

ФЕНОМЕН ВОЗДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА АГРЕГАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ *in vitro* У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

© 2019 г. И.А. Ольховский* **, М.А. Столяр** ***, Д.В. Лагутинская***, В.Е. Захватаев* ***, Р.Г. Хлебопрос* ***

*Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»,
660036, Красноярск, ул. Академгородок, 50

**Красноярский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии МЗ РФ,
660036, Красноярск, ул. Академгородок, 50/45

***Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, Свободный просп., 79

E-mail: krashetcenter@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.17 г.

После доработки 20.09.18 г.

Принята к публикации 21.11.18 г.

Представлены результаты исследования влияния излучения смартфона на агрегацию тромбоцитов *in vitro*. Показано, что 30-минутное облучение цельной крови радиочастотным излучением смартфона повышает АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у отдельных здоровых добровольцев и у больных инсультами, при этом у большинства пациентов с JAK V617F-позитивной истинной полицитемией облучение смартфоном существенно подавляет агрегацию тромбоцитов вплоть до полного ее ингибирования. Механизмы данного явления могут быть связаны с развитием окислительного стресса и нарушением сигнального пути JAK2 в онкотрансформированных клетках крови. Исходя из полученных данных, весьма актуальным является вопрос определения норм безопасности использования устройств мобильной связи для пациентов с различными заболеваниями.

Ключевые слова: смартфон, радиочастотное облучение, агрегация тромбоцитов, ишемический инсульт, истинная полицитемия.

DOI: 10.1134/S0006302919010095

Более половины населения Земли в настоящее время пользуются услугами сотовой связи. Производство мобильных устройств связи неуклонно растет и все меньше остается территорий вне зон активности сотовых станций [1]. Учитывая большое количество пользователей мобильных телефонов, важно исследовать, понимать и контролировать любое потенциальное влияние их использования на здоровье населения. Большинство мобильных телефонов, включая смартфоны, генерируют форму электромагнитной, неионизирующей энергии, известной как радиочастотные волны. Радиочастотные электромагнитные волны, в отличие от ионизирующих излучений, не могут ни вызвать ионизацию молекул в организме человека, ни разорвать химические связи. Также при довольно низкой мощности (порядка 0,2 Вт) излучение мобильного телефона не приводит к значительному повышению температуры облучаемого

участка. Вопрос признания вреда от нетермического воздействия радиочастотных волн в диапазоне излучения мобильных средств связи несмотря на принятие его как фактора группы 2В («потенциальный канцероген человека») все еще остается дискуссионным и не свободен от конфликта интересов членов экспертных организаций [2]. Вместе с тем публикуется все больше данных, свидетельствующих о наличии биологических эффектов низкоинтенсивных излучений средств мобильной связи. Данные двух независимых публикаций метаанализа в 2011 г. [3] и в 2017 г. [4] показали совпадающие результаты: использование мобильного телефона в течение десяти и более лет (или более 1640 ч использования) увеличивает риск возникновения опухолей мозга примерно на 18–33%.

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что интенсивное использование мо-

бильных телефонов может быть связано с ранним самопроизвольным выкидышем у беременных [5], возникновением головных болей [6], ухудшением слуха [7]. Показано также, что излучение мобильного телефона активирует продукцию свободных радикалов нейтрофилами [8], изменяет морфологию и соотношение клеток крови [9]. В опытах на животных показано влияние радиочастотного излучения мобильного телефона на активность ферментов лимфоцитов [10] и рост экспериментальной опухоли [11]. Недавно в пробах крови здоровых людей было показано снижение агрегации тромбоцитов в потоке крови, индуцированной эпинефрин-коллагеном после 30-минутной экспозиции «звонящим» смартфоном [12]. В работе [13] показано, что после воздействия радиочастотной катетерной абляции миокарда у пациентов также наблюдалось снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и эпинефрином.

Тромбоцитам принадлежит одна из ключевых функций в системе гемостаза – они формируют первичную гемостатическую «заплатку» на месте повреждения сосудистой стенки, что помогает предотвратить обильное кровотечение. Кроме того, они освобождают биологически активные соединения и обеспечивают необходимую фосфолипидную поверхность для активации и сборки факторов свертывания и дальнейшего роста тромба. Нарушение функции тромбоцитов может приводить как к кровотечениям, так и к сосудистым тромбозам, что, в частности, может проявляться инсультами головного мозга. Нарушения тромбоцитарного гемостаза часто наблюдаются при хронических миелопролиферативных неоплазиях, когда происходит накопление в крови онкотрансформированных клеточных элементов миелоидного ряда с измененными функциональными и морфологическими характеристиками. Одним из наиболее распространенных вариантов таких неоплазий является истинная полицитемия, при которой наблюдается интенсивная пролиферация всех ростков миелоидного кроветворения. Известно, что в 95% случаев данное заболевание обусловлено соматической мутацией в гене янускиназы-2 – JAKV617F, вызывающей независимую от гормонального контроля миелоидную пролиферацию. Предполагается, что сигнальные механизмы регуляции метаболизма и функций клеток крови у пациентов при отдельных заболеваниях могут проявлять большую чувствительность к радиочастотному излучению.

Цель данной работы – исследование влияния радиочастотных волн, излучаемых смартфоном,

на агрегацию тромбоцитов у здоровых доноров и у отдельных групп пациентов.

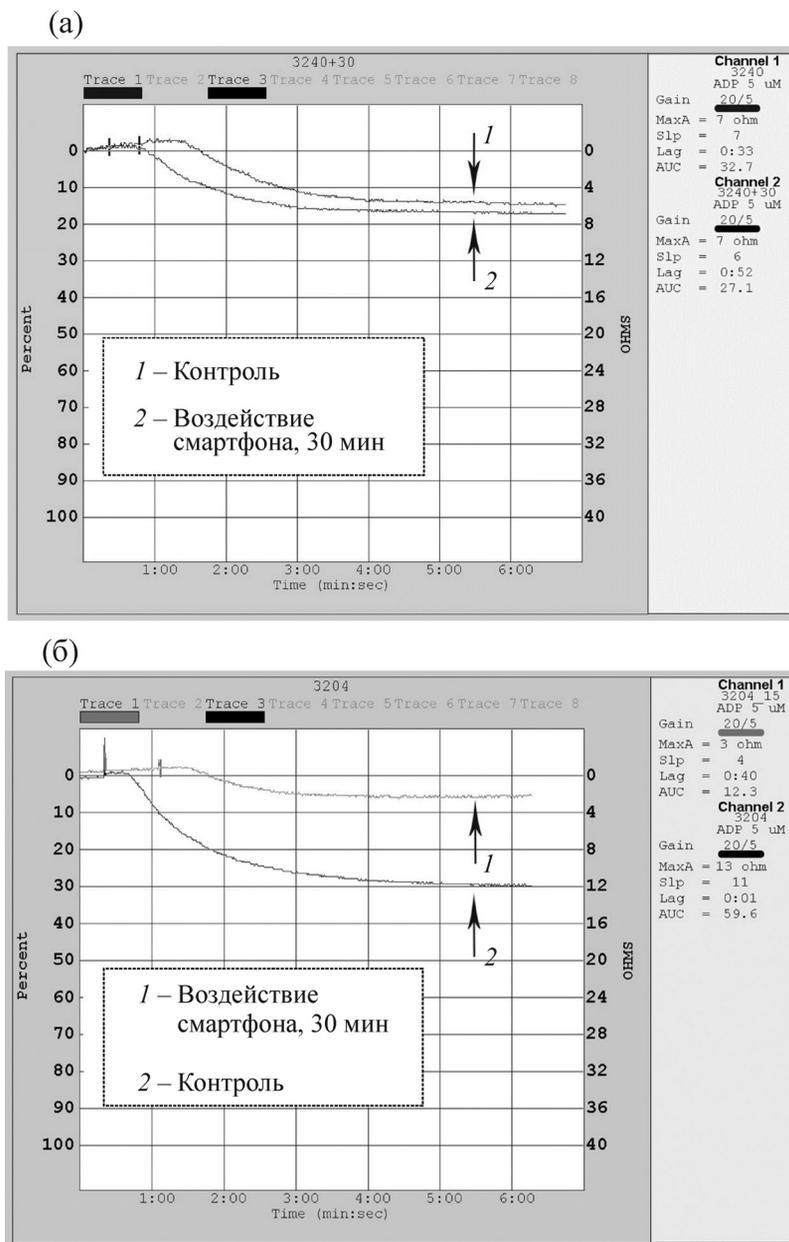
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены данные обследования семи здоровых добровольцев (в возрасте от 18 до 57 лет, четыре женщины и трое мужчин), составляющих группу контроля, семь пациентов с подтвержденной (JAKV617F+)-истинной полицитемией (три женщины и четверо мужчин в возрасте от 55 до 74 лет), а также семь пациентов с ишемическим инсультом (три женщины и четверо мужчин в возрасте от 25 до 74 лет). Пациенты с инсультами и истинной полицитемией получали стандартную терапию, включая прием ацетилсалициловой кислоты в качестве дезагреганта.

Венозную кровь забирали утром натощак в два вакутейнера с 3,2%-м цитратом натрия. Спустя 30 мин после взятия один из вакутейнеров с цельной кровью подвергали воздействию излучения смартфоном (HUAWEI HONOR 4C, Китай) в течение 30 мин в режиме приема звонка. Смартфон располагали на расстоянии 1 см от вакутейнера с кровью, полностью исключая термическое воздействие. Через каждые 5 мин проводили аккуратное перемешивание крови путем пятикратного переворачивания пробирки. После облучения смартфон убирали от образца цельной крови, выдерживая его до начала измерений не более 30 мин. Другой вакутейнер с цельной кровью данного пациента не подвергали облучению, в течение 60 мин он находился на расстоянии более 6 м от источника облучения в защищенной от дециметрового диапазона излучения зоне. Этот образец также перемешивали каждые 5 мин, как и первый вакутейнер.

Измерение агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре (модель 700, Chrono-Log, США) методом импеданса в цельной крови с использованием программного обеспечения Aggrolink 8. Индукцию агрегации осуществляли аденозиндифосфатом (НПО «Ренам», Россия) в конечной концентрации 5 мкМ. При использовании импедансного метода измеряли динамику сопротивления образца цельной крови и оценивали максимальное значение – амплитуду в Омах. Аналитическая вариация результатов используемых тестов в нашей лаборатории не превышала 8%, внутрииндивидуальная вариация показателя при повторных тестах у здоровых добровольцев – не более 6% [14].

Статистическую обработку результатов проводили методом связанных выборок с использованием непараметрического критерия



Примеры агрегограмм: (а) – до и после облучения крови здорового донора, (б) – до и после облучения крови пациента с истинной полицитемией.

Вилкоксона, результаты считали значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Примеры полученных агрегатограмм до и после облучения образца крови смартфоном представлены на рисунке.

В результате проведенного исследования выявлено, что 30-минутное излучение смартфона, находящегося рядом с пробами цельной крови, у пяти из семи здоровых добровольцев не изменяет АДФ-индуцированную агрегацию

тромбоцитов, а у двух повышает амплитуду на 5 Ом (таблица). В пробах крови пациентов с инсультом амплитуда агрегации увеличивается (от 3 до 5 Ом) в трех из семи случаев. Зарегистрированное увеличение агрегационной активности тромбоцитов превышает уровень аналитической вариации используемого метода, однако эффект облучения проб крови доноров и пациентов с ишемическим инсультом характеризуется выраженной вариацией и не приводит к значимым отличиям значений амплитуды агрегации между этими группами.

Влияние излучения смартфона на параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в пробах цельной крови доноров и пациентов

№	Возраст	Пол	Параметры агрегации								
			Необлученная проба				Облучение 30 мин				
			MaxA	Slp	Lag	AUC	MaxA	Slp	Lag	AUC	
Здоровые добровольцы											
1	20	ж	12	10	8	55	14	9	24	50	
2	46	м	8	5	42	31	13	6	36	44	
3	18	м	4	4	77	17	4	3	54	18	
4	32	ж	7	5	36	32	6	5	36	26	
5	26	ж	7	7	33	33	7	6	52	27	
6	57	м	4	4	77	17	4	3	54	18	
7	41	ж	7	5	40	28	12	7	31	41	
	Медиана		7	5	40	31	7	6	36	27	
			<i>p</i> -Уровень				0,14	0,75	0,46	0,13	
Пациенты с истинной полицитемией											
1	68	ж	7	5	11	28	0	0	0	0	
2	64	м	4	4	22	20	1	2	24	1	
3	74	ж	4	4	26	18	0	0	0	0	
4	60	м	5	4	35	22	2	3	44	11	
5	55	ж	13	11	1	60	0	0	0	0	
6	55	м	12	10	22	52	8	7	30	31	
7	58	м	3	2	70	11	0	0	0	0	
	Медиана		5	4	22	22	0	0	0	0	
			<i>p</i> -Уровень				0,02	0,02	0,02	0,13	
Пациенты с ишемическим инсультом											
1	25	м	4	4	32	15	9	8	28	40	
2	42	м	13	14	8	63	11	11	12	52	
3	64	м	4	4	38	13	4	4	35	17	
4	74	ж	4	2	1,1	14	8	4	58	24	
5	48	м	12	11	18	57	10	10	18	47	
6	43	ж	8	12	16	11	8	12	18	16	
7	61	ж	5	5	22	23	8	9	23	39	
	Медиана		5	5	18	15	8	9	23	39	
			<i>p</i> -Уровень				0,22	0,34	0,06	0,86	

Примечание. С учетом уровня аналитической вариации используемого метода индивидуально значимым изменением амплитуды агрегации являются сдвиги на 2 Ома и более. MaxA – максимальная амплитуда агрегации, Ом; Slp – скорость агрегации, Ом/мин; Lag – лаг-фаза агрегации (задержка), с; AUC – площадь агрегационной кривой, Ом²/мин.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что во всех семи случаях в пробах пациентов с истинной полицитемией под действием излучения смартфона наблюдалось резкое торможение, а в ряде случаев – полное отсутствие АДФ-индуцированной агрегации в импедансометрическом тесте ($p = 0,02$).

Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что при истинной полицитемии импедансная агрегометрия регистрирует резкое

снижение активности тромбоцитов в пробах цельной крови под действием излучения смартфона, в то время как для здоровых добровольцев и пациентов с инсультом характерно либо противоположное, повышающее активность тромбоцитов, действие смартфона, либо отсутствие его влияния.

Первичные механизмы биологического действия низкоинтенсивного микроволнового излучения неясны, но, по-видимому, связаны с

клеточными мембранами [15–18]. Вторичный механизм обнаруженных в настоящем исследовании явлений может быть связан с развитием окислительного стресса и последующим изменением функционирования тромбоцитов. Как показали недавние исследования, для ряда типов клеток периферической крови низкоинтенсивное (нетепловое) микроволновое излучение может индуцировать окислительный стресс. Так, при двухчасовом облучении образцов периферической крови человека симулятором мобильного телефона (частота 900 МГц) обнаружено, что данное облучение стимулирует производство активных форм кислорода в моноцитах [19]. Для некоторых типов клеток периферической крови человека эта индукция окислительного стресса сопровождается усилением их метаболической и функциональной активности, что соответствует наблюдаемому в настоящем исследовании повышению амплитуды агрегации в пробах отдельных здоровых добровольцев и пациентов с инсультом. С другой стороны, известно, что при истинной полицитемии имеют место нарушения регуляции функции тромбоцитов [20] и при миелоидных опухолях наблюдаются изменения физико-химических свойств мембраны тромбоцитов [21]. Поэтому резкое падение агрегации в пробах пациентов с истинной полицитемией можно объяснить тем, что окислительный стресс, индуцируемый излучением мобильного телефона, для тромбоцитов – клеток с нарушенными функциональными процессами – может привести к еще более сильному их нарушению. Влияние радиочастотного излучения на функцию тромбоцитов может быть связано также с изменением функционирования мембраносвязанных рецепторных белков, опосредующих влияние индукторов агрегации [20]. Выявленное изменение индуцируемого АДФ-рецепторами сигнального пути регуляции агрегации тромбоцитов при истинной полицитемии [22] также согласуется с нашими результатами подавления радиочастотным излучением смартфона именно АДФ-индуцированной агрегации.

Вероятно, избыточная активность янускиназы-2 в тромбоцитах понижает чувствительность сигнальных каскадов агрегации, обусловленных активацией тромбоцитарных АДФ-рецепторов. Дальнейшие исследования будут направлены на проверку данной гипотезы.

ВЫВОДЫ

Радиочастотное излучение смартфона существенно влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, избирательно повышая ее

у отдельных здоровых людей и у пациентов с ишемическими инсультами. Впервые обнаружен феномен резкого подавления АДФ-индуцированной агрегации в пробах крови пациентов с истинной полицитемией. Механизмы данного явления не ясны и требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем, исходя из полученных данных, весьма актуальным является вопрос определения норм безопасности использования устройств мобильной связи не только для здоровых лиц, но и для пациентов с различными хроническими заболеваниями. Другим важным аспектом обнаруженного феномена является необходимость ограничения использования мобильных телефонов сотрудниками лабораторий при выполнении тестов, оценивающих функциональные характеристики тромбоцитов.

Авторы выражают признательность зав. отделением гематологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» В.И. Москову, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения Красноярского края Е.В. Васильеву, врачу-гематологу М.А. Михалёву, д.м.н. Г.В. Грицан и сотрудникам «МБУЗ ГК больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича». Дополнительную признательность выражаем д-ру физ.-мат. наук, проф. М.А. Пантелееву за замечания и ценные советы.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетными программами НИР КНЦ СО РАН и СФУ, а также фонда инноваций профессиональной общественной организации «МедЛабДиагност».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Кочемарова, Ю. В. Кочемарова, О. В. Круглик и И. И. Моргулис, *Инженерная экология*, № 6, 35 (2012).
2. L. Hardell, *Int. J. Oncol.* **51** (2), 405 (2017).
3. L. I. Kheifets, *Bioelectromagnetics* **22** (S5), 120 (2001).
4. M. Prasad, P. Kathuria, P. Nair, et al., *Neurol. Sci.* **38** (5), 797 (2017).
5. F. S. Mahmoudabadi, S. Ziaei, M. Firoozabadi, and A. Kazemnejad, *J. Environ. Health Sci. Eng.*, № 13, 34 (2015).
6. M. K. Chu, H. G. Song, C. Kim, and B. C. Lee, *BMC Neurol.*, № 11, 115 (2011).
7. P. Velayutham, G. K. Govindasamy, and R. Raman, *Ind. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **66** (S1), 169 (2014).
8. G. Lippi, E. Danese, G. Brocco, et al., *Clin. Chem. Lab. Med.* **54** (9), 1497 (2016).
9. M. H. Repacholi, *Toxicol. Lett.* **120** (1–3), 323 (2001).
10. М. В. Захарченко, А. В. Ковзан, Н. В. Хундерякова и др., *Биофизика* **61** (1), 120 (2016).

11. О. В. Круглик, И. И. Моргулис и Р. Г. Хлебопрос, Докл. РАН **449** (1), 104 (2013).
12. G. Lippi, E. Danese, G. Brocco, et al., Blood Transfus., № 6, 1 (2016).
13. V. Kozlovaite, P. Grybauskas, J. Cimbolaityte, et al., Medicina (Kaunas) **40** (9), 850 (2004).
14. М. А. Столяр и И. А. Ольховский, Клиническая лабораторная диагностика **61** (6), 359 (2016).
15. В. Е. Захватаев и Р. Г. Хлебопрос, Биофизика **57** (1), 75 (2012).
16. П. М. Красильников, Биофизика **44** (6), 1078 (1999).
17. В. И. Петросян, Ю. В. Гуляев, Э. А. Житенева и др., Радиотехника и электроника **40** (1), 127 (1995).
18. M. N. Shneider and J. M. Pekker, Appl. Phys., № 114, 104701 (2013).
19. E. Kazemi, S. M. J. Mortazavi, A. Ali-Ghanbari, et al., J. Biomed. Phys. Eng. **5** (3), 105 (2015).
20. A. M. Vlădăreanu, C. Ciufu, and H. Bumbea, Rom. J. Intern. Med. **46** (1), 9 (2008).
21. V. M. Popov, A. M. Vladareanu, H. Bumbea, et al., Blood Coagul Fibrinolysis **25** (2), 142 (2014).
22. H. Chang, L. Y. Shih, A. D. Michelson, et al., Acta Haematol. **130** (3), 181 (2013).

The Phenomenon of the Effect of Mobile Phone Radiation on *in vitro* Platelet Aggregation in Patients with Polycythemia Vera and Ischemic Stroke

I.A. Olkhovskiy* **, M.A. Stolyar ***, D.V. Lagutinskaya***,
V.E. Zakhvataev* ***, and R.G. Khlebopros* *****

**Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences",
Akademgorodok 50, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

***Krasnoyarsk branch of National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Akademgorodok 50/45, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

****Siberian Federal University, Svobodny prosp. 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia*

This paper presents the results of studies on the influence of exposure to smartphone radiation on *in vitro* platelet aggregation. It has been shown that a 30-min exposure of blood samples to smartphone radiofrequency waves increased ADP-induced platelet aggregation in some healthy volunteers and in patients with stroke, whereas platelet aggregation in JAKV617F positive patients with polycythemia vera was significantly suppressed and completely inhibited eventually. The mechanisms of this phenomenon might be associated with cell oxidative stress and features of JAK2-signal transduction pathway in onco-transformed blood cells. The results of our study suggest that it is very important to set safety standards contributing to the safe use of mobile devices for patients with various diseases.

Keywords: smartphone, radiofrequency irradiation, platelet aggregation, ischemic stroke, polycythemia vera