

7. Belyaeva N.N. Structural-functional evaluation of cellular effects of nanoparticles and nanoenabled products on the organism of warm-blooded animals. In: Rakhmanin Yu.A., ed. *Biomedicine of XXI Century: Achievements and Perspective Directions of Development [Biomeditsina KhKhI veka: dostizheniya i perspektivnye napravleniya razvitiya]*. Moscow: RAEN; 2016: 45–52. (in Russian)
8. Sung J.Y., Ji J.H., Yoon J.U., Kim D.S., Song M.Y., Jeong J., et al. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles. *Inhal. Toxicol.* 2008; 20(6): 567–74.
9. Sung J.Y., Ji J.H., Park J.D., Yoon J.U., Kim D.S., Jeon K.S., et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol. Sci.* 2008; 108(2): 452–61.
10. Hyun J.S., Lee B.S., Ryu H.Y. Effects of repeated silver nanoparticles exposure on the histological structure and mucins of nasal respiratory mucosa in rats. *Toxicol. Lett.* 2008; 182(1-3): 24–8.
11. Belyaeva N.N. Approaches to morphofunctional estimation of toxicity of nanoparticles. In: *Production and Application of Nanomaterials in Russia Toxicological, Exposure and Regulatory Issues. International Research Workshop Proceedings*. Moscow; 2009: 21.
12. Kim Y.S., Song N.Y., Park J.D., Song R.S., Ryu H.R., Chug Y.H., et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part. Fibre Toxicol.* 2010; 7: 20.
13. Johnston H.J., Hutchison G., Christensen F.M., Peters S., Hankin S., Stone V. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 2010; 40(4): 328–46.
14. Seltenrich N. Nanosilver: Weighing the risks and benefits. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121(7): A220–5.
15. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.V., Beikin Y.B. et al. Comparative *in vivo* assessment of some adverse bioeffects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the attenuation of attenuation of nanosilvers effects with a complex of innocuous bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(2): 2449–83.
16. Wiwanitkit V., Sereemasapun A., Rojanathanes R. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report. *Fertil. Steril.* 2009; 91(1): e7–8.
17. Moretti E., Terzuoli G., Renieri T., Iacoponi F., Castellini C., Giordano C., et al. In vitro effect of gold and silver nanoparticles on human spermatozoa. *Andrologia.* 2012; 45(6): 392–6.
18. Taylor U., Barchanski A., Kues W., Barcikowski S., Rath D. Impact of Metal Nanoparticles on Germ Cell Viability and Functionality. *Reprod. Dom. Anim.* 2012; 47(Suppl. 4): 359–68.
19. Tiedemann D., Taylor U., Rehbock C., Jakobi J., Klein S., Kues W.A., et al. Reprotoxicity of gold, silver, and gold-silver alloy nanoparticles on mammalian gametes. *Analyst.* 2014; 139(5): 931–42.
20. Pavlyuchenkova S.M. *The study of patterns development of male sex Sertoli cells in mice after the different experimental influences*: Diss. Moscow; 2015. (in Russian)
21. Pochepstev A.Ya., Velikorodnaya Yu.I., Filatov B.N. The influence of gold nanoparticles on proliferative activity of cells of rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012; (2): 47–50. (in Russian)
22. Sycheva L.P., Murav'eva L.V., Zhurkov V.S., Mikhaylova R.I., Savostikova A.N., Alekseeva A.V., et al. Study of the mutagenic and cytotoxic effects of nanosilver and silver sulphate in germ cells of mice in vivo. *Rossiyskie nanotekhnologii.* 2016; 11(3-4): 95–100. (in Russian)
23. Sertoli Cells. Functions of Sertoli cells. Medicalplanet. Available at: <http://medicalplanet.su/diagnostica/417.html> (in Russian)

Поступила 15.02.17  
Принята к печати 05.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.112.94:621.371.083

Бляхер М.С.<sup>1</sup>, Тульская Е.А.<sup>1,2</sup>, Капустин И.В.<sup>1</sup>, Фёдорова И.М.<sup>1</sup>, Лопатина Т.К.<sup>1</sup>, Нестеренко В.Г.<sup>3</sup>, Суслов А.П.<sup>3</sup>, Коноплева М.В.<sup>3</sup>, Ловенецкий А.Н.<sup>4</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА НА АКТИВАЦИЮ ЛИМФОЦИТОВ *IN VITRO*

<sup>1</sup> ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва;

<sup>2</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, 119991, Москва;

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва;

<sup>4</sup> ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», 125252, Москва

*Исследован характер влияния электромагнитного излучения мобильного телефона на активацию лимфоцитов in vitro. Эта тема актуальна, так как современный человек подвергается воздействию сложного сочетания электрических и магнитных полей (ЭМП) разных частот. Объектом исследования служили цельная венозная кровь и выделенные лимфоциты 21 взрослого донора (от 20 до 55 лет): 10 – это здоровые доноры и 11 человек через 7 дней после вакцинации их менингококковой полисахаридной вакциной. Исследование влияния ЭМИ телефона на функциональную активность лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии (определение численности основных и активированных субпопуляций лимфоцитов) с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter. Об изменении продукции цитокинов клетками крови, подвергшимися воздействию ЭМИ мобильного телефона, судили по изменению их концентрации в надосадках, которую определяли методом ИФА с использованием тест-систем, производимых ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и ООО «Цитокин» (Россия). В результате исследования воздействия ЭМИ мобильного телефона на клетки крови выявлено, что изменение процента лимфоцитов, несущих ранний маркер активации CD69, наблюдали существенно чаще и с большей интенсивностью в группе доноров, находившихся в поствакцинальном периоде по сравнению со здоровыми донорами. Под воздействием ЭМИ телефона средние значения продукции цитокинов не изменялись в образцах супернатантов в обеих группах, но у здоровых доноров эти значения были в 1,5–2 раза выше, чем у людей в поствакцинальном периоде. Повышение или понижение продукции цитокинов под влиянием ЭМИ телефона происходило вне зависимости от исходного уровня его продукции у обследованного донора. Изменение продукции цитокинов (ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) клетками крови под воздействием ЭМИ телефона происходит индивидуально, что следует учитывать при решении вопроса о наличии или отсутствии влияния ЭМИ телефона на состояние лимфоцитов.*

**Ключевые слова:** лимфоциты; маркеры активации лимфоцитов; цитокины; ЭМИ мобильного телефона.

**Для цитирования:** Бляхер М.С., Тульская Е.А., Капустин И.В., Фёдорова И.М., Лопатина Т.К., Нестеренко В.Г., Суслов А.П., Коноплева М.В., Ловенецкий А.Н. Влияние электромагнитного излучения мобильного телефона на активацию лимфоцитов *in vitro*. *Гигиена и санитария.* 2017; 96(10): 965–970. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-965-970>

**Для корреспонденции:** Бляхер Мария Сергеевна, д-р мед. наук, проф. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва. E-mail: [msb2222@list.ru](mailto:msb2222@list.ru)

Blyakher M.S.<sup>1</sup>, Tulskaia E.A.<sup>1,2</sup>, Kapustin I.V.<sup>1</sup>, Fedorova I.M.<sup>1</sup>, Lopatina T.K.<sup>1</sup>, Nesterenko V.G.<sup>3</sup>, Suslov A.P.<sup>3</sup>, Konopleva M.V.<sup>3</sup>, Lovenetskiy A.N.<sup>4</sup>

## THE IMPACT OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF MOBILE PHONE FOR LYMPHOCYTE ACTIVATION IN VITRO

<sup>1</sup>G.N. Gabrichevsky Institute of epidemiology and microbiology, Moscow, 125212, Russian Federation;

<sup>2</sup>Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>3</sup>N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 123098, Russian Federation;

<sup>4</sup>Ltd "NIARMEDIK PLYUS", Moscow, 125252, Russian Federation

The character of the influence of the electromagnetic radiation (EMR) of mobile phone on the activation of lymphocytes *in vitro* was investigated. This is important, since modern human is exposed to a complex combination of electric and magnetic fields (EMF) of different frequencies. The object of the study were whole venous blood and lymphocytes isolated from 21 adult donors (aged of from 20 to 55 years) – 10 were healthy donors and 11 were healthy persons 7 days after their vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine. In the study the influence of phone's EMR on the functional activity of peripheral blood lymphocytes was determined by the flow cytometry method with the use of monoclonal antibodies of Beckman Coulter company (by the identification and calculation the number of basic and activated lymphocyte subpopulations). The changes of cytokines production by blood cells exposed to mobile phone electromagnetic radiation were determined in supernatants by measuring their concentration using EIA kits produced by JSC "Vector-Best" (Russia) and LLC "cytokine" (Russia). The results of the study of the effects of electromagnetic radiation of mobile phone on blood cells revealed changes in the percentage of lymphocytes carrying the early activation marker CD69 significantly to be more frequently and were observed with greater intensity in the group of donors which were vaccinated compared to healthy donors. Under the influence of phone's EMR mean values of cytokine production determined in the supernatants samples did not changed in both groups, but in the group of healthy donors mean values of cytokines production were 1,5 – 2 times higher than in the group of persons following immunization. The increase or decrease in cytokine production under the influence of phone's EMR occurred regardless of the initial level of its production in the surveyed donor. The changes of the cytokine production (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-8) by blood cells under the influence of phone's EMR happen individually; this should be considered when deciding on the presence or absence of phone's EMR impact on the status of lymphocytes.

**Key words:** lymphocytes; lymphocyte activation markers; cytokines; mobile phone electromagnetic radiation (EMR).

**For citation:** Blyakher M.S., Tulskaia E.A., Kapustin I.V., Fedorova I.M., Lopatina T.K., Nesterenko V.G., Suslov A.P., Konopleva M.V., Lovenetskiy A.N. The impact of electromagnetic radiation of mobile phone for lymphocyte activation *in vitro*. *Gigiena i Sanitariia (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(10): 965-970. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-965-970>

**For correspondence:** Maria S. Blyakher, MD, PhD, DSci., «G.N. Gabrichevsky Institute of epidemiology and microbiology, Moscow, 125212, Russian Federation. E-mail: [msb2222@list.ru](mailto:msb2222@list.ru)

### Information about authors:

Blyakher M.S., <http://orcid.org/0000-0003-3480-6873>; Tulskaia E.A., <http://orcid.org/0000-0003-1969-4009>;

Kapustin I.V., <http://orcid.org/0000-0001-6191-260X>; Fedorova I.M., <http://orcid.org/0000-0002-0335-2752>;

Lopatina T.K., <http://orcid.org/0000-0002-9865-2749>; Nesterenko V.G., <http://orcid.org/0000-0002-9574-6512>;

Suslov A.P., <http://orcid.org/0000-0001-5731-3284>; Konopleva M.V., <http://orcid.org/0000-0002-9724-695X>;

Lovenetskiy A.N., <http://orcid.org/0000-0002-6522-5142>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment:** The study had no sponsorship.

Received: 24 January 2017

Accepted: 05 July 2017

## Введение

Современный человек подвергается воздействию сложного сочетания электрических и магнитных полей (ЭМП) разных частот. У сотового телефона, по сравнению с другими источниками ЭМП радиочастотного диапазона (РЧ), существуют свои отличительные особенности: круглосуточное хроническое облучение происходит на максимальном приближении, частота и продолжительность воздействия контролируется пользователем, воздействию ЭМП РЧ подвергается не только сам пользователь, но и окружающие его люди.

В связи с этим вопрос о влиянии электромагнитного излучения (ЭМИ) мобильных телефонов на разные функции организма привлекает внимание исследователей, работающих в разных областях науки: генетиков, онкологов, гериатров, иммунологов. Изучение этих вопросов проводится с использованием разных методических подходов в опытах *in vitro* или *in vivo*, с использованием в качестве источника ЭМИ либо разных моделей мобильных телефонов, либо имитирующих их искусственно созданных систем [1–6].

Существуют различия в измерении уровня излучения мобильного телефона в России и за рубежом. Так, в США

и в Европе его определяют удельным коэффициентом поглощения – SAR (Specific Absorption Rate), который показывает количество поглощённой энергии от мобильного телефона и измеряется в Вт/кг, а в России излучение традиционно измеряется энергией, проходящей через квадратный сантиметр (мВт/см<sup>2</sup>), то есть определяется не выделяющаяся в тканях энергия, а входящая в ткани. Стандарт предназначен для измерения уровня относительного коэффициента поглощения энергии излучения мобильных телефонов в диапазоне 300 МГц–3 ГГц.

Допустимые нормы SAR: в Европе 0,08 Вт/кг (на все тело) и 2 Вт/кг (исходя из дозы излучения, которое поглощает 10 граммов ткани тела). Федеральной комиссией коммуникаций США (FEDERAL COMMUNICATIONS COMMISSION – FCC) нормы SAR ужесточены, соответственно, 0,08 Вт/кг и 1,6 Вт/кг (исходя из дозы излучения, поглощаемой 1 граммом ткани тела).

Известно, что в основе механизмов индивидуальной резистентности к внешним воздействиям лежат процессы, развивающиеся на клеточном уровне. Возможно, что при облучении организма его реакция связана с действием ЭМИ на клетки и плазму крови в каждой капиллярной сети, поскольку излучение проникает лишь в самые поверхностные слои кожи. Поэтому доступными и инфор-

мативными объектами при исследовании внешних воздействий на организм могут служить клетки крови [7].

В работах ряда авторов изучали возможные эффекты облучения от мобильных телефонов на иммунную систему человека на примере продукции ряда цитокинов и экспрессии некоторых активационных маркеров на лимфоцитах *in vitro*, влияние на лимфоциты и моноциты *in vivo*, а также на фагоцитарную активность нейтрофилов [8–12].

Большинство исследователей указывает на отсутствие достоверных различий между изученными показателями при воздействии ЭМИ мобильных телефонов и не облученными тест-объектами.

Основываясь на данных литературы и ранее проведенных нами исследованиях, мы предположили, что важное значение имеет время экспозиции клеток крови под воздействием ЭМИ мобильного телефона, а также состояние иммунной системы доноров. Поэтому цель данной работы заключалась в исследовании влияния длительного воздействия ЭМИ мобильного телефона на различные виды функциональной активности клеток крови, на появление маркеров активации лимфоцитов и на продукцию цитокинов клетками периферической крови здоровых доноров и доноров, находящихся в поствакцинальном периоде.

В связи с тем, что в современных исследованиях существует тенденция к уменьшению количества опытов на лабораторных животных, актуальность планировавшихся в данной работе исследований *in vitro* возрастает.

## Материал и методы

Исследования влияния ЭМИ мобильного телефона проведены на цельной венозной крови и выделенных лимфоцитах 21 взрослого донора (от 20 до 55 лет): 10 – здоровые доноры и 11 человек через 7 дней после вакцинации их менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, У и W-135), конъюгированной с дифтерийным анатоксином, вакциной. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови доноров методом седиментации в градиенте плотности гистобака ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ).

Для исследования индуцированной активности клеток кровь, взятую в раствор гепарина, разливали в круглодонные 96-луночные культуральные планшеты. В качестве индуктора использовали ФГА (фитогемагглютинин Р, производство Sigma, США) в рабочей концентрации 6,25 мкг/мл.

**Дизайн исследования.** Образцы крови и лимфоцитов экспонировали в течение 5 ч без воздействия телефона (образцы экспонировались в аналогичных условиях, что и опытные, но без воздействия телефона, а также других приборов, способных излучать электромагнитные волны) – контроль или «ложное облучение». При непосредственном контакте мобильного телефона (параметры мобильного телефона: SAR на тело 1,18 Вт/кг, на голову 1,25 Вт/кг, на телефоне подключили максимально возможное количество функций (bluetooth, Wi-Fi), sim-карта оператора «Билайн»; динамики и вибрация были отключены) и культуральных планшетов с образцами – опыт. На телефон производили звонки каждые 10 мин (35 звонков) до полного отключения сигнала вызова.

После экспонирования все планшеты с образцами цельной крови и лимфоцитов инкубировали в среде RPMI-1640 сутки при температуре 37°C в атмосфере с 5%-ым содержанием CO<sub>2</sub>. Через 20 ч. лимфоциты ресуспендировали в объеме 100 мкл среды, добавляли к ним моноклональные антитела, меченные флуорохромами: CD3 (FITC), CD69 (PE), CD8 (PC5) – все производства Beckman Coulter. Пробоподготовка проводилась на автоматической станции TQ prep (Beckman Coulter) по без-

отмывочной технологии. Надосадки с культур цельной крови были отобраны в эппендорфы для изучения способности клеток крови продуцировать цитокины *in vitro*. (хранили при –40 °С до исследования ~1,5 месяца) Измерения количества активированных (CD69+) клеток среди Т-лимфоцитов проводились на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) в измерительном протоколе для трёхцветной метки. Результат стимуляции/подавления считался положительным, если процент CD69+ лимфоцитов в пробе, подвергавшейся воздействию, был выше процента CD69+ лимфоцитов в «ложно облученной» пробе не менее чем на 2%.

Для оценки способности клеток продуцировать такие цитокины, как интерферон-гамма (ИФН $\gamma$ ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкины ИЛ-6 и ИЛ-8 использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и ООО «Цитокин» (Россия).

При статистическом анализе результатов исследования были применены программы «Microsoft® OfficeExcel 97» и «StatSoft STATISTICA 10». Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

Для индивидуализации полученных данных был введен показатель  $\Delta$ , который высчитывался по следующей формуле: для лимфоцитов  $\Delta = (\% \text{ лимфоцитов, несущих данный антигенный маркер на лимфоцитах человека, подвергшихся воздействию ЭМИ}) - (\% \text{ лимфоцитов, несущих данный антигенный маркер на лимфоцитах этого же человека, не подвергшихся воздействию ЭМИ})$ ; для цитокинов  $\Delta = (\text{концентрация изученного цитокина в пробах, подвергшихся воздействию ЭМИ телефона}) - (\text{концентрация изученного цитокина в пробах этого же человека, не подвергшихся воздействию ЭМИ})$ .

Многолетний практический опыт работы с культурами клеток по изучению их способности продуцировать цитокины позволил определить критерии изменений в уровнях цитокинов в супернатантах. Величины «положительного ответа» при различных воздействиях на клетки крови индивидуальны для каждого цитокина и могут зависеть от используемых тест-систем и разведений. В этой работе мы использовали следующие пределы изменения концентраций для оценки полученных результатов: ИФН $\gamma$  ( $\pm 30 \text{ пг/мл}$ ), ФНО $\alpha$  ( $\pm 50 \text{ пг/мл}$ ), ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $\pm 1000 \text{ пг/мл}$ ).

Таблица 1

**Численность основных субпопуляций лимфоцитов доноров из группы вакцинируемых исходно и через неделю после вакцинации (M  $\pm$  tm)**

Показатель	Доноры из группы вакцинируемых			
	до вакцинации		после вакцинации	
	%	абсолютная	%	абсолютная
Лейкоциты	–	6460 $\pm$ 830	–	<b>8180 <math>\pm</math> 1260***</b>
Лимфоциты	34 $\pm$ 7	2210 $\pm$ 530	39 $\pm$ 7	<b>3140 <math>\pm</math> 600*</b>
CD3+	71 $\pm$ 3	1570 $\pm$ 390	73 $\pm$ 3	2280 $\pm$ 430
CD3+4+	41 $\pm$ 6	920 $\pm$ 260	42 $\pm$ 6	<b>1300 <math>\pm</math> 320*</b>
CD3+8+	24 $\pm$ 5	540 $\pm$ 170	25 $\pm$ 6	<b>790 <math>\pm</math> 250*</b>
CD4+CD8+	1,9 $\pm$ 0,8	–	1,96 $\pm$ 0,9	–
CD3–CD19+	11 $\pm$ 2	230 $\pm$ 70	11 $\pm$ 2	<b>340 <math>\pm</math> 80*</b>
CD3-16+56+	18 $\pm$ 5	400 $\pm$ 150	<b>15 <math>\pm</math> 4**</b>	490 $\pm$ 190
CD3+16+56+	6 $\pm$ 3	140 $\pm$ 80	7 $\pm$ 3	<b>210 <math>\pm</math> 100*</b>

Примечание. Статистически значимые отличия от показателя до вакцинации при \* –  $p = 0,02$ , \*\* –  $p = 0,006$ , \*\*\* –  $p < 0,05$ .



Таблица 2

**Индивидуальные показатели изменения ( $\Delta$ ) содержания CD69+ Т-лимфоцитов под воздействием ЭМИ телефона**

№ донора	CD 3+69+	CD3+ 8+69+	CD3+ 4+69+
<i>Здоровые доноры, % клеток</i>			
1	<b>-2,1</b>	<b>-10,8</b>	<b>3,0</b>
2	1,7	1,1	<b>14,3</b>
3	-0,4	1,6	-0,9
4	-0,5	0,3	-1,0
5	<b>-3,4</b>	-1,6	<b>-3,4</b>
6	<b>16,3</b>	<b>6,8</b>	<b>18,1</b>
7	<b>-7,5</b>	<b>-4,6</b>	<b>-6,2</b>
8	-0,4	<b>4,9</b>	-1,5
<i>Доноры после вакцинации, % клеток</i>			
1	<b>3,4</b>	<b>3,4</b>	<b>6,8</b>
2	<b>8,0</b>	<b>6,3</b>	<b>10,0</b>
3	-1,5	<b>-2,1</b>	-1,3
4	<b>-5,6</b>	<b>-5,8</b>	<b>-2,3</b>
5	-0,7	<b>-3,0</b>	0,0
6	<b>4,0</b>	<b>8,0</b>	1,0
7	<b>5,3</b>	<b>2,9</b>	<b>7,0</b>
8	0,8	1,6	1,8
9	1,9	<b>3,6</b>	1,3
10	<b>-4,0</b>	0,0	<b>-2,0</b>

Примечание. Жирным выделены  $|\Delta| \geq 2\%$ .

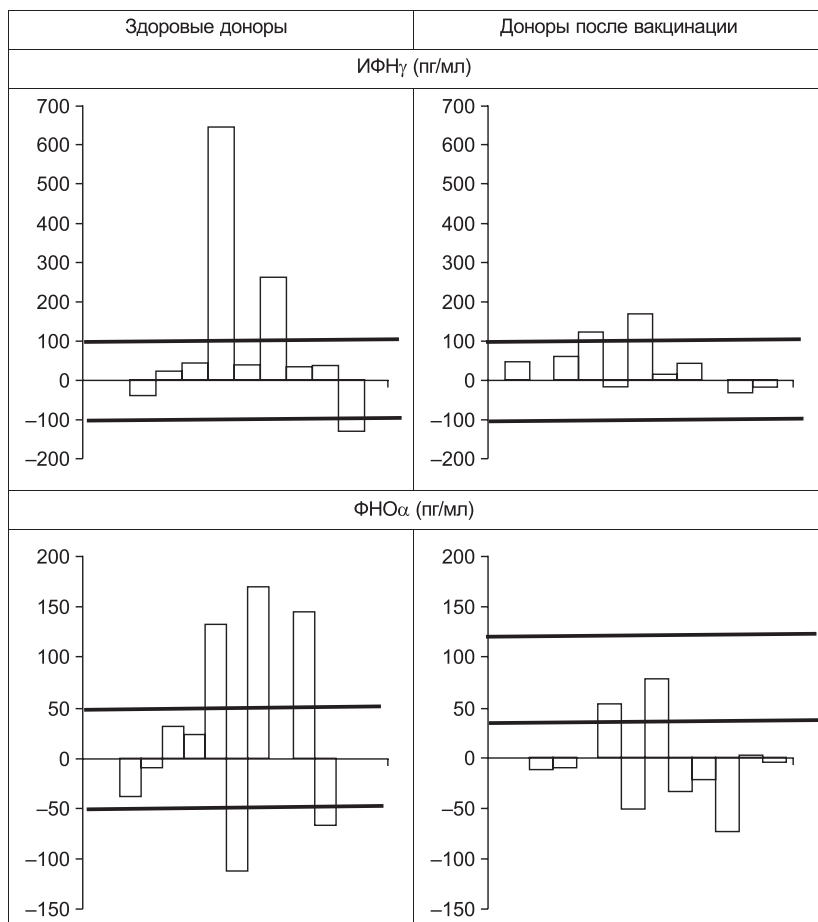


Рис. 1. Индивидуальные величины изменения ( $\Delta$ ) концентрации цитокинов ИФН $\gamma$  (пг/мл) и ФНО $\alpha$  (пг/мл) в супернатантах клеток крови при воздействии ЭМИ телефона (по оси абсцисс – индивидуальный показатель донора, по оси ординат – величина  $\Delta$ , горизонтальные линии – пределы погрешности метода).

**Результаты и обсуждение**

На первом этапе исследования мы провели сравнительный анализ состояния иммунной системы людей из группы здоровых доноров и доноров, которые в дальнейшем подверглись вакцинации.

При сравнении численности субпопуляций лимфоцитов здоровых доноров и доноров до вакцинации было выявлено, что они практически не отличались.

Иммунологическое обследование людей включало определение в их крови не только основных субпопуляций лимфоцитов, но и определение процента активированных Т-клеток (в т. ч., с маркерами ранней и поздней активации).

Состояние иммунной системы доноров (10 здоровых взрослых людей и 11 взрослых людей, в дальнейшем подвергшихся вакцинации менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135) конъюгированной с дифтерийным анатоксином вакциной) не отличалось от нормы.

Если сравнивать состояние иммунной системы доноров до и после вакцинации, то из табл. 1 видно, что через неделю после вакцинации становятся заметны значимые отличия практически по всем основным субпопуляциям, которые, в основном, выражаются в повышении абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов, хотя и остаются в пределах нормы. Кроме того, процент активированных цитолитических Т-клеток (CD3+CD8+), несущих разные активационные маркеры, через неделю после прививки имел тенденцию к снижению: CD69 с  $4,9 \pm 2,9$  до  $2,2 \pm 1,0\%$ ; HLA DR с  $4,1 \pm 1,5$  до  $2,5 \pm 0,8\%$ .

Таким образом, в эксперименте были использованы клетки крови практически здоровых доноров и доноров, иммунная система которых была изменена под влиянием вакцины, т. е. в большей степени синхронизирована.

Воздействие электромагнитного излучения (ЭМИ) мобильного телефона на лимфоциты крови *in vitro* в течение 5 ч не приводило к значимому снижению или повышению процента CD69+ Т-лимфоцитов как у здоровых доноров, так и у людей после вакцинации.

Мы предположили, что статистически значимые различия между средними величинами процента CD69+ лимфоцитов в образцах, которые подвергались воздействию ЭМИ и «ложно облученными», отсутствуют в связи с большим разбросом данных.

Для дальнейшей работы был выбран подход, позволяющий оценивать индивидуальную реакцию клеток на воздействие ЭМИ телефона.

Анализ результатов (табл. 2) выявил, что индивидуальные показатели  $\Delta$  (разницы % CD69+ лимфоцитов без воздействия ЭМИ и с воздействием) могут существенно отличаться. В группе здоровых доноров величина  $\Delta$  превышала 2 у половины группы. Величина  $\Delta$  в группе вакцинированных превышала 2 у 50–80% доноров.

Актуальность изучения влияния ЭМИ телефона на продукцию цитокинов клетками периферической крови человека определялась тем, что функционирование иммунной системы зависит от информационных сигналов, передаваемых цитокинами.

Под воздействием ЭМИ телефона средние значения продукции цитокинов не изменялись в образцах супернатантов в обеих

группах. Статистическая обработка данных выявила, что стандартное отклонение ( $\sigma$ ) имеет довольно большую величину, что говорит о высокой степени разброса отдельных индивидуальных наблюдений относительно среднего значения. В связи с этим статистически достоверных отличий между величинами изученных показателей при разных видах воздействия не обнаружено.

Результаты измерений показали, что средние значения концентраций всех цитокинов в супернатантах ФГА-стимулированных клеток цельной крови как при воздействии ЭМИ телефона, так и при его отсутствии у здоровых доноров были в 1,5–2 раза выше, чем у людей в поствакцинальном периоде.

Изменение (повышение или понижение) продукции цитокинов под влиянием ЭМИ телефона происходило вне зависимости от исходного уровня его продукции у обследованного донора.

Оценку влияния ЭМИ телефона на продукцию клетками периферической крови цитокинов также, как и при изучении процента активированных (CD69+) клеток, оценивали по индивидуальным показателям, сравнивая интенсивность этой продукции до и после воздействия ЭМИ.

На рис. 1 и 2 приведены эти сведения относительно следующих цитокинов – ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  (рис. 1), ИЛ-6 и ИЛ-8 (рис. 2).

Видно, что продукция всех цитокинов клетками крови существенно чаще и с большей интенсивностью изменялась под влиянием ЭМИ телефона в группе здоровых доноров по сравнению с донорами, находящимися в поствакцинальном периоде. При рассмотрении отдельных цитокинов получилась следующая картина, где продукция:

- ИФН $\gamma$  клетками крови изменилась у трёх здоровых доноров (в среднем в 3,5 раза, а у одного человека – в 6,5 раз) и у двух вакцинированных (в среднем в 1,4 раза, но такого сильного изменения, как у здоровых доноров не было), т.е. интенсивность этих изменений была принципиально разная.

- ФНО $\alpha$  клетками крови изменилась у пяти здоровых доноров (в среднем в 1,9 раз, а у отдельных людей до 3,5 раз) и у двух вакцинированных (в 1,4 раза), т.е. и в данном случае интенсивность этих изменений была разная.

- ИЛ-6 клетками крови изменилась у пяти здоровых доноров (в среднем в 2 раза, а у отдельных индивидуумов – в 4 раза) в то время как этот показатель изменился под влиянием ЭМИ телефона только у одного вакцинированного (в 2,5 раза).

- ИЛ-8 клетками крови изменилась у семи здоровых доноров (в среднем в 3 раза, а у отдельных индивидуумов – в 5 раз) и у четырёх вакцинированных (в среднем в 2,5 раза, но не более, чем в 3 раза).

Продукция цитокинов важна для правильного функционирования иммунной системы, так как они участвуют в регуляции иммунных, воспалительных реакций, процессов дифференцировки и пролиферации различных типов клеток. В связи с этим, полученные в настоящей работе

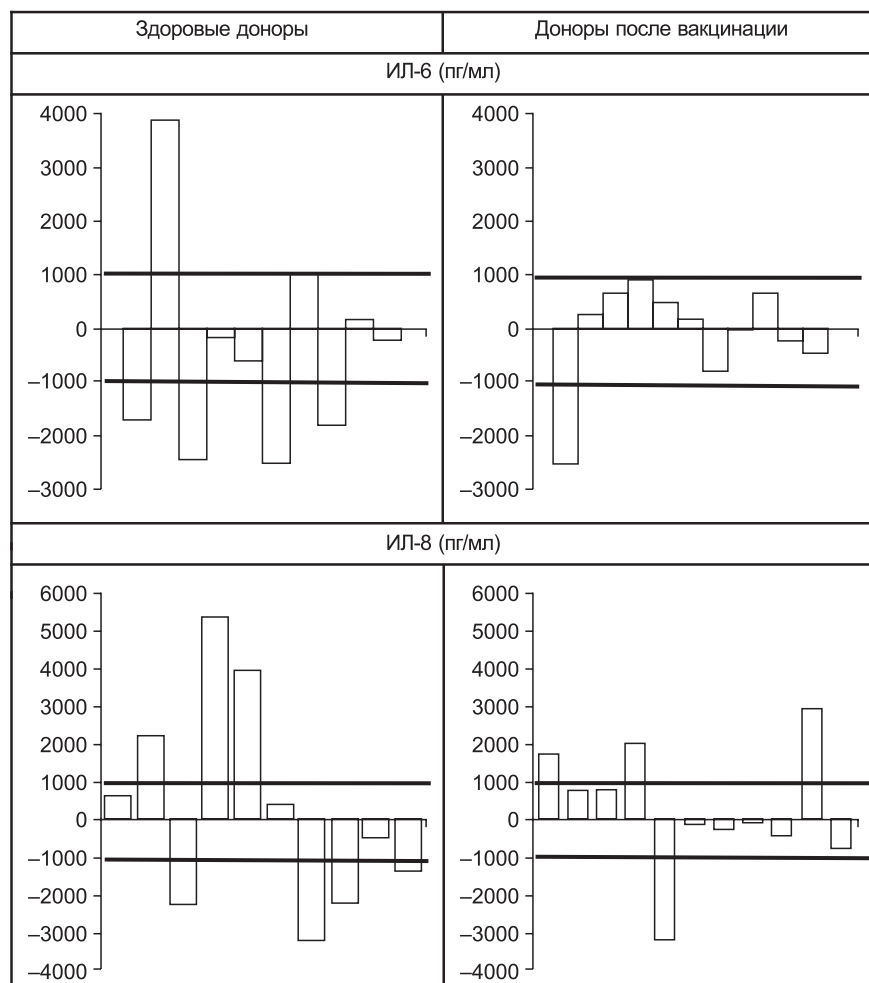


Рис. 2. Индивидуальные величины изменения ( $\Delta$ ) концентрации цитокинов ИЛ-6 (пг/мл) и ИЛ-8 (пг/мл) в супернатантах клеток крови при воздействии ЭМИ телефона (по оси абсцисс – индивидуальный показатель донора, по оси ординат – величина  $\Delta$ , горизонтальные линии – пределы погрешности метода).

данные об индивидуальности реакции лимфоцитов или клеток цельной крови на воздействие ЭМИ мобильного телефона *in vitro* могут представлять интерес при выборе подходов к гигиенической оценке безопасности использования современных электронных устройств.

Разная чувствительность клеток крови разных людей к воздействию ЭМИ телефона может сигнализировать о неготовности их адекватно активироваться под влиянием внешних воздействий.

Так, при рассмотрении всех показателей продукции цитокинов можно заметить, что существенные изменения (превышающие пределы погрешности метода) наблюдались в 20-ти случаях в группе здоровых доноров и лишь в 9-ти случаях в группе вакцинированных. Можно предположить, что иммунная система людей, привитых одной и той же вакциной и находящихся на одном сроке формирования поствакцинального иммунитета, синхронизирована этим, и ее клетки уже в меньшей степени могут реагировать на другие воздействия, в данном случае на ЭМИ телефона.

Вопрос о том, почему клетки крови в одних случаях реагируют на воздействие ЭМИ телефона повышением, а в других снижением продукции цитокинов остается для нас не ясным и требует дальнейшего изучения. Также требуют дальнейшего изучения причины разной направленности изменений количества Т-лимфоцитов, несущих активационный маркер CD69.

## Выводы

1. ЭМИ мобильного телефона при воздействии *in vitro* на клетки крови или лимфоциты человека приводит к изменениям в состоянии лимфоцитов, проявляющихся в варьировании процента Т-клеток, экспрессирующих маркер ранней активации CD69 и продукции цитокинов; эти изменения по величине и направленности сильно колеблются, в связи с чем средние величины исследуемых показателей до и после воздействия ЭМИ не различаются как в группе здоровых, так и в группе вакцинированных.

2. Изменение продукции цитокинов (ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) клетками крови под воздействием ЭМИ телефона происходит индивидуально. Это следует учитывать при решении вопроса о наличии или отсутствии влияния ЭМИ телефона на состояние лимфоцитов.

3. У людей, привитых менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135) конъюгированной с дифтерийным анатоксином вакциной клетки крови в меньшей степени, чем у здоровых доноров реагировали на воздействие ЭМИ телефона, что может свидетельствовать о другой, непредсказуемой реакции на это воздействие клеток крови людей с изменённым состоянием иммунной системы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература (п.п. 1–6, 8–11 см. References)

- Длусская И.Г., Калинин С.В., Киселев Р.К., Дженжера Л.Ю. Некоторые биохимические и функциональные показатели состояния организма при многочасовой операторской работе в экстремальных условиях. *Физиология человека*. 1993; 19(1): 105–11.
- Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови ревалесцентив внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; (1): 10–6.

## References

- Geronikolou S., Zimeras S., Davos C.H., Michalopoulos I., Tsitomenas S. Diverse Radiofrequency Sensitivity and Radiofrequency Effects of Mobile or Cordless Phone near Fields Exposure in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*. 2014; 9(11): 112–39.
- Chavdoula E.D., Panagopoulos D.J., Margaritis L.H. Comparison of biological effects between continuous and intermittent exposure to GSM-900-MHz mobile phone radiation: Detection of apoptotic cell-death features. *Mutat. Res.* 2010; 700(1-2): 51–61.
- Panagopoulos D.J., Chavdoula E.D., Nezis I.P., Margaritis L.H. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. *Mutat. Res.* 2007; 626(1-2): 69–78.
- Panagopoulos D.J., Chavdoula E.D., Margaritis L.H. Bioeffects of mobile telephony radiation in relation to its intensity or distance from the antenna. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010; 86(5): 345–57.
- Grigoriev Y. Evidence for Effects on the Immune System Supplement 2012. Immune System and EMF RF. Russian National Committee on Non-Ionizing Radiation Protection. Moscow; 2012. Available at: [http://www.bioinitiative.org/report/wp-content/uploads/pdfs/sec08\\_2012\\_Evidence\\_%20Effects\\_%20Immune\\_System.pdf](http://www.bioinitiative.org/report/wp-content/uploads/pdfs/sec08_2012_Evidence_%20Effects_%20Immune_System.pdf)
- Velizarov S., Raskmark P., Kwee S. The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1999; 48(1): 177–80.
- Dlusskaya I.G., Kalinkin S.V., Kiselev R.K., Dzhenzhera L.Yu. Some biochemical and functional parameters of organism condition during hours-long work at the controls in extreme conditions. *Fiziologiya cheloveka*. 1993; 19(1): 105–11. (in Russian)
- Capri M., Salvioli S., Altilla S., Sevinci F., Remondini D., Mesirca P., et al. Age-dependent effects of in vitro radiofrequency exposure (mobile phone) on CD95+ T helper human lymphocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1067: 493–9.
- Nasta F., Prisco M.G., Pinto R., Lovisolo G.A., Marino C., Pioli C. Effects of GSM-modulated radiofrequency electromagnetic fields on B-cell peripheral differentiation and antibody production. *Radiat. Res.* 2006; 165(6): 664–70.
- Tuschl H., Novak W., Molla-Djafari H. In vitro effects of GSM modulated radiofrequency fields on human immune cells. *Bioelectromagnetics*. 2006; 27(3): 188–196.
- Gatta L., Pinto R., Ubaldi V., Pace L., Galloni P., Lovisolo G.A., et al. Effects of in Vivo Exposure to GSM-Modulated 900 MHz Radiation on Mouse Peripheral Lymphocytes. *Radiat. Res.* 2003; 160(5): 600–5.
- Terekhov I.V., Khadartsev A.A., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. Cytokine production by whole blood cells of the community-acquired pneumonia convalescents under the influence of low-intensity microwave radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014; (1): 10–6. (in Russian)

Поступила 24.01.17

Принята к печати 05.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 577.2.088

Харчевникова Н.В.<sup>1</sup>, Жолдакова З.И.<sup>1</sup>, Журко В.И.<sup>1</sup>, Федорцова Д.Ю.<sup>1</sup>, Блинова В.Г.<sup>2</sup>

## АНАЛИЗ СВЯЗИ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВ К КУМУЛЯЦИИ СО СТРУКТУРОЙ ИХ МОЛЕКУЛ

<sup>1</sup> ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, 119991, Москва;

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, 119333, Москва

*Изучена связь способности веществ к функциональной кумуляции со структурой их молекул. При обосновании ПДК веществ в воде эта способность характеризуется классом опасности по кумуляции (далее – класс опасности), который устанавливается по коэффициенту отношения среднесмертельной дозы острого опыта к пороговой дозе хронического эксперимента. Поскольку изучать хроническую токсичность огромного числа новых химических соединений – неразрешимая задача, исследование возможности прогноза классов опасности представляет научный и практический интерес. С использованием логико-комбинаторного метода, названного в честь английского ученого-логика Д.С. Милля (ДСМ), выделены структурные группы в молекулах веществ, позволяющие определить принадлежность веществ к определённому классу опасности, а также изучена возможность прогноза класса опасности соединений в структурных рядах, содержащих эти фрагменты. Обучающая выборка (583 соединения) была автоматически выделена из базы данных WATERTOХ, содержащей значения показателей острой и хронической токсичности для более 2000 химических веществ. Результаты работы показали, что ДСМ-метод ограниченно применим для определения классов опасности в этой гетерогенной выборке, поскольку не удалось однозначно определить перечень соединений, относящихся к классу умеренно кумулятивных. Однако с учетом этой неопределенности точность метода, оцененная с применением скользящего контроля, составила 78%. Вместе с тем, метод ДСМ позволил выделить из гетерогенной выборки структурные фрагменты молекул, ответственные за проявление функциональной кумуляции. Доказана связь классов опасности со структурой веществ в пределах однородных рядов и возможность*