران bahar_beiki58715@yahoo.com

^۵دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، گروه سلول‌های بنیادی و توسعه زیستی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشگاه رویان، تهران

fazel.sahraneshin@yahoo.com

چکیده

سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان که از بندناف نوزادان جدا و کشت داده شده بودند، به مدت ۲۴ ساعت در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا قرار گرفتند و درصد سلول‌های زنده و میزان پیشرفت در چرخه سلولی در نمونه‌های تابش دیده با شاهد مقایسه شد. نتایج نشان داد مجاورت با این میدان به مدت ۲۴ ساعت در زمان‌های ۳۶، ۴۸ و ۶۰ ساعت پس از اعمال میدان سبب کاهش معناداری در درصد سلول‌های زنده می‌شود. میزان پیشرفت این سلول‌ها در چرخه سلولی نیز، این یافته را تأیید کرد؛ اما بعد از گذشت ۷۲ ساعت از زمان تابش‌دهی، این تغییر تا حد معناداری جبران شد.

کلیدواژگان: چرخه سلولی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، میدان مغناطیسی ایستا.

*عهدده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، تقاطع چمران، دانشگاه تربیت مدرس، کدپستی: ۱۴۱۱۵/۱۷۵

تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۳۴۰۴-۰۲۱، دورنگار: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۷۱۷، پیام نگار: Parviz@modares.ac.ir

۱- مقدمه

می‌توان به قابلیت زیاد آن برای ایجاد تغییرات هدفمند در سلول‌های مختلف پی برد.

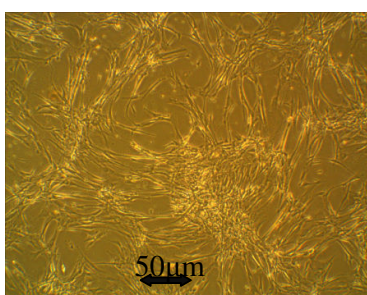
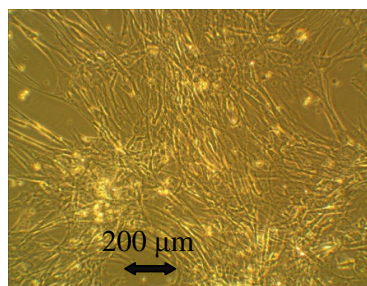
با توجه به آثار گوناگونی که ذکر شد، مزیت کاربرد میدان مغناطیسی در مقایسه با کاربرد مواد شیمیایی در این است که میدان مغناطیسی یک عامل فیزیکی اثرگذار و تسهیل کننده بوده و به سادگی قابل تغییر یا حذف از محیط است، به همین دلیل گزینه‌ای مناسب در تحقیقات سلولی مطرح می‌شود. میدان مغناطیسی از جمله عوامل خارجی است که سبب تغییر تعداد سلول‌های زنده و درصد فازهای چرخه سلولی می‌شود. [۱۷] یکی از مکانیسم‌های پیشنهاد شده، افزایش اکسیژن فعال در سلول در حالت مجاورت با میدان است [۱۸]. همچنین میدان با تغییر غلظت کلسیم درون سلولی سیستم انتقال علائم را فعال می‌کند که بر روند مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، کاهش سلول‌های زنده و تغییر الگوی چرخه سلولی تأثیر می‌گذارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز به دلیل اینکه دارای حالت جنینی هستند و قابلیت تکثیر، تمایز و تبدیل به سلول‌های دیگر را دارند، حساس‌تر بوده؛ بهتر تأثیرات عوامل محیطی را منعکس می‌کنند. این سلول‌ها به دلیل قابلیت تمایزشان به انواع مختلف سلول‌ها همچون سلول‌های خونی، کبدی، عصبی، عضله قلب و غضروف‌ها و نیز به دلیل ایجاد واکنش ایمنی کمتر در بدن فرد دریافت کننده، گزینه مناسبی برای سلول درمانی هستند. روش اصلی تهیه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، استخراج از مغز استخوان است که در مورد انسان راهی تهاجمی محسوب می‌شود. در این بررسی سلول‌ها از بند ناف نوزادان در زمان تولد تهیه شده است، که از ضایعات بیولوژیک و منبعی مناسب و کم هزینه‌تر از مغز استخوان است.

در این مطالعه تأثیر میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا به مدت ۲۴ ساعت در زمان‌های ۰، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت پس از اعمال میدان بر درصد سلول‌های زنده و چرخه

امروزه با توسعه علم و تکنولوژی، زندگی بشر به شدت تحت تأثیر میدان‌های مغناطیسی قرار گرفته است. وسایل برقی از کامپیوترهای شخصی تا لوازم منزل، میدان‌هایی با شدت‌های متفاوت ایجاد می‌کنند و موجودات زنده آنها را دریافت می‌کنند. این وسایل بر حسب شدت خود آثار متفاوتی را بر سلامت موجودات زنده تحمیل می‌کنند [۱-۳]. در سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری در زمینه تغییراتی که مجاورت با میدان در فرایندهای حیاتی سلول‌ها ایجاد می‌کند؛ انجام شده است. اگر چه این آثار در گزارش‌های مختلف ضد و نقیض است، مطالعات متعددی آثار منفی مثل ایجاد اختلال در چرخه سلولی [۴-۶]، میزان فعالیت‌های آنزیمی و هورمونی و نیز تأثیراتی بر سیستم‌های دفاعی سلول را مطرح کرده‌اند [۷]. مطالعاتی مبتنی بر القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی با میدان مغناطیسی انجام شده است که در کنار یک عامل شیمیایی یا فیزیکی دیگر مانند داروهای ضدسرطان یا پرتوهای یونیزه کننده عمل می‌کند و بر این اساس روش درمانی جدیدی را برای از بین بردن سلول‌های سرطانی پیشنهاد می‌کنند [۸].

سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی یکی از زمینه‌های تحقیقاتی بسیار مهم محسوب می‌شود و کاربرد بسیاری در جایگزین کردن بافت‌های تخریب شده دارد [۹، ۱۰]. این امر توجه محققان بسیاری را به شناسایی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی و مطالعه عوامل مؤثر بر درصد حیات و آهنگ تکثیر آنها از جمله میدان مغناطیسی، جلب کرده است. [۱۱-۱۳] مطالعات بسیاری نشان داده است که میدان در شدت‌های کم، فرایندهای سلولی را تسهیل می‌کند و سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز که در معرض میدان بوده‌اند، به طور معنی‌داری سریعتر تمایز یافته‌اند. این ویژگی سبب افزایش روزافزون کاربرد این سلول‌ها در زمینه درمان بیماری‌ها شده است [۱۴-۱۶]. با نگاهی کلی بر تحقیقاتی که در زمینه آثار میدان انجام شده است،

سلول‌های هموتوپوئیتیک استفاده شد. سلول‌ها با دستگاه فلو سائتومتری مدل *Bectin Dekenson* بررسی شدند. تجزیه و تحلیل اطلاعات نیز با نرم‌افزار *Win MDI 2.9* انجام شد.



شکل (۱)- سلول‌های بنیادی مزانشیم انسانی کشت داده شده در محیط کشت *DMEM* (واکشت سوم)

۲-۳- دستگاه مولد میدان مغناطیسی

میدان مغناطیسی حاصل از دو سیم‌پیچ با ۱۸۰ دور سیم مسی روکش دار و به قطر ۲/۵ میلی‌متر بود، که با اتصال به منبع تأمین انرژی الکتریکی (۰-۵۰ ولت با توان حداکثر ۱ کیلووات) در فضای بین آن‌ها پدید می‌آمد. این دستگاه توانایی تولید میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۰/۵ تا ۹۰ میلی‌تسلا را داشت. یک دستگاه نگهدارنده دست‌ساز با ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر - که به دستگاه تنظیم حرارت و فشار گاز کربنیک شرایط استاندارد متصل است - برای کشت سلول زنده در مرکز آن تعبیه شده است. به منظور تنظیم دستگاه و بررسی یکنواختی میدان مغناطیسی ایجاد شده، از تسلامتر مدل *13610.93, Gottingen*, *PHYWE* (ساخت کشور آلمان با دقت ۰/۱ درصد) استفاده شد. هر گونه تغییر در مدل 40 MHz جریان ورودی دستگاه با اسیلوسکوپ (ساخت کشور ژاپن) سنجیده می‌شد. در شکل (۲)

سلولی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف نوزادان بررسی شده است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- تخلیص سلول‌های مزانشیمی از نمونه بند ناف

نوزادان

پس از ضد عفونی کردن بند ناف با اتانول ۷۰ درصد، ابتدا خون و رگ‌های خونی از نمونه جدا شدند و قطعات بافت باقیمانده همراه آنزیم کلاژناز نوع ۴ کشت داده شدند تا سلول‌های مزانشیمی از آن جدا شوند. سپس مایع باقی‌مانده به مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و رسوب حاصل در *Gibco 21885* (*DMEM low glucose*) ۰۲۵ در ظرف *25T* کشت داده شد تا سلول‌های مزانشیمی به کف پلیت بچسبند و رشد کنند.

۲-۲- کشت سلول‌های مزانشیمی بند ناف

سلول‌های جدا شده در محیط *DMEM* (*Sigma Aldrich*) شامل ۱۰ درصد سرم *FBS* غیر فعال شده با حرارت، 2 g/L بیکربنات سدیم (*Sigma Aldrich*)، پنی سیلین ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر و استرپتومایسین ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر (*GIBCO*) رشد داده شدند. سلول‌ها به مدت ۷۲ ساعت در دستگاه نگهدارنده در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۹۵٪ و نیز دی‌اکسید کربن ۰/۵٪ قرار گرفتند تا سلول‌های غیر چسبیده از بقیه سلول‌ها جدا و حذف شوند. بعد از این مدت محیط کشت سلول‌ها با محیط کشت تازه جایگزین شد. پس از ۳ هفته سلول‌ها در واکشت سوم تا هفتم به تراکم مناسب (۸۰-۹۰ درصد) رسیدند [شکل (۱)]. به منظور تأیید هویت مزانشیمی سلول‌های کشت داده شده، از روش فلو سائتومتری برای تعیین درصد سلول‌های مزانشیمی با ردیابی *CD44*, *CD 105* (*Chemicon*) به عنوان شناساگر سلول‌های مزانشیمی و *CD45*, *CD133* (*Chemicon*) و *CD34* به عنوان نشانگر

Leader 18040 تصویر دستگاه به همراه دستگاه نگهدارنده نشان

داده شده است.



شکل (۲) - دستگاه مولد میدان مغناطیسی ایستا

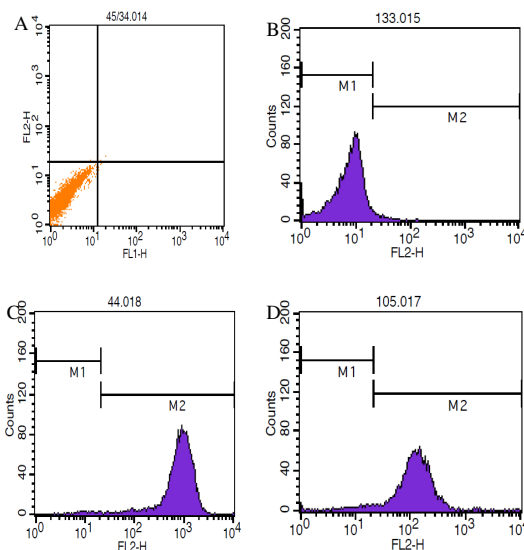
۲-۶- تجزیه و تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل از شمارش سلولی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (*One-Way ANOVA*) و به دنبال آن آزمون *Tukey* به منظور ارزیابی درصد سلول‌ها در گروه‌های مختلف انجام شد. میانگین \pm انحراف معیار (\pm Mean SD) به دست آمده از ۳ نمونه بند ناف است، به طوری که در هر یک ۳ تکرار انجام شده است. تحلیل آماری با نرم افزار *SPSS* انجام شد.

۳- نتایج

۳-۱- تأیید ماهیت مزانشیمی سلول‌ها

نتایج فلوسایتومتری نشان دادند که سلول‌ها حاوی تعداد معنادار سلول‌های هموپوئیتیک نیستند (شکل (۳)) و حدود ۹۰ درصد سلول‌ها از نظر شناساگر مزانشیمی (*CD105* و *CD44*) مثبت و از نظر شناساگر هموپوئیتیک (*CD133*، *CD45* و *CD34*) منفی بودند.



شکل (۳) - تأیید ماهیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به روش فلوسایتومتری. آنتی‌بادی‌های *CD34*، *CD45* (A) و *CD133* (B) به عنوان شناساگر سلول‌های خون‌ساز و آنتی‌بادی‌های *CD44* (C) و *CD105* (D) به عنوان شناساگر سلول‌های مزانشیمی.

۲-۴- بررسی درصد سلول‌های زنده

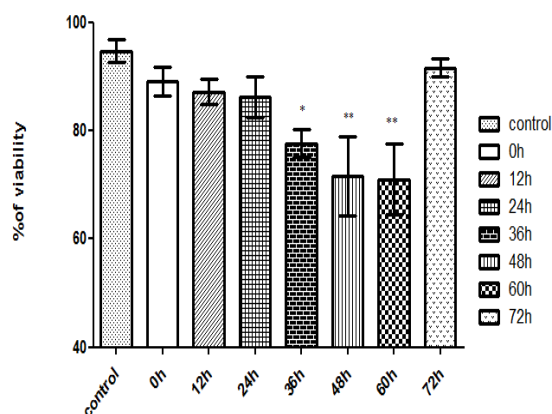
سلول‌های واگشت ۳ تا ۷ برای این بررسی مناسب بودند. هر نمونه حاوی یک میلیون سلول و برای هر نمونه که در میدان قرار می‌گرفت نمونه مشابه از نظر شرایط تهیه و تعداد، در نگهدارنده گذاشته می‌شد. بعد از ۲۴ ساعت اعمال میدان، نمونه‌ها به نگهدارنده منتقل و پس از گذشت زمان‌های کشت ۰، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت هر یک به همراه نمونه کنترل خود از ظرف کشت جدا شدند. برای تعیین درصد سلول‌های زنده، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی در شرایط استریل برداشته شد و هم حجم آن تریپان بلو اضافه شد. پس از گذشت چند دقیقه شمارش سلولی با لام نئوبار انجام شد.

۲-۵- بررسی میزان پیشرفت در چرخه سلولی

برای بررسی چرخه سلولی در هر گروه، سلول‌ها بعد از جداسازی از ظرف کشت و جمع‌آوری، با *PBS* شسته و با سانتریفیوژ رسوب داده شدند. به رسوب سلولی ۳۰۰ میکرولیتر *PBS* (*calcium free phosphate saline buffer*) سرد ($4^{\circ}C$) و سپس ۷۰۰ میکرولیتر اتانول بسیار سرد قطره قطره اضافه شد. نمونه‌ها در $4^{\circ}C$ نگهداری شدند به منظور بررسی به بخش فلوسایتومتری انتقال یافتند. پیش از خواندن با دستگاه، رنگ‌آمیزی با *Propidium Iodide* (*PI*) انجام شد [۱۹].

۳-۲- ارزیابی درصد سلول‌های زنده

اثر میدان مغناطیسی با شدت ۲۴ میلی‌تسلا بر درصد سلول‌های زنده بلافاصله پس از ۲۴ ساعت مجاورت در مقایسه با شاهد معنادار نبود؛ اما در نمونه‌های مشابهی که مدت زمان بیشتری کشت داده شده بودند کاهش معنی‌داری پیدا کرد. این تغییرات در ۳۶ ساعت کشت بعد از اعمال میدان کاهش معناداری را نشان داد. در ۴۸ و ۶۰ ساعت پس از کشت، تعداد سلول‌های زنده به حداقل رسید و با ۹۹ درصد معنا داری در مقایسه با نمونه شاهد افت کرد (شکل (۴)).

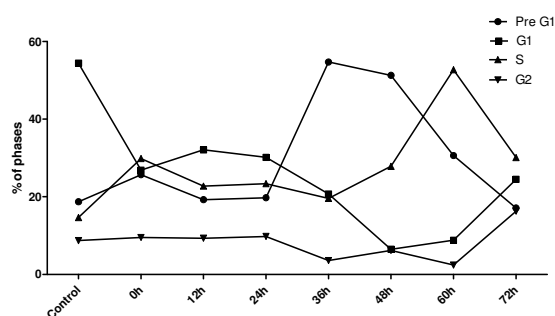


شکل (۴) - میانگین درصد سلول‌های زنده در گروه‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا قرار گرفتند و پس از آن به مدت‌های متفاوت کشت داده شدند. داده‌ها حاصل میانگین حداقل سه تکرار مستقل هستند. خطوط عمودی نشان‌دهنده انحراف معیار است
($P < 0.05$ * و $P < 0.01$ **).

۳-۳- بررسی چرخه سلولی با روش فلوسایتومتری

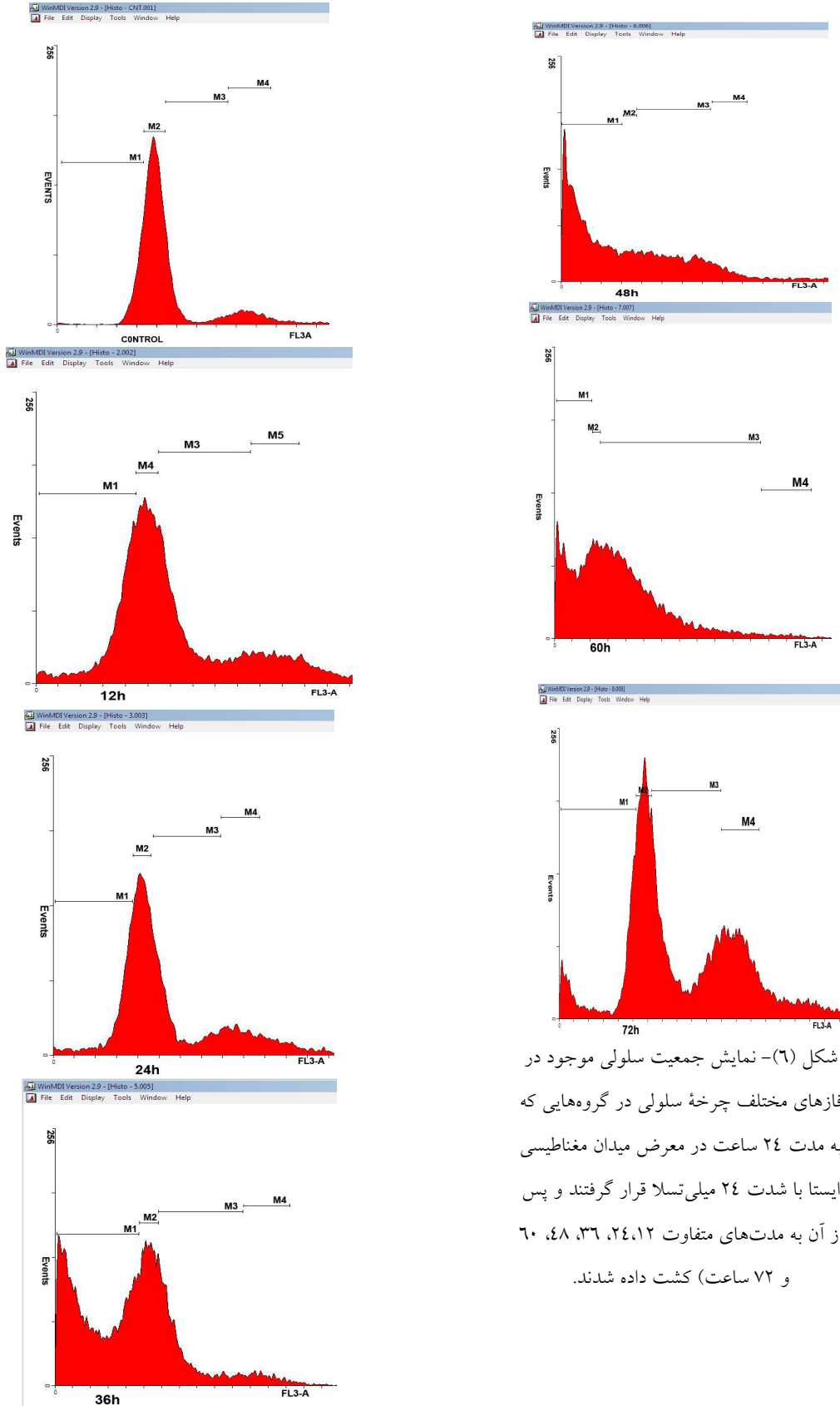
تعداد و درصد سلول‌ها در فازهای مختلف چرخه سلولی در گروه‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا قرار گرفته بودند، ۰، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت پس از اعمال میدان با روش فلوسایتومتری محاسبه گردید [شکل‌های (۵) و (۶)]. مقایسه درصد قرارگیری سلول‌ها در مراحل چرخه سلولی نشان می‌دهد که سلول‌های

مزانشیمی به طور طبیعی در مرحله G_0/G_1 قرار دارند. در شکل (۶) برای هر هیستوگرام دو قله دیده می‌شود. قله نخست نشان‌دهنده این فازها است و قله دوم نشان‌دهنده سلول‌هایی است که در فازهای G_2/M هستند. میان این دو قله سلول‌هایی جای می‌گیرند که در فاز S هستند. سلول‌هایی که در حالت طبیعی خود در فاز G_0/G_1 هستند، هنگام دریافت پیام همانندسازی به فازهای G_2/M و S می‌روند. بنابراین در گروه کنترل درصد سلول‌های زنده و فاز G_1 زیاد است [شکل‌های (۵) و (۶)]؛ اما در ۳۶ ساعت رشد سلول‌ها پس از مجاورت با میدان کاهش درصد سلول‌های زنده نشان‌دهنده استرس وارد شده به سلول است که با کاهش درصد G_1 هماهنگ است. به مرور در کشت‌های ۴۸ و ۶۰ ساعته به درصد G_2 اضافه می‌شود در حالی که درصد سلول‌های زنده نیز در حداقل قرار دارد. اما در نمونه‌هایی که پس از میدان دهی ۷۲ ساعت در محیط کشت رشد کرده‌اند این روند به صورت معناداری جبران شده است [شکل‌های (۵) و (۶)].



شکل (۵) - درصد سلول‌های موجود در فازهای مختلف چرخه سلولی در گروه‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا قرار گرفتند و پس از آن به زمان‌های کشت متفاوت (۰، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت)

کاهش درصد سلول‌های زنده بعد از طی ۳۶ ساعت زمان کشت پس از ۲۴ ساعت قرارگرفتن در معرض میدان، با کاهش جمعیت سلول‌های زنده در این نمونه همراه است. این روند در زمان‌های ۴۸ و ۶۰ ساعت پس از قرار گرفتن در معرض میدان مغناطیسی ایستا نیز ادامه دارد [شکل‌های (۴) و (۵)].



شکل (۶) - نمایش جمعیت سلولی موجود در فازهای مختلف چرخه سلولی در گروه‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا قرار گرفتند و پس از آن به مدت‌های متفاوت ۱۲، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت کشت داده شدند.

کمپلکس *ATR-Chk1* بلافاصله محل دوشاخه همانندسازی را بسته؛ در ساختار آن تغییر ایجاد می‌کند تا تکثیر *DNA* متوقف شود. در حالت عادی سلول، مجموعه‌های *Chk1* به طور پایدار به کروماتین متصل هستند ولی با وارد شدن استرس به سلول، *ATR* آنرا فسفریله کرده؛ از کروماتین جدا می‌کند [۲۸، ۲۹].

سلول‌های جوان و بنیادی که در ابتدای دوره زندگی خود هستند، به دلیل این‌که بیشتر در حال رشد و تقسیم هستند عوامل محیطی را بهتر منعکس می‌کنند. از طرفی مکانیسم‌های ترمیم نیز در آن‌ها فعال‌تر هستند.

این مطالعه نشان داد که درصد سلول‌های بنیادی مزانشیمی زنده به علت قرارگرفتن در معرض میدان مغناطیسی ایستا با شدت ۲۴ میلی‌تسلا، در ۳۶ ساعت بعد از مجاورت با آن، کاهش یافته و چرخه سلولی دستخوش تحول شده است. اما تا مدت زمان ۷۲ ساعت که نمونه‌ها بدون میدان کشت داده شدند، کاهش درصد سلول‌های زنده و تغییرات پدیدآمده در چرخه سلولی به طور معناداری جبران شده است.

البته هنوز مکانیسم دقیق ایجاد این تغییرات مشخص نیست؛ اما یکی از احتمالات می‌تواند افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و جبران آن، به علت بروز واکنش‌های آبخاری ترمیمی باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با همکاری مرکز بانک خون و بندناف مؤسسه تحقیقاتی رویان انجام شد که از آنها کمال تشکر را داریم. از همکاران آزمایشگاه بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس، به ویژه خانم دکتر جوانی نیز سپاسگزاریم.

۵- مراجع

- [1] Ahlbom L., Cardis E., Green A., Review of the epidemiologic Literature on EMF and health; Environ. Health Perspect, 2001; 109:911-933.
- [2] Ishisaka R., Kanno T., Inai Y., Nakahara H., Akiyama J., Yoshioka T., Utsumi K., Effect of a magnetic field on the various functions of subcellular organelles and cells; Pathophysiology, 2000; 7: 149-152.

کمترین درصد *G1* در نمونه‌هایی دیده می‌شود که بعد از مجاورت با میدان، به مدت ۴۸ و ۶۰ ساعت کشت داده شده اند (شکل (۶)). این نمونه‌ها دارای کمترین درصد سلول‌های زنده هستند. بیشترین درصد *G1* نیز متعلق به گروه‌های شاهد است که در معرض میدان مغناطیسی نبوده‌اند و در حالت طبیعی قرار دارند (شکل (۶)).

۴- بحث

امروزه با تغییر سبک زندگی انسان در مقایسه با گذشته و وابستگی او به دستگاه‌هایی که با انرژی الکتریکی کار می‌کنند، قرار گرفتن در معرض میدان مغناطیسی اجتناب‌ناپذیر است. میدان مغناطیسی بر حسب شدت و زمان قرارگیری در معرض آن، به صورت‌های متفاوتی فرایندهای حیاتی سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۰]. از جمله آثاری که در بسیاری از تحقیقات برای میدان مغناطیسی ذکر شده است، تغییر در میزان غلظت یون کلسیم سیتوزولی است که باعث راه‌اندازی مسیرهای مختلفی از انتقال علائم در سلول می‌شود و سرنوشت آن را تغییر می‌دهد؛ مثلاً القای تمایز می‌کند [۲۱-۲۵]. یکی دیگر از این مسیرها تأثیر بر چرخه سلولی [۲۶] است به طوری که می‌تواند سلول را به سمت تکثیر یا مرگ برنامه‌دار سلولی^۱ سوق دهد. میدان اثر یک عامل فیزیکی یا شیمیایی دیگر را در القای مرگ سلولی افزایش می‌دهد [۵، ۸]. تغییر در میزان یون کلسیم در محیط درون سلول باعث می‌شود که واکنش‌هایی متوالی- که هر یک تحریک‌کننده واکنش بعدی است- انجام شوند که یکی از آنها به فرایند ترمیم مربوط است. در نتیجه پروتئین‌هایی که ساختار آنها شبیه فسفاتیدیل اینوزیتول نوع سوم است، فعال می‌شوند؛ به طوری که نقش آنها فعال‌سازی پروتئین‌هایی است که به کینازهای نقاط کنترلی^۲ ۱ و ۲ معروفند.

ATM^۳ و *ATR*^۴ دونوع از فسفاتیدیل اینوزیتول‌های نوع سوم هستند که نقاط کنترل چرخه سلولی را در انسان فعال می‌کنند. *ATR* و *ATM* به ترتیب به *Chk1* و *Chk2* متصل می‌شود

^۱Apoptosis

^۲Checkpoint1 and Checkpoint2 (Chk1, Chk2)

^۳Ataxia Telangiectasia Mutated kinase

^۴Ataxia Telangiectasia-Mutated and Rad3-related

- Kinetics, Metabolism and cell Cycle of Human Liver Cancer Cell; *Bioelectromagnetism*, 2005; 5: 1-6.
- [18] Zhao G., Chen S., Wang L., Zhao Y., Cellular ATP Content, Was Decreased by a Homogeneous 8.5 T Static Magnetic Field Exposure: Role of Reactive Oxygen Species; *Bioelectromagnetics*, 2011; 32: 94-101.
- [19] Hawley S.T., Hawley G.R., *Flow Cytometry Protocols; Methods in Molecular Biology*, 2011; 699:1-29.
- [20] Dini L., Abbro L., Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures; *Micron*, 2005; 36:195-217.
- [21] Bekhite M.M., Figulla H.R., Sauer H., Wartenberg M., Static magnetic fields increase cardiomyocyte differentiation of Flk-1+ cells derived from mouse embryonic stem cells via Ca²⁺ influx and ROS production; *Int. J. Cardiol.*, 2013; 167(3): 798-808.
- [22] Zhang X., Liu X., Pan L., Lee I., Magnetic fields at extremely low-frequency (50 Hz, 0.8 mT) can induce the uptake of intracellular calcium levels in osteoblasts; *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010; 396: 662-666.
- [23] Cerella C., Cordisco S., Albertini M.C., Accorsio A., et al., Magnetic fields promote a pro-survival non-capacitative Ca²⁺ entry via phospholipase C signaling; *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2011; 43: 393-400.
- [24] Piacentini R., et al., ELF=EMFs Promote In Vitro Neurogenesis Via up Regulation of Cav-1 Channel Activity; *J. Cell Physiol.*, 2007; 215: 129-139.
- [25] Santella L., Ercolano E., Nusco G.A., The cell cycle: a new entry in the field of Ca²⁺ signaling CMLS; *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 2405-2413.
- [26] McCreary C.R., Dixon S.J., Fraher L.J., Carson J.L., et al., Real-time measurement of cytosolic free calcium concentration in Jurkat cells during ELF magnetic field exposure and evaluation of the role of cell cycle; *Bioelectromagnetics*, 2006; 27(5): 2354-2364.
- [27] Maques M.M., Roman J., Ibanez M., et al., DNA Damage signaling in eukaryotes; *Rev. Oncol.*, 2003; 5(3): 139-147.
- [28] Flynn R.L., Zou L., ATR a master conductor of cellular responses to DNA replication stress; *Trends in Biochemical Sciences* March, 2011; 36(3): 133-140.
- [29] Hurley P.J., Wilsker D., Bunz F., Human cancer cells require ATR for cell cycle progression following exposure to ionizing radiation; *Oncogene*, 2007; 26: 2535-2542.
- [3] Sergio Manzetti A., Johansson O., Global electromagnetic toxicity and frequency-induced diseases: Theory and short overview; *Pathophysiology*, 2012; 19: 185-191.
- [4] Tavasoli Z., Abdolmaleki P., Investigation the Effects of static Magnetic Field on Apoptosis in a Myeloid Cell Line K562; *Proceeding of The 5th International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic*. Palermo, Italy, 2008.
- [5] Sarvestani A., Abdolmaleki P., Static Magnetic Fields Inhibit Radiation-Induced Apoptosis in Bone Marrow Stem Cells; *Proceeding of The 5th International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic*. Palermo, Italy, 2008.
- [6] Qiu L. H., Tang X. N., Zhong M., Wang Z.Y., Effect of static magnetic field on proliferation and cell cycle of osteoblast cells; *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2004; 5: 469-70.
- [7] Walleczek J., Electromagnetic field effects on cells of the immune system the role of calcium signaling; *FASEB J.*, 1992; 6: 3177-3185.
- [8] Hao Q., Wenfang C., Xia A., Qiang W., Ying L., et al., Effects of a Moderate-Intensity Static Magnetic Field and Adriamycin on K562 Cells; *Bioelectromagnetics*, 2011; 32:191-199.
- [9] Anne M., Hocking N., Gibran N.S., Mesenchymal stem cells: Paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair; *Experimental Cell Research Arch*, 2010; 316: 2213-2219.
- [10] Mitalipov S., Wolf D., Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming; *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2009; 114: 185-9.
- [11] Wang Z., Sarje A., Lin Che P., Yarema K.J., Moderate strength (0.23-0.28 T) static magnetic fields (SMF) modulate signaling and differentiation in human embryonic cells; *BMC Genomics*, 2009; 10: 356-365.
- [12] Hsu S.H., Chang J.C., The static magnetic field accelerates the Osteogenic differentiation and mineralization of dental pulp cells; *Cytotechnology*, 2010; 62: 143-155.
- [13] Teodori L., Albertini M.C., Rocchi M., Prsterà A., Fini M., Molinaro M., Adamo S., Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment; *Cytometry*, 2007; 71(10): 846-856.
- [14] Satija N.K., Singh V.K., Verma Y.K., Gupta P., Sharma S., Mesenchymal stem cell-based therapy: a new paradigm in regenerative medicine; *J. Cell. Mol. Med.*, 2007; 13(11-12): 4385-4402.
- [15] Kumar R., Sharma A., Pattnaik A.K., Varadwaj P.K., Stem cells: An overview with respect to cardiovascular and renal disease; *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2010; 1(1): 43-52.
- [16] Maltman D.J., Hardy S.A., Przyborski S.A., Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair; *Neurochemistry International*; 2011; 59: 347-356.
- [17] Dong L., Huang L., Chen Y., Effects of Extremely Low Frequency Magnetic Field on Growth,