

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Усі примірники дисертації
є ідентичними за змістом

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОЛОВА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ДТ 64.051.039
АТРАМЕНТОВА ЛЮБОВ



Літовченко Олена Леонідівна

УДК 613.64:57.084:577.124/.125:577.118:612.017(043.3)


ДИСЕРТАЦІЯ
«ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ
ВПЛИВІ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В УМОВАХ
ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ»

Спеціальність 091 – «Біологія»

(Галузь знань 09 – Біологія)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



О.Л. Літовченко

Науковий керівник:

Божков Анатолій Іванович,
доктор біологічних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Літовченко О. Л. **Особливості формування біологічних ефектів при впливі електромагнітного випромінювання в умовах холодового стресу в експерименті.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія (Галузь знань 09 – Біологія). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертацію присвячено вивченню формування біологічних реакцій у цілісному організмі щурів на сполучений вплив електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ) та зниженої температури в динаміці за фізіологічними, морфологічними змінами, реактивністю імунної системи, рівноваги редокс-системи, ліпідного та мінерального обмінів у лабораторному експерименті з подальшим застосуванням статистично-діагностуючої нейро-фаззі-системи DNFS, методу нечіткої кластеризації для визначення домінантного фактора у формуванні відповідних біологічних ефектів в організмі на сполучений вплив чинників та гібридної системи оцінювання інформативності біологічних показників для оброблення показників при визначенні біологічних ефектів.

Визначено, що за умов впливу помірно зниженої температури (4° С) протягом 30 діб по 4 години на добу відбувалася перебудова функціональних систем, яка проявлялася стимуляцією приросту маси тіла в щурів та зменшенням здатності ЦНС до сумачії підпорогових імпульсів (СПП). Отримані результати вимірювань температури тіла перед початком та після експозиції свідчили про помірне зниження температури в середньому на 0,5°С. Доведено, що знижена температура призводить до ініціації вільнорадикальних процесів за показниками дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), що викликає поступове послаблення антиоксидантного захисту (АОЗ) за критеріями: зниження вмісту SH-груп, активності каталази та супероксиддисмутази (СОД). Зміни метаболізму ліпідів характеризувалися

явищами атерогенності з огляду на підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Підвищення рівня тригліцеридів та холестерину сироватки крові в цілому обумовлювало підвищення індексу атерогенності. Підвищений рівень глюкози в сироватці крові щурів протягом усього дослідження утримувався впродовж усього спостереження. Дисбаланс у мікроелементному складі (зниження концентрацій кальцію, фосфору та підвищення – магнію) сироватки крові свідчить про порушення процесів енергетичного обміну.

Вплив зниженої температури на організм щурів призводив до активації фагоцитозу в середині експерименту за показниками збільшення фагоцитарної активності стимульованого та спонтанного НСТ-тесту, показники останнього мали протилежний ефект у кінці дослідження. Здатність до формування позаклітинних пасток нейтрофілами (NETs) була пригнічена протягом майже всього дослідження, але на 30-у добу було виявлено протилежний ефект. З боку гуморальної ланки імунітету визначено підвищення концентрації ефективних молекул С4 компонента комплементу. Вміст імуноглобулінів IgM й IgG змінювався нелінійно, але на 30-у добу експерименту виявлено підвищення їх рівнів.

Для цієї групи спостережень характерні помірно виражені дисциркуляторні розлади в печінці у вигляді нерівномірного кровонаповнення судин і розвитку стазів у мікроциркуляторному руслі, зміни у вигляді зернистості цитоплазми гепатоцитів, наявності поліплоїдних клітин, збільшення кількості купферових клітин, зменшення вмісту глікогену в цитоплазмі гепатоцитів. У відповідь на вплив помірно зниженої температури розвивалася реактивна гіперплазія білої пульпи селезінки.

Уперше доведено, що 4-годинний вплив на організм ЕМВ (70 кГц, 600 В /м) протягом 30 діб викликає формування біологічних ефектів, подібних до таких, як за умов впливу зниженої температури за критеріями біохімічних, імунологічних, морфологічних змін. Однак відмінності проявлялися кількісною

характеристикою та за співвідношенням між досліджуваними показниками. Доведено, що за умов 30-денного впливу ЕМВ у сироватці крові щурів спостерігається поступове посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, рівень яких до 30-ї доби збільшувався. З боку АОЗ було виявлено на початку експерименту компенсаторне підвищення активності каталази, але після 15-ї доби активність каталази, концентрація SH-груп були знижені до кінця експерименту. Дослідження ліпопротеїнового складу засвідчили, що вплив ЕМВ призводить до порушення ліпідного обміну в бік атерогенних ефектів за показниками: підвищення концентрацій холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів й індексу атерогенності. ЕМВ викликає також мобілізацію вуглеводів, на що вказує збільшена концентрація глюкози та зміни балансу в мікроелементному складі сироватки крові, зокрема зниження концентрацій кальцію та фосфору в другій половині експерименту.

Уперше доведено, що за умов 30-денного впливу ЕМВ (70 кГц, 600 В /м) найбільш значущими були фазні зміни з боку клітинного та гуморального імунітету, що проявлялося активацією кисневозалежного фагоцитозу в першій половині експерименту за показником спонтанного НСТ-тесту, а також активністю нейтрофілів на 15-у добу за всіма досліджуваними показниками (НСТ-спонтанний, НСТ-стимульований, фагоцитоз). На 30-у добу клітинний імунітет був пригнічений за показником активності фагоцитозу, що компенсувалося здатністю формування позаклітинних пасток нейтрофілами після їхньої загибелі. Гуморальна ланка імунітету характеризувалася пригніченням компонента С4 та імуноглобулінів класу М у першій половині дослідження з подальшим компенсаторним зростанням компонентів С4, С5 та ІgМ. Дія ЕМВ провокує зниження Іg класу G до кінця спостереження.

При дослідженні внутрішніх органів виявлено нерівномірне повнокров'я судин у печінці, середня кількість купферових клітин, розташованих уздовж синусоїди, була знижена. У селезінці відзначалася помірно виражена гіперплазія білої пульпи та збільшення реактивного центру фолікула.

Уперше в лабораторному експерименті було вивчено особливості сполученого зі зниженою температурою впливу ЕМВ за фізіологічними, біохімічними, імунологічними та морфологічними критеріями. Отримані результати показали, що за умов сполученого впливу чинників біологічні ефекти були дещо модифіковані порівняно з ізольованим впливом як електромагнітного випромінювання, так і зниженої температури. Особливостями сполученого впливу факторів слід вважати такі біологічні ефекти: виражений вплив на функціональний стан ЦНС за показником СПП, збільшене посилення процесів пероксидації з одночасним зниженням антиоксидантного захисту за критеріями зниження концентрації SH-груп, активності каталази; посилення роботи в ліпідному обміні з явищами дисліпопротеїнемії, проявами якої було збільшення вмісту тригліцеридів, холестерину та його фракцій (ЛПНЩ та ЛПДНЩ) з одночасним зниженням вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Використаний метод кластерного аналізу (Fuzzy-c-means) на базі штучного інтелекту дав змогу визначити частку внеску кожного з досліджуваних факторів на біохімічні процеси в організмі, довів, що найбільший вплив мала знижена температура (63%), частка впливу для ЕМВ становила 37%.

З боку імунної системи проявами біологічних ефектів були: зменшення здатності нейтрофілів до фагоцитозу на різних етапах експерименту, порушення балансу активації системи комплементу (зменшення концентрації C4) на тлі посилення синтезу IgM та IgG. Визначення інтенсивності впливу факторів дало змогу твердити, що частка внеску у функціонуванні імунної системи для зниженої температури становила 53%, а для ЕМВ – 47%.

У значній частині спостережень виявлялися ознаки дисконкомплексації гепатоцитів, дистрофічні зміни клітин печінки. Середня кількість купферових клітин у групі сполученого впливу чинників була зменшена. У селезінці відзначалася помірно виражена гіперплазія білої пульпи й ефекти адитивності за показниками щільності Т-зони фолікула та його реактивного центру, а також синергетичне зменшення обсягу білої пульпи з одночасним збільшенням обсягу

червоної. ЕМВ мало більший вплив (81%) на імунокомпетентні клітини у внутрішніх органах порівняно з дією зниженої температури (19%).

Доведено, що за умов одночасного сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури зберігаються біологічні ефекти, притаманні саме зниженій температурі. Отже, провідним фактором при сполученому впливі була саме знижена температура, яка до загального біологічного ефекту впродовж усього дослідження додавала 60% проти впливу ЕМВ, для якого частка внеску становила лише 40%.

Визначено, що провідними показниками у формуванні біологічних ефектів були збільшення концентрації ДК з одночасним зниженням концентрації SH-груп, збільшення ЛПДНЩ та пригнічення кисневозалежного метаболізму нейтрофілів за показником НСТ-тесту.

Ключові слова: сполучена дія чинників, електромагнітне випромінювання, знижена температура, біологічні ефекти, імунологічний стан, антиоксидантний статус, ліпідний обмін, мінеральний обмін, Fuzzy-C-Means, адаптаційні механізми, щури.

ABSTRACT

Litovchenko O.L. **Peculiarities in the formation of biological effects under the influence of electromagnetic radiation in conditions of experimental cold stress.** Qualification scholarly paper: a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in Biological Sciences, Specialty 091 – Biology. – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The subject of the thesis is the study of biological reactions formation in the whole organism of rats under the combined influence of low frequency electromagnetic radiation (EMR) and low temperature in the dynamics of physiological, morphological changes, reactivity of the immune system, redox system balance, lipid and mineral metabolism in the laboratory experiment; with a subsequent statistical-diagnosing neuro-phase DNFS system, fuzzy clustering method to determine the dominant factor in the formation of corresponding biological effects in the body on the combined influence of factors, as well as a hybrid system for assessing the informativeness of biological indices, for processing indices when determining biological effects.

It was determined that under the influence of moderately low temperature (4°C) over 30 days, 4 hours a day, there was a restructuring of functional systems, which was manifested by stimulation of body weight gain in rats and a decrease in the CNS ability to summation of subthreshold impulses (SSI). The results of body temperature measurements before and after exposure indicated a moderate decrease in temperature by 0.5°C on average. It is demonstrated that the reduced temperature leads to the initiation of free radical processes in terms of diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA), which causes a gradual weakening of antioxidant protection (AOP) by the following criteria: reduction of SH-groups, catalase activity and superoxide dismutase (SOD). Changes in lipid metabolism were characterized by atherogenic effects due to increased levels of low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL) and decreased levels of high-density lipoprotein

(HDL). The increase in serum triglycerides and cholesterol led to an increase in the atherogenic index in general. Elevated serum glucose levels in rats were maintained throughout the study. An imbalance in the trace element composition (decrease in calcium, phosphorus and increase in magnesium concentrations) of blood serum reveals a disorder of energy metabolism.

The effect of low temperature on the body of rats resulted in the activation of phagocytosis in the middle of the experiment by increasing the phagocytic activity of the stimulated and spontaneous HCT test; the latter had the opposite effect at the end of the study. The ability to form extracellular traps by neutrophils (NETs) was suppressed throughout most of the study, but the opposite effect was found on the 30th day. As for the humoral link of the immune system, an increase in the concentration of effective C4 molecules of the complement component was determined. The content of IgM and IgG immunoglobulins changed nonlinearly, but on the 30th day of the experiment, an increase in their levels was revealed.

This group of observations is characterized by moderate dyscirculatory liver disorders in the form of uneven vascular blood supply and the development of stasis in the microcirculatory tract, changes in the granularity of the hepatocyte cytoplasm, the presence of polyploid cells, increased Kupffer cells, reduction of glycogen content in the cytoplasm of hepatocytes. In response to the influence of moderately low temperature, reactive hyperplasia of the white plp of the spleen developed.

It was proved for the first time that 4 hours of exposure to EMF (70 kHz, 600 V / m) for 30 days causes the formation of biological effects similar to those under the influence of low temperature according to the criteria of biochemical, immunological, morphological changes. However, there were differences in quantitative characteristics and in the ratio between the studied indices. It is proved that under the conditions of 30-day exposure to EMR, in the serum of rats, there is a gradual increase in the processes of lipid peroxidation, the level of which increased by the 30th day. As for AOS, compensatory increase in catalase activity was revealed at the beginning of the experiment, but after the 15th day, the catalase activity, concentration of SH-groups were reduced until the end of the experiment. Studies of

lipoprotein composition have shown that the effect of EMR leads to a disorder of lipid metabolism in the direction of atherogenic effects by the following indices: increased concentrations of cholesterol, LDL, VLDL, triglycerides and atherogenicity index. EMR also causes the mobilization of carbohydrates, as indicated by the increased concentration of glucose and changes in the balance in the trace element composition of blood serum, in particular, a decrease in the concentrations of calcium and phosphorus in the second half of the experiment.

It was proved for the first time that, under the conditions of 30-day exposure to EMR (70 kHz, 600 V / m), phase changes in cellular and humoral immunity were the most significant, which was manifested by activation of oxygen-dependent phagocytosis in the first half of the experiment by spontaneous HCT test, as well as the activity of neutrophils on the 15th day by all studied parameters (spontaneous HCT, stimulated HCT, phagocytosis). On day 30, cellular immunity was suppressed by phagocytosis activity, which was compensated by the ability of neutrophils to form extracellular traps after their death. Humoral immunity was characterized by suppression of C4 and Ig component of class M in the first half of the study, with subsequent compensatory growth of C4, C5 and IgM components. The action of EMR provokes a decrease in Ig class G until the end of the observation.

Examination of the internal organs revealed uneven plethora of blood vessels in the liver, and the average number of Kupffer cells located along the sinusoid was reduced. In the spleen, there was a moderate hyperplasia of the white pulp and an increase in the reactive center of the follicle.

For the first time in a laboratory experiment, the features of the exposure to EMF associated with low temperature were studied, according to physiological, biochemical, immunological and morphological criteria. The obtained results showed that under the conditions of the combined influence of factors, the biological effects were slightly modified in comparison with the isolated influence of both electromagnetic radiation and reduced temperature. The following biological effects should be considered peculiarities of the combined influence of factors: pronounced influence on the functional state of the CNS in terms of SSI, increased intensification

of peroxidation processes with a simultaneous decrease in antioxidant protection by reducing SH-group concentration, catalase activity; enhancement of lipid metabolism with dyslipoproteinemia phenomena, which was manifested by an increase in triglycerides, cholesterol and its fractions (LDL and VLDL), with a simultaneous decrease in the content of high-density lipoprotein (HDL). The used method of cluster analysis (Fuzzy-c-means) based on artificial intelligence allowed to determine the share of contribution of each of the studied factors to biochemical processes in the body, it proved that low temperature had the greatest impact (63%); the share of exposure for EMR was 37%.

The manifestations of biological effects concerning the immune system were the following indices: decrease in the ability of neutrophils to phagocytosis at different stages of the experiment, imbalance of the complement system activation (decrease in C4 concentration) against the background of increased IgM and IgG synthesis. Determining the intensity of the influence of factors allowed us to say that the share of the contribution to the functioning of the immune system for low temperature was 53%, and for EMR 47%.

Signs of hepatocyte discomplexation and dystrophic changes of liver cells were found in a significant part of the observations. The average number of Kupffer cells in the group of combined factors was reduced. In the spleen, there was a moderate hyperplasia of the white plp and the effects of additivity by indices of density of the T-zone of the follicle and its reactive center, as well as a synergistic decrease in the volume of white plp with a simultaneous increase in volume of red one. EMR had a greater effect (81%) on immunocompetent cells in the internal organs, compared with the action of low temperature (19%).

It is proved that, under the conditions of simultaneous combined exposure to EMR and low temperature, the biological effects that were characteristic for low temperature are preserved. Thus, the leading factor in the combined effect was the reduced temperature, which added 60% to the overall biological effect throughout the study, against the effect of EMR, for which the contribution rate was only 40%.

It was determined that an increase in the concentration of DC with a simultaneous decrease in the concentration of SH groups, an increase in VLDL and inhibition of oxygen-dependent neutrophil metabolism by the HCT test were the leading indices in the formation of biological effects.

Key words: combined action of factors, electromagnetic radiation, low temperature, biological effects, immunological state, antioxidant status, lipid metabolism, mineral metabolism, Fuzzy C-Means, adaptation mechanisms, rats.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Публікації, які відображають основні наукові результати дисертації

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України з присвоєнням категорії «А» та проіндексованих у базі даних Scopus:

1. Litovchenko O. L., Mishyna M. M., Zub K. O. Adaptation Mechanisms of Immune Response in Rats Under Influence of Moderately Low Temperatures in Combination with Electromagnetic Radiation. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020. Vol. 30, No 3. P. 256-269. URL: <http://www.cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1645>
(Особистий внесок здобувача: Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, обробка результатів, написання статті та підготування її до друку).

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України з присвоєнням категорії «Б»:

2. Літовченко О. Л., Мішина М. М., Завгородній І. В., Мозгова Ю. А. Оцінка функціонального стану лімфоцитів за впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se*, та у поєднанні (експериментальне дослідження). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Том 4, № 2 (18). С. 272–277. URL: <https://jmbs.com.ua/archive/4/2/272>
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, обробка результатів, підготування статті до друку).
3. Літовченко О. Л., Перова І. Г. Особливості оцінки біологічних ефектів впливу електромагнітного випромінювання за умов зниженої температури

(експеримент). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Том 6, № 2 (30). С. 227–235. URL: <https://jmbs.com.ua/archive/6/2/227>
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка моделі та проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні статті та підготування її до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Літовченко О. Л., Петрова І. Г. Використання статистичних методів для визначення частки внеску в сумарний ефект дії електромагнітного випромінювання та позитивної низької температури на організм. *Журнал НАМН України*. 2018. Спец. вип. : Міжнар. наук.-практ. конф. молод. вчених, присв. 25-річчю НАМН України, Київ, 23 берез. 2018 р. С. 55.
(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, встановлення біологічних ефектів, аналіз результатів, розробка дизайну статистичної обробки результатів)
5. Litovchenko O. L. Biological Effects of Low Temperature and Electromagnetic Radiation Combined Exposure : abstracts of the 42rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 23–24 May 2018, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed*. 2018. Vol. 28, no 2. P. 176.
6. Перова І. Г., Бражникова Є. М., Літовченко О. Л. Нечітка кластеризація багатовимірних часових рядів показників сироватки крові для онлайн діагностування. *Intellectual Systems for Decision Making and Problems of Computational Intelligence : Conference Proceedings, Zaliznyj Port, 21–27 May 2018. Kherson, 2018*. P. 268–270.
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, участь у написанні публікації).
7. Літовченко О. Л. Оцінка функціонального стану центральної нервової системи тварин при впливі електромагнітного випромінювання в умовах

холодового стресу. *XII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : матеріали конгр., 23–25 квіт. 2018 р., Тернопіль / Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2018. С. 290.

8. Litovchenko O. L., Zub K. U. Modification of Neutrophil Functional Capacity Under Cold and Electromagnetic Radiation Influence : abstracts of the 43rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 27–28 May 2019, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed.* 2019. Vol. 29, no 2. P. 165.
(Особистий внесок здобувача: сформовано схему досліджень, виконання експериментальної частини, підготовка роботи до друку).
9. Літовченко О. Л. До питання про екстраполяцію біологічних ефектів експериментального впливу електромагнітного випромінювання на організм людини. *Медицина третього тисячоліття* : зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів, Харків, 30–31 січ. 2019 р. Харків : ХНМУ, 2019. С. 513–515.
10. Літовченко О.Л., Перова І.Г., Завгородній І.В. Математичний аналіз біологічних ефектів сполученого впливу фізичних факторів виробництва / *Фізичні фактори довкілля та їх вплив на формування здоров'я населення України* : науково-практ. конф. (XVI марзеєвські читання), Київ, 12–13 лист. 2020 р. Київ, 2020. Вип.20. С.20 – 22.
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні публікації).
11. Літовченко О. Л. Ліпідний склад сироватки крові в умовах сполученого впливу екологічних факторів (експериментальне дослідження). *Акт. проблеми профілакт. медицини.* 2020. Вип. 20. С. 143–150.
12. Litovchenko O., Zub K. Response of humoral immunity to combined effects of moderately low temperatures and low frequency electromagnetic radiation. *81st LYSICon.* Lviv Young Scientists International Conference 21– 23 Oct. 2020. Lviv, 2020. P. 153–154.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні публікації).

13. A Mathematical Approach to the Analysis of Data on a Combined Influence of Ecological Factors on the Organism / I. Zavgorodnii, O. Litovchenko, et al. *Kongressdokumentation zur 61 : Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM*, Jena, 17–20 März 2021. Jena, 2021. URL: https://access.online-registry.net/dgaum2021/temp/export/exp_1622753915043_f8fa.pdf (Datum des Zugangs: 10.06.2021).

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, виконання експериментальної частини, аналіз і узагальнення результатів, участь у написанні публікації).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Medical data-stream mining in the area of electromagnetic radiation and low temperature influence on biological objects / I. Perova, O. Litovchenko, Ye. Bodyanskiy et al. *Data Stream Mining & Processing : Proceedings of the 2018 IEEE Second International Conference*, 21–25 Aug. 2018. Lviv, 2018. P. 3–6.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка моделі та проведення експерименту, участь у написанні статті та підготування її до друку).

15. A Mathematical Analysis of Immunological Indicator of Biological Objects under Influence of Low-Frequency Electromagnetic Radiation in Conditions of Cold Stress / I. Perova, O. Litovchenko, I. Zavgorodnii et al. *2020 IEEE Ukrainian Microwave Week (UkrMW) : Proceedings*, 21–25 Sept. 2020. Kharkiv, 2020. P. 594–598.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка та проведення експерименту, участь у написанні статті та підготування її до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ ВПЛИВІ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В УМОВАХ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Загальні дані про формування біологічних ефектів за умов впливу екологічних чинників. Інтегративні біологічні механізми адаптаційних реакцій на вплив екологічних чинників.....	31
1.2 Електромагнітне випромінювання як несприятливий чинник навколишнього середовища (теорії механізму дії, вплив на органи і системи).....	38
1.3 Холод як чинник навколишнього середовища. Холодовий стрес (механізми дії вплив на органи і системи).....	50
1.4 Сполучена дія фізичних чинників навколишнього середовища. Загальнобіологічні ефекти.....	58
Висновки до розділу 1.....	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	65
Висновки до розділу 2.....	80
РОЗДІЛ 3 БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ПОЗИТИВНОЇ НИЗЬКОЇ ТЕМПЕРАТУРИ.....	82
3.1 Вплив температури 4° С на окремі фізіологічні показники в щурів.....	82
3.2 Окремі прооксидантні й антиоксидантні показники у тварин, що перебували в умовах ізольованої дії температури 4° С (ПНТ).....	86
3.3 Окремі показники ліпідного обміну у тварин, що перебували в умовах ізольованої дії температури 4° С (ПНТ).....	91

3.4 Показники мінерального обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ).....	94
3.5 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ).....	96
3.5.1. Показники клітинної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ).....	97
3.5.2. Показники гуморальної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ).....	100
3.6. Окремі морфологічні показники внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ).....	103
Висновки до розділу 3.....	109
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІЗОЛЮВАНОВОГО ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ.	110
4.1 Вплив електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м) на деякі фізіологічні показники в щурів.....	110
4.2 Окремі показники прооксидантів та антиоксидантів у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	112
4.3 Окремі показники ліпідного обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	116
4.4 Показники мінерального обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	119
4.5 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	121
4.5.1 Показники клітинної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти.....	121

частоти (70 кГц, 600 В/м).....	
4.5.2 Показники гуморальної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізоляції дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	125
4.6 Окремі морфологічні показники внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах ізоляції дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).....	128
Висновки до розділу 4.....	132
РОЗДІЛ 5 БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ СПОЛУЧЕНОГО ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ ТА ЗНИЖЕНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ.....	135
5.1 Сполучений вплив електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц, 600 В/м) та температури 4° С (ПНТ) на окремі фізіологічні показники в щурів.....	135
5.2 Окремі біохімічні показники сироватки крові у тварин, що перебували в умовах сполученого впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4° С (ПНТ).....	137
5.3 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах сполученого впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4° С (ПНТ).....	147
5.4 Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах поєднаної дії електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц/600 В/м) та зниженої температури 4° С (ПНТ)...	154
5.5 Визначення частки внеску електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц/600 В/м) та зниженої температури 4° С (ПНТ) у загальний біологічний ефект.....	159
Висновки до розділу 5.....	163

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	166
Висновки до розділу 6.....	178
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	180
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	183
ДОДАТКИ.....	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ – антиоксидантний захист
АФК – активні форми кисню
ДК – дієнові кон'югати
ЕМП – електромагнітне поле
ЕМВ – електромагнітне випромінювання
ІА – індекс атерогенності
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
МДА – малоновий діальдегід
НВЧ – надвисокі частоти
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПНТ – позитивні низькі температури
СОД – супероксиддисмутаза
СПП – показник сумації підпорогових рефлексів
ССС – серцево-судинна система
ЦНС – центральна нервова система
SH-групи – сульфгідрильні групи

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні внаслідок постійних змін навколишнього середовища та умов життя будь-який біологічний об'єкт зазнає впливу природних й антропогенних несприятливих екологічних факторів, які діють як стресори [І.М. Трахтенберг, 2011; М. Piňosová, 2018]. Сучасний стан довкілля представлений факторами зовнішнього середовища різного характеру, які впливають на різні біологічні об'єкти, включаючи людей як у повсякденному житті, так і у виробничому процесі [Ю.І. Кундієв, 2002; М. Sheikh, 2019].

Згідно з ВООЗ, людина одночасно зазнає сукупного впливу кількох чинників, які можуть мати різне походження, такі як фізичний, хімічний, біологічний та соціальний [WHO, 2009]. Різноманітність факторів навколишнього середовища, їхній взаємозв'язок, а також одночасний або послідовний вплив на організм становить особливу небезпеку. Гігієнічні, медичні та біологічні дослідження, що проводяться в різних сферах господарської діяльності, указують на комплекси чинників виробничого середовища, що впливають на організм робітників [І.В. Завгородній, 2013; І. М.Трахтенберг, 2018; М. Sheikh, 2019;]. Зокрема, найпоширенішою комбінацією вважається сполучений вплив різних фізичних факторів, таких як шум, температура повітря, вібрація, випромінювання різних діапазонів тощо. За умов сполученого впливу біологічні системи утворюють цілий комплекс реакцій в органах і системах, які залежать від сили, концентрації та часу дії цих чинників [В.І. Назаренко, 2007; Л.А. Томашевська, 2018].

Унаслідок технічного розвитку суспільства електромагнітне випромінювання (ЕМВ) набуло значення глобального чинника забруднення навколишнього середовища. У 1995 році ВООЗ був введений термін «глобальне електромагнітне забруднення середовища». Науково-дослідні роботи дали змогу зробити висновки про високий ступінь біологічної активності ЕМВ на різних частотних діапазонах й інтенсивностях [Directive 2013/35/EU; Л.А. Томашевська, 2013].

Вплив ЕМВ реалізується за участю багатьох механізмів і складається з реакцій, що проявляються на всіх рівнях організації (органи, тканини, клітини, мембрани, молекули). Низькочастотне ЕМВ діє на весь організм, але цей вплив на різні тканини неоднаковий. Найбільш чутливими до дії ЕМВ виявилися нервова, ендокринна, імунна, статеві та серцево-судинні системи [В. С. Белокриницкий, 2014; L.E. Hernández-Castellano, 2019]. Пошкоджуюча дія ЕМВ низької частоти до кінця не вивчена і непередбачувана. До сьогодні немає загальноприйнятих механізмів, що розкривають сутність нетеплових ефектів низькоінтенсивних ЕМВ [S. Chowański, 2017].

У 2019 році Міжнародна організація праці звернула увагу на швидку трансформацію суспільства завдяки впровадженню цифрових технологій. Посилення цифровізації промисловості та повсякденного життя є додатковим пусковим механізмом для електромагнітного забруднення навколишнього середовища. Сказане підтверджується звітами установ, діяльність яких спрямована на вивчення біологічних ефектів ЕМВ (Міжнародна комісія із захисту від неіонізуючої радіації (ICNIRP), Європейський комітет з електротехнічної стандартизації (CELENEC), Європейська асоціація біоелектромагнітики (EBEA), Американський національний інститут стандартів (ANSI), Німецький інститут стандартизації (DIN)). Щороку вчені все більше уваги приділяють електромагнітній екології. Розробляються нові принципи визначення дії ЕМВ на біологічні об'єкти, нові методи регулювання з метою зменшення негативних наслідків [Directive 2013/35/EU; В. Ф. Чехун, 2014].

У реальному житті найбільше практичне значення має виявлення біологічних ефектів ЕМВ за умов впливу температур різних діапазонів. Наприклад, доведено, що в контексті спільної дії ЕМВ та охолоджуючого клімату існує негативна залежність між цими факторами та захворюваннями серцево-судинної системи, а дія ЕМВ в умовах підвищених температур посилює апоптоз клітин [А. В. Гладилин, 2011]. Температура є важливим чинником навколишнього середовища, що створює комфортні або вельми некомфортні і навіть стресові умови існування [I. Kasza, 2014; N. Bryce, 2018].

Несприятливий вплив зниженої температури довкілля на організм можливий за різних обставин, особливо в зимовий період, коли температура повітря в різних регіонах може знижуватися. Дія на організм зниженої температури викликає загальні адаптаційні реакції, які проявляються в комплексі біохімічних, патофізіологічних, морфофункціональних реакцій, спрямованих на збереження температурної константи тіла [О. Г. Попадинець, 2013; J.W. Castellani, 2015].

На сьогодні вкрай мало експериментальних робіт з дослідження сполученої дії кількох чинників середовища на організм, а саме температури довкілля і ЕМВ. Проблема полягає в тому, що у виробничих умовах спостерігається вплив ЕМВ в умовах як комфортної температури, так і за умов знижених температур. Сполучена дія цих чинників існує на більшості виробництв, а їх сполучена дія може відрізнятися від ізольованої дії кожного, що може проявлятися ефектами адитивності, антагонізму або навіть синергізму. Це вкрай негативно відбивається на функціонуванні цілісного організму. Відсутні також алгоритми визначення того, який з факторів робить більший внесок у формування відповідної реакції організму на сполучений вплив чинників та які виникають закономірності відповідної реакції організму. Водночас знання таких закономірностей є важливим завданням не тільки фізіології, а й медицини задля ефективного аналізу виробничих умов та стану здоров'я працюючого контингенту.

Оскільки екологічні фактори можуть впливати одночасно або з невеликим інтервалом часу, в еволюції сформувалися механізми перехресної адаптації, коли стійкість організму до дії одного стресора супроводжується резистентністю до дії інших стресорів. Явище перехресної адаптації викликає особливий науковий інтерес, оскільки передбачає універсальність молекулярно-клітинних компенсаторних механізмів стресостійкості [K.R. Feingold, 2000; I.J. Elenkov, 2002].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової тематики в рамках науково-дослідної роботи

Харківського національного медичного університету «Встановити механізми адаптації до сполученої дії хімічних та фізичних чинників навколишнього середовища» (№ державної реєстрації 0113U002536). Робота виконувалася на підставі укладеного двостороннього договору про науково-практичне співробітництво між Харківським національним медичним університетом та Харківським національним університетом імені В. Н. Каразіна (№ 111/06-18/Н від 19.11.2018 р.). Здобувачка є співвиконавцем науково-дослідної роботи та під час виконання досліджень безпосередньо брала участь в експериментальному дослідженні фізіологічного стану цілісного організму, вивчала біохімічні й імунологічні показники крові, морфологічні і морфометричні показники тварин (щери).

Мета і завдання дослідження. Визначити біологічні ефекти, які виникають в організмі модельних тварин (щери) при сполученому впливі електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури.

Досягнення мети передбачає виконання таких завдань:

1. Обґрунтувати й розробити експериментальну модель вивчення ізолюваного та сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури.
2. Установити біологічні ефекти за умов впливу ізолюваної дії зниженої температури за критеріями біохімічних, імунологічних показників сироватки крові, морфологічних змін внутрішніх органів.
3. Виявити біологічні ефекти за умов впливу ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти за критеріями біохімічних, імунологічних показників сироватки крові, морфологічних змін внутрішніх органів.
4. Установити біологічні ефекти та визначити їх механізми за умов сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури за критеріями біохімічних, імунологічних показників сироватки крові, морфологічних змін внутрішніх органів.

5. Розробити метод визначення частки внеску електромагнітного випромінювання низької частоти, зниженої температури в сумарний біологічний ефект та визначити критеріально значущі показники.

Об'єкт дослідження: комплекс відповідних реакцій організму щурів за умов сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури.

Предмет дослідження: фізіологічні показники тварин, біохімічні, імунологічні показники сироватки крові й морфологічні зміни у внутрішніх органах щурів за умов ізольованого та сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури.

Методи дослідження: При проведенні дисертаційних досліджень використовувалися методи: бібліосемантичний метод – для вивчення літературних даних та з'ясування стану вивчення проблеми. Моделювання – для постановки експериментальної частини дослідження факторів з використанням оригінального устаткування (Патент на корисну модель № 83559 «Затравочна камера»). Біохімічний – для дослідження процесів ліпопероксидації, інтенсивності ліпопротеїдного обміну та загально-обмінних процесів. Гістологічний та морфометричний – для визначення функціонального стану органів стрес-реалізуючих систем. Імунологічні – для вивчення імунної відповіді з боку гуморальної та клітинної ланки імунної системи. Фізіологічний – для визначення функціонального стану ЦНС, терморегуляції та динаміки маси тіла. Статистичні методи – алгоритм fuzzy-c-means (на базі штучного інтелекту) для розрахунку міри відстані між показниками після їх нормалізації з подальшим визначенням частки їх внеску та факторний аналіз зокрема його метод головних компонент – використаний для візуалізації інформативних показників, параметричний метод аналізу даних (Стьюдента), непараметричний метод (Манна-Уїтні) для опрацювання та аналізу отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що

- *уперше доведено*, що щоденний 4-годинний вплив зниженої температури (4° С) упродовж 30 діб викликає зміни в біохімічних (порушення рівноваги про-

/ антиоксидантів, ліпідного та мінерального обмінів), імунологічних (активація системи компліменту, фагоцитозу та IgM, IgG), морфологічних (збільшення клітин Купфера) і фізіологічних (збудження в ЦНС, збільшення маси тіла) процесах в організмі, що супроводжується перебудовою функціональних систем;

- *уперше доведено*, що 4-годинний вплив на організм ЕМВ (70 кГц, 600 В/м) протягом 30 діб викликає зміни в організмі щурів за біохімічними (активації ПОЛ, зниження АОЗ, посилення ліпідного обміну), імунологічними (збільшення IgM, С5, фагоцитозу та зниження IgG), морфологічними (зменшення клітин Купфера, збільшення об'єму червоної пульпи селезінки) критеріями;

- *уперше* в лабораторному експерименті було вивчено особливості впливу електромагнітного випромінювання в сполученні зі зниженою температурою, за критеріями зниження АОЗ (зменшення SH-груп та активності каталази) і посилення процесів атерогенності (зниження ЛПВЩ, підвищення ЛПНЩ та І.А.), виявлено ефект сумації;

- *уперше розроблено* та застосовано сучасний математичний підхід для встановлення частки внеску електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури в загальний біологічний ефект за умов сполученого впливу, встановлено, що провідним фактором була саме знижена температура, яка до загального біологічного ефекту впродовж усього дослідження додавала 60%, проти впливу ЕМВ, для якого частка внеску становила лише 40%;

- *уперше* за допомогою гібридної системи оцінювання інформативності біологічних показників було визначено інформативні показники, за критеріями яких формувалися біологічні ефекти: збільшення концентрації ДК з одночасним зниженням концентрації SH-груп, збільшення ЛПДНЩ та пригнічення кисневозалежного метаболізму нейтрофілів за показником НСТ-тесту.

Теоретичне значення одержаних результатів

Теоретичне значення полягає в тому, що розширено уявлення про формування біологічних ефектів за умов ізольованої дії електромагнітного випромінювання низької частоти.

Доповнено існуючі дані про формування біологічних ефектів впливу зниженої температури як природного екологічного чинника.

Отримано нове уявлення про особливості формування біологічних ефектів при сполученій дії екологічних факторів фізичної природи – електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблений експериментальний підхід дає змогу досліджувати характер та динаміку наслідків сполученої дії низькочастотного діапазону ЕМВ та зниженої температури.

Результати отриманих експериментальних досліджень можуть бути використані закладами екологічного контролю з метою врахування сполученого впливу екологічних факторів; управліннями Державної служби України з питань праці для оцінювання сполученого впливу чинників виробничого середовища, поліпшення якості експертизи, умов та безпеки праці, а також запровадження адекватних методів профілактики; центрами громадського здоров'я для забезпечення якості соціально-гігієнічного моніторингу з метою профілактики екологічно зумовлених захворювань населення.

Ефективність впровадження підтверджується дієвістю розробленої діагностуючої нейро-фаззі системи DNFS, методу нечіткої кластеризації багатомірних часових рядів та гібридної системи оцінювання інформативності біологічних показників для оброблення результатів клініко-лабораторних досліджень при визначенні біологічних ефектів під час дії електромагнітного випромінювання низької частоти за умов ізольованої дії та в сполученні зі зниженою температурою на біологічний об'єкт з подальшим визначенням найбільш інформативних показників у багатовимірних часових рядах.

Визначено частку внеску кожного з факторів у сумарний ефект як на різних системах, так і на різних етапах впливу (5, 15, 30 діб.) та встановлено індикатори (інформативні показники), що дають змогу визначити основні механізми формування відповідної реакції організму. Вивчення характеру ефектів при одночасному сполученому впливі факторів виробничого середовища має важливе значення для розроблення заходів профілактики розвитку виробничо зумовлених станів у робітників, які перебувають під дією комплексу виробничих чинників; удосконалення системи медичного нагляду та обслуговування; розроблення критеріїв професійного відбору при працевлаштуванні; визначення медичних критеріїв виявлення професійних захворювань.

Досліджувані показники насамперед балансу окремих елементів прооксидантної, антиоксидантної та імунної систем можуть бути використані як діагностичні індикатори функціональної активності біологічних систем.

Отримані результати було використано в науковому дослідженні НДІ біології ХНУ ім. В. Н. Каразіна та впроваджено в роботу ДУ «Харківський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» у відділ епіднагляду (спостереження) та профілактики неінфекційних хвороб.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка особисто провела аналіз наукової літератури. За консультативної допомоги д. мед. н., професора кафедри гігієни та екології № 2 Харківського національного медичного університету Завгороднього І. В. сформувала дизайн дослідження та самостійно виконала всі серії експериментів. Опанувала методики, фізіологічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних досліджень. Дисертантка особисто виконала первинний статистичний аналіз результатів, підготувала наукові публікації до друку. Гістологічні дослідження проводилися за консультативної допомоги к. мед. н., доц. Горголь Н. І. на базі Харківського національного медичного університету на кафедрі патологічної анатомії. Біохімічні дослідження було проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії

Харківського національного медичного університету за підтримки наукових співробітників к. мед. н. Абрамової Л. П. та к. т. н. Векшина В. О. Імунологічні дослідження проводилися на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології імені професора Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету за консультативної допомоги та під керівництвом д. мед. н., проф. Мішиної М. М. Опанування методів багатовимірної статистики та розроблення алгоритму визначення частки внеску факторів у загальний біологічний ефект було здійснено під керівництвом д. т. н., проф. Перової І. Г. на базі кафедри біологічної статистики Харківського національного університету радіоелектроніки. Під керівництвом наукового керівника д. біол. н., проф. Божкова А. І. було проведено аналіз отриманих результатів, узагальнення, сформовано висновки. Дисертантка висловлює вдячність усім консультантам за плідну співпрацю.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено у виступах на Науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання гігієни праці та професійної патології» (м. Київ, 2017, 2018, 2019, 2020 рр.), Щорічній міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2018, 2019, 2020, 2021 рр.), Міжнародній науково-практичній конференції – школі студентів та молодих вчених «BIOMED Talks – 2019» (м. Київ, 2019), Щорічній конференції молодих вчених «Холод в біології та медицині» (м. Харків, 2018, 2019 рр.), Щорічній науково-практичній конференції «Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України» (Марзєєвські читання) (м. Київ 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (м. Київ 2018 р.), XII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2018), Conferinței științifice și practice internaționale «Modalități conceptuale de dezvoltare a științei moderne» (București, România, 20 2020), Науково-практичній конференції «Фізичні фактори довкілля та їх вплив на формування здоров'я населення України» (м. Київ 2020 р.), 81st Lviv Young Scientists International Conference

(Lviv, 2020), IEEE First Ukrainian Microwave Week (UkrMW) Vol. 3 on 2020 IEEE 10th International Kharkiv Symposium on Physics and Engineering of Microwaves, Millimeter and Submillimeter Waves (MSMW) (м. Харків, 2020), Kongress zur 61. Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM (Germany, Jena, 2021).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 15 наукових праць, з них 2 статті у фахових виданнях, 1 – у журналі, індексованому в наукометричній базі Scopus, 10 – тези доповідей та 2 публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 22 додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 247 (10,3 д.а)., з них основного тексту 162 (6,8 д.а). Робота ілюстрована 20 таблицями та 46 рисунками. Список використаних джерел містить 313 найменувань (з них 134 – кирилицею і 179 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ ВПЛИВІ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В УМОВАХ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальні дані про формування біологічних ефектів за умов впливу екологічних чинників. Інтегративні біологічні механізми адаптаційних реакцій на вплив екологічних чинників.

На сьогодні через постійні зміни навколишнього середовища та умов свого існування кожен організм протягом життя зазнає впливу біотичних, абіотичних, природних та антропогенних несприятливих екологічних чинників, зокрема перепадів температури, нестачі харчування, гіпероксії або гіпоксії, полютантів, неіонізуючого й іонізуючого випромінювання, а також інших стресових факторів. Така кількість і різноманітність чинників передбачає можливий взаємозв'язок їх між собою, що створює широкий спектр комплексного впливу на організм [1].

Протягом усього життя організму доводиться пристосовуватися до безперервно мінливих умов зовнішнього середовища [2]. Пристосувальні реакції біологічних систем виявляються в перерозподілі або змінах структурних зв'язків для збереження функцій, що забезпечують існування цілого організму в динамічних умовах, які постійно змінюються [3].

Чинники навколишнього середовища будь-якого походження (агенти), які діють протягом тривалого часу або різко відрізняються за інтенсивністю впливу від «норми» впливу, можуть призвести до порушення структури біооб'єкта та до стану її дисфункції. Так, дія фактора сприймається організмом як стресовий фактор, або стресор, у відповідь на який з метою запобігання функціональних порушень організм запускає захисні механізми, що проявляються різними біологічними ефектами задля того, щоб елімінувати цей чинник [4, 5]. Пристосувально-захисні реакції можна розподілити за такими типами: морфологічні (гіперплазія, гіперфункція); фізіологічні (активація метаболізму, утворення нових медіаторів, ферментів і метаболічних циклів); імунологічні;

поведінкові (зміна умов взаємодії із середовищем за рахунок безумовних й умовних рефлексів) [6, 7].

До кожного стресора (температурний фактор, хімічні речовини, електромагнітне випромінювання та ін.) організм пристосовується шляхом розвитку різних реакцій [8-10]. При цьому біологічна активність визначається не тільки силою, потужністю, дозою або величиною впливу стресора, а й чутливістю самого організму та його систем до дії конкретного чинника, що характеризує його реактивність [11].

Дослідження Г. Сельє свідчать про те, що насамперед організм відповідає за неспецифічні однотипні стандартні реакції, які мають назву «Загальний адаптаційний синдром» (ЗАС) [12]. Слід мати на увазі, що на початку дії фактора, до якого буде відбуватися адаптація, організм не має готового сформованого механізму, що забезпечить досконале пристосування [13]. Під час формування адаптаційних механізмів іде паралельно з формуванням відповідних компенсаторно-захисних механізмів. Механізми компенсації спрямовано на збереження функцій системи навіть за умов порушення діяльності функціонального елемента, тому що ці реакції забезпечуються не елементом, а системою в цілому [14].

Такий механізм відповіді забезпечує не лише мобілізацію енергетичних і структурних ресурсів організму, але й спрямовує ресурси відповідальним за адаптацію домінантним функціональним системам, де формується системний структурний слід, який відіграє важливу роль у специфічній адаптації до конкретного чинника, тобто формування специфічної адаптації відбувається за участю неспецифічної стрес-реакції, що виникає за будь-яких змін у навколишньому середовищі [15].

Першочергово в основі пристосувальної реакції організму до стресорів лежить кількісно-якісний принцип, тобто організм відповідає різними за якістю пристосувальними реакціями, що можуть проявлятися залежно від інтенсивності стресового фактора, а саме: у відповідь на слабкі подразники розвивається реакція тренування, на подразники середньої сили – реакція

активації [16], на сильні – реакція напруги (стрес) [12]. Ці реакції можуть проходити за послідовними фазами: тривоги, резистентності й виснаження (що набувають характеру дистресу) або лише тривоги і резистентності (еустрес), якщо стресор не має достатньої сили [17].

Теорія неспецифічних адаптаційних реакцій організму показує, що складний, багаторівневий, змінний системі організму притаманний цілий комплекс неспецифічних адаптаційних реакцій з характерними для них змінами на всіх ієрархічних рівнях (органний, тканинний, клітинний, субклітинний і молекулярний), які впливають на неспецифічну резистентність організму і є неспецифічною основою стану здоров'я, передхвороби і навіть хвороби [4, 5].

Реакція організму на дію несприятливого чинника може проявлятися у вигляді біологічних ефектів, таких, як резистентність або толерантність, патологія, аутопатологія [6].

У роботах Анохіна [18] переконливо доведено, що закономірності формування функціональних систем тісно переплітаються із закономірностями розвитку адаптаційних реакцій. Нервова система – цілісна морфологічна і функціональна сукупність різних взаємопов'язаних нервових структур, яка спільно з ендокринною системою забезпечує взаємопов'язану регуляцію діяльності всіх систем організму й реакцію на зміну умов внутрішнього і зовнішнього середовища. Нервова система пов'язує в одне ціле чутливість, рухову активність і роботу інших регуляторних систем.

Вивчення стресу показало, що неспецифічна адаптаційна реакція організму забезпечується нейрогуморальною системою, яка представляє складний регуляторний комплекс центральної ланки та периферійних гілок, що складається зі стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем, які допомагають координувати гомеостаз, обмежуючи надмірні прояви стресу за принципом зворотного негативного зв'язку в регуляції ендокринної системи [12].

Головними периферичними ендокринними ланками, що відповідають за зовнішні впливи і формують адаптацію організму, є гіпоталамо-гіпофізо-кортикоадrenalова (ГГКА) вісь із продукуванням кортикостероїдів та симпато-

адреналова вісь, яка відповідає за термінову адаптацію й складається із симпатичної нервової системи та мозкового шару наднирникових залоз, що продукує катехоламіни [19].

Відома роль інших ендокринних регуляторних ланок: гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГГГ) з продукуванням статевих гормонів (стероїдів), гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної (ГГТ) з виробленням тиреоїдних гормонів, що також відіграють важливу роль у процесах адаптації. Крім того, до основних стрес-реалізуючих систем належить й імунна система (імуно-нейро-ендокринна система), яка також регулює більшість процесів на клітинному й органному рівнях [20]. Зв'язок між імунною, ендокринною центральною нервовою системою (ЦНС) здійснюється через кров за допомогою цитокінів, тимопоетину, лімфокінів. ЦНС впливає на імунну систему за допомогою нейропептидів (нейротензин, вазоактивний нейропептид кишківника, пептид-дельта сну, енкефаліни, ендорфіни (ендогенні опіоїди)). Ендокринна система впливає на імунну за допомогою гормонів ГГКА-осі [21-24].

Більшість авторів розглядає глюкокортикоїди як потужні імунодепресанти, що пригнічують практично всі функції імунної системи [19, 25-27].

Гормони кори надниркових залоз впливають також на різні біохімічні і фізіологічні процеси [28].

Наприклад, у відповідь на введення кортизолу спостерігається збільшення глюкози в крові, посилення глікогенезу та глюконеогенезу з амінокислот. Унаслідок цього спостерігається виділення глікогену в печінці і зменшується використання глюкози в периферичних тканинах [29].

Результатом прямого впливу кортизолу є підвищення синтезу білка в печінці. Крім того, кортизол стимулює синтез РНК в печінці, а в периферичних тканинах, особливо в лімфоїдних, гормон викликає зниження швидкості синтезу РНК [28].

Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна осі також впливають на імунні функції. При вивченні імунологічних ефектів гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі (ГГТ) визначається її участь у контролі

та розвитку всіх тканин й органів, підсиленні окислювальних процесів та теплопродукції в тканинах, відзначається вплив на функціональний стан нервової системи [30]. Тобто головна біологічна роль ГГТ – прискорення клітинних реакцій практично в усіх органах і тканинах організму, яке проявляється підвищенням основного обміну, пришвидшенням росту, збільшенням споживання кисню та посиленням окислення глюкози, що супроводжується підвищенням активності в печінці (підвищення дихальної здатності мітохондрій, збільшення здатності до утворення АТФ) [31-33].

При дослідженнях стресу відзначається різниця в біологічних ефектах за умов тривалості експерименту. Так, за короткочасного впливу стресора відбувається підвищення концентрації кортикотропін-рилізінг-фактора (КРГ), який мобілізує організм на боротьбу зі стресом, однак за умов тривалого терміну підвищення КРГ відбувається виснаження стрес-систем, що своєю чергою спричиняє метаболічні порушення (дисбаланс в активності ліпаз та фосфоліпаз). Катехоламіни сприяють генерації великої кількості вільних радикалів з одночасним пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що призводить до пошкодження ліпідного шару біологічних мембран клітини і субклітинних структур [34]. В інших дослідженнях також відзначається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з одночасним пригніченням АОЗ при посиленому викиді стрес-гормонів (кортизол, вазопресин, адреналін, норадреналін та ін.) [35, 36]. Утворені при оксидативному стресі вільні радикали, потрапляючи в клітинні ядра, викликають появу мутацій і розриви ДНК [37]. Експериментально доведено, що стрес спричиняє генетичні ушкодження як у соматичних, так і в статевих клітинах [38, 39].

Під час біологічної еволюції для обмеження шкідливої дії стресу в організмів сформувався механізм саморегуляції, що діє за принципом негативного зворотного зв'язку: активні речовини, які виробляються в системі, обмежують власну продукцію, а механізм зовнішньої регуляції здійснюється системами, що не входять у стрес-систему, але тісно пов'язані з нею – це так

звані стрес-лімітуючі системи, здатні обмежувати активність стрес-систем і надмірну стрес-реакцію на центральному й периферичному рівнях регуляції [40].

Значну роль у формуванні захисних ефектів адаптації відіграє антиоксидантна система. Антиоксидантні реакції запобігають не тільки розвитку вільнорадикальних процесів, але й підтримують високу активність окисно-відновних реакцій [41].

Важлива роль у підсиленні реакцій стрес-лімітуючих систем належить церулоплазмину, який синтезується гепатоцитами та каталізує окислення поліфенолів і поліамідів у плазмі [40]. Відзначається також здатність церулоплазмину впливати на активність білків, які беруть участь у запальних процесах. Церулоплазмин виступає як стимулятор імунної відповіді та знешкоджує потенційно токсичні протизапальні білки [42].

Печінка є насамперед органом з метаболічними функціями, але має також унікальні імунні функції, які реалізуються мікроархітектурою тканини печінки (клітини Купфера). Крім того, відомо, що стресс-гормони мають властивості гальмувати синтез колагену в печінці шляхом зниження рівня мРНК-проколагену та пригнічення активності пролізілгідроксилази [43, 44]. Мієлоїдні клітини печінки, що називаються клітинами Купфера, функціонують як велика популяція клітин, локалізованих у печінкових синусоїдах. Ці клітини виконують фагоцитоз мікробів, пухлинних клітин, старіючих еритроцитів, продукують цитотоксичні фактори та ін. [43].

Морфо-кількісні дослідження селезінки свідчать про те, що стрес може впливати на кількість та функцію імунних клітин цього органа. Про це свідчить збільшення білої пульпи за рахунок збільшення імунної активності селезінки [45-47].

При вивченні хронічного стресу біологічні ефекти з боку селезінки проявляються покращенням мітогенної активності, індукуючи проліферацію спленоцитів та вироблення селезінкових IgM [24, 46, 48].

Баланс стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих факторів забезпечує захищеність організму не лише від конкретної дії фактора, але й від багатьох чинників зовнішнього середовища шляхом гальмування виходу рилізінг-факторів і як наслідок – зниження рівня катехоламінів та кортизолу [40].

Відповідь імунної системи первинно є адаптаційною і насамперед спрямована на захист організму від подразнюючих факторів, але в подальшому процеси захисту починають брати участь у механізмах патологічного процесу [6,7].

Слід звернути увагу на те, що стресовий фактор по суті ніколи не є ізольованим, а виступає в сукупності всіх зовнішніх та внутрішніх чинників.

Оскільки екологічні стресори можуть впливати одночасно або з невеликим інтервалом часу, в еволюції сформувалися механізми перехресної адаптації, коли стійкість організму до дії одного стресора супроводжується резистентністю до дії комплексу інших стресорів. Це явище називають позитивною перехресною адаптацією. Існує також негативна перехресна адаптація: за дії одного стресора знижується резистентність до інших чинників. Явище перехресної адаптації викликає особливий науковий інтерес, оскільки передбачає універсальність молекулярно-клітинних компенсаторних механізмів стресостійкості [13, 49, 50].

Таким чином, закономірності формування функціональних систем тісно пов'язані із закономірностями розвитку адаптаційних реакцій. Реакції організму на вплив стресора базуються на основі інтегративних біологічних механізмів за допомогою стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем, які працюють за принципом зворотного зв'язку, що регулюється нейрогуморальною системою. Водночас особливості формування інтегральної адаптаційної відповіді багато в чому залишаються нез'ясованими, що вимагає додаткового вивчення.

Отже, аналіз літератури дає змогу визначити показники для подальшого дослідження, за допомогою яких можна повною мірою встановити відповідні механізми реакцій організму як на ізольований, так і на сполучений вплив

екологічних факторів фізичної походження (електромагнітне випромінювання низької частоти та знижена температура навколишнього середовища). Зокрема, реакція організму відзначається насамперед своєю неспецифічністю, яка проявляється змінами в процесах перекисного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту. Під дією зовнішнього подразника відбуваються зміни в імунному статусі організму. Слід також урахувати, що дія чинників й адаптація до них організму протягом певного часу буде проявлятися у вигляді морфологічних змін у внутрішніх органах (структурний слід). Таким чином, доречно буде визначити біологічні ефекти за умов сполученого впливу чинників на рівні цілісного організму.

1.2 Електромагнітне випромінювання як несприятливий чинник навколишнього середовища (можливі механізми дії, вплив на органи і системи)

Електромагнітне поле – це сукупність електричного й магнітного полів, що є невід’ємною складовою нашого всесвіту. Процеси життєдіяльності всіх біологічних систем відбуваються в просторі, у центрі заповненому електромагнітними полями, які можна розподілити на 2 групи: природні та штучні (антропогенні) [51, 52].

Джерелами природних ЕМВ є постійне електричне та магнітне поле Землі як на її поверхні (атмосферні процеси у вигляді блискавок, космічного випромінювання від зірок, сонячної активності, магнітних бур), так і в надрах (механіко-електромагнітні процеси в зовнішньому шарі ядра Землі, намагніченість гірських порід земної кори тощо). Такий природний фон охоплює хвилі довжиною від $1 \cdot 10^{-14}$ до $1 \cdot 10^{-2}$ м; напруга природного електричного поля Землі становить 120–130 В/м, а магнітного – 24–40 А/м, частотний спектр електромагнітного поля Землі коливається в межах від 7,8 до 8 Гц [53, 54]. Упродовж еволюції всі живі організми пристосувалися до такого природного фону ЕМВ і він не має жодного негативного впливу. Слід враховувати, що всі біологічні об’єкти мають власне ЕМП, за наявності якого проходять процеси життєдіяльності в клітинах та міжклітинних зв’язках,

органах й системах [53, 55, 56]. Установлено, що флуктуація ЕМП організму людини і тварин перебуває в межах 0,5 Гц-10 кГц частотного діапазону. При цьому в усіх живих організмів частотний спектр ЕМВ індивідуальний, динамічний і залежить від зовнішніх і внутрішніх факторів [57].

Штучні або техногенні електромагнітні випромінювання з'явилися внаслідок науково-технологічного розвитку суспільства. Джерела їх випромінювання численні й вони значно підвищують природний фон [58, 59].

Так, із середини ХХ століття джерела ЕМВ щороку неухильно збільшуються швидкими темпами. За літературними даними, на сьогодні рівень природного фону ЕМВ Землі внаслідок дії штучних джерел перевищується у 200 000 разів та кожні 10 років електромагнітне забруднення зростає в 10-15 разів [60]. Відомо, що загальна сума всіх антропогенних джерел та природного геомагнітного рівня Землі збільшилася в мільйони разів [61]. Саме тому, з екологічної точки зору, ЕМВ на сьогодні є стрес-фактором, який став вагомим фізичним чинником впливу на навколишнє середовище. Колосальний зріст щільності ЕМВ вчені характеризують як стрімкий стрибок у масштабах еволюції, до якого організм не встиг адаптуватися, оскільки пристосування організму відбувається протягом тривалого часу й життя багатьох поколінь [62].

Джерела випромінювань антропогенного походження мають місце в усіх сферах діяльності людини: на виробництві, у лікувальній практиці, у навчальному процесі, побуті та розвагах людини. До джерел антропогенного походження належать лінії електропередач різної конструкції, електростанції, трансформаторні підстанції, електротранспорт (тролейбуси, трамваї, електрокари, метрополітен та ін.), системи мобільного зв'язку: стільниковий (GSM, UMTS, LTE), транкінговий та супутниковий – системи локації й навігації, бездротові комунікації (Wi-Fi, Bluetooth), комп'ютерна техніка, віртуальні технології, лікувально-діагностичне та промислове обладнання, побутова техніка, системи пожежної безпеки, сигналізації, відеоспостереження, системи освітлення (люмінесцентні лампи) [60, 63-66].

За останні 20 років основний об'єм електромагнітного навантаження обумовлений стрімким розвитком комп'ютерних технологій та мобільного зв'язку. Оскільки сучасне інформаційно-комунікаційне обладнання є критичним джерелом, яке генерує випромінювання в діапазоні радіохвиль від 3 кГц до 6000 ГГц, роботи багатьох вітчизняних та закордонних вчених присвячено саме цим діапазнам [54, 67-69].

Проведені дослідження довели, що реакція організму, його систем і структур залежить від параметрів ЕМВ-напруженості, електричної та магнітної складових (у діапазонах 60 кГц–300 МГц), частоти випромінювання, щільності потоку (понад 300 МГц), модуляції, широти спектра випромінюючого сигналу, поляризації та часу випромінювання, локалізації опромінення, за умови обов'язкового врахування індивідуальних особливостей організму в цілому [70, 71]. Слід відзначити, що в діапазоні промислових частот при впливі на біологічні об'єкти дослідники розрізняють окремо електричну (В/м) та магнітну (А/м) складові поля, адже енергія магнітної складової поля поглинається живим об'єктом у 50 разів менше, ніж енергія електричної складової цього поля. Саме тому на низьких частотах магнітна складова з позиції впливу на біологічні об'єкти не береться до уваги на відміну від електричної складової, яка є основним фактором негативного впливу на організм та нормується діючими нормативними актами [72-74].

ЕМВ належить до екзогенного фактора, який може викликати значні зміни в організмі як позитивного, так і негативного характеру [62]. Є дані терапевтичних ефектів ЕМВ, що обумовлюються можливістю використання ЕМВ у різних сферах медицини: онкології, дерматовенерології, гінекології, кардіології, урології, педіатрії, ортопедії – як засоби діагностики, лікування та профілактики [59, 61, 75, 76]. Викликає інтерес електропунктура як новий напрям терапії, заснований на впливі нейроадаптивного сигналу на біологічно активні точки за допомогою електронейроадаптивних стимуляторів [77].

Живі об'єкти поглинають енергію ЕМВ залежно від довжини хвилі випромінювання, форми і розміру об'єкта. Найбільше поглинають енергію

нирки, серце, мозок та очі як органи, що не мають механізмів терморегуляції. При впливі випромінювання антропогенного походження тканини змінюють свої функції діелектриків та набувають властивостей провідників [61].

Слід відзначити також, що при вивченні механізмів дії ЕМВ високих рівнів (більше 10 кВт/см^2) спостерігається тепловий ефект, пов'язаний з перетворенням електричної енергії на теплову. Водночас на нижчих рівнях такий ефект не встановлений і вчені розуміють цю дію як нетеплову або інформаційну. Низькочастотні ЕМВ вважаються більш небезпечними для живих організмів зокрема тому, що вони, як правило, діють тривалий час, але такий тип дії залишається на сьогодні маловивченим. Відсутність загальноприйнятої теорії впливу ЕМВ на організм ускладнюється тим, що органи відчуттів людини та тварин практично не сприймають ЕМВ майже всього частотного діапазону, що пов'язано з відсутністю рецепторів, які б розпізнавали вплив цього фактора. Немає також загального уявлення про характер та механізм дії ЕМВ на морфофункціональний стан фізіологічних систем організму [62, 78].

На сьогодні вчені висувають кілька теорій механізмів взаємодії ЕМВ із живими організмами.

Висунуто припущення про резонансну взаємодію ЕМВ з живими системами, що полягає в інформаційному характері дій радіохвиль на організм, тобто ЕМВ імітує сигнали, які виробляє організм для своєї життєдіяльності [65].

До первинного механізму взаємодії ЕМВ з біологічними об'єктами відносять поглинання електромагнітної енергії молекулами води [66], а саме: зміни її поляризації і конформаційних властивостей. Як наслідок, змінюється мембранний потенціал клітини, порушується потік іонів (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ та ін.), відбуваються зміни біохімічних реакцій у цитолізі, структури генома, ферментів, білків, амінокислот, порушення функціональної активності білків. У результаті таких патологічних процесів порушується взаємодія між органами й

системами, викликаючи патологічні морфофункціональні зміни в усьому організмі [57, 79, 80].

Відома мембранно-іонна теорія про вплив ЕМВ на клітинні мембрани і їхню роль при формуванні біологічної відповіді на стресор. Тобто клітини мають мембрану, представлену сильним дипольним шаром. Електропотенціал клітини викликає постійний потік іонів крізь клітинну мембрану, які можуть бути порушені під дією ЕМВ. Скупчення іонів може викликати випадання колоїдів і перехід клітини з нормального стану в збуджений. Слід зазначити, що такий ефект при нетепловому впливі має зворотній процес [64, 78].

Зміна концентрації вільних радикалів у клітині вважається одним з механізмів біологічної дії – проблема так званого окисного стресу. Вільний радикал – це молекула або атом, який має неспарені валентні електрони. Ці сполуки здатні вступати в реакцію з клітинними структурами, що призводить до руйнування останніх. Надлишок вільних радикалів призводить до мутацій та апоптозу. Автори пропонують гіпотетичну схему дії ЕМВ на активність ферменту гістонкінази, мікроядер, клітинного циклу й антиоксидантних ферментів шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації вільних радикалів як основного механізму. Мембранотропний ефект ініціює процеси перекисного окислення ліпідів і зниження активності антиоксидантної системи [81].

Вплив ЕМВ на живі організми вчені також пов'язують з перенесенням на біологічний об'єкт квантової енергії [79, 82].

Передбачається, що випромінювання спричиняє порушення коливань білка, які призводять до зміни його структури, і тим самим тягне за собою біологічну відповідь [83].

Думанський Ю. Д., Сердюк О. М., Лось І. П. (1975) вважають, що електромагнітна енергія, потрапляючи на екстеро- й інтерорецептори, викликає нервові імпульси, які надходять у підкіркову ділянку, де замикається більшість умовно-екстрапірамідальних рефлексів. Далі імпульси спрямовуються в кору головного мозку, у гіпоталамус і в спинний мозок. Гіпоталамус функціонально

зв'язаний з гіпофізом, що своєю чергою втягує в процес наднирники, гормони яких надають регулюючий вплив на морфологічний склад крові, внутрішні органи, нервову, імунну та ін. системи [84].

За останні роки все більше досліджень присвячено саме проблемам електромагнітної екології. Світове суспільство визнало, що ЕМВ штучного походження є значущим екологічним фактором з високою біологічною активністю [54, 85-87]. Ця проблема об'єднала зусилля спеціалістів багатьох країн і міжнародних організацій. Так, над проблемою електромагнітної безпеки працюють Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), яка у 1995 році офіційно ввела термін «глобальне електромагнітне забруднення навколишнього середовища», Міжнародна комісія із захисту від неіонізуючого випромінювання (ICNIRP), Європейський комітет з електромагнітної стандартизації (CELENEC), Європейська біоелектромагнітна асоціація (EBEA), Національний американський інститут стандартів ANSI, Німецький інститут з нормування DIN, діяльність яких спрямовано на вивчення біологічної дії ЕМВ з подальшим розробленням баз для захисту населення від негативного впливу ЕМВ та створення єдиних світових стандартів з електромагнітної безпеки [88-90].

На сьогодні Україна перебуває у процесі євроінтеграції, у зв'язку з цим почалося імплементація загальноєвропейської директиви, додатком до якої є міжнародний норматив з електромагнітної безпеки, що стосується виробничого, побутового середовища та довкілля в цілому [91]. Наразі до нормативних актів, що використовуються в системі охорони здоров'я населення України від негативного впливу ЕМВ, належать: ДСН № 239–96 «Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань» [73], ГОСТ 12.1.002–84 «Электрические поля промышленной частоты. Допустимые уровни напряженности и требования к проведению контроля на рабочих местах» [92], ДСанПіН 3.3.2.007–98 «Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин» [93], ДСанПіН

3.3.6–096–2002 «Державні санітарні норми і правила при роботі з джерелами електромагнітних полів» [94].

При порівняльному аналізі міжнародних і вітчизняних нормативних документів з електромагнітної екології та електромагнітної безпеки слід узяти до уваги, що між ними існує різниця. Так, серед країн ЄС немає єдиних норм щодо ЕМВ-радіодіапазону: у деяких країнах ЕМВ-радіодіапазон взагалі не нормується, тоді як в інших, зокрема і в Україні, встановлено жорсткі норми. Причинами таких розбіжностей є недостатнє вивчення впливу ЕМВ на біологічні об'єкти, а також швидкі темпи впровадження нових технологій та обладнання, що обумовлює необхідність і доцільність проведення додаткових досліджень у цьому напрямку [90, 91, 95, 96].

Вищенаведене переконливо доводить, що насиченість навколишнього середовища ЕМП перетворюється на небезпечний екологічний фактор; забруднення довкілля ЕМП набуває глобального характеру. Саме тому з 60-х років минулого століття вчені почали приділяти велику увагу вивченню ЕМВ та їхньої біологічної активності. На сьогодні велику кількість досліджень вчених різних країн світу присвячено вивченню впливу ЕМВ на біологічні об'єкти, які доводять негативний вплив на живі організми ЕМВ майже в усіх діапазонах, відмінності у його прояві залежить від різних характеристик [54, 97-99].

Численні наукові дослідження свідчать про те, що ЕМВ спроможне обмежувати перебіг захворювань. Так, у робітників, хворих на артеріальну гіпертензію, які працювали в умовах впливу ЕМВ надвисокої частоти (НВЧ), було виявлено вплив на фільтраційну функцію нирок, стан серцево-судинної системи (ССС). За результатами цих робіт було виявлено явища мітохондріально-оксидативного стресу за критерієм підвищення в сечі хворих маркерів окисного пошкодження мітохондріальної ДНК; з боку ССС – перевага концентричного ремоделювання та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка [100, 101].

За допомогою нейропсихологічних тестів виявлено зниження когнітивних функцій чоловіків, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензією, які працювали в умовах ЕМВ НВЧ діапазону [102, 103].

Вплив ЕМП високої напруженості призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію [104].

Клінічні дослідження свідчать про те, що ЕМВ з частотою 1800 МГц значно знижує процес агрегації еритроцитів та викликає зниження швидкості осідання еритроцитів [105, 106].

У роботах Перельот Т. М. (2015) та Здановського В. Г. (2017) відзначається, що особливу увагу потрібно приділити працюючим на критичних об'єктах народного господарства (енерго-, телекомунікаційні системи, морські порти, аеропорти, залізниця, військові об'єкти та ін.), які обслуговують електротехнічне устаткування. Для цього контингенту необхідний особливий контроль за рівнями ЕМВ з метою оцінювання їх впливу на робітників та можливості тривалого виконання робітниками своїх обов'язків [91, 107].

За клінічними спостереженнями, було виявлено психічні та неврологічні розлади, порушення пам'яті, уваги в мешканців, які проживають поблизу антен стільникового зв'язку. За рівнів електричного поля вище за 0,8 В/м відзначалися скарги на головний біль у 57% людей, що проживають на відстані 100-150 м від базової станції, а 24,4% тих, хто переважно проживає на відстані понад 150 м, заявили про порушення пам'яті. В інших дослідженнях також є підтвердження змін самопочуття людей, які проживають поблизу стільникових антен [108]. В умовах лабораторного експерименту протягом 10 діб щурів підлягали опроміненню ЕМВ з частотою 170 Гц. Отримані результати свідчать про депресивну поведінку тварин за критеріями тестів «вимушене плавання» та «статева мотивація» [109].

Відзначалися зміни структури нейронів, порушення метаболізму нервових клітин, змінювалася електрична активність клітин головного мозку, умовні та безумовні рефлексії [64, 110].

Вивчалися структурні зміни в селезінці щурів після опромінення електромагнітним полем високої частоти в діапазоні низьких частот 50 Гц, з напруженістю електричного поля 23-34,5 кВ/м². На початку експерименту відзначалося збільшення площі лімфоїдної тканини селезінки; а вже у віддаленому терміні відбувалися збідніння тканин селезінки клітинами, навколо групувалися макрофаги, лімфатичні фолікули мали тенденцію до збільшення розміру [111].

Попова О. А. (2016) [79] вивчала морфофункціональний взаємозв'язок між недиференційованими епітеліоцитами крипт і тучними клітинами тонкої кишки, їх участь у регуляції тканинного гомеостазу, а також участь у реакціях адаптації в умовах впливу ЕМП (0,37;0,7;0,8; 2,7 кА/м²) у хронічному експерименті. За допомогою адаптометричного аналізу було встановлено, що при хронічному впливі імпульсів ЕМВ знижувалася мітотична активність епітеліоцитів крипт слизової оболонки тонкої кишки, яке супроводжувалося збільшенням висоти ворсинок і глибини крипт, що трактувалося як формування адаптаційної реакції з боку сполучної тканини.

Дослідження дії статичного магнітного поля (1 год на добу, 128 мТ) на щурів показує, що магнітне поле призводить до зменшення маси тіла, викликає різні метаболічні та гематологічні порушення, а саме: збільшення концентрації гемоглобіну, білих кров'яних тілець, тромбоцитів, підвищення концентрації глюкози, загального вмісту білків, активності лактатдегідрогенази, аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Зниження такого інтегрального показника, як зріст, вчені пов'язують з посиленням окислювального стресу, про що можуть свідчити інтенсивність перекисного окислення ліпідів та індукція реакції антиоксидантних ферментів у різних тканинах і органах [112].

Дослідження зміни маси тіла й відносної маси надниркових залоз, тимуса та печінки в статевозрілих щурів-самців, які зазнавали впливу ЕМВ від мобільного телефону в експерименті довело відставання в наборі маси тіла і зменшення відносної маси досліджуваних органів, що пов'язувалося з

порушенням гомеостазу внаслідок виснаження адаптаційних резервів організму [113].

Авторами робіт [114, 115] при дослідженні неспецифічних адаптаційних реакцій за впливу низькоінтенсивного ЕМВ комп'ютерів і мобільних телефонів на щурів протягом 60 діб за критерієм змін лейкоцитарної формули встановлено вірогідні зміни в крові тварин. Було виявлено моноцитоз ($> 10\%$) і підвищення співвідношення еозинофілів ($> 5-7\%$) та зменшення абсолютного вмісту лейкоцитів периферичної крові, що може свідчити про перехід стресових реакцій на більш низькі, несприятливі рівні реактивності і можливий зрив адаптації до діючого фактора.

У зв'язку з введенням цільових програм з впровадження інформаційно-комунікаційних технологій у навчально-виховний процес в Україні особлива увага приділялася гігієнічному оцінюванню впливу ЕМВ, що створювалося Wi-Fi-засобами (частота 2400 МГц, потужність передавача 0,1 Вт, рівень у місці опромінення від 1 до 3 мкВт/см²). За результатами біолого-гігієнічного експерименту з оцінюванням низки показників (біохімічних, гематологічних, поведінкових), доведено, що сумарна вірогідність дії ЕМВ не перевищувала 29%, але суттєві зміни було виявлено за окремими показниками: підвищення глютаміну в тканинах печінки, моноцитів і гранулоцитів та зниження малонового діальдегіду в крові [66]. Вплив ЕМВ призводив до зміни ЦНС (збудження, гальмування), відзначалася також фазність цих процесів, такі порушення підтверджувалися і в експериментальних роботах на тваринах [109].

На вплив будь-якого зовнішнього фактора насамперед реагують регуляторні системи організму – нервова, ендокринна й імунна, які тісно пов'язані між собою; їхня функція полягає в координації роботи всіх органів і систем та підтримці гомеостазу в організмі. Спираючись на літературні дані, робимо висновок про те, що ЕМВ виступає фактором, який здатен змінювати імунний статус. Зміни в системах крові й імунній системі є важливою ланкою в реалізації системних адаптаційних реакцій за дії ЕМВ [62, 116].

Спостерігається зниження кількості життєздатних нейтрофілів як наслідок порушень у системі імунітету й інших ланок гомеостазу організму людини і розвитку патологічних станів [117].

При дослідженні операторів, які перебували під впливом джерела ЕМВ, було виявлено зрушення з боку імунної системи, а саме: активація компліменту C_3 , C_4 й IgG та значне зниження IgM. Важливо, що такі побічні ефекти збільшувалися залежно від тривалості роботи працівників [118].

Водночас магнітне поле, індуковане зварювальними панелями (2 мТ при 23 кГц), не призводить до змін імунної відповіді в працівників, зокрема до хемотаксису нейтрофілів або фагоцитарної активності нейтрофільних клітин людини HL-60 [119].

В експериментальних дослідженнях ЕМВ спричиняє пригнічення кровотворної функції кісткового мозку, зменшення утворення клітин крові та імунокомпетентних клітин, збільшення процентного складу клітин стромы, ретикулоцитів, сполучнотканинних і жирових клітин [120].

Автори Г. А. Ташпулатова, Г. М. Хамідова, Х. Ю. Ахмедова (2014) дослідили вплив ЕМВ РЧ на компоненти імунітету експериментальних тварин. Значні зміни за дії ЕМВ РЧ відзначалися з боку зниження CD_4 -лімфоцитів, менш реагували на дію опромінення В-лімфоцити CD_{20} . У мірі збільшення тривалості електромагнітної дії спостерігалось пригнічення клітинного імунітету [121].

Саме деструктивні процеси, що виникають унаслідок дії ЕМВ, призводять до змін в імунній відповіді та розвитку аутоімунних реакцій [89, 121, 122].

У дослідях на тваринах за умов впливу ЕМВ спостерігаються зміни з боку перекисного окислення ліпідів та мітохондріальних ферментів [111].

За умов мікрохвильового випромінювання 2,45 ГГц зі щільністю потужності 0,2 мВт/см у мозку, печінці, нирках і сім'яниках спостерігаються окислювальні зміни, що супроводжуються гістопатологією [123].

Зрушення морфологічного складу периферичної крові відзначається при впливі ЕМВ від низькочастотного діапазону до високочастотного [124].

У щурів ЕМВ, яке генерується мобільним телефоном, викликає фазові зміни складу периферичної крові у вигляді еритропенії, лейкопенії, нейтропенії, відзначаються також пригнічення фагоцитарної активності [59, 64, 125].

При впливі ЕМВ НВЧ (7,5-10,5 ГГц) експозиції 120 хв на щурів призводив до збільшення паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів, анемії, еритропенії, лімфопенії [116].

Діапазон частот 890-915 МГц має стимулюючий вплив на гемопоетичні тканини в щурів 3, 5 місяців у вигляді підвищення лейкоцитів, зокрема лімфоцитів та нейтрофілів, еритроцитів. Слід зазначити, що такий ефект був більш виражений у тварин молодшого віку [125]. Установлено фазність фагоцитарної активності нейтрофілів у щурів, яка супроводжувалася спочатку активацією цієї функції, а потім змінювалася глибоким пригніченням [126].

За численними літературними даними, неіонізуюче випромінювання може бути як безпосереднім тригером канцерогенезу, так і фактором стресу, який може спровокувати канцерогенні властивості інших чинників [127].

Наукові дослідження свідчать про канцерогенний ефект при впливі ЕМВ. Відомі дані про провокування ЕМВ низки онкологічних захворювань, таких як рак молочної залози, лейкози, лейкемії в дітей, пухлин головного мозку, невриноном слухового нерву, пухлин привушної слинної залози [128-130]. Дослідженнями показано, що при мікрохвильовому опроміненні щурів збільшується рівень злоякісних новоутворень [90]. З цього приводу Американський національний інститут екології навколишнього середовища (National Institute of Environmental Health Sciences) відніс низькочастотні ЕМВ частотою 3-300 Гц до категорії «можливий канцероген для людини», у 2002 році це було зроблено Міжнародним агентством з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer) при ВООЗ (World Health Organization) для всього радіочастотного діапазону [131, 132].

При дослідженні впливу ЕМВ НВЧ безперервного опромінення 2,42 ГГц та імпульсного 465 гГц на лабораторних щурів-самців було виявлено морфологічні зміни в селезінці, нирках, шлунку та печінці (збільшення

розмірів, маси, прояв гіперемії слизових оболонок, зниження тону м'язової стінки). При цьому макроскопічні зміни в органах при безперервному опроміненні свідчать про більш потужний розвиток адаптаційних механізмів [133].

Потенційну небезпечність для геному доведено в експериментах на клітинах дріжджів культури *S. cerevisiae*, де визначено, що ЕМВ НВЧ призводить до пригнічення росту колоній культури на 50-60% [134].

В експерименті при впливі змінного магнітного поля частотою 20 і 53 Гц з індукцією від 0,4 до 6 мТл було виявлено збільшення вмісту кортикостерону в сироватці крові щурів при 30-хвилинному опроміненні надниркових залоз. Така активність надниркових залоз дає змогу вважати вплив змінного магнітного поля модулюючим фактором [135].

Таким чином, за результатами аналізу літературних даних, ЕМВ має біологічні ефекти на всіх рівнях організму (клітинний, органний, системний) в усіх частотних діапазонах. Біологічна дія ЕМВ на організм проявляється складним комплексом біоефектів, водночас наразі відсутня загальноприйнята теорія щодо інтегративних механізмів відповідних реакцій організму як на ізольовану дію певного стресора, так і з урахуванням кліматичних умов навколишнього середовища.

1.3 Холод як чинник навколишнього середовища. Холодовий стрес (механізми дії, вплив на органи і системи)

Важливим і водночас потужним екологічним фактором, який впливає на появу, розвиток та існування всіх живих істот, є клімат [136-139]. Цей чинник впливає на всі живі організми безпосередньо, що проявляється досить різноманітно й обумовлено дією кліматичних факторів на організм і насамперед на його теплообмін з оточуючим середовищем [2, 140-142].

Важливу роль відіграє адаптація організму до певного клімату, а також його здатність формувати рефлекс терморегуляції, що забезпечує стійкість систем організму в різних кліматичних умовах. Компонентами клімату є температура повітря, відносна вологість повітря та швидкість повітря. Під час

дослідження впливу метеорологічних та геофізичних компонентів довкілля було виявлено, що за такого комплексу умов відбуваються зміни майже в усіх регуляторних й інтегративних процесах, але характер та виразність цих реакцій залежала від індивідуальної чутливості організму як до ізольованого впливу чинників, так і до комбінованого їх впливу. Отже, метеорологічні фактори мають певний вплив на фізіологічну лабільність. Ці компоненти пов'язані між собою, але більш вагомий вплив має саме температура навколишнього середовища [143].

Виживання всіх живих організмів у природних умовах, які характеризуються мінливістю навколишнього середовища, не можливе без пристосування до коливання температури. За ступенями розвитку терморегуляції всіх тварин поділяють на пойкилотермних, гетеротермних та гомойотермних. У пойкилотермних тварин механізми терморегуляції полягають у зміні обміну речовин залежно від зміни температури тіла, яка близька до температури довкілля; вони виробляють мало тепла. Гетеротермні посідають проміжне місце, коливання температури тіла в них більш суттєві. Гомойотермні організми, до яких належить і людина, відрізняються відносно постійною температурою тіла, оскільки виробляють багато тепла. Терморегуляція може відбуватися за двома механізмами, а саме: зміною балансу теплопродукції та тепловіддачі, тобто системи організму за дії холоду можуть сприяти як виробленню тепла, так і його збереженню [144, 145].

Температура довкілля може забезпечувати комфортні або досить некомфортні умови існування [146]. Згідно з літературними даними, для людини зона температурного комфорту варіює в межах від 17° С до 27° С [147]. За межами зони комфорту організм для збереження температурної константи відповідає низкою біологічних реакцій, які проявляються в комплексі біохімічних, патофізіологічних, морфофункціональних змін, що можуть мати як зворотній, так і незворотній характер [145, 148, 149]. Доведено, що відповідні реакції організму на вплив температури залежать від сили дії, площі поверхні тіла, локалізації охолодження та тривалості впливу чинника [150].

Споживання енергії та швидкість обміну речовин для забезпечення стабільності в термогенезі збільшуються вже при 15° С [151]. Температура 8° С здатна викликати невеликий холодний стрес [152], а температури 4° С достатньо для моделювання холодного стресу в лабораторних умовах. У роботах [9, 153] експериментально продемонстровано, що температура 4° С сприяє виробленню катехоломінів, зменшенню здатності до сумації підпорогових імпульсів, порушення функції нирок та ін.

У реакціях організму на дію холоду вчені виділяють дві стадії: рання стадія, або початковий етап адаптації, на якому організм відповідає на подразник терміновим і водночас недосконалим механізмом, та період розвитку адаптації, коли організм формує специфічну реакцію на відповідний вплив чинника [154].

Несприятливий вплив температури на організм можливий за різних обставин, особливо в зимовий період, коли температура повітря знижується. Низькі температури навколишнього середовища діють на людину на багатьох виробництвах. Холодовому впливу підлягають військовослужбовці під час навчальних занять та при виконанні бойових завдань, спортсмени, які займаються зимовими видами спорту, робітники, що працюють у великих цехах, де в холодний період року складно підтримувати оптимальну температуру, зокрема машинобудування. Тому вивчення впливу холоду має науково-практичну значущість для медико-біологічних наук та викликає інтерес з боку фахівців різного профілю [8, 150, 155-157].

Холод для організму є стресором, у відповідь на вплив якого активується діяльність найважливіших регулюючих систем з метою збереження температурної константи тіла [155, 158, 159]. У відповідь на холодний подразник відбувається посилення діяльності нервової, ендокринної та імунної систем на всіх рівнях організації. Холод зумовлює морфофункціональну перебудову в організмі, що спрямована на підтримання гомеостазу [145, 160, 161].

Для з'ясування особливостей індивідуального характеру стратегічного пристосування організму до впливу метеорологічних чинників, установлення предикторів можливих патологій необхідне комплексне дослідження фізіологічного стану всього організму в умовах навколишнього середовища [138].

Постійна температура тіла в умовах холоду підтримується за рахунок нейрогуморальних регуляторних механізмів [162]. Сприйняття тих чи інших температурних умов визначається холодowymi і тепловими рецепторами (терморекцепторами) у кожному організмі, які зосереджені в центральній та периферичній нервовій системі [163]. Активація центрів терморегуляції відбувається завдяки збудженню холодowych центрів, яких більше, ніж теплових у співвідношенні близько 86% до 14% [164]. Терморекцептори розташовано в шкірі, підшкірному шарі, м'язах та внутрішніх органах (периферичні), спинному мозку, середньому мозку, гіпоталамусі (центральні). Імпульси від периферичних терморекцепторів (аферентні провідники) надходять до центру терморегуляції в передній частині гіпоталамуса, де відбувається порівняння отриманих з периферії імпульсів з активністю термосенсорів. На основі отриманих та порівняних імпульсів задня частина гіпоталамуса за допомогою нейрогормонів (ліберинів) крізь симпатичні волокна посилює вироблення в аденогіпофізі тропних гормонів, через які в механізмах терморегуляції та теплопродукції беруть участь щитоподібна та надниркові залози [163, 165].

Низка досліджень свідчить про те, що холодowi терморекцептори активують симпатoadреналову систему [150, 165, 166]. При експозиції 4° С індукується реакція симпатичної системи, що проявляється збільшенням продукування катехоламінів [153].

За умов впливу холоду вмикається біохімічна відповідь організму, обумовлена змінами з боку гіпоталамуса, гіпофіза, щитоподібної та надниркових залоз. Їх функціонування спрямоване на підвищення теплопродукції, що спричинено підвищенням інтенсивності обміну речовин [163].

Відомо, що в пристосуванні організму до зовнішніх впливів беруть активну участь залози внутрішньої секреції. У механізмі нескорочувального термогенезу відіграє важливу роль щитоподібна та надниркові залози [167].

Основним модулятором енергетичного метаболізму й термогенезу є щитоподібна залоза [168]. Представлені результати стану цього органа показали збільшення колоїду у фолікулах. Виявлені морфофункціональні зміни в щитоподібній залозі свідчать про її підвищену функціональну активність за умов впливу холоду. Такі зміни відіграють важливу роль у реакціях організму, спрямованих на підтримку теплового гомеостазу [160, 169].

Дія холоду може викликати типові для стрес-реакцій зміни в надниркових залозах. Натомість є дані, що за хронічного впливу холоду надниркові залози можуть не збільшуватися в розмірах, як це характерно за дії будь-якого стрес-фактора, що свідчить про залежність відповідної реакції від характеру впливу (температури, інтенсивності, тривалості). За температури 4° С при тривалому впливі в щурів спостерігаються також збільшення маси тіла на 25%; збільшення маси тимуса, нирок, серця, селезінки в середньому на 30%, що може свідчити про адаптацію до заданої температури без стрес-реакції організму [170].

Збільшення секреції кортикостерону, а також підвищення гіпертермічних реакцій на гострий холодний стрес може спричинити прискорену активацію симпатичних β_3 -адренорецепторів [171]. Це пояснюється тим, що гіпофіз індукує вивільнення АКТГ, який у свою чергу впливає на кору надниркових залоз, а саме на клітини пучкової зони, де прискорюється синтез глюкокортикоїдів [172]. Підвищення рівня останніх є неспецифічною відповіддю на стрес, за Сельє [12].

Під дією холоду може відчуватися неприємний термічний біль, який також вважають додатковим стресом, що викликає вивільнення норадреналіну із симпатичних терміналів [173].

Підвищення стрес-гормону кортикостерону може бути пов'язано з негативними ефектами [174].

Продуктування тепла забезпечується за рахунок посилення окислювальних процесів [175]. Але за дії зниженої температури спостерігаються дистрофічно-набрякові зміни, обумовлені активацією перекисних процесів, про що свідчить збільшення концентрації первинних продуктів пероксидації ліпідів, а саме дієнових кон'югатів (ДК) [176]. Крім того, дослідження показує, що вплив зниженої температури на лабораторних щурів за температури 5° С призводить до вираженого збільшення рівня малонового діальдегіду (МДА) як вторинного продукту перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [177, 178]. Результати переконливо свідчать про те, що холод посилює процеси ПОЛ. Це характерно для стрес-реакцій. Так, встановлено, що вплив холоду не лише посилює процеси ПОЛ, але й спричиняє виснаження антиоксидантної системи [179, 180]. При впливі температури 12±1° С протягом 20 днів антиоксидантна активність пригнічується, про що свідчить зниження активності супероксиддисмутази (СОД) у крові свійської птиці та підвищення рівня МДА [157]. Це є наслідком мітохондріальної дисфункції, і недостатність енергії стає причиною окислювального стресу, що призводить до змін в іонному гомеостазі й у структурах і функціях біологічних мембран з подальшою втратою цілісності клітин [181]. Ці зміни спричиняють також розлад ендотеліальної функції, що проявляється набряком стінок артерій усіх калібрів і звуженням їх просвіту, а також розширенням стінок супроводжуючих вен, унаслідок чого виникають деструктивні процеси та гіпоксія [176, 182]. Хронічне холодове навантаження додатково провокує в тканинах серця окислювальний стрес [183].

Досліджувався зв'язок між швидкістю обміну речовин у різних органах й окислювальним стресом, що залежить від пристосування до знижених температур. Виявлено позитивну кореляцію показників ПОЛ та антиоксидантного захисту між тканинами мозку, печінки, серця, легенів, нирок, шлунку, тонкої, сліпої кишки і скелетних м'язів [151].

Серцево-судинні реакції на холодоровий стресовий подразник були пов'язані з розвитком гіпертензії і серцево-судинних захворювань [184].

Типовими ознаками нестабільності атеросклеротичних бляшок було збільшення вмісту макрофагів і лімфоцитів в аорті [185].

У дослідженнях дії холодового стресу вивчалися питання короточасної дії холоду (4°C) на біохімічні показники, зокрема активність мітохондріального дихання. Було виявлено, що після холодового впливу рівень вуглеводів, ліпідів і білків істотно не змінювався. Проте спостерігалися істотні зміни мітохондріальної дихальної активності [186].

Інші дослідження показали, що хронічний вплив холоду викликає значне підвищення рівнів ЛПВЩ, ЛПНЩ та зниження рівня ЛПДНЩ в плазмі крові щурів. При біохімічному дослідженні сечі було виявлено зниження рівня креатиніну. Ці результати свідчать про те, що за умов хронічного впливу холоду в метаболізмі ліпідів відбуваються глибинні зміни, які супроводжуються порушенням функції печінки та нирок у щурів [149]. Такі біологічні ефекти підтверджуються і дослідженнями на птиці [187, 188], причому гістологічний аналіз доводить наявність у тканині печінки помітних змін та запалення, які автори пов'язують з особливістю порушення ліпідного обміну в печінці курей [188].

За температури 10°C з подальшим зниженням до 5°C спостерігається виснаження пулу ЛПВЩ; примітною особливістю є гіперглікемічні ефекти [189].

Згідно із сучасними даними, регуляція активності імунної системи перебуває під впливом зовнішніх факторів, що діють через нервову й ендокринну системи [190, 191].

Відомі факти про залучення симпато-адреналової системи до терморегуляції за умов дії холоду, яка в свою чергу бере участь у формуванні імунних відповідей на вплив зовнішнього чинника. Такі висновки можна зробити на основі низки літературних даних, які свідчать про біологічні ефекти симпато-адреналової системи і її медіаторів на різних рівнях організації імунної системи [191-194]. Холодовий стрес є стимулятором діяльності симпатичної нервової системи, що призводить до тривалої імунної дисфункції [195].

За температури 10° С та 0–4°С протягом 30 днів холодний вплив помітно провокує вивільнення естрогенів, які своєю чергою беруть участь у регуляції нейроімунореактивності, а естроген є нейропротектором на вплив холоду [159].

Дослідження минулих років показують, що симпатична нервова система іннервує всі лімфатичні органи і що катехоламіни беруть участь у модулюванні багатьох імунних параметрів [166, 196].

Визнано, що IgA завдяки своєму домінуванню в імунній системі слизових оболонок є першою лінією захисту від шкідливих чинників навколишнього середовища. Виділення й склад слини залежить від активності симпатичної і парасимпатичної нервових систем [197].

Наявність симпатичних нервових волокон і виділення норадреналіну в межах лімфоїдних органів представляє механізм, крізь який сигнали від центральної нервової системи можуть впливати на функцію імунної клітини [166].

В осіб, які підлягають періодичному низькотемпературному впливу, формується відповідний імунний статус. Відмінності полягають у зниженні активності фагоцитозу й активації гуморальної ланки (підвищення рівня імуноглобулінів класу М і G) [198]. Причиною такого ефекту може бути підвищена концентрація катехоламінів, а саме дофаміну й адреналіну, які асоціюють з підвищенням вмісту IgM [200]. Експериментально доведено, що норадреналін також може стимулювати продукування IgM [166].

Під дією температури 7° С на птахів несуттєво збільшується концентрація IgM або IgG в сироватці крові, натомість виявлено посилення гуморального імунітету, а саме підвищення активності фагоцитозу [200].

За температури в межах -5 та -10° С у великої рогатої худоби відзначаються вірогідні зміни в лейкоцитарній формулі, а саме: зниження кількості лімфоцитів й еозинофілів з одночасним збільшенням сегментоядерних нейтрофілів [201].

Хронічний холод додатково провокує в судинах серця макрофагальну інфільтрацію [183, 185].

За температури від 4 до -12° С холодний стрес впливає на функцію вродженого імунітету в щурів [202].

Гострий стрес змінює антибактеріальний захист, але нейроімунологічні механізми, що лежать в основі цієї реакції, вченими ще недостатньо вивчені [203].

Зважаючи на вищевикладене, можемо зробити висновок про те, що температурний чинник навколишнього середовища відіграє значну роль в існуванні всіх живих істот. Зниження температури провокує відповідні реакції і біологічні ефекти, завдяки яким холод визнають стресом для організму. Отже, важливо враховувати вплив зниженої температури на організм при вивченні інших факторів навколишнього середовища.

1.4 Сполучена дія фізичних чинників навколишнього середовища. Загальнобіологічні ефекти

Різноманіття чинників навколишнього середовища, взаємозв'язок їх між собою, одночасний або послідовний вплив на організм створює особливу небезпеку. Гігієнічні, медичні та біологічні дослідження, проведені в різних галузях промисловості, сільському господарстві та ін., також свідчать про можливі комплекси шкідливих факторів виробничого середовища, що діють на організм працівників [204-206].

На основі результатів попередніх наукових досліджень слід визнати, що біологічні ефекти сполученого впливу чинників можуть бути модифіковані відносно їх ізольованого впливу [8, 9, 207, 208].

Вивчаючи сполучену дію чинників на організм, зазначимо, що біологічні ефекти можуть проявлятися у вигляді адитивності, коли ефект від суми впливу чинників дорівнює сумі ефектів ізольованого впливу; синергізму, тобто спостерігається посилення ефекту впливу або ефект, що перевищує ефект сумації; антагонізму – ефект впливу менший за очікуваний при сумації [207-210]. Слід також враховувати той факт, що при певних рівнях впливу кожен чинник, що діє на організм, може набувати домінантного значення в їх сумарному біологічному ефекті [207, 210].

За умов сполученої дії може розглядатися два механізми реакції організму на подразник. Так, вплив температурного фактора обумовлений зміною швидкості перебігу обмінних процесів (активація механізмів терморегуляції організму, зміни водно-сольового обміну, кровообігу, дихання та інших біохімічних процесів), що у свою чергу призводить до загальних змін функціонування організму. А отже, змінений організм вступає у взаємодію з іншим чинником, наприклад з електромагнітним випромінюванням, унаслідок чого може відбутися зниження або підвищення стійкості організму; водночас при взаємодії організму з електромагнітним випромінюванням знижується або підвищується стійкість до температурного фактора [206, 207].

Є дані, що ЕМВ може не викликати ніяких біологічних реакцій, але може бути ініціатором як корисного, так і несприятливого впливу на біологічні об'єкти [211].

Установлено біологічні ефекти, що демонструють відповідну реакцію організму при комбінованому впливі ЕМВ з різними параметрами. Так, за умов впливу ЕМВ у комбінації частот 900 МГц та 2450 МГц було виявлено поглинання електромагнітної енергії нервовою тканиною, але при цьому отримана сума коефіцієнту поглинання енергії (SAR) комбінованого опромінення не збігалася із сумою біологічних ефектів обох ізольованих режимів опромінення, тобто лінійного причиново-наслідкового зв'язку не існувало. Автори отримані результати трактували як можливість різних механізмів дії наведених частот [212].

Більшість досліджень було проведено з приводу можливих біологічних ефектів від радіочастотного електромагнітного поля (RF-EMF), яке може викликати зміни в нервових клітинах центральної нервової системи, включаючи апоптоз нервових клітин, зміни функції нервового мієліну й іонних каналів; крім того, RF-EMF діють як джерело стресу в живих істот [213].

В експериментальному дослідженні щурів піддавали одночасному комбінованому опроміненню з частотою 1 ГГц та 10 ГГц та фіксували середні часи виживання. Тварини в групі опромінення з частотою 1 ГГц помирили

раніше, ніж у групі опромінення з частотою 10 ГГц та в умовах комбінованого опромінення [214].

Комбінований вплив мікрохвильового й імпульсного випромінювання відображався на здібностях до навчання та пам'яті щурів у просторі. Було показано, що мікрохвильове випромінювання може перешкоджати імпульсному [215].

В іншому дослідженні комбінованого впливу постійного і змінного магнітних полів було показано, що наявність постійної магнітної складової поля призводить до зменшення порушень частоти серцебиття в дафній. Водночас зі збільшенням постійної магнітної складової поля щодо змінного поля порушення частоти серцебиття ставали все менше вираженими [216].

Крім того, одночасна сполучена дія на організм факторів навколишнього середовища в більшості випадків супроводжувалася проявами синергетичних ефектів. Це обумовлено насамперед тим, що взаємозалежний ефект проявлявся при певній інтенсивності впливу кожного з чинників [210].

Підтвердженням цьому є дослідження з вивчення впливу ЕМВ промислової частоти в комбінації з іммобілізаційним стресом. Було продемонстровано, що ЕМВ й іммобілізаційний стрес надають різноспрямовані негативні ефекти на міокард, а саме: ізольована дія ЕМВ позначалася на функції розслаблення, а іммобілізація впливала на скоротливу функцію. Однак при сполученому впливі достовірних відмінностей у функціонуванні серця не було виявлено. Також за ізольованої дії факторів спостерігалось збільшення рівня тривожності в щурів у тесті «Відкрите поле», проте в групі сполученого впливу не було відзначено їх взаємного ефекту потенціювання [204].

Комбінована дія неіонізуючого ЕМВ та гіпоксії призводили до посилення окислювально-відновлювальних процесів у кришталіку ока кроликів під час їхнього внутрішньоутробного розвитку [217].

Було проведено порівняльні дослідження на тему теплових ефектів між безперервним й імпульсним випромінюванням, однак суттєвих відмінностей виявлено не було [214].

У великій кількості досліджень розглядається можливість ЕМВ у посиленні медикаментозної терапії. Деякі дослідження підтверджують, що ЕМВ синергетично взаємодіє з лікарськими засобами, як наслідок сильно посилюються ефекти терапевтичної дії. Такі ефекти часто використовують в онкології. Синергетичне застосування ЕМВ з хіміотерапією в основному передбачає електричні імпульси, які швидко проникають у клітинну мембрану в поєднанні з протираковими препаратами, які можуть ефективніше потрапляти в клітини. Виявлено також синергетичне посилення абсорбції інсуліну крізь шкіру за допомогою комбінованого використання електричних імпульсів й іонофорезу [218, 219].

Низку робіт присвячено вивченню синергетичних біологічних ефектів сполученої дії ЕМВ й іонізуючої радіації [220].

Поєднання іонізуючого та неіонізуючого випромінювання посилює апоптоз клітин [221]. Наприклад, опромінення електричним полем 1250 В/см після гамма-опромінення збільшувало загибель клітин на 40% [222]. Ефекти синергізму від сполученої дії підвищеної температури й іонізуючої радіації широко застосовуються в клінічній онкології з метою підвищення ефективності променевої та лікарської терапії, оскільки гіпертермія дає змогу при менших дозах іонізуючої радіації домогтися некрозу тканин [223]. Інші автори з'ясували, що за таких комбінацій основний внесок у біологічні ефекти мали саме мікрохвилі [224, 225]. Протипухлинна дія гіпертермії, спровокована ЕМВ надвисокочастотного, ультрависокочастотного або високочастотного діапазону, свідчить про користь застосування цього методу в комбінованій протипухлинній терапії [226].

У дослідженні Григор'єва і співавт. повідомляється про комбінований вплив мікрохвиль нетеплової інтенсивності й іонізуючого випромінювання на курячі ембріони, де біологічні ефекти мали синергетичний характер [227].

Експериментальні дослідження на щурах та мишах також дали змогу отримати результати відносно імунологічних змін при НВЧ у поєднанні з рентгенівським випромінюванням. Установлено, що при радіаційному

опроміненні порушення імунітету були більш вираженими, ніж при НВЧ-випромінюванні, але в умовах сполученої дії чинників порушення неспецифічного захисту за показниками лейкоцитарної реакції, бактерицидності лізоциму крові не тільки не збільшувалися, але, навпаки, знижувалися [223, 228].

Проведені дослідження з приводу комбінованого впливу мікрохвильового та гамма-випромінювання показали важливе значення послідовності впливу. Антагонізм біологічних ефектів відзначався, коли мікрохвильове випромінювання додавали до гамма-випромінювання, а ефект синергізму виявився, коли вплив мікрохвиль супроводжувався гамма-опроміненням. Тобто послідовність опромінення може впливати на різні реакції організму [219].

Дослідження імпульсних магнітних полів у поєднанні з ультрафіолетовим випромінюванням також демонструють здатність цих чинників посилювати ефекти апоптозу клітин. Такі ефекти були отримані за комбінованої дії ЕМВ НВЧ й ультрафіолетового випромінювання, що дає змогу використовувати таку комбінацію для поліпшення ефективності стерилізації [222].

При проведенні гігієнічного оцінювання умов праці робітників, що підлягали сполученому впливу ЕМВ і рентгенівського випромінювання, а також у сполученні з іншими несприятливими факторами зовнішнього середовища (шум, температура повітря, вібрація), порівняно з особами контрольної групи, що перебували під впливом тільки одного чинника, було виявлено зниження активності лізоциму слини, підвищення обсіменіння шкіри аутомікрофлорою, а також підвищення в крові концентрації С-реактивного білка [223, 228].

Установлено підтверджуючий факт, що для працівників в умовах сполученої дії ЕМВ РЧ й охолоджувального клімату спостерігається негативна залежність між температурою докілья та захворюваннями на гіпертонічну хворобу й вегето-судинні дистонії [229]. При цьому в умовах спекотного клімату такі показники були однакові з групою контролю.

Отже, дослідження умов одночасного сполученого впливу ЕМВ та помірно знижених температур було висвітлено мало. У зв'язку з цим проблема аналізу реакцій організму на поєднаний вплив цих чинників є актуальною і вимагає всебічного вивчення.

Висновки до розділу 1

1. Реакції організму на вплив стресора базується на основі інтегративних біологічних механізмів за допомогою стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем. До останніх належать симпато-адреналова, гіпоталамо-гіпофізо-кортикоадреналова, гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісі, імунно-нейро-ендокринна система, система антиоксидантного захисту. Водночас особливості формування інтегральної адаптаційної відповіді, її біологічних ефектів багато в чому залишаються нез'ясованими, особливо на відповідь сполученої дії факторів різної природи, що вимагає додаткового вивчення.
2. Проблема пристосування організмів до умов навколишнього середовища, що постійно змінюються, вимагає розглянути біологічні механізми пристосування біоти до нових умов існування з позицій інтегративних зв'язків між регуляторними системами організму, зокрема за фізіологічними, біохімічними, імунологічними та морфологічними критеріями.
3. За результатами аналізу літературних даних, вплив ЕМВ в усіх частотних діапазонах проявляються на різних рівнях організму складним комплексом біологічних ефектів. Однак наразі не визначено загальнобіологічних механізмів відповідних реакцій організму як на ізольовану дію цього стресора, так і з урахуванням кліматичних умов навколишнього середовища.
4. Температурний чинник навколишнього середовища відіграє значну роль в існуванні всіх живих істот. Зниження температури провокує відповідні реакції і біологічні ефекти, завдяки яким холод визнають стресом для

організму. Отже, важливо враховувати вплив зниженої температури на організм при вивченні інших факторів навколишнього середовища.

5. Дослідження умов одночасного сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури в сучасній літературі висвітлено недостатньо. У зв'язку з цим проблема визначення реакцій організму на сполучений вплив таких чинників є актуальною і вимагає всебічного вивчення.
6. Аналітичний огляд літератури дав змогу обґрунтувати напрям, окреслити об'єми, поставити завдання та визначити методи подальших експериментальних досліджень з урахуванням питань, що не знайшли відображення в наукових працях.
7. У сучасній науковій літературі відсутні дані щодо визначення інтенсивності впливу кожного з факторів за умов сполученої їх дії, що обумовлює необхідність дослідження особливостей багатofакторного впливу з залученням сучасних статистичних методів аналізу. Результати останніх дозволять визначити частку внеску кожного з діючих чинників у загальний ефект.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне вивчення дії на організм фізичних чинників (позитивних низьких температур, електромагнітного випромінювання) як ізолювано, так і при сполученій їх дії, проводилося за умов 30-денного експериментального дослідження на лабораторних щурах. Для цього було розроблено та виготовлено оригінальне устаткування «Затравочна камера» [230], яка дає змогу одночасно моделювати вплив на лабораторних тварин широкого діапазону температури оточуючого середовища та дотримуватися необхідних параметрів електромагнітного випромінювання. Експозиції проводилися у 200-літровій затравочній камері, додатково обладнаній комірками для ізолюваного вільного розміщення тварин та термоелектричним охолоджувальним пристроєм типу повітря – повітря, що забезпечує охолодження повітряного середовища в діапазоні температур від 2 до 6° С. До камери під'єднано генератор сигналів низької частоти ГЗ-109 із системою опромінювання, що являє собою плоско-паралельний конденсатор, утворений двома металевими пластинами 35х45 см. Робоча частота в плоско-паралельному конденсаторі – 70 кГц; форма сигналу – безперервна синусоїда; напруженість електричної складової електромагнітного поля в робочому об'ємі конденсатора – 600 В/м.

Об'єктом для моделювання досліду були лабораторні тварини – статевозрілі білі щури-самці лінії WAG віком до 6 місяців, вагою 180-220 г, які утримувалися відповідно до дійсних санітарних норм та пройшли 14-денний карантин. Загалом було використано 228 тварини.

Проведення підгострого (30 діб) лабораторного експерименту передбачало розподіл тварин на 3 дослідні групи:

- група контролю, де тварини перебували в комфортних температурних умовах ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$);
- група тварин, що підлягали ізолюваному впливу зниженої температури (4°C);

- група тварин, які підлягали ізольованому впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) з такими параметрами: частота 70 кГц, напруженість 600 В/м;

- група тварин, що підлягали сполученому впливу зниженої температури (4°C) та ЕМВ (частота 70 кГц, напруженість 600 В/м).

До кожної з дослідних груп була паралельно група контролю.

Тварин розподіляли по групах з використанням основного критерію маси тіла, таким чином, щоб індивідуальне значення маси тіла не відхилялося від середнього значення більш ніж на 10%

Експозиції проводилися зранку, з урахуванням циркадних ритмів, натщесерце 5 разів на тиждень (протягом 4 годин щодоби).

Визначали фізіологічні, біохімічні, імунологічні ефекти та морфологічні зміни внутрішніх органів.

Фізіологічні методи

З фізіологічними показниками було пов'язано дослідження сумацийно-підпорогового показника (СПП), який дає змогу оцінити функціональний стан нервової системи, а саме: здатність її до сумачії підпорогових подразнень. Дослідження виконувалися на приладі «Електростимулятор ЕС-50-1» з використанням таких параметрів: безперервна серія імпульсів при тривалості кожного імпульсу 0,2 δ і частоті 2 Гц, вихідна напруга дорівнювала 0 В. Лабораторна тварина розміщувалася в клітці в такий спосіб, щоб обидві задні кінцівки було розташовано на широкому електроді, а передні кінцівки – на вузьких електродах. Між електродами та кінцівками розміщувалися змочені фізіологічним розчином марлеві серветки. Коли тварина заспокоювалася, подавався струм й одночасно рівномірно збільшувалася напруга (швидкість збільшення напруги 2 В/с). Результат фіксували в момент появи міофібриляцій або ритмічних скорочень пальців лапи тварини [231]. Дослідження СПП проводили на етапах 5, 15 та 30 діб після закінчення експозиції.

Ректальну температуру піддослідних щурів визначали зранку за допомогою ртутного термометра перед початком експозиції та після,

паралельно з контрольною групою кожного дня.

Динаміку зміни маси тіла щурів досліджували перед початком експозиції на етапах 5, 15, 30 діб експерименту.

Імунологічні методи

Для досліджень імунологічних показників на 5, 15 та 30 добу після закінчення експозиції з експерименту виводили по 6 щурів та за допомогою щадної декапітації проводили забір крові.

Імунологічні реакції визначали за допомогою комерційних наборів для імуноферментного аналізу ELISA Kit фірми Elabscience (Китай), за вмістом у сироватці крові концентрацій компонентів системи комплементу (Rat: C3, C4, C5) та імуноглобулінів (Rat: IgA, IgM, IgG).

Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували за здатністю поглинати частинки полістирольного латексу [232, 233].

Для визначення нейтрофільних пасток було застосовано метод Долгушина І. І. та Андрєєвої Ю. С. [233, 234]. Реакцію ставили з використанням клітинної суспензії нейтрофілів периферичної крові тварин, виділених на градієнтних розчинах фікол-верографіну, з подальшою активацією нейтрофілів частинками латексу. Потім суспензію наносили на скло, висушували і фіксували 96% етиловим спиртом з додатковою фіксацією клітин на склі за методом Ліллі в 10% забуференому формаліні: ядерна речовина забарвлювалася в червоно-помаранчевий колір.

Визначення вмісту нейтрофільних пасток здійснювали так: завись нейтрофілів отримували, використовуючи 1,0 мл гепаринізованої (1 ОД/мл) крові, яку з метою осадження еритроцитів відстоювали в стерильній пробірці за температури 37° С протягом 30 хвилин. Нейтрофіли виділяли з лейкоцитарної суспензії на подвійному градієнті щільності стерильних розчинів фікол-верографіну. Щільність верхнього шару градієнта становила 1,075-1,077, а нижнього – 1,093-1,095. Об'єм кожного градієнта дорівнював 2 мл. Через 40 хвилин центрифугування при 1500 об/хв між градієнтами з'являлося кільце нейтрофілів з чистотою 98-100%. Кільце нейтрофілів обережно збирали,

переносили в стерильні центрифужні пробірки, тричі відмивали від градієнта стерильним фізіологічним розчином хлориду натрію центрифугуванням при 1500 об/хв протягом 10 хв і доводили до концентрації 5×10^6 клітин/мл. Отриману суспензію клітин інкубували при температурі 37° С протягом 30 хв за наявності частинок латексу. Для контролю використовували суспензію нейтрофілів, які інкубували в таких самих умовах, але без активаторів. Для фарбування нейтрофільних пасток використовували 200 мкл робочого розчину акридинового помаранчевого (концентрація 2мкг/мл). Облік проводили за допомогою люмінесцентного мікроскопа, збільшення 100x10x1,5, використовуючи фільтри, що забезпечують збудливе світло з довжиною хвилі не більше 490 нм й емісію з довжиною хвилі 520 нм.

Унаслідок застосування цього способу нейтрофільні пастки було представлено у вигляді тонких яскравих ниток, які обіймали простір і в 2-3 рази перевершували діаметр нейтрофіла, а бактерії-активатори мали яскраво-помаранчевий колір. Такий спосіб забарвлення дав змогу провести кількісне оцінювання вмісту пасток. Число нейтрофільних пасток – кількість нейтрофільних пасток, що містять бактеріальні клітини на 100 підрахованих структур.

Метаболічну активність нейтрофілів оцінювали в реакції відновлення нітросинього тетразолу (НСТ-тест) у спонтанному і стимульованому НСТ-тесті за допомогою світлової мікроскопії. В основі цього методу лежить відновлення в цитоплазмі нейтрофілів нітросинім тетразолом до диформазану під впливом супероксидного аніону, що утворюється при активації клітини. Диформазан має вигляд темно-синіх або чорних гранул, кількість яких змінюється залежно від вираженості кисневого вибуху. Для постановки використовувалися набори НСТ-тесту, активацію нейтрофілів проводили латексом [236].

Біохімічні методи

Для дослідження біохімічних показників було використано сироватку крові. Біологічний матеріал забирали на 5, 15, 30-у добу експерименту після закінчення експозиції.

Визначення стану перекисного окислення ліпідів й активності антиоксидантних ферментів проводили за такими методиками.

Визначення рівня дієнових кон'югатів (ДК) проводили за методом І. Д. Стальної в модифікації В. І. Скорнякова із співав [237]. У ході визначення до 0,5 мл плазми (сироватки) крові додавали 4,5 мл суміші гептану з ізопропиловим спиртом (1:1). Перемішували впродовж 10 хв й додавали 0,5 мл дистильованої води. Після розшарування проби з верхньої (гептанової) фракції відбирали в окрему пробірку 0,5 мл і додавали 2,5 мл 96% етилового спирту. Оптичну щільність проби визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 233 нм (проти етилового спирту). Вміст ДК розраховували за формулою:

$$A = E \times K \times O_X \quad (2.1)$$

де: E – оптична щільність проби;

K – коефіцієнт молярної екстинкції $2,2 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$;

O_X – розведення проби.

Вміст ДК в пробі виражали в мілімолях на літр (ммоль/л) плазми (сироватки) крові.

Визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) проводили за методом Uchiyama M. & Michara M. у модифікації Волчегорського І. А. із співавторами [237] за тестом з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). У ході реакції 0,5 мл плазми (сироватки) крові додавали до 3 мл 0,8% розчину ТБК в 3% ортофосфорній кислоті. Пробу витримували 45 хв на киплячій водяній бані, охолоджували й доливали 5 мл нормального бутилового спирту. Через (10-12) годин визначали оптичну щільність при довжині хвиль 535 нм і 580 нм. Вміст МДА розраховували за формулою:

$$A = (E_{535} - E_{580}) \times K \times O_X \quad (2.2)$$

де: E_{535} і E_{580} – оптична густина проби при цих довжинах хвиль;

K – коефіцієнт молярної екстинкції $1,88 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$;

O_X – розведення проби.

Вміст МДА в пробі виражали в мікромолях на літр (мкмоль/л) плазми (сироватки) крові.

Концентрацію сульфгідрильних (-SH) груп у крові визначали спектрофотометричним методом з реактивом Еллмана [238]. Принцип методу полягає в застосуванні специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ – реактиву Еллмана), який легко відновлюється SH-речовинами, утворюючи з ними забарвлений комплекс. У чисті хімічні пробірки вносили по 0,02 мл сироватки, у холосту пробірку – 0,02 дистильованої води. У дослідну та холосту пробірки додавали по 3 мл розчину Еллмана, інкубували 10 хвилин при кімнатній температурі. Оптичну щільність проб визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 412 нм проти холостої проби (кювети 10,0 мм). Вміст SH-груп визначали за формулою:

$$\frac{D_o \times 5 \times 150}{11,4} = D_o \times 65,78 \quad (2.3)$$

де: 5 – коеф. розведення крові;

150 – коеф. розведення при додаванні реактиву Еллмана;

11,4 – коеф. мілімолярного поглинання забарвленого комплексу ДТНБ із SH-групами.

Вміст виражали в мілімолях на 1 л (мкмоль/л) сироватки.

Активність каталази визначали методом [239], який заснований на здатності перекису водню (H₂O₂) утворювати із солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. До 0,1 мл плазми (сироватки) крові додавали 2 мл 0,03% розчину H₂O₂ і через 10 хвилин – 1 мл 4% розчину молібдату амонію. Паралельно з кожною дослідною пробою ставили холосту, у яку додавали всі реактиви, а замість досліджуваної рідини – 0,1 мл води. Визначали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 410 нм. Активність каталази розраховували за формулою:

$$A = (Ex - Eo) \times 4,44 \quad (2.4)$$

де: *Ex* і *Eo* – оптична щільність холостої та дослідної проби;

4,44 – коефіцієнт перерахунку.

Активність ферменту виражали 1 мМ Н₂О₂ хв./л сироватки.

Активність супероксиддисмутази визначали за методом окислення кверцетину в модифікації В. А. Костюка і співавт. [240]. До 0,05 мл плазми (сироватки) крові додавали 0,5 мл 0,015 М фосфатного буфера (рН 7,8); 0,5 мл розчину, що містить 0,08 мМ ЕДТА і 0,8 мМ ТЕМЕДА; 3,5 мл води і 0,1 мл 0,14 мМ розчину кверцетину в ДМСО. До кожної дослідної проби ставили холосту, у яку вносили всі реактиви, окрім досліджуваної рідини. Оптичну щільність проб визначали на СФ-46 при довжині хвилі 406 нм відразу і через 20 хвилин інкубації при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Активність супероксиддисмутази розраховували за формулою:

$$A = \frac{dD_k - dD_o}{dD_k} \cdot 8 \quad (2.5)$$

де: dD_k – різниця між показниками через 20 хв контрольної проби;

dD_o – різниця між показниками через 20 хв дослідної проби;

8 – коефіцієнт перерахунку в у.од.

Активність ферменту виражали в у.од./л сироватки (плазми) крові.

Вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів визначали за методом Равіна (Ravin H.A.) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Реагент» (Україна) згідно з інструкцією, яка надається до набору. До 0,1 мл сироватки додавали 8 мл ацетатного буфера (рН 5,5) та 1 мл розчину *n*-фенілендіаміну (5 г/л). Перемішували й інкубували 1 годину при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім додавали 2 мл 3% розчину фториду натрію, перемішували, витримували 30 хвилин на холоді й вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 530 нм проти холостої проби. Вміст церулоплазміну розраховували за формулою:

$$C_{\text{церулоплазміну}} = 875 \times E_{\text{дослід}} \text{ мг/л} \quad (2.6)$$

де: $C_{\text{церулоплазміну}}$ – вміст церулоплазміну в дослідній пробі, мг/л;

$E_{\text{дослід}}$ – оптична щільність дослідної проби, од. екстинції;

875 – коефіцієнт перерахунку у мг/л.

Вміст церулоплазміну визначали в міліграмах в 1 літрі (мг/л) сироватки.

Проводили також визначення загальних біохімічних показників за такими методиками.

Визначення вмісту загального холестерину в сироватці крові щурів проводили фотометричним методом. Для визначення використовували тест-системи фірми «СплайнЛаб» (Україна). До 300 мл розчину Р1, який містить: N,N-біс(2-гідроксиетил)-2-аміноетановасульфокислоту – 100 ммоль; HDAOS – 0,7 ммоль; холенестеразу ≥ 800 Од/л; холестериноксидазу ≥ 500 Од/л; каталазу ≥ 8300 КОд/л й оксидазу аскорбінової кислоти ≥ 3000 Од/л, додавали 3 мл досліджуваної біологічної рідини, змішували й інкубували 5 хвилин при 37°C . Після цього додавали 100 мл розчину Р2, що містить N,N-біс(2-гідроксиетил)-2-аміноетановасульфокислоту – 100 ммоль; 4-аміноантипіріну (4-АА) – 4 ммоль та пероксидази ≥ 30500 Од/л, інкубували 5 хвилин при 37°C і вимірювали оптичну щільність стандартного та дослідного зразка проти холостого зразка при довжині хвилі 600–700 нм. Вміст холестерину ЛПВЩ розраховували за формулою:

$$C_{\text{дос.}} = \frac{E_{\text{дос.}}}{E_{\text{ст.}}} \times C_{\text{ст.}} \text{ (ммоль/л)} \quad (2.7)$$

де: $C_{\text{дос.}}$ – концентрація загального холестерину в дослідному зразку, ммоль/л;

$E_{\text{дос.}}$ – оптична щільність дослідної проби, одиниці оптичної щільності;

$E_{\text{ст.}}$ – оптична щільність стандарту, одиниці оптичної щільності;

$C_{\text{ст.}}$ – концентрація холестерину в стандарті, ммоль/л.

Концентрацію холестерину ЛПВЩ виражали в мілімолях на літр рідини (ммоль/л).

Визначення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) проводили за преципітаційно / ферментативно-фотометричним методом з фосфоровольфрамат/ Mg^{2+} -холестерин-оксидазою / пероксидазою, який базувався на реакції ЛПДНЩ та ЛПНЩ з іонами фосфоровольфрамату та магнію в зразках. Надосадова рідина містить ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). Абсорбція, яку вимірюють при довжині хвилі (500 ± 20) нм, пропорційна

концентрації холестерину ЛПВЩ. Для визначення використовували тест-системи фірми DAC-SpectroMed S.R.L. (Молдова). До 0,5 мл досліджуваної біологічної рідини додавали 50 мл реагенту А, що містить фосфору вольфрамату – 14 ммоль/л та магнію хлориду – 2 ммоль/л. Вміст пробірок ретельно перемішували й інкубували 10 хвилин за кімнатної температури, після чого центрифугували 20 хвилин при 4000 об/хв. і збирали надосадову рідину. Додавали 1,0 мл реагенту В, який містить холату натрію – 0,5 ммоль/л, фенолу – 28 ммоль/л, холестерину естерази > 0,2 U/ml, холестерину оксидази > 0,1 U/ml, пероксидази > 0,8 U/ml, 4-аміноантипірину – 0,5 ммоль/л. Розчини змішували, інкубували 5 хвилин при 37° С, вимірювали абсорбцію проби та стандартного зразка проти бланку при довжині хвилі 500 нм.

Вміст холестерину ЛПВЩ розраховували за формулою:

$$K_o = \frac{A_o}{A_{cm.}} \times K_{cm.} \text{ (ммоль/л)} \quad (2.8),$$

де: K_o – концентрація холестерину ЛПВЩ у дослідному зразку (ммоль/л);

A_o – абсорбція зразку;

$A_{cm.}$ – абсорбція стандарту;

$K_{cm.}$ – концентрація холестерину в стандарті.

Концентрацію холестерину ЛПВЩ виражали в мілімолях у літрі сироватки (ммоль/л).

Визначення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) проводили за формулою:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{холестерин загальний} - \text{ЛПВЩ} - \text{тригліцериди} / 5$$

Концентрацію холестерину ЛПНЩ виражали в мілімолях у літрі сироватки (ммоль/л).

Визначення вмісту холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) проводили за формулою:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{тригліцериди} / 5 \quad (2.9)$$

Концентрацію холестерину ЛПДНЩ виражали в мілімолях у літрі сироватки (ммоль/л).

Визначення вмісту тригліцеридів у сироватці крові лабораторних тварин проводили за допомогою ензиматичного колориметричного методу, заснованого на поступовому перетворенні тригліцеридів на хінонімін, концентрація якого пропорційна вмісту тригліцеридів та визначається колориметрично. Для визначення використовували тест-системи фірми «Ольвекс Диагностикум» (Росія). До 2 мл робочого розчину, який заздалегідь був приготований змішуванням буфера та ліофілізату, додавали 0,02 мл досліджуваної сироватки, інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі та вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 500 нм.

Вміст тригліцеридів розраховували за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{проби}}}{E_{\text{калібр}}} \times 2,29 \text{ (ммоль / л)} \quad (2.10),$$

де: $E_{\text{доп.}}$ – оптична щільність дослідної проби, одиниці оптичної щільності;

$E_{\text{кал.}}$ – оптична щільність калібрувальної проби, одиниці оптичної щільності.

Концентрацію тригліцеридів виражали в мілімолях у літрі сироватки (ммоль/л).

Визначення індексу атерогенності проводили за формулою:

$$K = \frac{\text{холестерин загальний} - \text{холестерин ЛПВЩ}}{\text{холестерин ЛПВЩ}} \quad (2.11)$$

Індекс атерогенності визначали в одиницях.

Вміст загального кальцію в сироватці крові щурів установлювали фотометричним методом за реакцією з О-крезолфталеїн комплексом. Для визначення використовували тест-системи фірми «Філісіт Діагностика» (Україна). До 1 мл 0,12 М розчину О-крезолфталеїн комплексу додавали 0,02 мл досліджуваної біологічної рідини і 1 мл 0,8 М моноетаноламінового буфера (рН 9,5). Витримували 10 хв при кімнатній температурі й вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 570 нм. Паралельно з дослідними пробами ставили калібрувальну, де замість досліджуваної рідини додавався калібратор (розчин з відомою концентрацією кальцію). Вміст

кальцію розраховували за формулою:

$$(E_o / E_k) \times 2,5 \quad (2.12)$$

де: E_o – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність калібрувальної проби;

2,5 – концентрація кальцію в калібрувальному розчині, ммоль/л.

Концентрацію кальцію виражали в мілімолях у літрі рідини (ммоль/л).

Визначення вмісту магнію в сироватці крові щурів проводили фотометричним методом за реакцією з барвником ксилідиловим синім. Для визначення використовували тест-системи фірми «Філісіт Діагностика» (Україна). До 2 мл ксилідилового реагенту додавали 0,02 мл досліджуваної біологічної рідини. Витримували 5 хвилин при кімнатній температурі й вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 520 нм. Паралельно з дослідними ставили калібрувальну пробу, де замість досліджуваної рідини додавався калібратор (розчин з відомою концентрацією магнію). Вміст магнію розраховували за формулою:

$$(E_o / E_k) \times 0,823 \quad (2.13)$$

де: E_o – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність калібрувальної проби;

0,823 – концентрація магнію в калібрувальному розчині, ммоль /л.

Концентрацію магнію виражали в мілімолях у літрі рідини (ммоль/л).

Визначення вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові щурів проводили фотометричним методом за реакцією з молібденовокислим амонієм. Для визначення використовували тест-системи фірми «Філісіт Діагностика» (Україна). До 1 мл індикаторного реагенту додавали 0,05 мл досліджуваної біологічної рідини. Витримували 15 хв за кімнатної температури й додавали 1 мл розчину стабілізатора. Ретельно перемішували й інкубували 5 хвилин при кімнатній температурі. Паралельно з дослідними ставили калібрувальну пробу, де замість досліджуваної рідини додавався калібратор (розчин з відомою концентрацією фосфору). Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 630 нм. Вміст фосфору розраховували за формулою:

$$(E_o / E_k) \times 1,615 \quad (2.14)$$

де: E_o – оптична щільність дослідної проби;

E_k – оптична щільність калібрувальної проби;

1,615 – концентрація фосфору в калібрувальному розчині, ммоль/л.

Концентрацію фосфору виражали в мілімолях у літрі рідини (ммоль/л).

Визначення вмісту глюкози в сироватці крові щурів здійснювали глюкозооксидантним методом, що базується на окисненні глюкози киснем повітря за наявності глюкозооксидази до глюконової кислоти та перекису водню, який завдяки пероксидазі реагує з фенолом та 4-амінофеназоном з утворенням хіноніміну червоно-фіолетового забарвлення, що визначається фотометрично. Для визначення глюкози використовували тест-системи фірми «Філісіт Діагностика» (Україна). До 0,01 мл сироватки додавали 1,0 мл монореагенту, який заздалегідь був приготований змішуванням буферного розчину та розчину ензимів, що входять до набору, у співвідношенні 1:1. Після цього проби витримували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі та вимірювали оптичну щільність калібрувальної та дослідної проби проти холостої проби при довжині хвилі 500–550 нм. Розрахунок концентрації глюкози проводили за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{дос.}}}{E_{\text{кал.}}} \times K \times 10, \text{ ммоль / л }, \quad (2.15),$$

де: C – концентрація глюкози в пробі, ммоль/л;

10 – концентрація глюкози в калібраторі, ммоль/л;

$E_{\text{дос.}}$ – оптична щільність дослідної проби, одиниці оптичної щільності;

$E_{\text{кал.}}$ – оптична щільність калібрувальної проби, одиниці оптичної щільності;

K – коефіцієнт розведення.

Концентрацію глюкози виражали в мілімолях в літрі рідини (ммоль/л).

Застосування сучасних мікрометодів при визначенні біохімічних показників за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Labline-80, Австрія, дозволило мінімізувати кількість біологічної рідини, а, отже, знизити

до мінімуму кількість лабораторних тварин в групах. Таким чином, наведені дослідження повністю відповідають етичним стандартам та національному законодавству.

Статистичну значущість фізіологічних, біохімічних, імунологічних показників визначали за допомогою непараметричного методу (U-критерій) Манна – Уїтні на програмному забезпеченні Statistica 10.

Морфологічні та морфометричні методи

Матеріалом для морфологічного дослідження були фрагменти внутрішніх органів лабораторних тварин (печінка та селезінка), забраних під час аутопсії.

Гістологічні та гістохімічні методики виконували за прописами, які викладені в посібниках з гістологічної техніки і гістохімії [241-243].

Матеріал фіксували в 10% водяному розчині нейтрального формаліну і після спиртової проводки піддавали парафіновій заливці. Готували серійні зрізи товщиною 4-5 мкм. Оглядові препарати, забарвлені гематоксиліном й еозином, використовували для загального оцінювання стану досліджуваних тканин. Препарати забарвлювали пікрофуксином за методом Ван Гізона з дофарбовуванням фукселем на еластичні волокна за Вейгертом для виявлення сполучнотканинних структур.

Для оцінювання функціональної активності гепатоцитів використовували PAS-реакцію (за Мак-Манусом і Хочкісом), за допомогою якої виявляли нейтральні мукополісахариди, зокрема глікоген (контроль з амілазою).

Вивчення мікропрепаратів, їх фотографування та морфометричні дослідження проводили за допомогою комп'ютерного цитоаналізатора Olympus BX-41 з використанням програми Olympus DP-Soft Version 3:1 (Olympus, Японія), на збільшенні $\times 100 \times 200 \times 400$; окуляра мікрометра AM9-2, окулярної лінійки і сітки [244].

У гістологічних препаратах оцінювали низку морфометричних параметрів:

- у печінці загальну середню кількість купферових клітин підраховували в ОПЗ ($3,12 \times 10^{-7} \text{ м}^2$);

- у селезінці об'єми білої і червоної пульпи обчислювали морфометричним методом «полів» [244, 245]. Аналіз проводили на мікрофотографіях гістологічних препаратів, забарвлених гематоксиліном й еозином, в ОПЗ ($1,2 \times 10^{-7} \text{ м}^2$), для чого на поверхню зображення накладали сітку Автанділова зі 100 точок і здійснювали диференційований підрахунок точок, що припадали на ту чи іншу структурну складову органа. Потрібного числа підрахунків точок для отримання достовірних даних у 95% довірчому інтервалі досягали повторними накладеннями сітки на мікрофотографії;

- у Т-зонах і реактивних центрах лімфоїдних фолікулів селезінки підраховували щільність клітин в 1 мм^2 площі (прим.).

Результати морфометричних досліджень оброблялися методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програмного пакета «Statgraph» [246]. Достовірність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Усі методи дослідження проводилися паралельно з групою контролю.

Утримання та забій досліджуваних тварин було проведено з дотриманням міжнародно визнаних норм гуманного погодження з тваринами, а саме: Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.) [247], директиви Ради Європейського парламенту (Directive 2010/63/EU) [248], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.) [249] та ін. [250].

Методика статистичного аналізу даних

Визначення частки внеску кожного з чинників у загальний біологічний ефект проводили за допомогою інтелектуального аналізу даних методом нечіткої кластеризації *k-середніх* (Fuzzy-C-means). Він заснований на обчисленні ймовірності віднесення елемента до одного зі сформованих кластерів. Елементи вибиралися за допомогою звичайної евклідової відстані між вектором x і центром кластера C [251].

З точки зору математичного підходу було отримано дані, що мали вигляд багатомірних часових рядів, які містили інформацію про параметри кожного біологічного об'єкта (щура) на 5, 15 і 30-у добу у вигляді:

$$X(k) = \{x_{il}(k)\}, \quad (2.17)$$

$k = 1, \dots, N$ – кількість об'єктів щурів,

$i = 1, \dots, n$ – кількість часових рядів для кожного щура (для показників кожної системи значення було визначено окремо),

$l = 1, \dots, q$ – кількість відліків часового ряду для кожного щура ($q = 3$).

Передусім вхідні багатовимірні часові ряди мали бути центровані, нормовані та кодовані в інтервали $[-1; 1]^{(n)}$.

Відстань за метрикою Манхеттена між цими центрами розраховувалися у вигляді:

$$dist_q(c_{il}, c_{il}) = \sum_{i=1}^n |c_{iq} - c_{iq}|, \quad (2.18)$$

Після розрахунку відстані потрібно було визначити ступінь належності кожної з дослідних груп до групи сполученого впливу факторів. Щоб обчислити, який тип ізолюваного впливу робить більший внесок у сполучену дію, розраховували міру відстані за формулою:

$$ml_q = \frac{dist_q^{-1}}{\sum (dist_q^{-1})}, \quad (2.19)$$

1) між групою ізолюваного впливу ЕМВ та групою сполученого впливу ЕМВ і зниженої температури (ПНТ) на 5-у добу $dist_E5$, на 15-у добу $dist_E15$ та на 30-у добу $dist_E30$.

2) між групою ізолюваного впливу ПНТ та групою сполученого впливу ЕМВ та ПНТ на 5-у добу $dist_X5$, на 15-у добу $dist_X15$ та на 30-у добу $dist_X30$.

Наступним етапом було визначення інформативності показників для з'ясування характеру біологічних ефектів при сполученій дії чинників. Метод головних компонент є методом факторного аналізу, що дає змогу виробляти

компресію даних у такий спосіб, що перша головна компонента є лінійною комбінацією вихідних ознак і має найбільшу інформативність. Друга головна компонента є наступною за значущістю інформативності тощо.

Перша головна компонента визначалася так:

$$\tilde{z}^{(1)}(X) = l_1 \cdot X, \quad (2.20)$$

де l_1 – перший рядок матриці L , власний вектор коваріаційної матриці Σ , що відповідає найбільшому власному числу цієї матриці.

$$\Sigma = (\sigma_{kj}), \quad (2.21)$$

$$(k, j = 1, \dots, p), \quad (2.22)$$

$$\sigma_{kj} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i^{(k)} - \bar{x}^{(k)}) (x_i^{(j)} - \bar{x}^{(j)})}{n}, \quad (2.23)$$

$$\bar{x}^{(j)} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^{(j)}}{n}. \quad (2.24)$$

Далі обчислювалася відстань між усіма ознаками та першою головною компонентою:

$$d(x_{il}(z), \hat{y}_{il}^{(1)}) = \sum_{i=1}^N \sum_{l=1}^q |x_{il}(k) - \tilde{z}_{il}^{(1)}(X)|, \quad (2.25)$$

Та ознака, що мала найменшу відстань, вважалася найбільш інформативною [252].

Оброблення даних здійснювалося за допомогою програмного написання математичного алгоритму мовою Python 3.8.

Висновки до розділу 2

1. У роботі був розроблений дизайн дослідження в якому передбачалося виконання 4 етапи: визначення параметрів чинників, біологічного об'єкту, переліку показників, тривалість експерименту та кількість серій; проведення експериментального дослідження з розподілом тварин (щурів) на експериментальні групи та забір біологічного матеріалу для дослідження; встановлення біологічних ефектів за допомогою методів

статистичної обробки даних; визначення частки внеску кожного фактора у біологічний ефект за найбільш інформативними показниками.

2. Для встановлення біологічних ефектів був використаний біологічний матеріал, який відбирався на етапах 5-ти, 15-ти та 30-ти діб експерименту (кров та внутрішні органи), визначення фізіологічних показників проводилося також на 5-ти, 15-ти та 30-ти діб експерименту, що дозволило виявити зміни в організмі щурів у динаміці.
3. Біохімічні методи були застосовані для виявлення змін у процесах ліпопероксидації, інтенсивності ліпопротеїдного обміну та загально-обмінних процесів. Гістологічний та морфометричний методи – для визначення функціонального стану внутрішніх органів стрес-реалізуючих систем. Імунологічні методи – для вивчення імунної відповіді з боку гуморальної та клітинної ланки імунної системи. Фізіологічні методи – для визначення функціонального стану ЦНС, терморегуляції та динаміки маси тіла. Використані статистичні методи були застосовані для опрацювання та аналізу отриманих даних (критерії Стюдента, Манна-Уїтні) з подальшим застосуванням алгоритму fuzzy-c-means для розрахунку міри відстані між показниками з подальшим визначенням частки їх внеску та факторний аналіз – використаний для візуалізації інформативних показників. , параметричний метод аналізу даних (Стюдента), непараметричний метод (Манна-Уїтні).

РОЗДІЛ 3

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ПОЗИТИВНОЇ НИЗЬКОЇ ТЕМПЕРАТУРИ

3.1. Вплив температури 4° С на окремі фізіологічні показники в щурів

З метою встановлення особливостей біологічних ефектів сполученої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури першим етапом нашого дослідження було визначити відповідну реакцію та стан організму щурів за фізіологічними, біохімічними, імунологічними та морфологічними показниками саме на ізольований вплив кожного із зазначених факторів. Тому спочатку було проведено дослідження ізольованого впливу зниженої температури.

Вивчення динаміки змін маси тіла в щурів, які протягом 30 діб утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4° С (група ПНТ), свідчить про вірогідне підвищення маси тіла на 7% через 15 діб впливу відносно контролю та на 30% через 30 діб (табл.3.1).

Таблиця 3.1

**Зміни маси тіла лабораторних щурів
під час впливу температури (ПНТ) 4° С у динаміці, (г)**

Показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ 4° С n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
Вага тіла, 1-а доба	180,00 210,00	193,00 (190,00 – 200,00)	180,00 210,00	192,50 (180,00 – 198,00)
Вага тіла, 5-а доба	183,00 214,00	196,00 (192,00 – 199,00)	180,00 210,00	193,50 (182,00 – 200,00)

Вага тіла, 15-а доба	188,00 223,00	206,20 (194,00 – 217,00)	194,00 238,00	220,50* (214,00 – 230,00)
Вага тіла, 30-а доба	191,00 239,00	215,50 (199,00 – 219,00)	224,00 281,00	238,50* (233,00 – 247,00)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

У попередніх дослідження було показано, що в деяких тварин, які перебували в умовах температури $0-4^{\circ}\text{C}$, мав місце гіпометаболізм [253]. Відомо, що гіпометаболізм поділяється на первинний, який проявляється у вигляді гіпоергозу (енергодифіциту), та вторинний, обумовлений розвитком метаболічного адаптозу до гіпоергозу, що повторюється [253].

Ефект збільшення маси тіла в експериментальних тварин, що перебували в умовах 4°C , спостерігався й в іншому дослідженні [170]. У роботах [9, 153] також описується, що температура 4°C є унікальною моделлю для дослідження інтегральних систем метаболізму на зовнішній вплив чинників навколишнього середовища.

У зв'язку з вищенаведеним виникає інтерес до вивчення температури тіла в експериментальних тварин, що може бути підтвердженням розвитку гіпометаболізму.

Дослідження ректальної температури тіла в щурів проводилося в порівнянні з контрольною групою як перед кожним початком експозиції (вхідні значення), так і після її закінчення (вихідні значення). До розрахунку використовували значення між дослідною групою та контролем після закінчення експозиції.

Отримані результати показали, що температура тіла щурів є варіабельним показником і коливається в середньому від $36,5$ до $37,5^{\circ}\text{C}$ у контрольній групі (Рис. 3.1), але температура тіла щурів, що утримувалася в умовах температури 4°C (група ПНТ), була зниженою й коливалася в діапазоні від 36 до 37°C ,

набуваючи статистичної значущості на 3, 5, 7, 11, 13, 20, 26, 28 та 29-у добу (Рис. 3.1). Отже, такий стан не може бути визначено як стан гіпометаболізму та збільшення маси тіла у тварин після тривалого (15 діб і більше) утримання при температурі 4° С, а слід розглядати як компенсаторну відповідь на зниження температури навколишнього середовища.

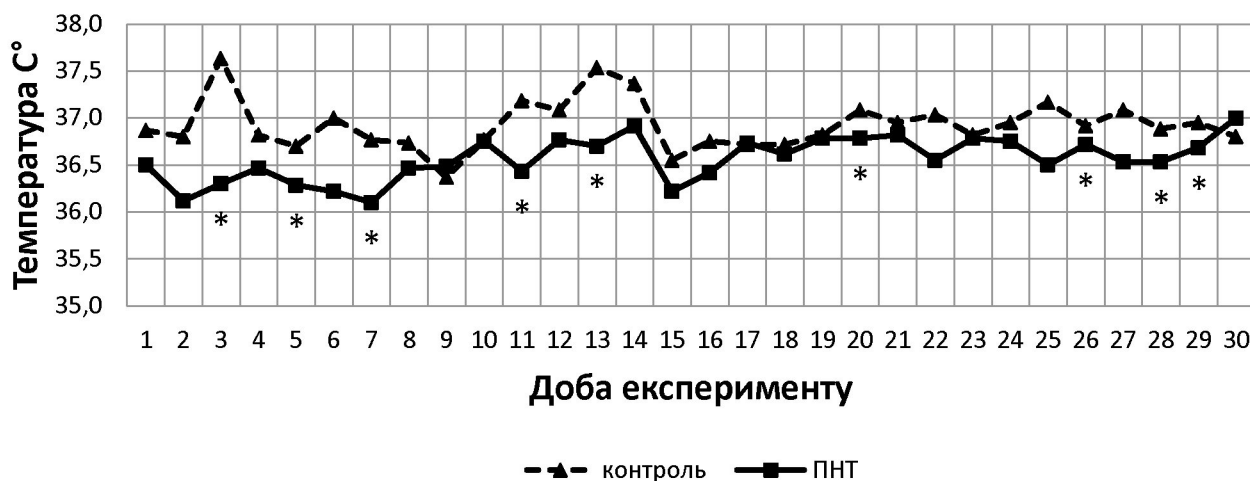


Рис. 3.1 Графік змін температури тіла щурів після впливу температури 4° С протягом експерименту, наведено медіану з 10 вибірок.

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Ураховуючи, що на зовнішній подразник відповідна реакція організму регулюється ЦНС, наступним етапом було визначити вплив температури 4° С на функціональну активність нервової системи як одного з критеріально значущих показників.

Дослідження показало, що вплив температури 4° С у першій половині експерименту не спричиняв вірогідних змін у функціонуванні ЦНС. Вірогідне зменшення часу ($p < 0,05$) сумачії підпорогових імпульсів (СПП) на 30-у добу експерименту на 26% відносно контрольних значень відображає підвищення здатності ЦНС до сумачії підпорогових рефлексів, що вказує на перевагу процесів прискорення (збудження) в ЦНС під впливом температури 4° С (табл. 3.2).

**Зміни показника сумачії підпорогових імпульсів
у щурів під час впливу температури (ПНТ) 4° С у динаміці**

Показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
СПП, 5-а доба	5,40 9,00	6,35 (6,00 – 7,50)	4,00 10,60	6,45 (5,40 – 9,00)
СПП, 15-а доба	3,90 10,40	6,25 (4,80 – 7,10)	5,00 7,00	5,70 (5,30 – 6,10)
СПП, 30-а доба	4,40 9,40	6,05 (5,10 – 7,60)	3,30 6,00	4,65* (4,00 – 5,90)

Примітка: * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Отже, утримання тварин в умовах впливу температури 4° С супроводжувалося збільшенням маси тіла, помірним зниженням температури тіла та підвищенням здатності ЦНС до сумачії підпорогових рефлексів, особливо після 30 діб експериментального дослідження. На основі отриманих даних можна припустити, що зміни цих показників у дослідній групі тварин є адаптаційно-компенсаторною реакцією організму (акліматизація) на зниження температури навколишнього середовища та формування метаболічного стану, що відрізняється від контрольної групи.

Дослідження характеристик цього метаболічного стану є важливим як для розуміння механізмів адаптації до температури навколишнього середовища, так і для оцінювання прогнозу можливих наслідків таких адаптаційних змін.

У зв'язку з цим, наступним етапом роботи було визначення певних характеристики редокс-системи у тварин, що перебували при температурі 4° С по 4 години на день.

3.2 Окремі прооксидантні й антиоксидантні показники у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

Відомо, що редокс-потенціал в організмі є однією з еволюційно давніх систем регуляції метаболізму [254]. Було показано, що зміни факторів навколишнього середовища як фізичної, так і хімічної природи супроводжується зсувом рівноваги в системі прооксиданти / антиоксиданти, що може бути одним з маркерів ранніх або первинних реакцій біологічних систем на зміни в навколишнього середовища [255]. У зв'язку з цим нами було вивчено певні показники редокс-системи організму після 5, 15 та 30 діб утримання щурів в умовах ізолюваної дії температури 4° С.

Установлено, що вміст дієнових кон'югатів (ДК) протягом 30 днів був незмінним у групі контролю, тоді як у дослідній групі з 5 до 30 днів експерименту їх вміст збільшувалася (Рис. 3.2 А). Тобто вже через 5 діб перебування щурів в умовах впливу ПНТ в сироватці крові відзначалося збільшення вмісту ДК на 65%. Після 15 діб експерименту вміст ДК збільшився на 92%, а через 30 діб – майже на 94% порівняно з контролем (Додаток Б).

Вміст гідроперекису ліпідів, виходячи з показників малонового діальдегіду (МДА), також перевищував контрольні значення після 5 діб на 29%. Тенденція до рівномірного зростання зберігалася впродовж 30 діб (Рис. 3.2 Б). Так, концентрація МДА на 15-у добу зросла на 48%, а на 30-у добу аж на 73% ($p < 0,05$) (Додаток Б).

Збільшення продуктів вільнорадикальних реакцій може бути пов'язано як з прискоренням метаболізму, так і з пригніченням в таких умовах системи антиоксидантного захисту, зокрема ферментативної ланки.

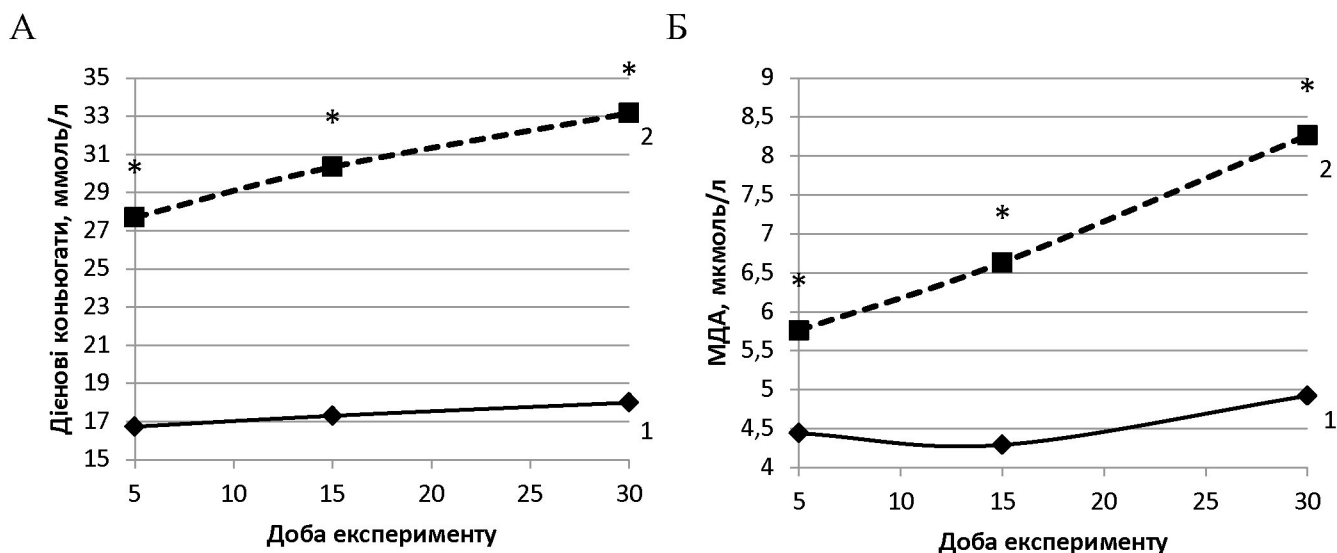


Рис.3.2 **А** – вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися при температурі 4°C (2) протягом 5, 15 та 30 діб; **Б** – вміст малонового діальдегіду в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися при температурі 4°C (2) по 4 години на день, протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

З метою перевірки цієї гіпотези ми визначали активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази, вміст церулоплазміну та сульфгідрильних груп (SH-групи) білків.

Установлено, що активність СОД залишалася незмінною після 5 діб утримання тварин в умовах впливу ПНТ порівняно з контрольними значеннями (Додаток Б). Але після 15 діб її активність мала вірогідне зниження на 30% та залишалася майже на такому самому рівні (28%) і через 30 діб ($p<0,05$) за умов утримання тварин при ПНТ (Рис. 3.3).

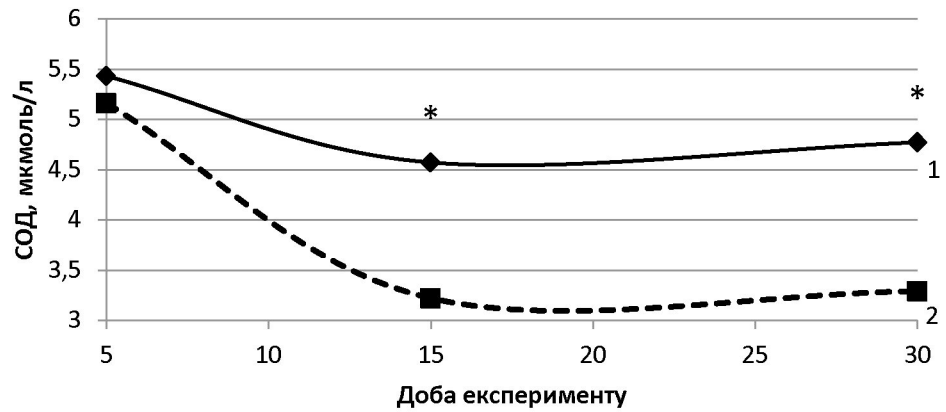


Рис.3.3 Активність супероксиддисмутази в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Водночас активність каталази вже після 5 діб була нижчою за контрольні значення на 28%, а через 15 діб – на 47% та не відновлювалася навіть на 30-у добу, як і активність СОД (Рис. 3.4), (Додаток Б).

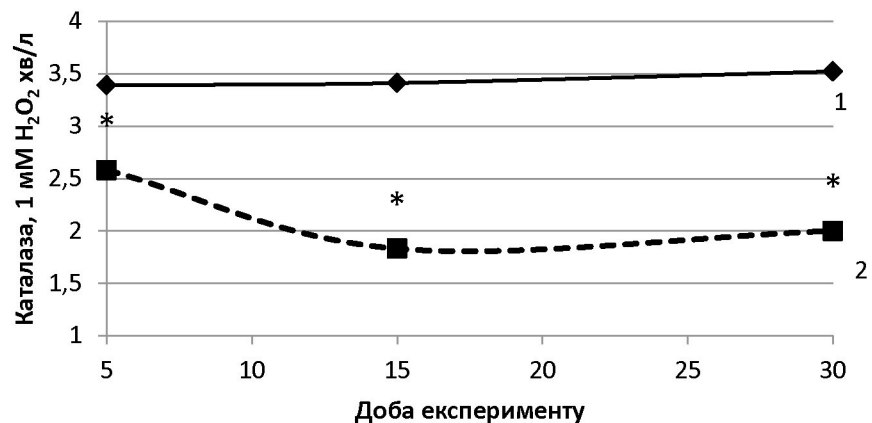


Рис. 3.4. Активність каталази в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години на добу при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Отже, за умов утримання тварин в умовах ізольованої дії ПНТ спостерігається зниження активності антиоксидантних ферментів з одночасним збільшенням продуктів вільнорадикальних реакцій, тобто рівновагу в редокс-системі зміщено в бік прооксидантів. Отримані дані збігаються з попередніми результатами щодо вивчення дії стрес-факторів на організм [172].

Концентрація церулоплазміну, який є поліфункціональним білком, також є маркером стану антиоксидантного захисту і належить до стрес-білків. При вивченні його концентрації в сироватці крові щурів, які зазнавали впливу ПНТ, було виявлено, що церулоплазмін збільшувався протягом усього експерименту, уже на етапі 5 діб його вміст збільшився відносно контролю на 9%, 15 діб – на 28%, 30 діб – на 34% ($p < 0,05$) (Рис. 3.5) (Додаток Б).

Попередні дослідження з вивчення співвідношення показників МДА та церулоплазміну в динаміці свідчать про те, що за умов збільшення вмісту МДА підвищувався і рівень церулоплазміну. Така закономірність про- і антиоксидантних показників відображає активність компенсаторно-адаптаційних процесів в організмі [256].

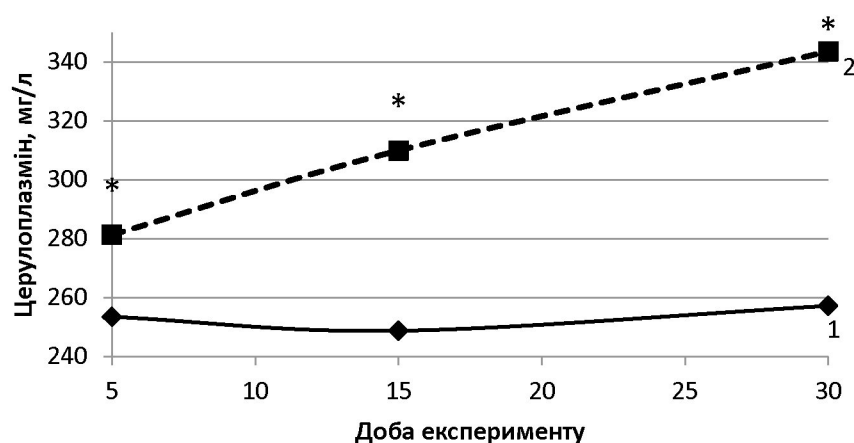


Рис.3.5 Вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Як показують клінічні й експериментальні дослідження [12, 17, 257], несприятливі фактори навколишнього середовища, зокрема і холод, призводять до синхронної зміни рівня відновлених і окислених тіолових груп. Тіолові антиоксиданти – з'єднання, що містять SH-групи, здатні до окислення і відновлення, формують редокс-буферне середовище організму й активно беруть участь у процесах адаптації до різних стресових впливів [257].

Сульфгідрильні групи білків не тільки здійснюють каталітичну функцію, але й захищають білки від пошкоджуючої дії зовнішніх несприятливих факторів навколишнього середовища. За концентрацією SH-груп можна визначити метаболічну активність ферментів і додатково оцінити рівень антиоксидантного захисту, який також властивий SH-групам [258].

При дослідженні вмісту SH-груп білків також відзначалося їхнє зниження, як і ферментативної ланки (СОД та каталази) антиоксидантного захисту. На етапі 5 діб концентрація SH-груп була знижена на 26% відносно контрольних показників, на етапі 15 діб було встановлено більш суттєве зниження цього показника (43%), через 30 діб концентрація SH-груп також залишалася на низькому рівні з різницею 19% між групами ПНТ та контролем ($p < 0,05$) (Рис. 3.6) (Додаток Б).

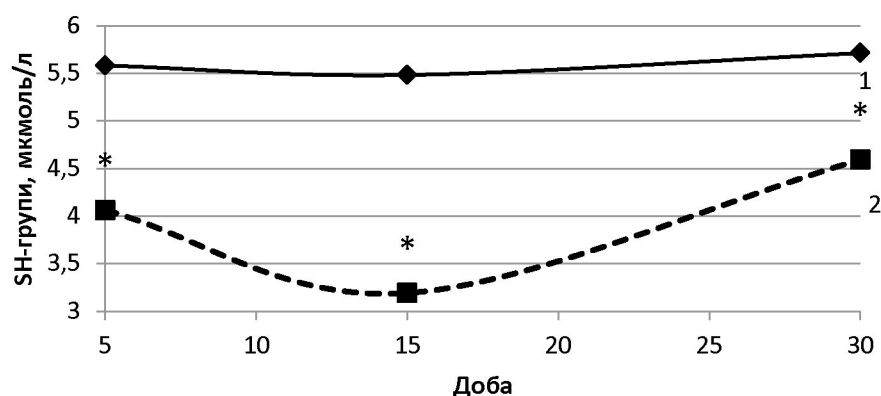


Рис. 3.6 Вміст SH-груп у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ \text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Отже, відзначено незбалансованість у роботі антиоксидантної системи, що проявлялася зниженням вмісту SH-груп, активності каталази і СОД з одночасним збільшенням вмісту церулоплазміну в сироватці крові, яка не призводить до компенсації процесів ліпопероксидації, про що свідчить значне збільшення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема ДК та МДА.

3.3 Окремі показники ліпідного обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

Ліпіди вважаються незамінними компонентами в реалізації комплексу адаптаційних реакцій, що сформувалися в біохімічній еволюції. Вони забезпечують різні відповідні реакції для підтримки біологічної рівноваги організму. Вивчення складу й обміну ліпідів показує їхню значну екологічну варіабельність, а їх метаболізм тісно пов'язаний з діяльністю серцево-судинної системи (ССС), яка першою реагує на екзогенний вплив факторів [259, 260].

Відомо, що температура середовища посилює обмін ліпідів. Позитивні низькі температури повітря як екологічний фактор здатні викликати серцево-судинні реакції [261]. В експериментальному дослідженні продемонстровано, що хронічний переривчастий холодний стрес може збільшувати розмір атеросклеротичних бляшок і сприяти розвитку нальоту в аорті [185].

З метою отримання повного бачення відповідних реакцій організму на зниження температури навколишнього середовища ми вивчили деякі показники ліпідного обміну.

Дослідження сироватки крові щурів, які перебували в умовах дії температури 4° С протягом 4 годин щодоби, засвідчили якісні зміни ліпопротеїнового спектра у відповідь на дію ПНТ.

Дослідження ліпідного спектра крові показало, що загальний рівень холестерину збільшувався: на 13% на 5-у добу, на 19% усередині експерименту (15 діб) та на 22% на 30-у добу (табл. 3.3).

Відповідно було досліджено всі фракції холестерину, що засвідчили якісні зміни. На це вказувало вірогідне підвищення ліпопротеїнів низької щільності

(ЛПНЩ) на 23% на етапі 5 діб, яке зростало протягом усього часу спостереження і на 30-у добу становило вже 46% ($p<0,05$); ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), рівень яких збільшився на 5-у добу до 18%, на 15-у – до 60% та на 30-у добу – до 45%. Водночас рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) лише з 15-ї доби почав знижуватися відносно контролю на 11%, а на 30-у добу зменшення було зафіксовано вже аж на 22%, що повною мірою характеризує явище дисліпопротеїнемії (табл. 3.3).

Відзначалося також збільшення рівня тригліцеридів відносно контрольних значень на 30% на 5-у добу, на 56% усередині експерименту (15 діб) та на 50% наприкінці експерименту (30 діб) (табл. 3.3).

З огляду на вищенаведені значення було визначено індекс атерогенності (ІА), який також мав збільшені значення на всіх етапах експерименту з максимальними показниками на 30-у добу. Так, на 5-у добу індекс був більший на 32%, на 15-у добу – на 40%, на 30-у добу його значення збільшилося на 89% (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

**Показники ліпідного спектра сироватки крові щурів
під час впливу температури (ПНТ) 4° С у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°С) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,48 1,74	1,63 (1,59–1,69)	1,48 2,05	1,87* (1,75 – 1,93)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,47 0,62	0,53 (0,50–0,59)	0,43 0,54	0,51 (0,48 – 0,53)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,81 1,12	0,96 (0,88–1,06)	0,86 1,37	1,24* (1,10 – 1,29)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,09 0,12	0,10 (0,10–0,11)	0,10 0,16	0,14* (0,12 – 0,15)
Тригліцериди, ммоль/л	0,46 0,60	0,51 (0,50–0,58)	0,50 0,84	0,70* (0,62 – 0,78)
І.А, у/о	1,55 2,46	1,94 (1,63–2,44)	1,85 3,28	2,62* (2,55 – 2,83)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
15-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,23 2,11	1,51 (1,28 – 1,54)	1,65 2,04	1,81* (1,78 – 1,95)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,46 0,61	0,52 (0,49 – 0,53)	0,38 0,53	0,44* (0,43 – 0,50)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,59 1,51	0,84 (0,66 – 0,95)	0,98 1,35	1,23* (1,20 – 1,30)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,07 0,12	0,10 (0,09 – 0,12)	0,14 0,20	0,15* (0,14 – 0,16)
Тригліцериди, ммоль/л	0,38 0,62	0,50 (0,38 – 0,62)	0,71 1,02	0,78* (0,72 – 0,84)
I.A, y/o	0,71 1,64	1,95 (0,76 – 1,07)	1,13 1,52	1,39* (1,36 – 1,46)
30-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,35 1,72	1,58 (1,48 – 1,61)	1,44 2,36	2,13* (1,75 – 2,31)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,43 0,63	0,54 (0,47 – 0,58)	0,28 0,54	0,40* (0,38 – 0,45)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,70 1,02	0,91 (0,89 – 0,97)	0,86 1,81	1,53* (1,12 – 1,74)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,08 0,12	0,10 (0,09 – 0,11)	0,13 0,20	0,16* (0,14 – 0,18)
Тригліцериди, ммоль/л	0,44 0,64	0,52 (0,49 – 0,59)	0,66 1,00	0,84* (0,71 – 0,92)
I.A, y/o	1,49 2,41	1,90 (1,76 – 2,24)	2,22 5,18	4,18* (3,02 – 4,95)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Водночас дія холоду викликає мобілізацію вуглеводів як додаткове джерело енергії для забезпечення екзотермічних реакцій обміну речовин, що найчастіше призводить до підвищення рівня цукру в крові. Тому ми дослідили також рівень глюкози в крові тварин (Рис. 3.7).

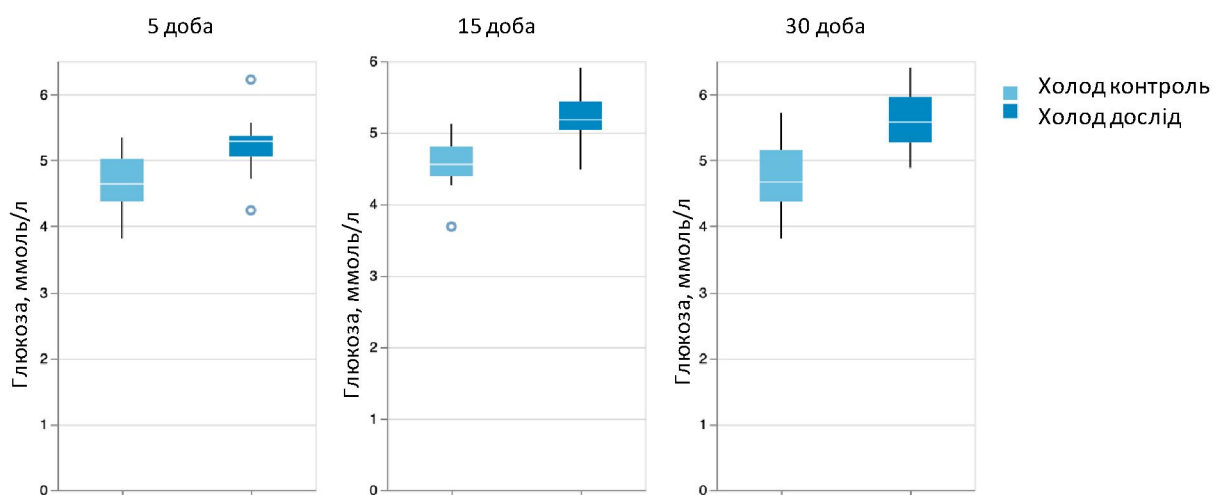


Рис.3.7 Вміст глюкози в сироватці крові щурів під час впливу температури (ПНТ) 4° С протягом 5, 15 та 30 діб; наведено значення з 10 вибірок. Примітка * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Отже, встановлено, що вже на 5-у добу дослідження рівень глюкози був збільшений відносно контрольних значень на 33%. На 15-у добу збільшення встановлено лише на 14%, що може вказувати на можливе зменшення потреби в енергетичних витратах організмом, але на 30-у добу вміст глюкози набув максимальних значень за весь період дослідження, збільшившись на 46% порівняно з контрольною групою (Додаток В).

Таким чином, дослідження показників ліпограми та рівня глюкози показало, що в організмі щурів, які перебувають в умовах ПНТ, відбувається посилення термогенезу за рахунок саме нескоротливого механізму. На це вказувало підвищення протягом усього експериментального дослідження рівнів: глюкози, тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності з одночасним зниженням фракцій ЛПВЩ.

3.4 Показники мінерального обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії зниженої температури 4° С (ПНТ)

У процесі життєдіяльності організму важливу роль відіграють мікроелементи, які впливають як на загальний обмін речовин, так і на метаболізм ліпідів, беруть участь у реакціях терморегуляції організму [262], що

вимагало додатково вивчити показники Ca, P та Mg з метою повного уявлення біохімічних процесів, які відбуваються в умовах дії ПНТ.

Під час вивчення мікроелементного складу сироватки крові щурів виявлено, що достатньо чутливим показником несприятливого впливу холоду був рівень фосфору. Так, на всіх етапах експерименту відзначалося його зниження: на початку експерименту – на 38%, до середини досліду (15-а доба) – на 32% та на 30-у добу – на 26% відносно контрольних значень (табл. 3.4).

Зміни рівня магнію характеризувалися вірогідним підвищенням концентрації цього мікроелементу на етапах 15 діб (53%), а на 30 діб (22%) (табл. 3.4).

Концентрація кальцію в сироватці крові лабораторних щурів під дією ПНТ мала вірогідне зниження лише на 5-у добу на 23%. Є дані, що за рахунок кальцію в сироватці крові відновлюються ЛПВЩ та зменшуються рівні ЛПНЩ та ЛПДНЩ, як наслідок – зменшується індекс атерогенності [262]. Тобто тенденція до збільшення вмісту кальцію може вказувати на компенсаторну реакцію у відповідь на дію ПНТ.

Таким чином, утримання в експерименті тварин протягом 30 діб по 4 години щодоби в умовах 4°C супроводжувалося вірогідними змінами в мінеральному обміні, а саме: підвищенням концентрацій магнію та кальцію з одночасним зниженням концентрації фосфору.

Таблиця 3.4.

Біохімічні показники мікроелементного складу сироватки крові щурів під час впливу температури (ПНТ) 4°C у динаміці

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,55	2,64 (2,40 – 2,95)	1,73 2,42	2,17* (1,85 – 2,33)
Магній, ммоль/л	1,47 2,41	1,86 (1,55 – 2,25)	1,06 2,58	2,06 (1,66 – 2,24)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
Фосфор, ммоль/л	1,02 2,12	1,28 (1,19 – 1,45)	0,67 0,95	0,85* (0,78 – 0,880)
15-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,91 3,15	2,41 (3,17 – 2,63)	1,88 2,87	2,61 (2,20 – 2,82)
Магній, ммоль/л	1,47 2,25	1,93 (1,55 – 2,11)	1,98 3,58	2,99* (2,54 – 3,28)
Фосфор, ммоль/л	1,16 1,46	1,37 (1,28 – 1,42)	0,70 1,54	0,86* (0,78 – 0,90)
30-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,65	2,57 (2,40 – 3,15)	2,20 3,27	2,91 (2,80 – 2,98)
Магній, ммоль/л	1,25 2,28	1,80 (1,55 – 2,15)	1,84 2,66	2,26* (1,94 – 2,56)
Фосфор, ммоль/л	1,04 1,34	1,19 (1,10 – 1,27)	0,78 1,06	0,89* (0,80 – 0,95)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

3.5 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

Проблема впливу фізичних факторів зовнішнього середовища на захисні реакції організму тривалий час є однією з найважливіших у сучасній медицині та біології. Особливу актуальність має вивчення імунологічних механізмів реагування на холодний фактор. Імунна система являє собою унікальний природний захисний механізм та однією з перших реагує при впливі екстремальних факторів природного середовища, зокрема й холодному впливі [263].

3.5.1 Показники клітинної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

Дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів є важливою складовою комплексного обстеження при ураженні клітинної ланки імунітету, що суттєво впливає на стан імунної системи організму в цілому [264]. Тож у цій частині ми досліджували кінетику фагоцитозу, виходячи з визначення інтегрального показника – фагоцитарної активності лейкоцитів, що відображає відсоток нейтрофілів і моноцитів, здатних до зв'язування з антигеном та його перетравлюванням, що дає змогу визначити якість протікання цього процесу.

Унаслідок проведеного дослідження було встановлено, що показник активності фагоцитозу за дії холоду (4° С) був вищим на 23% порівняно з контролем лише на 15-у добу спостереження ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

Відомо, що нейтрофіли займають одну з найбільш активних позицій у системі гуморально-клітинної кооперації крові. Це робить їх універсальною мішенню та індикатором різних порушень гомеостазу. У свою чергу стимульовані нейтрофіли стають потужними ефекторами й одним з пускових механізмів каскадних реакцій, які й забезпечують розвиток імунної відповіді [264].

Вивчення функціонального стану нейтрофільних лейкоцитів за допомогою НСТ-тесту дало змогу встановити, що показники спонтанного і стимульованого (зв'язаного) НСТ-тесту на 5-у добу експерименту статистично значущо не змінювалися ($p < 0,05$) (табл. 3.5). На 15-у добу спостереження величини спонтанного та стимульованого НСТ-тесту були вірогідно вищими на 65% та на 28% відповідно, що свідчить про збільшення (стимуляцію) функціонального резерву нейтрофілів. Причиною підвищення спонтанного НСТ-тесту, вочевидь, є активація фагоцитів, що супроводжується посиленням потреби кисню імунними клітинами, але значення цього показника на 30-у добу знизилися і мали дані, близькі до вихідних 5-ї доби спостереження.

**Показники фагоцитарної активності нейтрофілів
при впливі температури 4° С у динаміці**

Показники		$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		48,00 66,00	57,5 (54,0 – 61,0)	57,00 63,00	61,00 (60,00 – 63,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	31,00 (29,00 – 32,00)	16,00 43,00	25,00 (19,00 – 31,00)
	Стимульований, %	40,00 61,00	52,00 (46,00 – 57,00)	34,00 54,00	40,00 (35,00 – 49,00)
15-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		41,00 60,00	44,00 (44,00 – 58,00)	52,00 64,00	60,50* (57,00 – 63,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	13,00 20,00	19,50 (18,00 – 20,00)	21,00 39,00	29,50* (25,00 – 37,00)
	Стимульований, %	36,00 48,00	41,50 (40,00 – 46,00)	51,00 57,00	54,50* (53,00 – 55,00)
30-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		45,00 54,00	52,50 (51,00 – 54,00)	47,00 61,00	53,50 (50,00 – 58,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	30,50 (28,00 – 32,00)	24,00 30,00	27,00 (25,00 – 28,00)
	Стимульований, %	42,00 62,00	57,00 (42,00 – 62,00)	33,00 50,00	44,00 (36,00 – 49,00)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

В останні роки з'ясовано, що навіть після загибелі нейтрофіли можуть виконувати захисну функцію за рахунок утворення позаклітинних пасток (NETs) з формуванням у позаклітинному просторі сіткоподібних структур, які складаються з нуклеїнових кислот і ферментів. Дослідивши здатність до формування NETs нейтрофілами за впливу ПНТ, ми відзначили їх зменшену активність на 42% на початку експерименту (5 діб) ($p < 0,05$), на 15 діб зменшення було зафіксовано на 35%, але наприкінці експериментального дослідження (30 діб) здатність до формування нейтрофілами позаклітинних

пасток посилилася на 15% порівняно з контролем ($p < 0,05$) (рис. 3.8) (додаток Г).

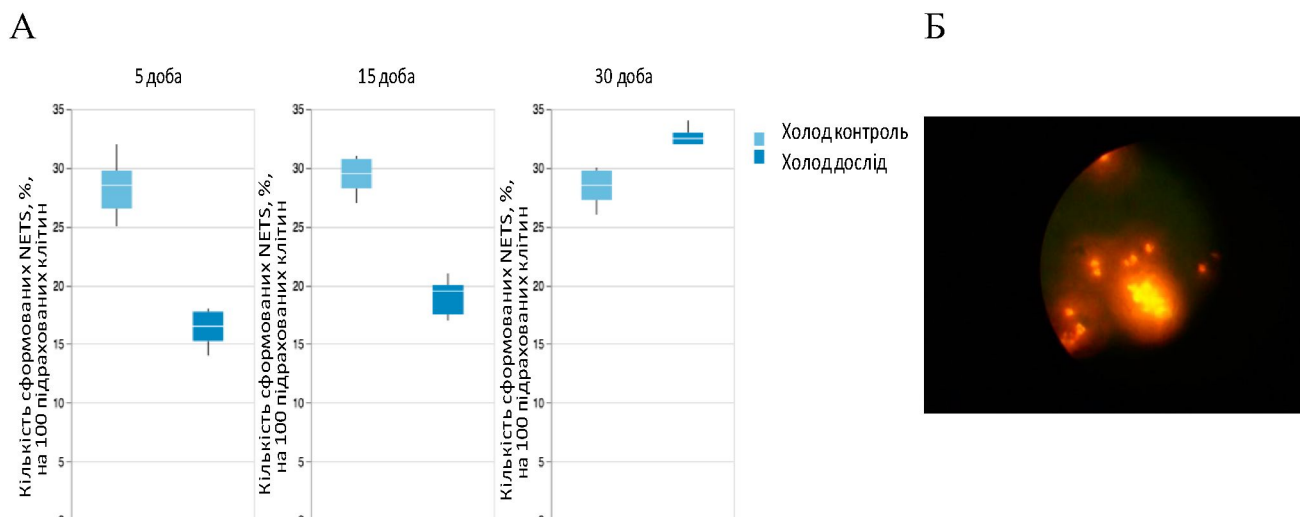


Рис. 3.8. Показники позаклітинних нейтрофільних пасток при впливі температури (4° С) протягом 5, 15 та 30 діб. **А** – відсоток утворених позаклітинних пасток нейтрофілами (NETs) у щурів, що утримувалися в стандартних умовах 20 ± 2 °С (контроль), та в щурів, що утримувалися при температурі 4° С (ПНТ); наведено значення з 6 вибірок; **Б** – фотографія позаклітинної пастки нейтрофіла після активації, пастка представлена у вигляді тонких яскравих ниток, що в 2-3 рази перебільшували діаметр нейтрофіла, бактерії-активатори яскраво-помаранчевого кольору, мікроскоп ЛЮМАМ-РЗ, збільшення 100x10x1,5, довжина хвилі 490 нм, Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Отже, за умов температури 4° С у щурів спостерігалася стимуляція фагоцитозу всередині експерименту за показниками збільшення фагоцитарної активності стимульованого та спонтанного НСТ-тесту, показники останнього мали протилежний ефект наприкінці дослідження. Здатність до формування NETs нейтрофілами була пригнічена протягом майже всього дослідження, але на 30-у добу здатність до формування NETs була збільшена, що може

вважатися компенсаторною реакцією на пригнічення фагоцитозу (спонтанний НСТ-тест).

3.5.2 Показники гуморальної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

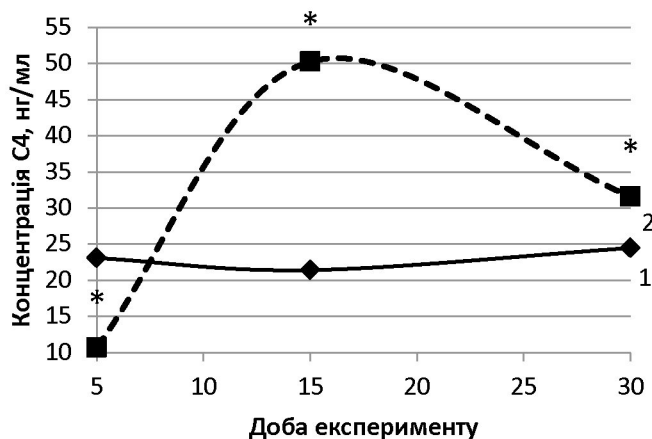
Одним з важливих діагностичних критеріїв стану неспецифічної резистентності організму є система комплементу, що являє собою важливу ланку в імунній відповіді, а функціональна активність компонентів системи комплементу є необхідною складовою нормальної імунної відповіді. Загальні ефекторні реакції активації системи комплементу здатні впливати також на функції лімфоцитів і макрофагів, що мають істотне значення в розвитку імунної відповіді. Речовинами, що підвищують проникність судин, є C3, C4 і C5 компоненти комплементу [263].

Змін концентрації центрального компонента системи комплементу C3 за дії ПНТ не виявлено (додаток Д).

C4 є компонентом, який бере участь виключно в класичному шляху активації системи комплементу та в аутоімунних реакціях [263]. Показник концентрації цього компонента на 5-у добу порівняно з контрольним значенням був менше на 41%, але починаючи з 15-ї доби різко зріс на 141%, після чого до 30-ї доби концентрація цього компонента була нижчою за показники 15-ї доби, однак залишалася більшою від контрольних значень на 38% (рис. 3.9) (додаток Д).

Дослідження концентрації компонента C5, який бере участь у подальшій агрегації та активації системи комплементу, дало нам змогу визначити здатність імунної системи до формування мембран-атакуючого комплексу (додаток Д). Так, вміст C5-компонента комплементу в сироватці крові щурів групи ізолюваного впливу ПНТ на етапах 5 та 15 діб експерименту залишався незмінним, але на 30-у добу експерименту спостерігалось підвищення концентрації C5-компонента комплементу на 145% відносно контрольної групи (рис. 3.9).

А



Б

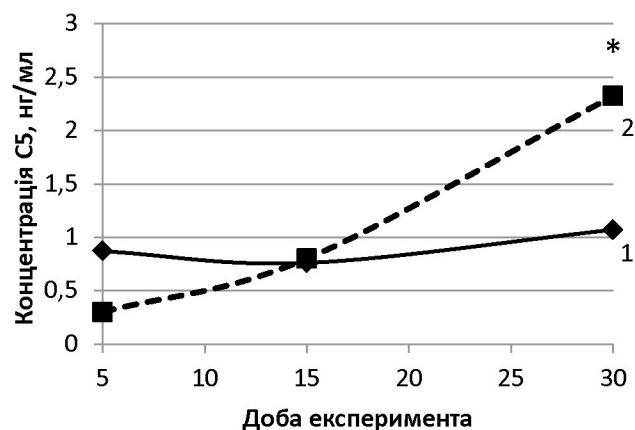
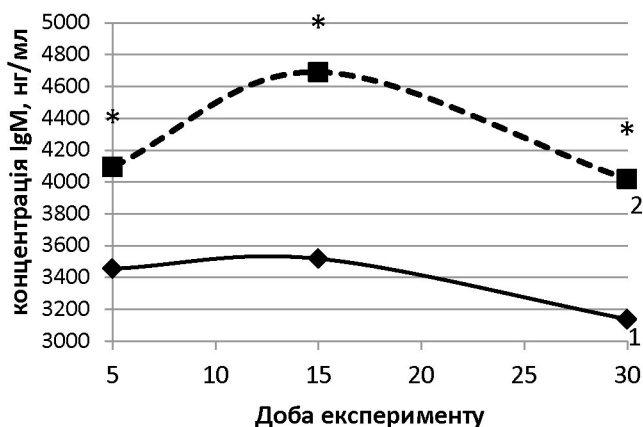


Рис.3.9 А – концентрація компонента С4 системи комплемента в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб; Б – концентрація компонента С5 системи комплемента в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися при температурі 4°C (2), по 4 години щодоби протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 6 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Аналіз рівнів імуноглобулінів експериментальних тварин дав змогу встановити, що концентрація IgM протягом усього експерименту була вищою за контрольні значення: на 5-у добу на 17%, а на 30-у добу вже на 22% (Рис. 3.10) (додаток Е).

Дослідження вмісту IgG показали, що за дії холодового чинника концентрація IgG у першій половині експерименту (на 5-у добу спостереження) вірогідних змін не зазнавала. На 15-у добу концентрація була знижена на 30% відносно контролю, але після 15-ї доби антитіла почали зростати і на 30-у добу досягли максимальних значень, збільшившись на 75%, що було навіть вище за початкові (Рис. 3.10) (додаток Е).

А



Б

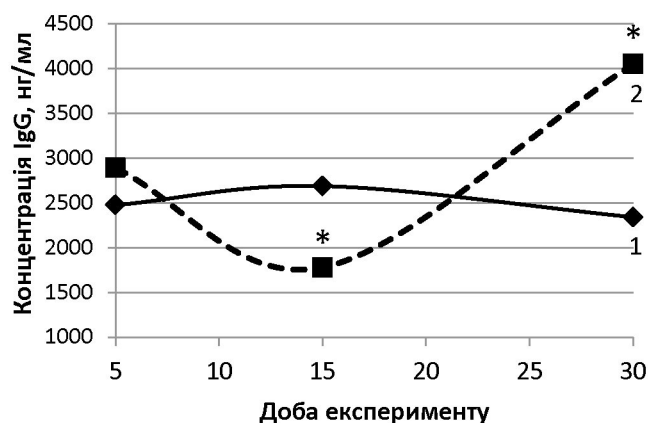


Рис.3.10 А – концентрація IgM у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби при температурі 4°C (2), протягом 5, 15 та 30 діб; Б – концентрація IgG у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися при температурі 4°C (2), по 4 години щодоби протягом 5, 15 та 30 діб. Наведено значення медіани з 6 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Рівень IgA статистично значущих зрушень протягом експерименту не зазнав (додаток Е).

Отже, протягом 30 діб вплив температури 4°C в організмі лабораторних щурів призводив до активації імунної системи у відповідь на дію подразника (ПНТ). Виявлено зростання концентрації ефektorних молекул компонентів комплементу C4 (після 15 діб) та наприкінці експерименту (30 діб) компонента C5. Концентрація IgG знижувалася на початку дослідження, але після 15 діб цей клас антитіл збільшився. Концентрацію IgM було збільшено протягом усього дослідження.

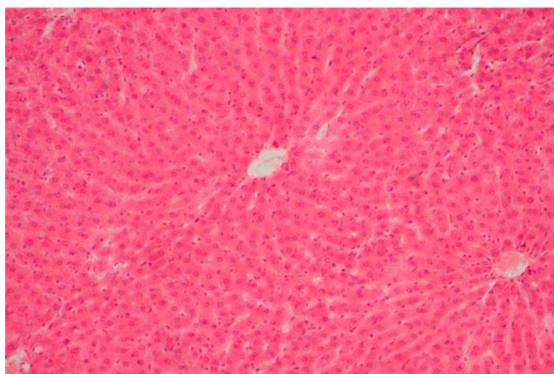
3.6 Окремі морфологічні показники внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах ізолюваної дії температури 4° С (ПНТ)

Відомо, що холод зумовлює морфофункціональні зміни в організмі, які спрямовані на підтримку гомеостазу [145, 176, 180].

Морфологічне дослідження печінки лабораторних щурів, які перебували під впливом ПНТ, виявило таке: часточкова будова органа збережена, печінкові трабекули розділені синусоїдами (Рис. 3.11). Визначалося помірне повнокров'я центральних вен і судин портальних трактів.

Місцями в цитоплазмі гепатоцитів виявлялася еозинофільна зернистість. Траплялися поодинокі апоптотично змінені гепатоцити та поодинокі поліплоїдні клітини. У портальних трактах виявлялися невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати.

А



Б

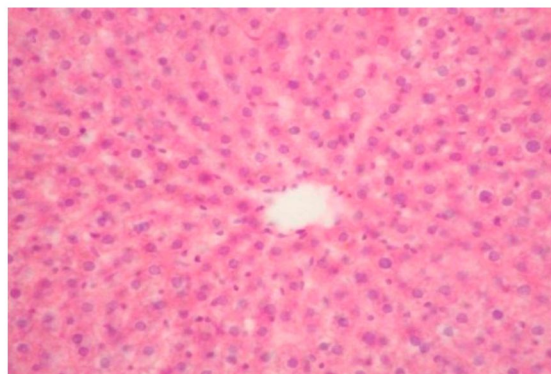


Рис 3.11 **А** – група контролю, яка утримувалася в стандартних температурних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$. Часточки печінки мають трабекулярну будову, між трабекулами визначається мережа синусоїдних капілярів. Забарвлення гематоксиліном й еозином. Збільшення $\times 100$.

Б – група тварин, яка утримувалася при температурі 4°C . Почастковану будову печінки збережено, печінкові трабекули розділені синусоїдами. Забарвлення гематоксиліном й еозином. $\times 200$.

Цитоплазма гепатоцитів PAS-позитивна. Відкладення глікогену або незначні й дифузні, або помірні, місцями – виражені, інтенсивно червоно-малинові і глибокі (Рис. 3.12).

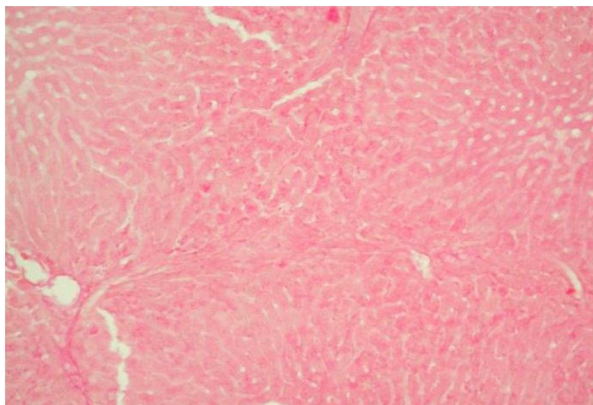
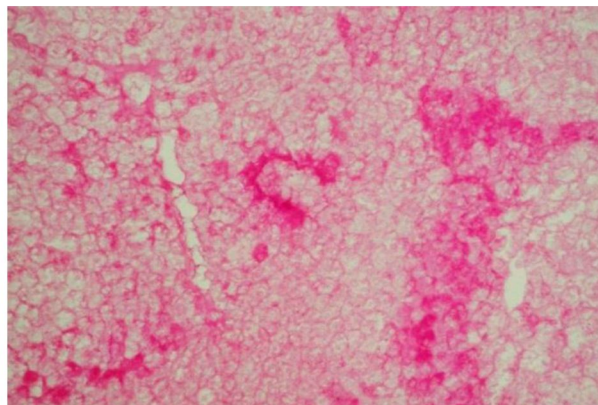
А**Б**

Рис. 3.12 **А** – група контролю, що утримувалася в стандартних умовах 20 ± 2 °С.

PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. **Б** – група тварин, що утримувалася при температурі 4° С. У щурів групи контролю та ПНТ цитоплазма гепатоцитів при PAS-фарбуванні червоно-малинового кольору, що відповідає відкладенням глікогену. PAS-реакція. $\times 200$.

Загальна кількість глікогену в печінці залежить від функціонального стану організму тварини, зокрема від термінів прийому їжі. Невеликий вміст глікогену в печінці описуваної групи може не свідчити про порушення, оскільки цей параметр не відрізняється від такого самого в групі контролю. Водночас відомо, що важливим чинником підтримки температури тіла в умовах холоду є мобілізація вуглеводів з депо для термогенезу [186, 189], що могло мати місце в умовах експерименту.

Печінка, крім іншого, є імунореактивним органом, що містить велику кількість зірчастих макрофагів, або клітин Купфера, які впливають на ріст і регенерацію гепатоцитів та підтримують імунологічний гомеостаз [166].

Повздовж синусоїдів визначалося статистично значуще збільшення кількості купферових клітин, що підтверджено морфометричним аналізом, а саме: $280,76 \pm 1,37$ клітин в ОПЗ у групі ПНТ проти $243,84 \pm 1,99$ в ОПЗ у групі контролю ($p < 0,05$) (табл. 3.6)

**Середня кількість купферових клітин у печінці лабораторних щурів
при впливі зниженої температури (ПНТ) 4° С,
надано середнє значення з 6 вибірок, число ступеня свободи (f=178) $X \pm S_x$**

Показник / f=178	Група контролю	Група ПНТ
Середня кількість Купферових клітин в ОПЗ	243,60±1,99	280,76±1,37*

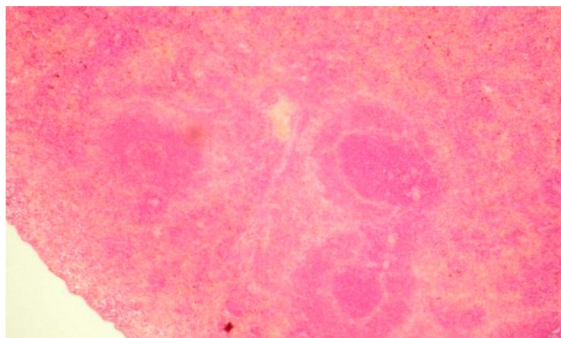
Примітка. * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

Відомо, що лімфоїдна система є маркером стану організму в умовах норми і патології. У лімфатичній системі формується відповідна реакція організму на вплив ендо- або екзогенних факторів [166].

Дослідження селезінки показало, що переважали великі та середні лімфоїдні фолікули з чітко вираженими Т- і В-зонами (Рис. 3.13). Переважаючою популяцією Т-зон були малі лімфоцити, у В-зонах основна маса клітин була представлена середніми формами лімфоцитів, плазмocyтaми і макрофагами. У фолікулах визначалися світлі центри.

У селезінці відзначалася помірно виражена гіперплазія білої пульпи. Червона пульпа була густоклітинна, у ній визначалися скупчення Т-лімфоцитів. Синусоїди були повнокровними, ендотелій містив великі світлі ядра. У просвітах синусоїдів визначалися еритроцити, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити.

А



Б

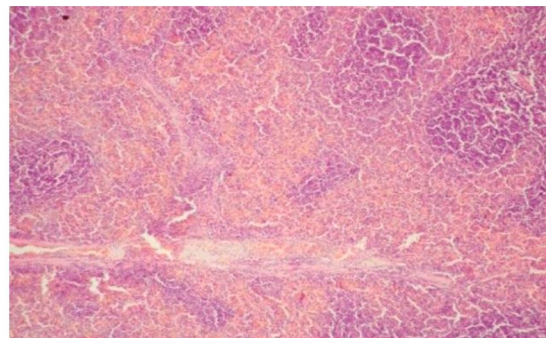


Рис. 3.13 А – група контролю, яка утримувалася в стандартних умовах 20 ± 2 °С.

У лімфоїдних фолікулах чітко візуалізуються їхні зони.

У червоній пульпі визначаються повнокровні синусоїди, плазмоцити і велика кількість макрофагів. Забарвлення гематоксиліном й еозином. $\times 200$.

Б – група тварин, які утримувалися при температурі 4° С. Великі та середні лімфоїдні фолікули білої пульпи селезінки з чітко вираженими широкими Т- і В-зонами. Забарвлення гематоксиліном й еозином. $\times 200$.

Проведений морфометричний аналіз довів, що вплив зниженої температури 4° С призводив до змін, а саме: збільшення Т-зони фолікула, його реактивного центру та збільшення об'єму червоної пульпи (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Морфометричний аналіз селезінки лабораторних щурів
при впливі зниженої температури (ПНТ) 4° С,
надано середнє значення з 6 вибірок, число ступеня свободи (f=190), $\bar{X} \pm S_x$**

Показники / f=190	Група контроль	Група ПНТ
Об'єм білої пульпи, %	42,45 \pm 0,30	42,31 \pm 0,20
Об'єм червоної пульпи, %	51,56 \pm 0,49	57,25 \pm 0,39*
Т-зона фолікула, кл/мм ²	9047,17 \pm 27,79	9209,57 \pm 29,74*
Реактивний центр фолікула, кл/мм ²	5300,83 \pm 38,67	5993,33 \pm 42,81*

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

Таким чином, зміни в печінці, а саме поява поліплоїдних гепатоцитів і зернистості цитоплазми, свідчать про деяке функціональне напруження органа у відповідь на вплив зниженої температури 4° С.

У селезінці у відповідь на вплив зниженої температури 4° С розвивалася реактивна гіперплазія білої пульпи селезінки у вигляді збільшення об'єму Т-зони фолікула та його реактивного центру з одночасним збільшенням об'єму червоної пульпи.

Отже, при дослідженні печінки було встановлено такі зміни: зернистість цитоплазми гепатоцитів виражена слабо або помірно, що має переважно запальний характер. Наявність поліплоїдних клітин у печінці підтверджує напружений стан органа, що підтверджується збільшеною кількістю купферових клітин. У відповідь на вплив зниженої температури 4° С розвивалася реактивна гіперплазія білої пульпи селезінки зі збільшенням об'єму червоної пульпи, Т-зони фолікула та щільності його реактивного центру.

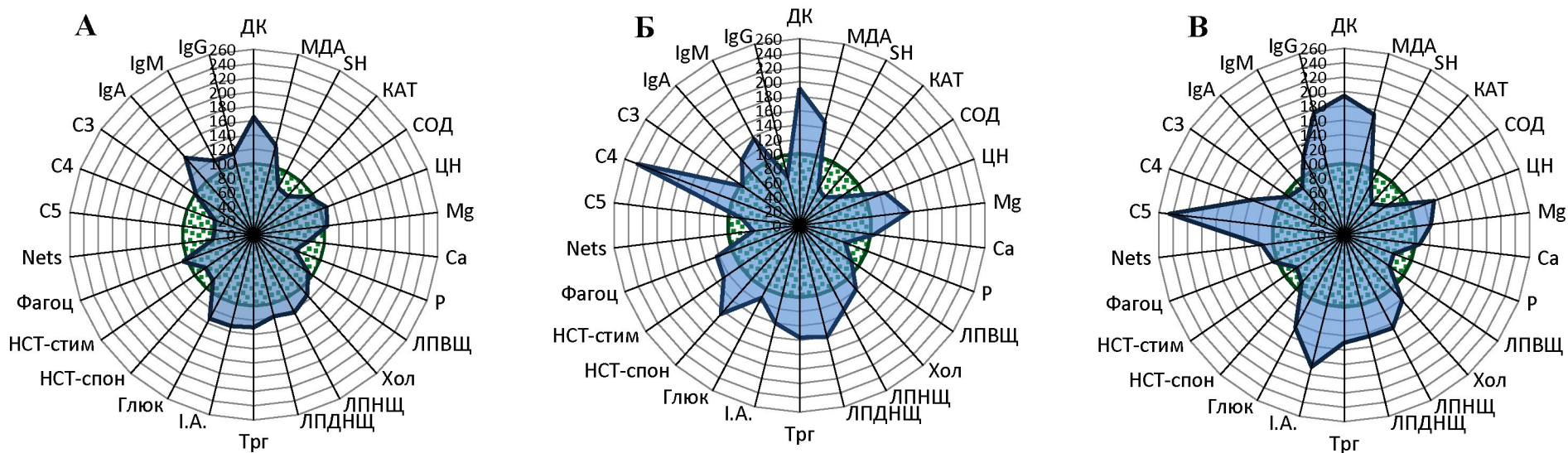


Рис. 3. 14. Вміст показників, що досліджувалися, у відсотках від контролю (прийнятий за 100%) після 5 (А), 15 (Б), 30 (В) діб експерименту в групі ПНТ 4° С (■) відносно контролю (▨).

Умовні скорочення: ДК – дієнові кон'югати,

МДА – малоновий діальдегід, SH – сульфгідрильні групи, КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутаза, ЦН – церулоплазмін, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, Хол. – холестерин, Трг. – тригліцериди, I.A. – індекс атерогенності, Глюк. – глюкоза, Фагоц. – фагоцитоз, Nets – нейтрофільні позаклітинні пастки.

Висновки до розділу 3

1. Щоденне перебування тварин у субхронічному експерименті (5, 15, 30 діб) при температурі 4°С щодоби по 4 години супроводжувалося помірним зниженням температури тіла. Одночасно після 15 та 30 діб перебування в таких умовах супроводжувалося збільшенням маси тіла тварин порівняно з контрольною групою. Такі фізіологічні зміни супроводжувалися зміною величини СПП, що вказує на збільшення активності ЦНС.
2. Вплив помірно зниженої температури навколишнього середовища можна порівняти з ефектом закалювання, що проявлялося перебудовою метаболізму як пригнічення активності каталази, СОД та концентрації SH-груп; збільшенням концентрації церулоплазміну та продуктів вільно радикальних реакцій (ДК, МДА) (рис. 3.14). На тлі незначного оксидативного стресу був збільшений вміст ліпідів у сироватці крові (холестерин, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, І.А.), а також вміст глюкози (рис. 3.14). Крім того, було відзначено дисбаланс у мікроелементному складі (зниження концентрацій Ca, P та підвищення Mg).
3. Показники імунної системи (IgA, IgM, IgG, фагоцитарна активність) мали несуттєві зміни, на відміну від компонентів системи комплімента C4 та C5, концентрація яких суттєво була збільшена на 15-у та 30-у добу спостереження (рис. 3.14). Необхідно відзначити, що співвідношення між досліджуваними показниками відрізнялися після 5, 15, 30 діб від початку експерименту.
4. У печінці спостерігалось зменшення вмісту глікогену в цитоплазмі гепатоцитів та збільшення кількості купферових клітин. У селезінці виявлено гіперплазію білої пульпи, збільшення Т-зони фолікула та реактивного центру фолікула, а також відзначено збільшення об'єму червоної пульпи. Отримані біологічні ефекти при морфологічному дослідженні трактуються нами як зворотні.

Основні результати цього розділу викладені в роботах: [263]; [264].

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ІЗОЛЬОВАНОГО ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ

Наступним кроком після дослідження впливу та визначення характеру ізолюваного впливу зниженої температури (4°C) змін було виявлення за таким самим принципом зрушень в організмі щурів за умов ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ НЧ).

4.1 Вплив електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м) на деякі фізіологічні показники в щурів

На відміну від групи, яка зазнавала впливу 4°C (ПНТ), у групі ізолюваної дії ЕМВ НЧ, що також зазнавала впливу цього антропогенного фактора щодня по 4 години протягом 30 діб, не було виявлено статистично значущих змін маси тіла щурів (додаток Ж).

Є дані, які свідчать про теплову дію електромагнітного випромінювання (ЕМВ) за рахунок поглинання тканинами енергії ЕМВ, тобто має місце тепловий ефект [62,78]. У зв'язку з цим та вищенаведеними результатами впливу температури 4°C , було проведено дослідження ректальної температури щурів, які зазнавали впливу ЕМВ НЧ.

Установлено, що температура тіла щурів після експозиції ЕМВ була вищою порівняно з контрольною групою, що проявлялося найбільш виразно з 15-ї по 30-у добу експерименту (рис. 4.1).

Таким чином, отримані результати підтверджують, що ЕМВ з частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м впливає на терморегуляцію в організмі, що проявляється підвищенням температури тіла щурів упродовж 30-денної дії [265].

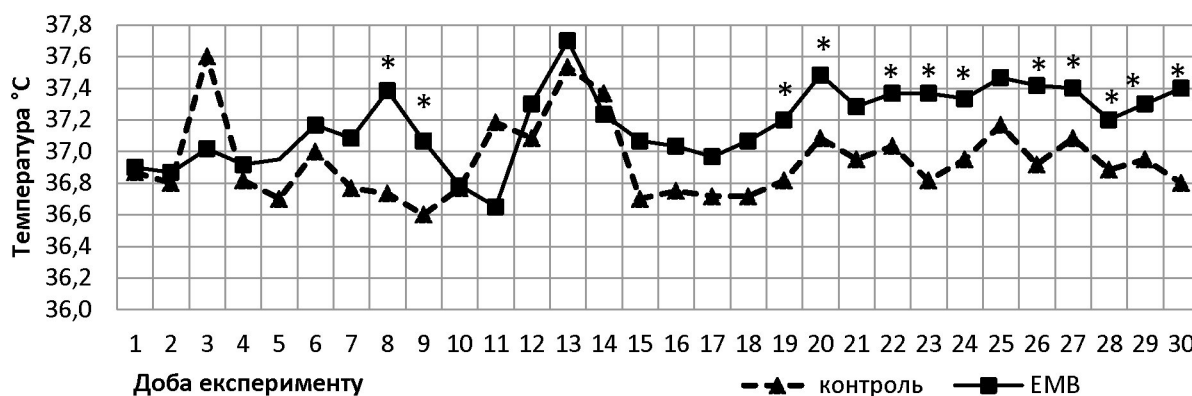


Рис. 4.1 Температура тіла щурів під час впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) з частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м протягом 30-денного експерименту порівняно з контрольною групою; наведено значення медіани з 6 вибірок.

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Основним механізмом низькочастотного впливу ЕМВ є індукція електричних струмів у біологічних тканинах, що може призводити до порушення їх функціональної діяльності. Найбільш сприйнятливою до дії електричних потоків є центральна нервова система (ЦНС), яка в свою чергу формує відповідні реакції організму на зовнішній подразник. Тому наступним етапом було дослідження функціональної активності ЦНС у щурів, які зазнавали впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) з частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м за показником здатності ЦНС до сумачії підпорогових імпульсів (СПП).

Дослідження показало, що СПП протягом усього експерименту в цій групі статистично значущих змін не мав (додаток І).

Отже, утримання щурів в умовах дії електромагнітного випромінювання з частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м протягом 30 діб по 4 години на день не впливало на зміну показників маси тіла та СПП протягом усього експерименту. Але було встановлено, що ЕМВ за таких

параметрів сприяє підвищенню температури тіла щурів, що може призвести до формування відповідного метаболічного стану, який відрізняється не тільки від групи контролю, але й від групи, що зазнавала впливу температури 4° С.

Таким чином, для з'ясування можливих біохімічних зрушень в організмі тварин наступним етапом було дослідження сироватки крові щурів.

4.2 Окремі показники прооксидантів та антиоксидантів у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

Як було засвідчено в попередньому розділі, редокс-система є універсальним «індикатором» ранніх біологічних реакцій організму на вплив екзогенних факторів. Тому ми дослідили такі самі показники, як і в групі тварин, які зазнавали впливу температури 4° С.

У групі лабораторних щурів за умов щоденного перебування по 4 години під впливом ЕМВ протягом 30 діб було встановлено, що концентрація дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові була збільшена лише на 30-у добу відносно групи контролю на 25% ($p < 0,05$) (додаток К) (рис. 4.2).

Визначення ступеня розвитку оксидативного стресу за показником малонового діальдегіду (МДА) засвідчило, що вже на 5-у добу цей показник був збільшений на 40% відносно контрольних значень (додаток К). Після цього інтенсивність процесів ліпопероксидації була зменшена і на 15-у добу експерименту статистично значущих відмінностей не було встановлено, але по мірі зростання стресового впливу в організмі на 30-у добу МДА було вище в середньому на 24% ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

Отримані результати свідчать про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, які могли бути пов'язані з можливим зниженням антиоксидантного захисту. З метою встановлення взаємозв'язків у системі прооксиданти / антиоксиданти було досліджено показники, що беруть участь в антиоксидантному захисті організму.

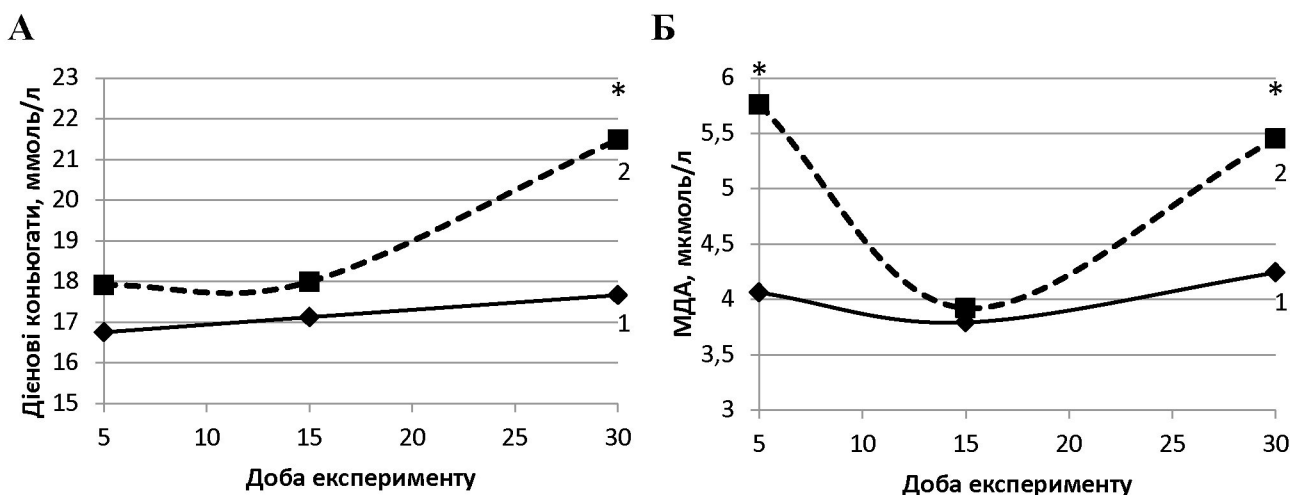


Рис.4.2 **А** – вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що зазнавали дії ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м (2), протягом 5, 15 та 30 діб; **Б** – вміст малонового діальдегіду в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м (2), по 4 години щодоби протягом 5, 15 та 30 діб.

Наведено значення медіани з 10 вибірок.

Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

На відміну від групи, яка зазнавала впливу температури 4°C , у групі впливу електромагнітного випромінювання було встановлено суттєве збільшення активності каталази (22%) на 5-у добу експерименту відносно контролю ($p < 0,05$), що може розглядатися як відповідна захисна реакція на збільшення концентрації МДА (рис. 4.3). Однак у подальшому активність каталази зменшилася на 17% (15 діб) та на 19% (30 діб) ($p < 0,05$) (додаток К).

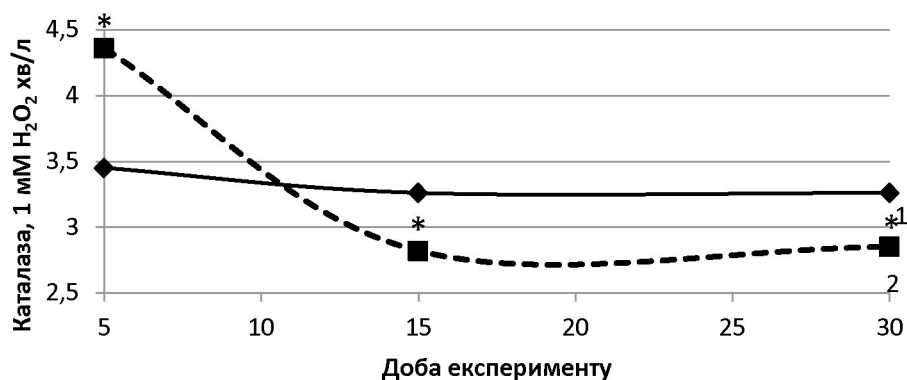


Рис.4.3 Активність каталази в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м (2), протягом 5, 15 та 30 діб; наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p<0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Відомо, що супероксиддисмутаза (СОД) каталізує перший крок, а потім долучаються каталази і різні пероксидази, які дезактивують перекис водню. Тому внесок цих ферментів важко оцінити окремо один від одного. Однак за умов ЕМВ впливу СОД статистично значущих змін протягом 30 діб не було (додаток К).

Крім того, на 15-у добу було встановлено зниження концентрації SH-груп у сироватці крові на 15% ($p<0,05$), яке трималося й на 30-у добу, зменшившись на 20% (рис. 4.4) (додаток К).

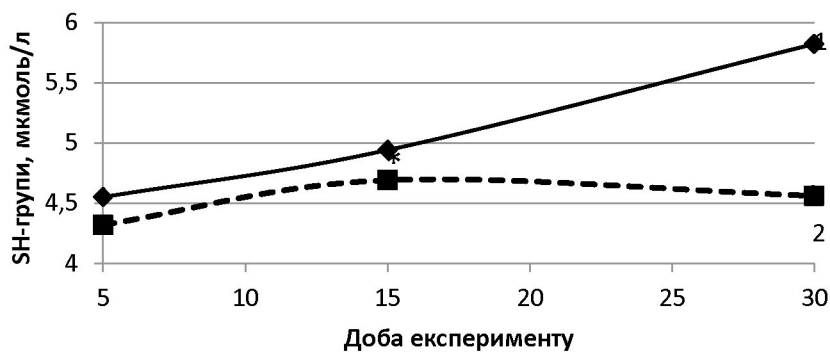


Рис.4.4 Вміст сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися під

дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м (2), протягом 5, 15 та 30 діб;
наведено значення медіани з 10 вибірок.

Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Водночас на тлі зниження вищенаведених показників вміст церулоплазміну під дією ЕМВ рівномірно зростав протягом усього терміну спостережень: на 5-у добу збільшення було на 18%, на 15-у добу – на 26% та на 30-у добу – на 25% ($p < 0,05$) (рис. 4.5) (додаток К).

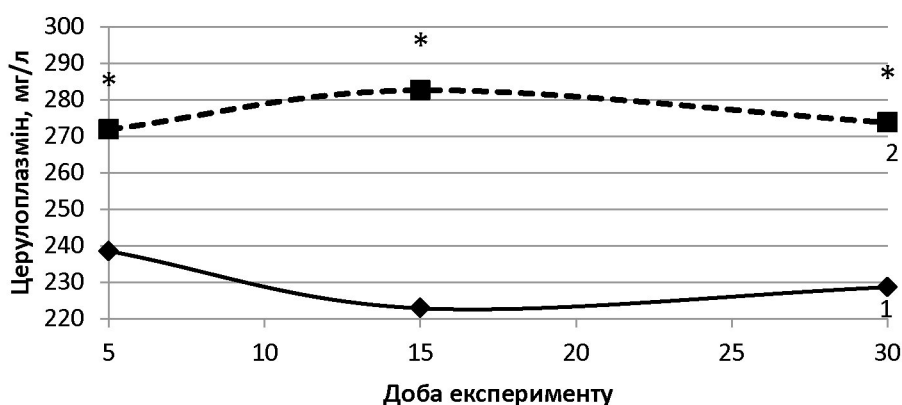


Рис.4.5 Вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ \text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м (2), протягом 5, 15 та 30 діб; наведено значення медіани з 10 вибірок. Примітка. * – відзначено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Установлено, що за умов 30-денного впливу ЕМВ частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м у сироватці крові щурів спостерігається поступове посилення процесів перекисного окислення ліпідів за показниками ДК і МДА, рівень яких до 30-ї доби збільшувався. З боку антиоксидантного захисту було встановлено на початку експерименту компенсаторне підвищення активності каталази, але після 15-ї доби активність каталази, концентрації SH-груп були знижені до кінця дослідження, що не

компенсувалося навіть збільшеною концентрацією церулоплазміну протягом усього періоду спостереження. Вищезазначене може свідчити про накопичення вільних радикалів, що в свою чергу може сприяти мембранодеструктивним процесам.

4.3 Окремі показники ліпідного обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

Загальна концентрація холестерину поступово підвищувалася впродовж 30 діб під дією ЕМВ, але статистично значущу різницю мала лише на 15-у добу (табл. 4.1). Збільшення в цей період становило 10% відносно контрольних значень ($p < 0,05$).

Дослідження ліпопротеїнового складу сироватки крові встановило, що концентрація ЛПНЩ поступово зростала відносно контролю за ступеневою залежністю: на 22% на 15-у добу і до 25% на 30-у добу ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Концентрація фракцій ЛПДНЩ зазнала зрушень на 5-у добу на 9% ($p < 0,05$). Найбільш суттєві зміни було відзначено на 30-у добу експерименту – збільшення аж на 60% (табл. 4.1).

Показник ЛПВЩ рівномірно знижувався на всіх етапах дослідження, але статистично значущих відмінностей з групою контролю встановлено не було (табл. 4.1).

З одночасним збільшенням ЛПНЩ та ЛПДНЩ концентрація тригліцеридів також збільшилася на 13% на 5-у добу та трималася в таких значеннях до 15-ї доби включно, а наприкінці експерименту (30 діб) було встановлено різке збільшення на 61% (табл. 4.1).

Відповідно до вищенаведених зрушень у ліпідному спектрі сироватки крові індекс атерогенності (ІА) був також підвищений, а саме: співвідношення фракцій у бік атерогенності збільшувалося з 15-ї доби на 32% до 44% на етапі 30-ї доби (табл. 4.1).

**Показники ліпідного обміну сироватки крові щурів
під час впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ)
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,34 1,69	1,50 (1,47 – 1,63)	1,39 1,86	1,65 (1,49 – 1,75)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,48 0,68	0,55 (0,54 – 0,59)	0,47 0,63	0,56 (0,48 – 0,60)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,65 1,08	0,82 (0,75 – 0,84)	0,68 1,26	0,96* (0,81 – 1,15)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,09 0,13	0,11 (0,10 – 0,12)	0,10 0,14	0,12* (0,12 – 0,13)
Тригліцериди, ммоль/л	0,46 0,68	0,58 (0,50 – 0,60)	0,52 0,71	0,63* (0,61 – 0,69)
І.А, у/о	1,10 2,44	1,65 (1,42 – 1,78)	1,39 2,96	1,96 (1,51 – 2,60)
15-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,43 1,63	1,56 (1,48 – 1,59)	1,39 1,87	1,78* (1,58 – 1,84)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,47 0,68	0,53 (0,50 – 0,59)	0,43 0,54	0,51 (0,48 – 0,53)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,64 1,05	0,88 (0,77 – 0,98)	0,74 1,22	1,15* (0,93 – 1,22)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,09 0,12	0,10 (0,10 – 0,11)	0,09 0,14	0,12 (0,10 – 0,13)
Тригліцериди, ммоль/л	0,45 0,62	0,53 (0,50 – 0,58)	0,45 0,74	0,63* (0,51 – 0,66)
І.А, у/о	1,12 2,42	1,82 (1,50 – 2,13)	1,68 3,15	2,42* (2,03 – 2,59)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
30-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,44 1,92	1,50 (1,47 – 1,58)	1,32 2,21	1,87 (1,45 – 2,07)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,43 0,63	0,49 (0,46 – 0,54)	0,38 0,53	0,47 (0,44 – 0,48)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,77 1,17	0,93 (0,80 – 1,01)	0,63 1,53	1,22* (0,77 – 1,47)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,08 0,11	0,10 (0,09 – 0,10)	0,12 0,20	0,16* (0,15 – 0,17)
Тригліцериди, ммоль/л	0,42 0,59	0,52 (0,48 – 0,53)	0,62 1,00	0,81* (0,76 – 0,88)
І.А, у/о	1,35 2,46	2,08 (1,67 – 2,30)	1,57 4,22	2,98* (2,02 – 3,45)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Відомо, що дія електромагнітного випромінювання впливає на вуглеводний обмін [59]. З цією метою було досліджено рівень глюкози в крові щурів. Отже, результати показали, що рівень глюкози підвищувався протягом усього експериментального дослідження (рис. 4.6). Так, вміст глюкози на етапі 5-ї доби був більшим за контрольні значення на 13%, на 15-й добі збільшення було на 15% і максимальні значення було встановлено наприкінці експерименту (30 діб) – 17% (додаток Л).

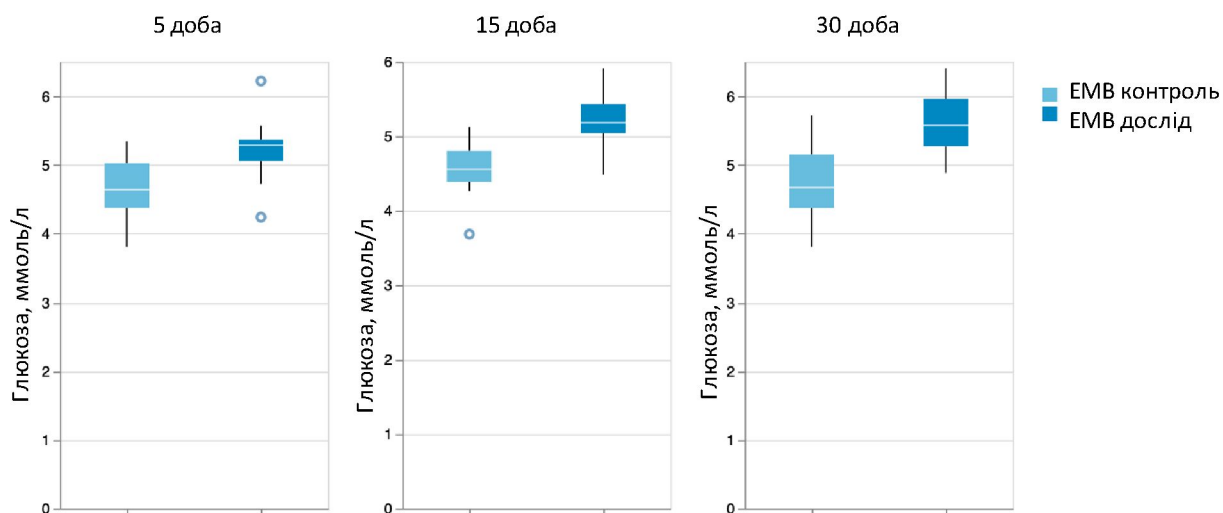


Рис.4.6 Вміст глюкози в сироватці крові щурів, що утримувалися під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці; наведено значення з 10 вибірок. Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Таким чином, дослідження ліпопротеїнового складу засвідчили, що вплив ЕМВ з параметрами частоти 70 кГц та напругою у 600 В/м призводить до порушення ліпідного обміну в бік атерогенних ефектів. Про це свідчить підвищення концентрацій холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів, що підтверджується високим рівнем індексу атерогенності. Крім того, ЕМВ викликає мобілізацію вуглеводів, на що вказує збільшена концентрація глюкози в сироватці крові [266].

4.4 Показники мінерального обміну у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

Попередні дослідження з питань метаболізму клітин під дією ЕМВ засвідчують, що в опромінених клітинах порушується баланс іонів [31, 77]. Тому при дослідженні показників мінерального обміну встановлені зміни стосувалися вмісту іонів кальцію та фосфору. На етапі 15-ї доби була зменшена концентрація кальцію на 11% ($p < 0,05$). Така тенденція зберігалася і на 30-у добу (12%) (табл. 4.2). Концентрація фосфору набула статистично значущої

різниці з групою контролю лише на етапі 30-ї доби, зменшення відбулося на 44% (табл. 4.2).

ЕМВ впливає на кальцієво-фосфорний обмін, підвищуючи внутріклітинну концентрацію іонів кальцію та фосфору, що могло обумовити зменшення цих показників у сироватці крові [57, 79, 80].

Зміни концентрації магнію впродовж експерименту статистично значущих змін не зазнав (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**Показники мікроелементного складу крові щурів
під час впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,15	2,33 (2,25 – 2,40)	1,55 3,07	2,19 (1,78 – 2,36)
Магній, ммоль/л	1,35 2,19	1,38 (1,55 – 2,11)	1,48 2,24	1,92 (1,58 – 2,11)
Фосфор, ммоль/л	1,19 1,46	1,30 (1,28 – 1,42)	0,68 1,68	0,85 (0,80 – 1,54)
15-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 2,77	2,46 (2,38 – 2,54)	1,63 2,50	2,28* (1,85 – 2,42)
Магній, ммоль/л	1,47 2,25	1,80 (1,55 – 2,00)	1,34 2,14	1,82 (1,66 – 2,11)
Фосфор, ммоль/л	1,18 1,46	1,37 (1,29 – 1,42)	0,97 1,58	1,22 (1,19 – 1,33)
30-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,38	2,63 (2,40 – 2,77)	1,84 2,63	2,29* (2,18 – 2,51)
Магній, ммоль/л	1,47 2,28	1,85 (1,55 – 2,21)	1,24 2,11	1,76 (1,58 – 1,98)
Фосфор, ммоль/л	1,13 1,45	1,35 (1,28 – 1,40)	0,78 1,20	0,87* (0,82 – 0,97)

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Отже, вплив ЕМВ протягом 30 діб по 4 години щодня призводив до зміни балансу у мікроелементному складі, що проявлялося зниженням концентрацій кальцію та фосфору у другій половині експерименту.

4.5 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

Низькочастотне ЕМВ здатне змінювати мембранний потенціал і порушувати нервовоклітинну провідність, що, у першу чергу, може відбиватися на функціонуванні гіпоталамо-гіпофізо-наднирникової системи, котра також впливає на інтенсивність функціонування імунної системи [267, 268].

З огляду на вищенаведене, важливо підтримувати механізми регуляції, необхідні для здійснення імунної реакції. Зміни в імунній системі є важливою ланкою у реалізації системних адаптаційних реакцій при дії ЕМВ [263, 264, 269], тому наступним етапом було дослідити стан імунної системи в умовах впливу ЕМВ з частотою 70 кГц, напруженістю електричної складової 600 В/м.

4.5.1 Показники клітинної ланки імунітету у тварин, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що показник активності фагоцитозу на 15-ту добу був вищим за контрольні значення на 32% ($p < 0,05$). Порівнюючи показники функціональної активності нейтрофілів крові між дослідними та контрольними значеннями в експерименті на 30-ту добу спостереження за дії ЕМВ фагоцитарна активність мала зворотний ефект, а саме статистично значуще зниження (табл. 4.3).

Вивчення функціонального стану нейтрофільних лейкоцитів за допомогою НСТ-тесту дозволило визначити, що рівень спонтанного НСТ-тесту (табл. 4.3) за умов впливу ЕМВ на 5-ту добу спостереження був вище контрольних значень на 45% ($p < 0,05$), на 15 добу величини спонтанного НСТ-тесту були достовірно вищими проти контрольних значень на 52%.

При дослідженні стимульованого варіанту НСТ-тесту було виявлено, що кількість нейтрофілів, які містять формаган, мали статистичну різницю (24%) лише на 15-ту добу експерименту. Причиною підвищення спонтанного НСТ-тесту вірогідно є активація фагоцитів, що супроводжується посиленням потреби кисню імунними клітинами, а також підвищення показника НСТ-стимульованого (пов'язаного) тесту на тлі вірогідного підвищення НСТ-спонтанного тесту, порівняно з контрольними значеннями, свідчить про збільшення (стимуляції) функціонального резерву нейтрофілів.

Таблиця 4.3.

**Показники фагоцитарної активності нейтрофілів у щурів
за умов впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) у динаміці**

Імунологічний показник		Контрольна група n=6		Група ЕМВ n=6	
		$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		48,00 66,00	57,50 (54,00 – 61,00)	49,00 57,00	52,50 (50,00 – 55,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	31,00 (29,00 – 32,00)	37,00 53,00	45,50* (39,00 – 49,00)
	Стимульований, %	40,00 61,00	52,00 (46,00 – 57,00)	46,00 61,00	54,00 (49,00 – 60,00)
15 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		41,00 60,00	44,00 (44,00 – 58,00)	57,00 70,00	64,00* (62,00 – 66,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	13,00 20,00	19,50 (18,00 – 20,00)	24,00 30,00	29,00* (26,00 – 29,00)
	Стимульований, %	36,00 48,00	41,50 (40,00 – 46,00)	48,00 61,00	50,50* (49,00 – 55,00)

Імунологічний показник		Контрольна група n=6		Група ЕМВ n=6	
		$\frac{min}{max}$	\overline{Me} (25% – 75%)	$\frac{min}{max}$	\overline{Me} (25% – 75%)
30 доба експерименту					
Фагоцитоз, %		45,00 54,00	52,50 (51,00 – 54,00)	44,00 50,00	48,00* (47,00 – 49,00)
НСТ тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	30,50 (28,00 – 32,00)	23,00 46,00	38,50 (35,00 – 42,00)
	Стимульований, %	42,00 62,00	57,00 (42,00 – 62,00)	38,00 67,00	60,50 (59,00 – 67,00)

Примітка. * $p < 0,05$ різниця статистично значуща, порівняно з контрольною групою.

Порівнюючи *in vitro* здатність до формування нейтрофілами позаклітинних пасток (NETs) за умов впливу ЕМВ протягом експерименту було встановлено, що здатність до утворення пасток мала хвилеподібні зміни (рис. 4.7). Так, на 5-у добу активність формування NETs була підвищеною на 75% порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). На 15-у добу в дослідній групі було визначено, що після взаємодії нейтрофілів з антигенами *in vitro* кількість NETs зменшилася на 59% ($p < 0,05$), що може бути пояснено активацією фагоцитарного процесу нейтрофілами. На 30-у добу спостереження визначався протилежний ефект, а саме – різке підвищення на 166% здатності нейтрофілами до утворювання NETs порівняно з контрольними значеннями (додаток М). Також слід відзначити, що при візуальному дослідженні в групі впливу ЕМВ позаклітинні пастки були більші за розміром порівняно з групою, яка зазнавала температурного впливу (4° C), що дає змогу охопити більшу ділянку та нівелювати більшу кількість антитіл.

Тобто за умов впливу ЕМВ на початку експерименту нейтрофіли мали здатність ефективніше утворювати позаклітинні пастки, ніж живі нейтрофіли.

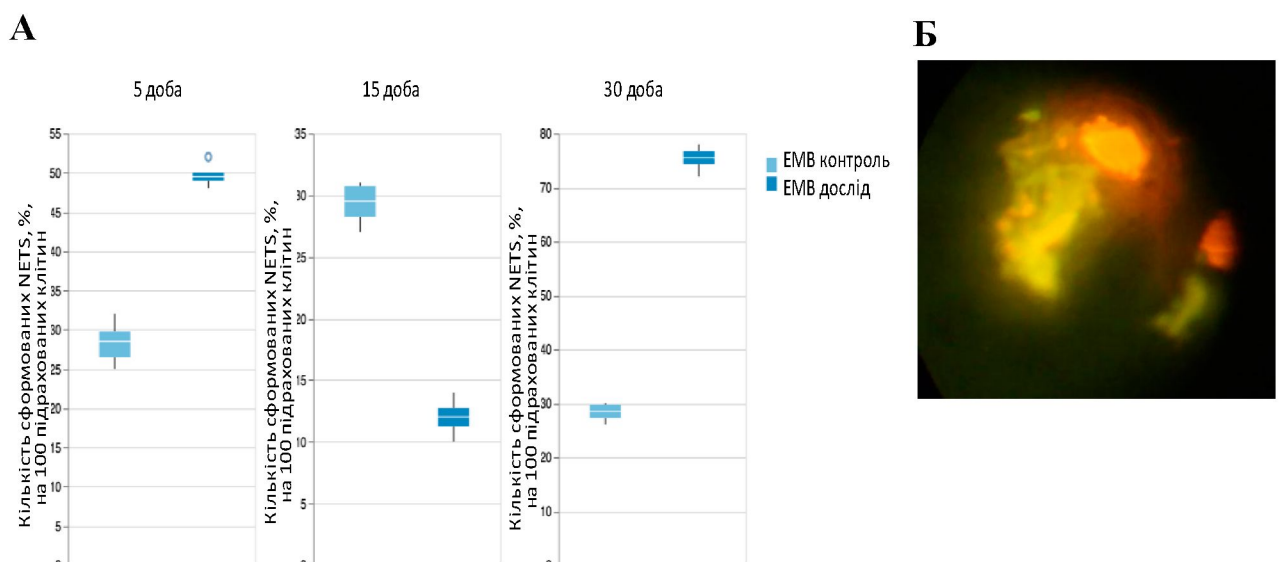


Рис. 4.7. Формування позаклітинних пасток нейтрофілами (NETs) при впливі електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м) протягом 5, 15 та 30 діб. А – відсоток утворених позаклітинних пасток нейтрофілами (NETs) у щурів, що утримувалися у стандартних умовах 20 ± 2 °С (контроль) та щурів, що утримувалися під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м; наведено значення з 6 вибірок; * – відмічена статистично значуща різниця $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Б – фотографія позаклітинних пасток нейтрофілів після активації, пастки представлені яскравими нитками, що охопили бактерії, мікроскоп ЛЮАМ-РЗ, збільшення $100 \times 10 \times 1,5$, довжина хвилі 490 нм

Таким чином, дія ЕМВ НЧ впливає на клітинну ланку імунітету щурів за умов 30-денного опромінення по 4 години щодоби. Цей антропогенний чинник активував кисневозалежний фагоцитоз у першій половині експерименту за показником спонтанного НСТ-тесту, а також активність нейтрофілів зросла на 15-у добу за всіма досліджуваними показниками (НСТ-спонтанний, НСТ-стимульований, фагоцитоз). На 30-у добу клітинний імунітет був пригнічений за показником активності фагоцитозу, що компенсувався здатністю формування позаклітинних пасток нейтрофілами після їх загибелі.

Вищенаведене підтверджує, що дія ЕМВ має вплив на окисний метаболізм нейтрофільних гранулоцитів крові у щурів.

4.5.2 Показники гуморальної ланки імунітету у тварин, що знаходилися в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м).

Загальні ефекторні реакції активації системи комплементу здатні впливати також на функції лімфоцитів і макрофагів, що мають істотне значення в розвитку імунної відповіді. Речовинами, що підвищують проникність судин, є С3, С4 і С5 компоненти комплементу [270].

В умовах ізолюваної дії ЕМВ ключовий компонент С3 системи комплемента не зазнав статистично суттєвих змін, але його концентрація була менша за контрольні значення протягом усього експериментального періоду (додаток Н).

Більш істотних змін зазнав компонент С4. За впливу ЕМВ концентрація С4-компонента комплементу на 5-у добу спостереження була знижена на 41% відносно контрольних значень та продовжувала знижуватися до середини експерименту (15 діб) з такою самою різницею між групами (додаток Н). Однак на 30-у добу відбувся різкий підйом вмісту С4 на 108% (рис. 4.8).

Концентрація компонента С5-системи комплемента, який має хемотоксичну активність, зазнала змін лише на 30-у добу, збільшившись на 145% у сироватці крові щурів дослідної групи ЕМВ, порівняно з групою контролю (рис. 4.8) (додаток Н).

Аналіз імуноглобулінів експериментальних тварин дав змогу виявити, що в умовах дії ЕМВ рівень IgM, який забезпечує первинну ланку імунної відповіді, був істотно зменшений на етапі 5 діб на 55% порівняно з аналогічними показниками контрольної групи, але вже з 15-ї доби його вміст збільшився на 74% та продовжував збільшуватися до кінця експерименту, на 30-у добу вміст IgM у сироватці крові щурів був вищий на 80% (рис. 4.9) (додаток П).

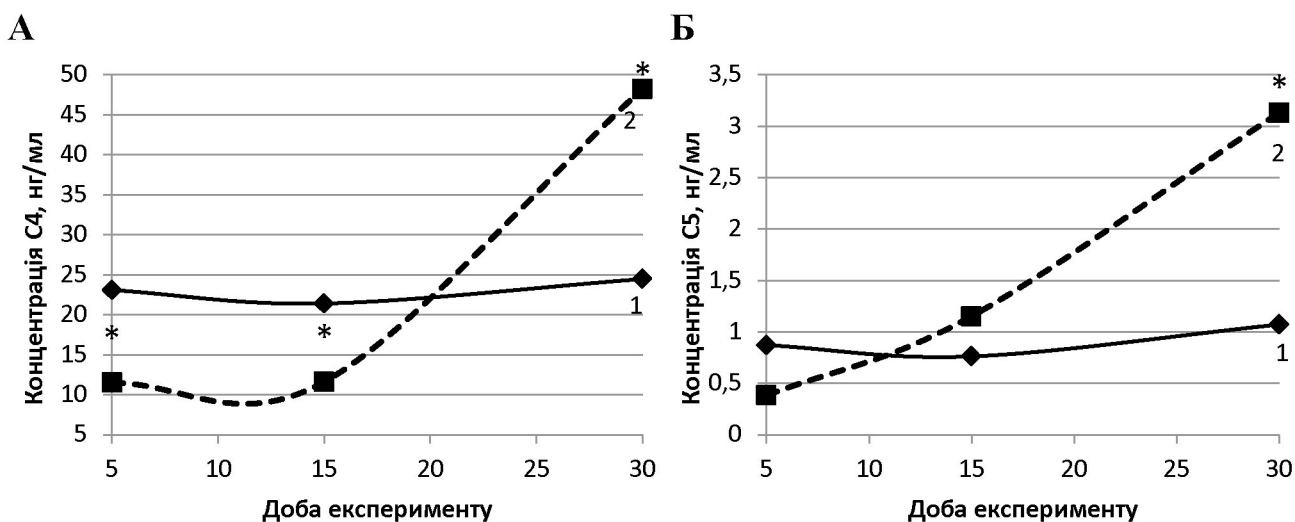


Рис.4.8 **А** – концентрація компонента С4 системи комплементу в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1) та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці; **Б** – концентрація компонента С5 системи комплементу в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1) та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці. Наведено значення медіани з 6 вибірок; * – відмічено статистично значущу різницю $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Дослідження вмісту IgG показали (Рис. 4.9), що зміна цього показника підпорядковується нечіткому лінійному зниженню (додаток П). Статистично значущі зміни було виявлено на етапі 30 діб, IgG зменшився на 18 % відносно групи контролю ($p < 0,05$).

IgA за умов ізолюваної дії ЕМВ статистично значущих змін протягом 30 діб не мав (додаток П).

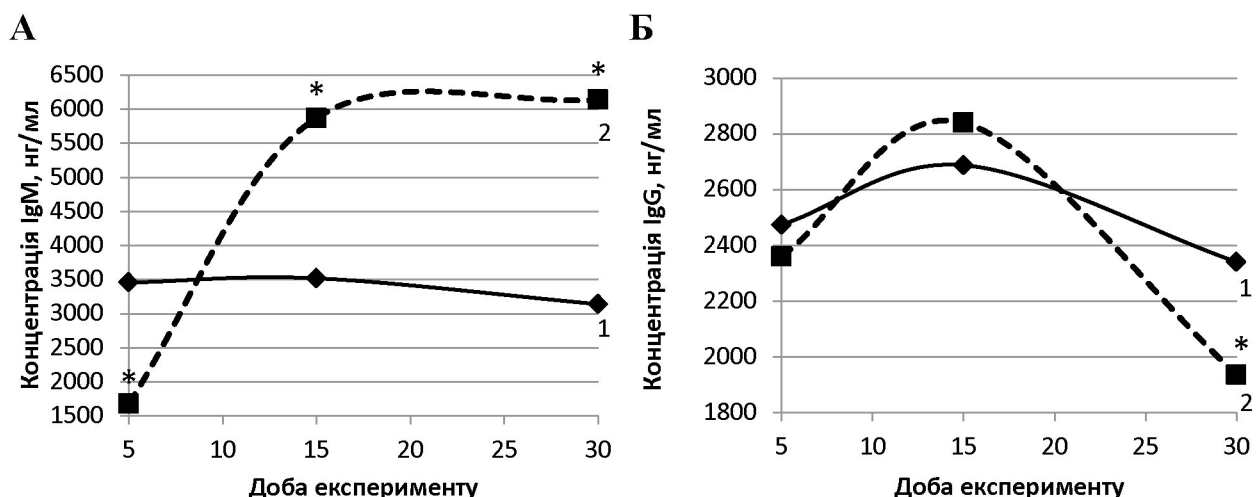


Рис.4.9. **А** – концентрація IgM у сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці; **Б** – концентрація компонента IgG системи комплементу в сироватці крові щурів, що утримувалися в стандартних умовах $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ (1), та щурів, що утримувалися по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці. Наведено значення медіани з 6 вибірок; * – відмічена статистично значуща різниця $p < 0,05$ у дослідній групі порівняно з контрольною групою.

Отже, адаптаційно-приспосувальні реакції на ізольовану дію ЕМВ мали імуностимулюючий характер на фоні активації кисневозалежного механізму фагоцитозу на початкових етапах експерименту та в середині спостереження. Однак у кінці дослідження фагоцитарна активність знижувалася, при цьому такий ефект компенсувався збільшенням утворення NETs, які формуються після загибелі нейтрофілів та виконують функцію елімінації антигену з організму, що може розглядатися як альтернатива фагоцитозу. Гуморальна ланка імунітету характеризувалася пригніченням компонента C4 та Ig класу M в першій половині дослідження, що компенсувалося їх зростанням на 30-у добу. Дія ЕМВ призвела до виснаження Ig класу G до кінця спостереження.

Таким чином, оцінка імунологічних показників за впливу електромагнітного випромінювання низької частоти в експерименті довела, що

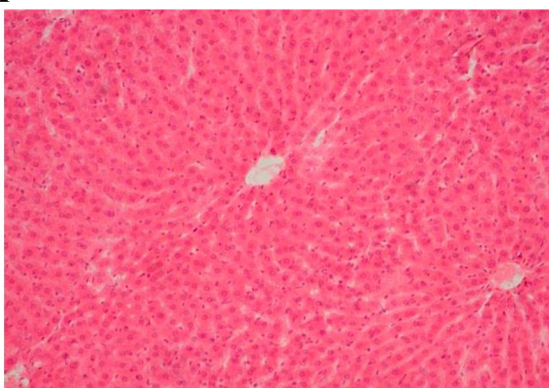
за умов дії антропогенного чинника в організмі щурів відбувається гнучкий адаптаційний процес, що передбачає перерозподіл функцій ефektorних клітин та білків з метою «економічного» функціонування організму в умовах дії стресора.

4.6 Окремі морфологічні показники внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах ізолюваної дії електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м)

Внутрішні органи лабораторних щурів, які зазнавали впливу ЕМВ, за результатами патоморфологічного дослідження, мали такі особливості. При дослідженні печінки центральні вени й міжбалкові капіляри помірно повнокровні. Гепатоцити з явищами дискомплексації, цитоплазма гепатоцитів еозинофільна, неоднорідна – глибока або зерниста (рис. 4.10). У невеликій частині гепатоцитів у цитоплазмі визначаються оптично «порожні» ділянки, які відповідають відкладенням глікогену.

При забарвленні за Ван Гізоном виявляється помірна фуксинофілія портальних трактів, стінок великих судин і слабо виражена – у міжчасточковій сполучній тканині. Портальні тракти з невеликими лімфогістіоцитарними інфільтратами.

А



Б

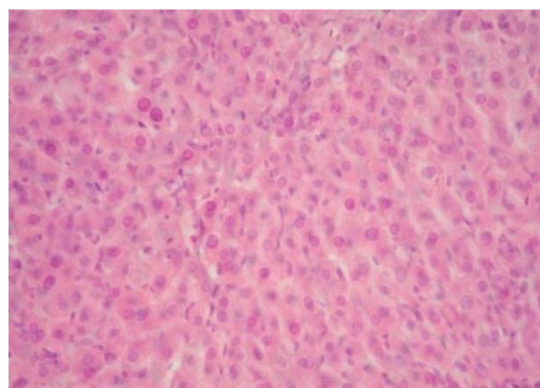
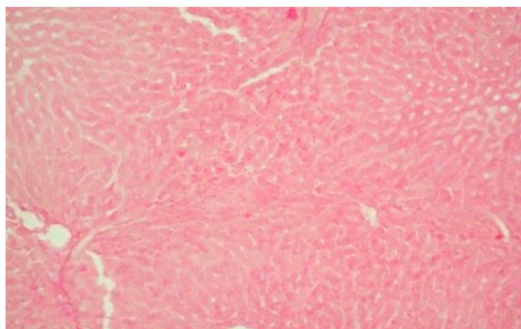


Рис 4.10 **А** – група контролю, що утримувалася в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Часточки печінки мають трабекулярну будову, між трабекулами визначається мережа синусоїдних капілярів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$. **Б** – група тварин, що утримувалися 30 діб по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці. Легка дискомплексація гепатоцитів і

виражена зернистість їх цитоплазми. Численні диплоїдні та апоптотично змінені гепатоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

При PAS-забарвленні цитоплазма гепатоцитів гомогенна, блідо-червоного кольору, що свідчить про низький вміст глікогену (рис. 4.11). Трапляються нечисленні, апоптотично змінені, а також поліплоїдні гепатоцити.

А



Б

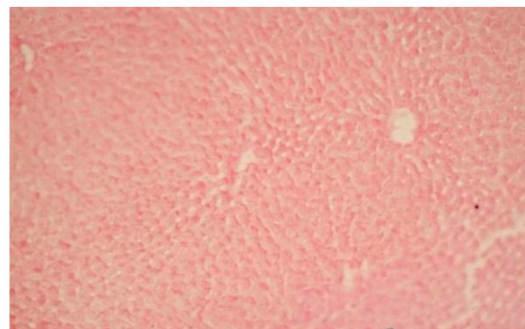


Рис 4.11 **А** – група контролю, яка утримувалася в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

PAS-реакція. $\times 200$. **Б** – група тварин, що утримувалися 30 діб по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці. У цитоплазмі гепатоцитів щурів групи контролю та групи ЕМВ, визначається слабке дифузне червоно-фіолетове забарвлення. PAS-реакція. $\times 200$.

Результати морфометричного аналізу показали, що за умов ізолюваної дії ЕМВ середня кількість купферових клітин, розташованих уздовж синусоїдів, достовірно знижена порівняно з відповідними значеннями групи контролю на 20% (табл. 4. 4)

Дослідження селезінки показало, що в білій пульпі селезінки переважають середні за величиною лімфоїдні фолікули, проте трапляються й великі фолікули, в яких добре помітні Т- і В-зони (рис. 4.12). Переважною популяцією Т-зон є малі лімфоцити, тоді як у В-зонах основну масу клітин становлять середні форми лімфоцитів, рідше визначаються лімфобласти, а також плазматичні клітини й макрофаги. Червона пульпа густоклітинна, у ній визначаються скупчення Т-лімфоцитів, плазмоцити й у великій кількості

макрофаги. Синусоїди повнокровні, у їх просвітах містяться еритроцити, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити.

Таблиця 4.4.

Середня кількість Купферових клітин у печінці лабораторних щурів при впливі електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ) надано середнє значення з 6 вибірок, число ступеня свободи (f=178), $X \pm S_x$

Показник f=178	Контроль n=6	ЕМВ n=6
Середня кількість купферових клітин в ОПЗ	243,60±1,99	203,±1,74*

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

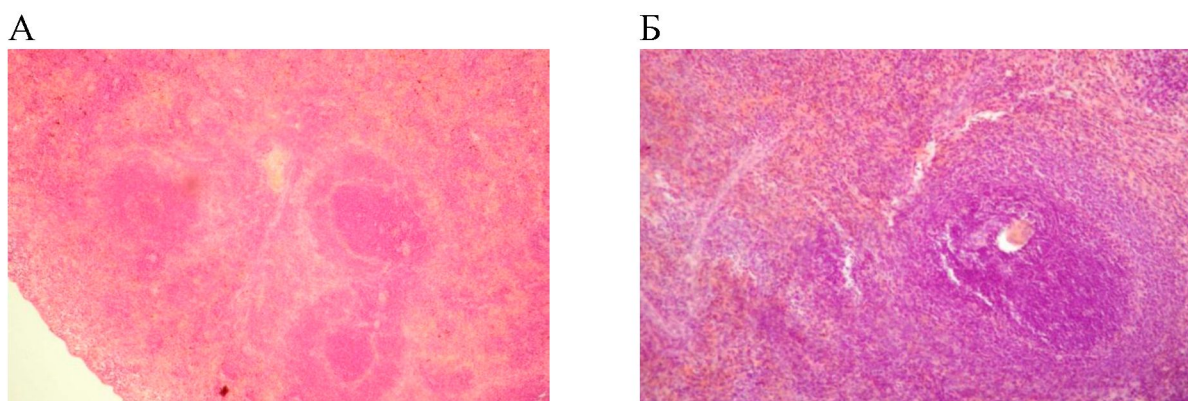


Рис. 4.12 А – група контролю, яка утримувалася в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ\text{C}$. У лімфоїдних фолікулах чітко візуалізуються зони. У червоній пульпі визначаються повнокровні синусоїди, плазмоцити велика кількість макрофагів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.
Б – група тварин, яка утримувалась 30 діб по 4 години щодоби під дією ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м у динаміці. Лімфоїдні фолікули з чітко вираженими широкими Т- і В-зонами. ЕМВ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

При проведенні морфометричного аналізу (табл. 4.5) було встановлено, що реактивний центр фолікула селезінки був збільшений порівняно з групою контролю, що свідчить про підвищений антигенний вплив в умовах ЕМВ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5

Морфометричний аналіз селезінки лабораторних щурів при впливі електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ), надано середнє значення з 6 вибірок, число ступеня свободи ($f=190$), $X \pm S_x$

Показники	Контроль, $n=6$	ЕМВ, $n=6$
Об'єм білої пульпи, %	$42,45 \pm 0,30$	$41,51 \pm 0,15$
Об'єм червоної пульпи, %	$51,56 \pm 0,49$	$57,44 \pm 0,28$
Т-зона фолікула, кл/мм ²	$9047,17 \pm 27,79$	$9065,61 \pm 13,58$
Реактивний центр фолікула, кл/мм ²	$5300,83 \pm 38,67$	$5509,41 \pm 27,91^*$

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

Таким чином, у групі щурів, які перебували під дією ЕМВ, у печінці виявлялися повнокровні вени та капіляри, дисконкомплексация гепатоцитів, зернистість їх цитоплазми, зменшення вмісту в ній глікогену, що підтверджено PAS-реакцією. Кількість клітин Купфера зменшена.

У селезінці вплив ЕМВ реалізувався помірно вираженою гіперплазією білої пульпи, утворенням великих фолікулів з добре помітними Т- і В-зонами та збільшеними реактивними центрами. Червона пульпа густоклітинна, синусоїди наповнені лімфоцитами та макрофагами.

Таким чином, у групі щурів, що перебували під дією ЕМВ в печінці виявлялися повнокровні вени та капіляри, дисконкомплексация гепатоцитів, що проявлялося неоднорідністю цитоплазми та подекуди не визначався в ній глікоген, що підтверджено PAS-реакцією. Уздовж синусоїди визначалися в зменшеній кількості клітини Купфера. У селезінці відзначалося помірно виражена гіперплазія білої пульпи зустрічалися великі фолікули з добре

помітними Т- і В-зонами та збільшеним реактивним центром. Червона пульпа густо клітинна, синусоїди наповнені лімфоцитами та макрофагами.

Висновки до розділу 4

1. На відміну від групи тварин, що зазнавали ізолюваного впливу температури 4° С, у групі впливу ЕМВ НЧ не було виявлено змін у показниках маси тіла та СПП. Однак температура тіла в цій групі була вище (на 0,5 °С) за контрольні значення, особливо після 18 діб. Виявлені зміни в терморегуляції могла сприяти несуттєвій ініціації вільнорадикальних процесів (збільшення ДК та МДА після 30 діб) та викликало поступове зниження SH-груп, активності АО ферментів (каталази) протягом усього терміна дослідження. Одночасно концентрація церулоплазміну зростала, що також було характерно і для групи ізолюваної дії ПНТ(рис. 3.14).
2. Як і в групі впливу зниженої температури (4 °С), були відзначені зміни в метаболізмі ліпідів, що характеризувалися явищами атерогенності (підвищення рівнів ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів) та збільшенням концентрації глюкози (рис. 3.14).
3. Збоку мікроелементного складу відзначалося зниження концентрації кальцію та фосфору в сироватці крові, імовірною причиною такого ефекту може бути деполяризація клітинних мембран і, як наслідок, відкриття кальцієвих каналів (рис. 3.14).
4. Виявлено, що ЕМВ викликало на початкових етапах дослідження активацію фагоцитозу та поступовим збільшенням вмісту IgM, у той же час відзначалося зниження компонента системи комплімента C4 та позаклітинних нейтрофільних пасток (NETs). Проте після 30 діб спостереження у тварин під дією ЕМВ активність з боку імунної системи проявлялася суттєвим збільшенням показників C4, NETs та C5. Вище встановлені зміни були суттєвішими навіть порівняно з групою тварин, які перебували в умовах впливу 4°С, а зниження концентрації IgG після 30 діб

спостереження суперечила збільшенню цього показника в умовах зниженої температури (рис. 3.14).

5. При дослідженні внутрішніх органів групи піддослідних тварин, які знаходилися під дією ЕМВ у внутрішніх органах прослідковувалася збереженість репаративного потенціалу в печінці. У селезінці відзначалися помірно виражена гіперплазія білої пульпи та збільшення реактивного центру фолікула.
6. В організмі щурів під дією ЕМВ спостерігаються зміни у всіх обмінних процесах, що може відбуватися внаслідок змін поляризації мембран у клітинах при цьому адаптаційні механізми не відзначалися [271].

Основні результати цього розділу викладені в роботах: [265]; [266].

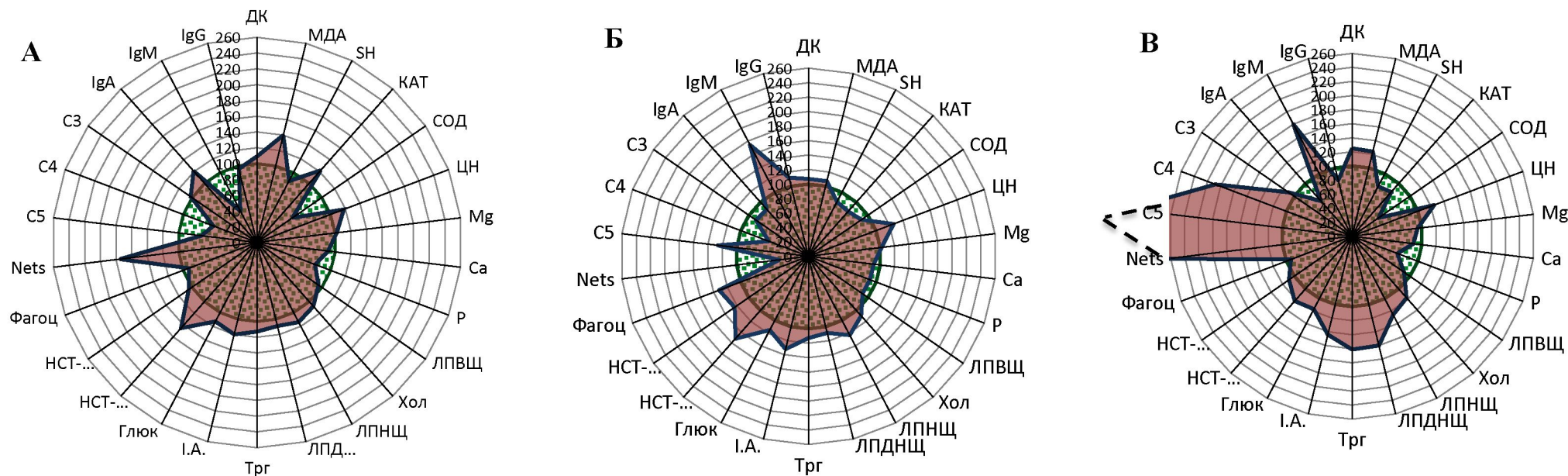


Рис. 3. 14. Вміст показників, що досліджувалися у відсотках від контролю (прийнятий за 100%) після 5 (А), 15 (Б), 30 (В) діб експерименту у групі ЕМВ 70 кГц, 600 В/м () відносно контролю ().

Умовні скорочення: ДК – дієнові кон'югати,

МДА – малоновий діальдегід, SH – сульфгідрильні групи, КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутаза, ЦН – церулоплазмін, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності, Хол. – холестерин, Трг. – тригліцериди, I.A. – індекс атерогенності, Глюк. – глюкоза, Фагоц. – фагоцитоз, NETs – нейтрофільні позаклітинні пастки.

РОЗДІЛ 5

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ СПОЛУЧЕНОГО ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ЧАСТОТИ ТА ЗНИЖЕНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ

З метою встановлення особливостей формування біологічних ефектів за умов сполученого впливу електромагнітного випромінювання та зниженої температури було проведено дослідження за показниками, що досліджувалися в групах ізольованого впливу з подальшим їх порівнянням між групами, а також визначення інтенсивності внеску кожного з факторів у сформований біологічний ефект та встановлення показників, які були основними (інформативними) у формуванні відповідної реакції організму на вплив факторів, що досліджувалися.

5.1 Сполучений вплив електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц, 600 В/м) та температури 4 °С (ПНТ) на окремі фізіологічні показники в щурів

Сполучений вплив факторів (ЕМВ та ПНТ) не мав статистично значущих змін у масі тіла щурів порівняно з даними групи контролю протягом усього спостереження (30 діб), так само як і в групі ізольованої дії ЕМВ, але на відміну від групи ізольованої дії ПНТ, у якій щури активно набирали загальну вагу свого тіла (додаток Р).

Дослідження змін температури тіла щурів протягом 30 діб за умов сполученого впливу факторів характеризувалися фазними змінами, а саме: підвищення ректальної температури на початку (5 –8 діб) та наприкінці (23, 28 діб) експерименту відносно контрольної групи з максимальним значенням 37,4°C. Установлені зміни є ознакою спорідненості біологічного ефекту з групою ізольованого впливу ЕМВ (Рис. 5.1).

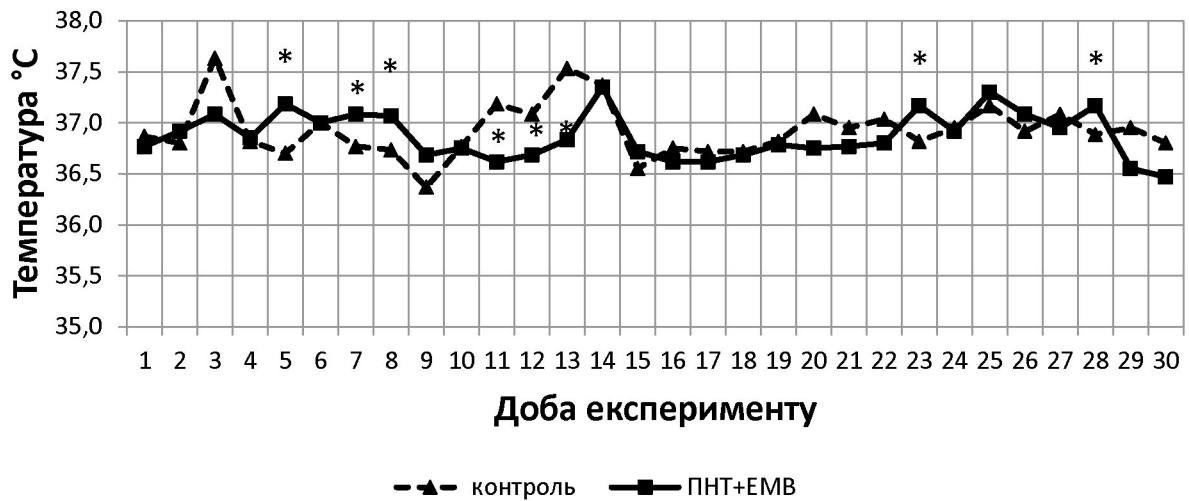


Рис. 5.1 Температура тіла щурів під час сполученого впливу електромагнітного випромінювання з частотою 70 кГц та напругою електричної складової 600 В/м та температурою 4 °С протягом 30 денного експерименту порівняно з контрольною групою; наведено значення медіани з 6 вибірок; * $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Отже, отримані результати доводять, що сполучений вплив ЕМВ та зниженої температури впливає на терморегуляцію в організмі, яка проявляється підвищенням температури тіла в щурів упродовж 30-денної дії факторів.

Дослідження впливу ЕМВ в умовах дії ПНТ показало, що сполучена дія таких факторів має більш виражений вплив на функціональний стан ЦНС за показником СПП (табл. 5.1). Так, протягом усього експериментального періоду значення СПП у групі сполученої дії факторів були вищі порівняно з групою контролю, але статистично значуще збільшення СПП було зафіксовано на 15-у добу (31%) та на 30-у добу (38%) експерименту. Такі зміни суттєво відрізняються від дослідних груп з ізольованою дією. У яких, на відміну від групи сполученої дії, у групі дії лише ПНТ цей показник мав статистично значущі зміни у бік зменшення на 30-у добу. Тобто сполучений вплив факторів модифікував біологічний ефект функціонального стану нервової системи, що проявлявся переважанням процесів гальмування.

Таким чином, утримання тварин в умовах сполученого впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С супроводжувалося незначним підвищенням температури тіла та зниженням здатності ЦНС до сумачії підпорогових рефлексів, особливо після 15-ти діб експериментального дослідження [272], при цьому маса тіла щурів статистично не змінювалася.

Таблиця 5.1

**Зміни показника сумачії підпорогових імпульсів у щурів
під час сполученого впливу електромагнітного випромінювання
(ЕМВ) та температури 4 °С (ПНТ) у динаміці,**

Показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
СПП 5-а доба	3,10 6,60	5,85 (5,10 – 6,30)	4,30 8,50	6,15 (5,80 – 6,90)
СПП 15-а доба	2,90 7,00	5,90 (4,80 – 6,90)	4,40 8,40	8,05* (7,40 – 8,40)
СПП 30-а доба	5,60 6,00	5,80 (5,60 – 5,90)	5,60 10,10	8,05* (6,90 – 9,00)

Примітка. * $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

5.2 Окремі біохімічні показники сироватки крові у тварин, що перебували в умовах сполученого впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С (ПНТ)

Дослідження біохімічних показників сироватки крові піддослідних щурів у групі сполученої дії ЕМВ та зниженої температури характеризувалися вірогідним посиленням процесів пероксидації упродовж усього дослідження (додаток С). Так, на 5-у добу встановлено підвищення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) на 51%, а на 15-у добу на 56% та залишався на такому рівні до кінця експерименту $p < 0,05$. Вміст малонового діальдегіду (МДА) також був збільшений уже з 5-ї доби спостереження на 31% та продовжував лінійно

збільшуватися впродовж усього періоду на 47% (15-а доба), на 52% (30-та доба) ($p < 0,05$) (додаток С).

На фоні посилення процесів пероксидації було виявлено послаблення антиоксидантного захисту (АОЗ). На 5-ту добу вміст SH-груп був менший від контрольних значень на 59%, а на 30-ту добу зниження було аж на 89% (додаток С).

Статистично значущим було зниження активності каталази, порівняно з контрольною групою різниця була майже вдвічі (додаток С). У динаміці всього спостереження активність була менше на етапі 5-ї доби від групи контролю на 57%, на етапі 15-ї доби активність знизилася на 66%, а на 30-у добу експерименту зменшення відбулося на 238% ($p < 0,05$).

Активність супероксиддисмутази (СОД) також знижувалася протягом усього експерименту та досягла найменших значень на 30-у добу, зменшившись на 38% відносно контролю ($p < 0,05$) (додаток С).

Натомість концентрація церулоплазміну підвищувалася протягом усього періоду дослідження: на 5-у добу збільшення відбулося на 13% та до кінця дослідження концентрація збільшилася на 44% ($p < 0,05$) (додаток С).

Отже, сполучений вплив ЕМВ та ПНТ впродовж 30 діб дослідження по 4 годин кожного дня показав, що з боку про- та антиоксидантної системи відзначалося збільшення концентрацій ДК, МДА, церулоплазміну з одночасним зниженням концентрацій SH-груп та активності СОД і каталази були подібні ефекти є більш схожими з групою ізольованої дії зниженої температури протягом 5,15,30 діб (Рис. 5.2)

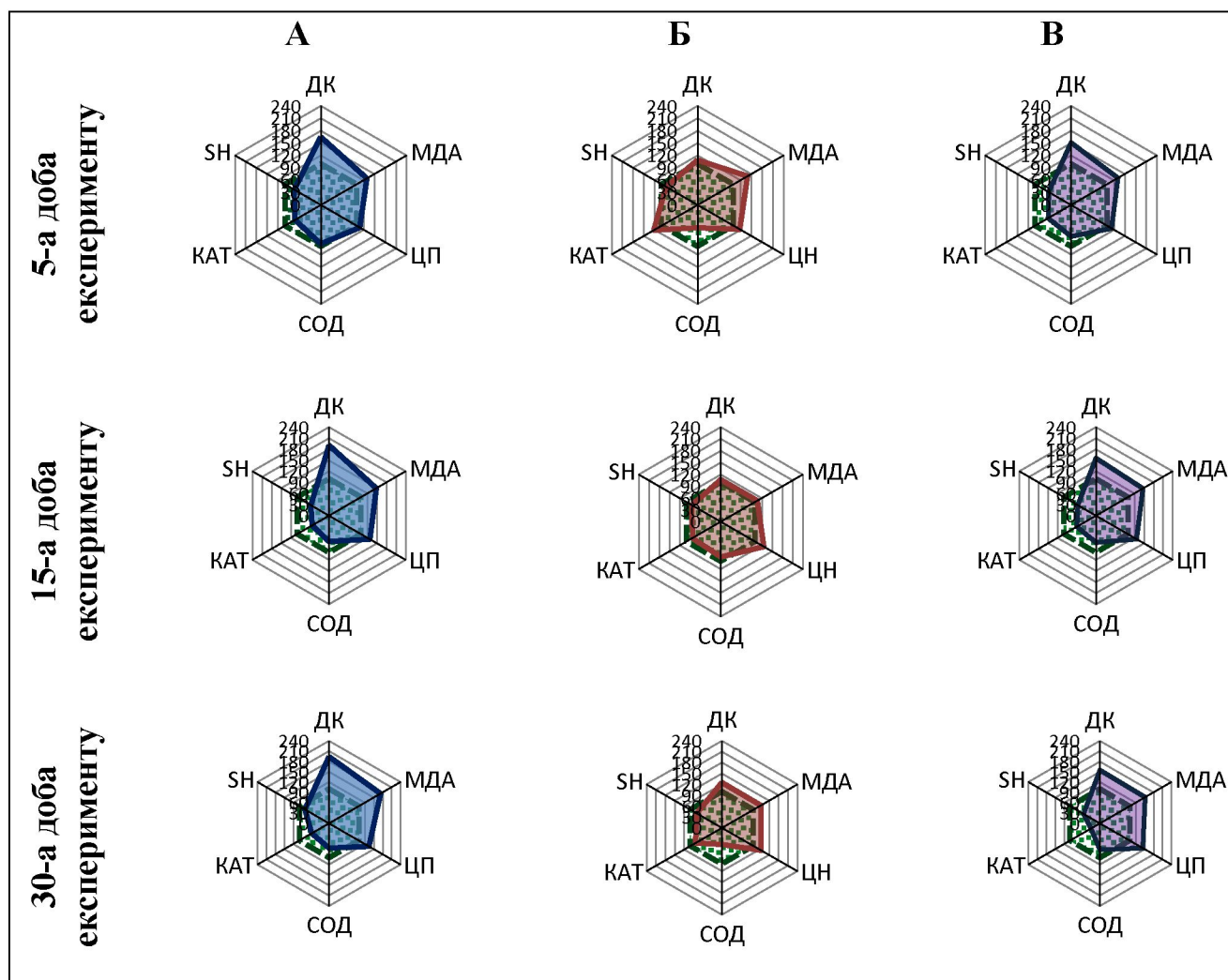


Рис. 5.2 Патерн показників, що досліджувалися у крові щурів у відсотках відносно контролю (прийнятий за 100%):

у тварин, що перебували під впливом температури 4°C на 5, 15, 30 діб **(А)**, у тварин, що були під впливом ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м на 5, 15, 30 діб **(Б)**, у тварин, що зазнавали сполученого впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С на 5, 15, 30 діб **(В)**;

Отримані результати дають змогу зробити висновок, що при сполученому впливу ПНТ та ЕМВ виникає помірний окиснювальний стрес (збільшення продуктів вільно радикальних реакцій (ДК, МДА та інгібування активності СОД та каталази), що було більш притаманно ізольованій дії ПНТ, тобто домінував ефект дії саме зниженої температури.

Важливим показником метаболізму організму є ліпідний та вуглеводний обміни (додаток Т). Дослідження сполученого впливу ЕМВ та ПНТ на цей спектр показників засвідчили, що ліпідний обмін був більш посилений порівняно з групами ізольованої дії, але атерогенність була більш притаманна саме впливу ПНТ (Рис. 5.3).

За умов сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури визначалися ефекти дисліпопротеїнемії, проявами якої були підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) протягом усього експериментального дослідження в середньому збільшення було на 46%, значення коливалися від ($p \leq 0,05$). Також рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) зазнав найбільших змін, підвищуючись від 39% на етапі 5-ти діб, до 76% на етапі 15-ти діб та в кінці експерименту (30 діб) різниця становила 59% відносно контролю ($p \leq 0,05$). Одночасно на фоні збільшення ЛПНЩ та ЛПДНЩ поступово знижувалася концентрація ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) протягом усього дослідження, але статистично значуще його зниження було зафіксовано на етапах 15-ти та 30-ти діб впливу факторів з різницею між показниками контролю 23% та 46% відповідно (додаток Т).

Концентрація холестерину також зазнавала вірогідних змін протягом усього експериментального періоду (додаток Т). Підвищення рівня цього показника було від 15% на 5-у добу до 20% на 30-у добу відносно контролю ($p \leq 0,05$).

Концентрація тригліцеридів уже з 5-ї доби експерименту була збільшена на 48% і майже не змінювалася протягом експерименту ($p \leq 0,05$) (додаток Т).

Індекс атерогенності відповідно до отриманих даних був статистично значуще збільшений упродовж усього дослідження, з максимальною різницею у 136% на 30-у добу ($p \leq 0,05$) (додаток Т).

Виявлено зрушення у вуглеводному обміні за показником концентрації глюкози в сироватці крові, яка збільшувалася протягом усього спостереження від 20% (5-а доба), маючи максимальні значення на 30-у добу 33% ($p < 0,05$) (додаток Т).

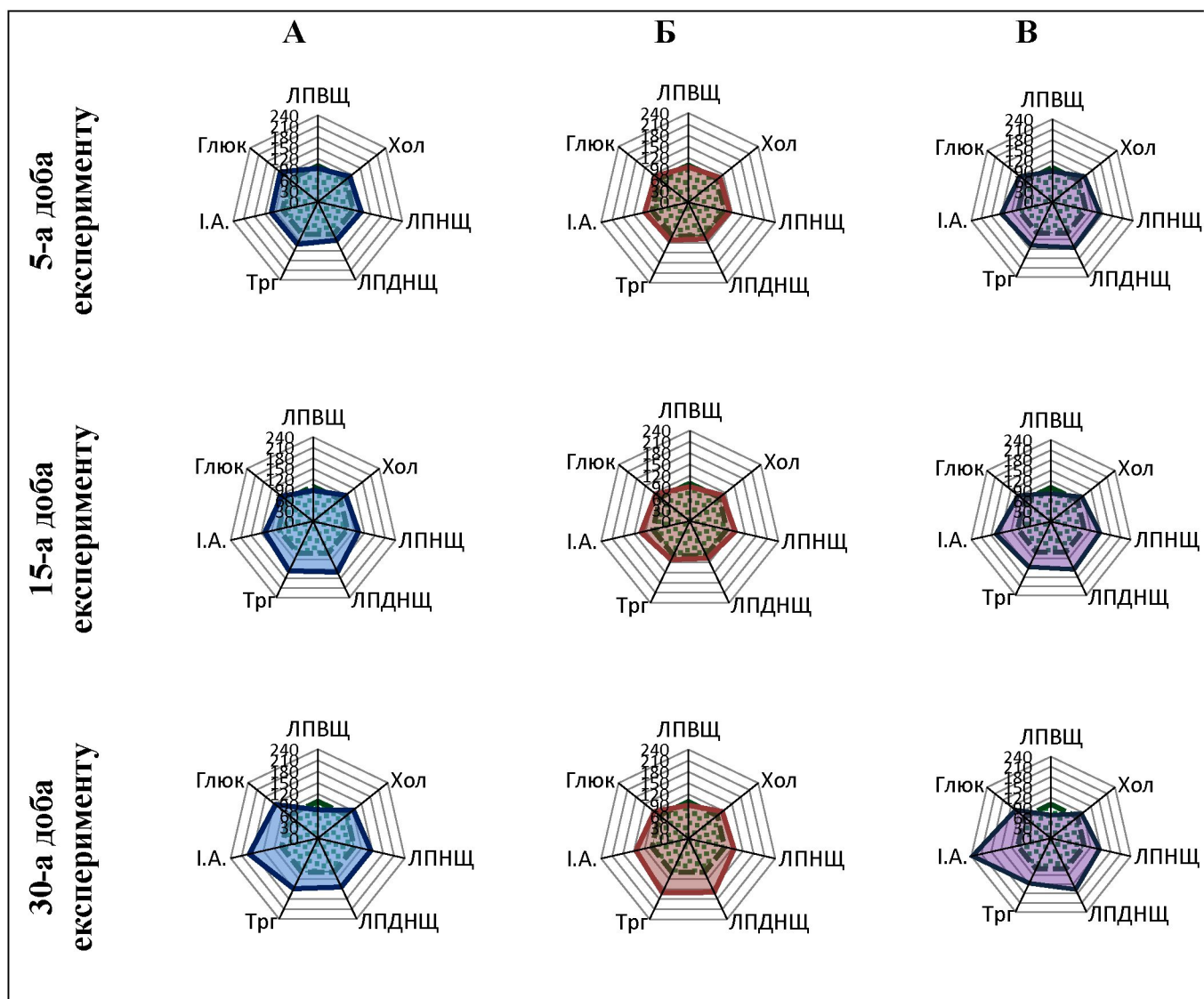


Рис. 5.3 Патерн показників ліпідного спектру та рівень глюкози, що досліджувалися у крові щурів у відсотках відносно контролю (прийнятий за 100%): у тварин, що перебували під впливом температури 4°C на 5, 15, 30 діб (А), у тварин, що зазнавали впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м на 5, 15, 30 діб (Б), у тварин за умов сполученого впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С на 5, 15, 30 діб (В);

Відзначено підвищення концентрації як загального холестерину, так і деяких його фракцій (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), тригліцеридів та значення АІ свідчить про те, що ці порушення належать до провідних факторів з розвитку атеросклерозу. Такі зміни дуже схожі з групою ізольованої дії зниженої

температури, а в групі ізольованої дії ЕМВ встановлені порушення мали менше змін за кількістю показників.

При порівнянні різниці концентрації глюкози між дослідними групами, було визначено, що найбільше цей показник підвищувався за умов ізольованої дії ПНТ, а в групі ізольованої дії ЕМВ концентрація мала менші значення, що вказує у бік антагоністичного ефекту у сполученій дії ЕМВ та ПНТ за показником глюкози.

Одноточасний сполучений вплив ЕМВ та ПНТ за показниками мінерального складу мав зміни, які були притаманні і групі ізольованої дії ЕМВ та ізольованої ПНТ (додаток У) (Рис. 5.4).

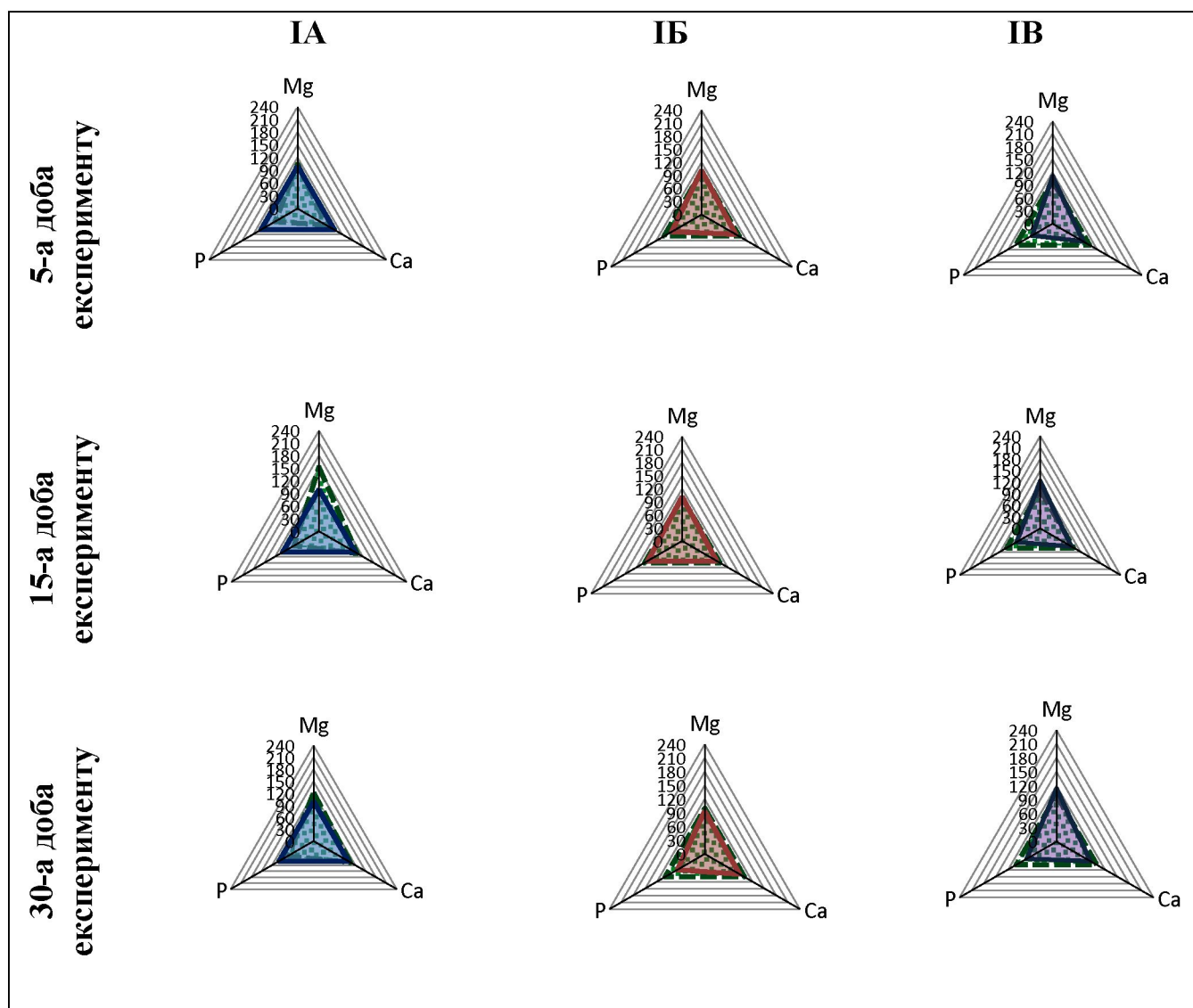


Рис. 5.4 Патерн показників мікроелементного спектру, що досліджувалися у крові щурів у відсотках відносно контролю (прийнятий за 100%): показники у

тварин, що перебували під впливом температури 4°C на 5, 15, 30 діб **(А)**, у тварин, що перебували під впливом ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м на 5, 15, 30 діб **(Б)**, у тварин, що перебували за умов сполученого впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С на 5, 15, 30 діб **(В)**;

У мікроелементному складі за умов сполученого впливу ЕМВ та ПНТ спостерігалось зниження концентрації кальцію як ключового регулятора метаболізму в клітинах та передачі нервових імпульсів [273], на початку та в кінці експерименту: на 5-у добу спостереження різниця між дослідною та контрольною групами становила 17%, на 15-у добу, хоча значення були менші за контроль, але статистично значущої різниці встановлено не було, на 30-у добу концентрація кальцію була менше за контроль на 20% ($p < 0,05$) (додаток У).

Виявлено вірогідне зниження концентрації фосфору протягом усього експериментального терміну (додаток У). Найбільше зниження фосфору на 81% відносно контролю було на етапі 5-ти діб, менш виражене зменшення на 41% на етапі 15-ти діб та до кінця експерименту різниця між групами була ще менше і становила 36% ($p < 0,05$).

Концентрація магнію мала статистично значуще підвищення на 23% лише на 15-у добу дослідження (додаток У).

Таким чином, сполучений вплив факторів призводить до більш вираженого, порівняно з групою ізольованої дії ЕМВ, зменшення концентрацій кальцію в сироватці крові щурів. Ізольований вплив ПНТ мав подібний ефект лише на початку експерименту (зменшення на 23%), однак зменшення концентрації фосфора було більш притаманне дії ПНТ.

З метою визначення факторів, які роблять найбільший внесок у біологічний ефект з боку біохімічних процесів при сполученій дії (ПНТ та ЕМВ) був застосований метод нечіткої кластеризації Fuzzy-C-Means (на базі штучного інтелекту), який на цей момент набув широкого поширення через об'єктивність, простоту до підходів обчислення та легкості інтерпретування

результатів [252]. Візуалізацію отриманих даних проводили з використанням факторного аналізу (метод головних компонент). Таким чином, було отримано 4 групи кластерів: група контролю, група ізольованого впливу ЕМВ, група ізольованого впливу ПНТ та група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ). Це дозволило виокремити в кожному сформованому кластері типових представників у кожній з досліджуваних груп (центри кластерів) та провести розрахунок відстані між центрами кластерів та встановити ступінь належності (μ) між групою сполученого впливу і групами ізольованого впливу на кожному етапі експерименту (5, 15, 30 діб). Як спосіб визначення відстані між центрами кластерів була використана Манхеттенська метрика. Аналіз функції належності проводився за величиною нормування, яка дорівнює зворотній відстані, поділеній на суму всіх зворотніх відстаней. Таким чином, чим менша відстань між об'єктами, тим вони більш схожі і ступінь належності буде прагнути до 1; якщо умовна відстань більша або нескінченна, у такому випадку ступінь належності буде прагнути до 0.

За результатами такого методичного підходу встановлено, що на 5-у добу відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії ПНТ та групи сполученої дії ЕМВ та ПНТ відстань була менша, а отже ступінь належності для ПНТ становив $\mu = 0,696$, у той же час цей показник у групі ЕМВ був лише $\mu = 0,303$ (Рис. 5.5).

На 15-у добу відстань між центрами кластерів дещо змінилася і ступінь належності для ПНТ набув значення $\mu = 0,557$ проти ЕМВ, ступінь для якого становив $\mu = 0,442$ (Рис. 5.6).

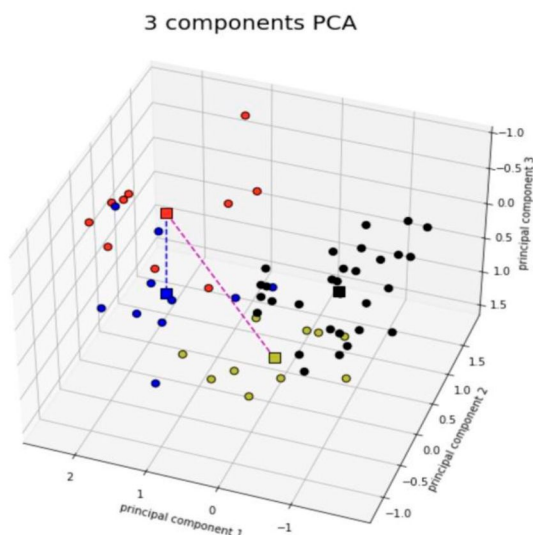


Рис. 5.5 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 5-у добу експерименту за біохімічними показниками сироватки крові щурів. Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

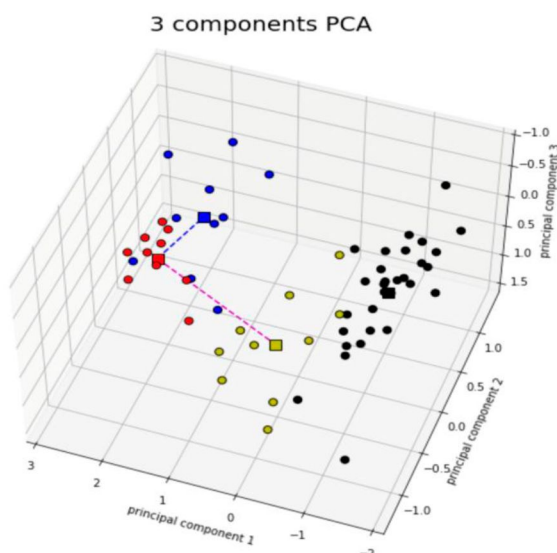


Рис. 5.6 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 15-у добу експерименту за біохімічними показниками сироватки крові щурів. Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

На етапі 30 діб експерименту ступінь належності ПНТ знову посилюється та набуває значення $\mu = 0,643$, водночас даний показник для ЕМВ був $\mu = 0,356$ (Рис. 5.7).

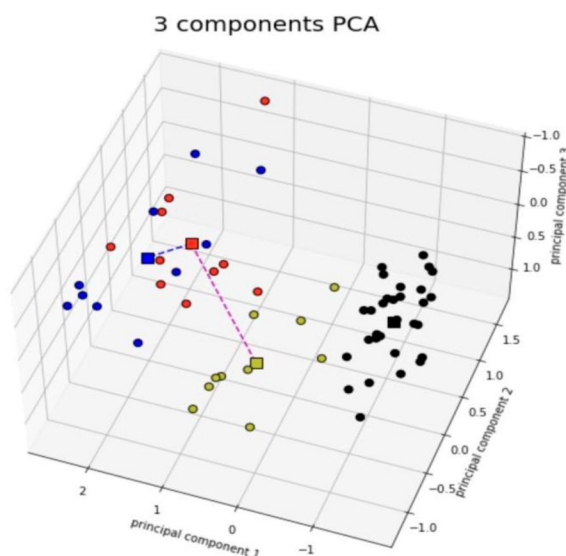


Рис. 5.7 Відстань між центрами кластерів груп ізолюваної дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 30-у добу експерименту за біохімічними показниками сироватки крові щурів.

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

Отже, упродовж 30-денного впливу сполученої дії факторів (ЕМВ та ПНТ) найбільша інтенсивність дії за біохімічними показниками була притаманна ПНТ $\mu = 0,632$. Дія ЕМВ мала меншу інтенсивність і тому ступінь належності до сполученого впливу становив $\mu = 0,368$.

Тобто було доведено, що в отриманні біологічні ефекти за біохімічними показниками найбільший результуючий внесок робила дія ПНТ, а саме 63%.

Водночас найбільш інформативними показниками впродовж експерименту були: знижена концентрація SH-груп з одночасним збільшенням концентрації ДК, тригліцеридів та ЛПНЩ [274- 276].

5.3 Імунологічні показники у тварин, що перебували в умовах сполученого впливу електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °С (ПНТ)

Вивчення функціонального стану нейтрофільних лейкоцитів (рис. 5.8) показало, що показник активності фагоцитозу був статистично значуще знижений на 20% лише на 5-у добу дослідження відносно контролю. У подальшому на 15-у добу експерименту активність фагоцитозу мала протилежний ефект і була вища за контрольні значення, але статистично не значуще та трималася на рівні контрольних значень до кінця спостереження (30-а доба).

Порівняно з групами ізолюваної дії фагоцитарна активність мала модифікований ефект. Тобто за умов ізолюваної дії ПНТ спостерігався стимулюючий характер в активності фагоцитів зі значущою різницею на 15-у добу, що було притаманно і впливу ЕМВ, але у другій половині спостереження ЕМВ призвело до пригнічення фагоцитозу (рис. 5.8). Нейтрофіли посідають одну з найбільш активних позицій в системі гуморально-клітинної кооперації крові. Це робить їх універсальною мішенню та індикатором різних порушень гомеостазу. Сполучена дія мала виражене пригнічення фагоцитозу на початку експерименту з подальшим підвищенням, яке потім наблизилося до контрольних значень. Тобто за умов сполученого впливу факторів активність фагоцитозу була адаптована до нових умов навколишнього середовища (додаток Ф).

Вивчення функціонального стану нейтрофільних лейкоцитів за допомогою НСТ-тесту (рис. 5.8) дало змогу встановити, що за умов сполученого впливу факторів на 5-у добу значення як спонтанного, так і стимульованого фагоцитозу були вищими за контрольні, але достовірних змін не визначено. На 15-у добу зрушення у бік активації стосувалися спонтанного НСТ-тесту, які були вищими за контроль на 63% ($p < 0,05$). показник стимульованого фагоцитозу також був вищим, але статистично не значущим. Значення НСТ-тесту на 30-у добу спостереження були знижені на 34% і були менші навіть за

вихідні значення та контрольні ($p < 0,05$). Показники стимульованого НСТ-тесту статистично значущих змін не мали протягом усього експерименту (додаток Ф).

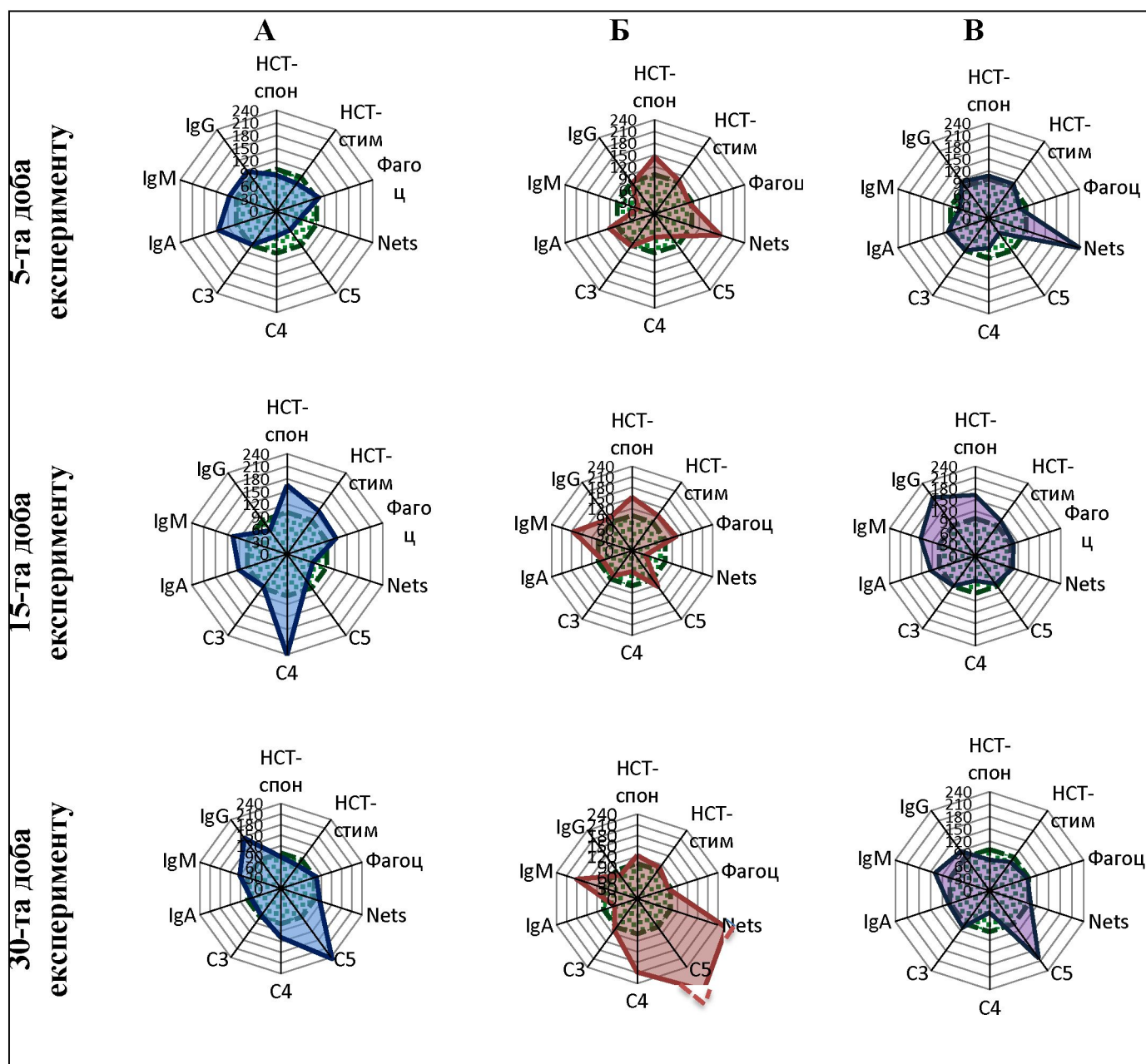


Рис. 5.8 Патерн імунологічних показників, що досліджувалися у крові щурів у відсотках відносно контролю (прийнятий за 100%): показники у тварин, що перебували під впливом температури 4°C на 5, 15, 30 діб (А), показники у тварин, що були під впливом ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м на 5, 15, 30 діб (Б), показники у тварин, що перебували в умовах сполученого впливу ЕМВ з параметрами 70 кГц, 600 В/м та температури 4 °C на 5, 15, 30 діб (В).

Отримані результати дали змогу визначити, що тривалий сполучений вплив ЕМВ та ПНТ на організм щурів призводить до активації цього процесу, що притаманно й ізольованій дії ЕМВ, але в подальшому було встановлено зниження активації киснево-залежних систем фагоцитарного процесу так само, як при ізольованій дії ПНТ (рис. 5.8).

Під час порівняння *in vitro* здатності до формування NETs нейтрофілами за умов сполученого впливу ЕМВ та ПНТ протягом 30 діб (рис. 5.8) було визначено, що на 5-у добу активність формування NETs була вища, ніж контрольні значення аж на 142% від контролю ($p < 0,05$), а на 15-у та 30-у доби спостереження активність нейтрофільних пасток NETs дорівнювала значенням контролю (додаток Ф).

Слід відзначити, що підвищена здатність нейтрофілів до утворення NETs на 5-у добу була притаманна також ізольованій дії ЕМВ, у групі ПНТ спостерігався протилежний ефект на цьому етапі. На 15-у та 30-у добу в групі сполученої дії не було встановлено ніяких біологічних ефектів за даним показником, що суттєво відрізняється від груп ізольованої дії, у яких на 15-у добу відзначалося зниження здатності до утворення NETs, а на 30-у підвищення (рис. 5.8).

Аналіз концентрації імуноглобулінів (рис. 5.8) в експериментальних тварин показав, що сполучений вплив ЕМВ та ПНТ не викликав статистично значущих змін у концентрації IgA протягом усього експериментального спостереження (додаток Х).

На відміну від значень IgA концентрація IgM зазнавала значних зрушень порівняно з контрольними значеннями та мала нелінійний характер (додаток Х). На 5-у добу концентрація IgM була зменшена на 24%, а на 15-у добу була максимальна – 92% відносно значень контрольної групи ($p < 0,05$). До кінця експерименту у тварин цієї дослідної групи концентрація IgM залишалася вищою, ніж у контролі, але з меншою різницею – 39% ($p < 0,05$).

Визначено, що за умов сполученої дії ЕМВ та ПНТ концентрація IgG поступово зростала та досягла свого максимуму на 15-у добу з різницею

більше ніж 92% порівняно з групою контролю, а до 30-ї доби вона знизилася на 18, і була вища за контроль ($p < 0,05$) (додаток X).

При дослідженні системи компліменту (рис. 5.9) були встановлені такі зміни. Концентрація центрального компонента системи комплементу C3 мала лише тенденцію до зменшення протягом усього експерименту (додаток Ц).

На відміну від комплементу C3, було визначено, що за весь період спостереження концентрація компонента комплементу C4 знижувалася: на 5-у добу – 34%, 15-у добу – 57%, а на 30-у добу різниця між групами досліду та контролю становила 88 % ($p < 0,05$) (додаток Ц).

Концентрація C5-компонента комплементу на початку експерименту була дещо менша за контрольні значення, але на 30-у добу набула статистично значущого збільшення на 103% (додаток Ц).

За умов впливу ЕМВ або ПНТ та у поєднанні цих двох чинників в організмі лабораторних щурів активуються адаптаційні механізми імунної системи. Однак, ізольована дія ПНТ та ЕМВ мають різноспрямовані механізми впливу на організм, що, своєю чергою, може нівелювати реакції імунної системи на сполучений вплив зазначених факторів. Ізольований вплив ПНТ також призводив, як і сполучений вплив, до зниження концентрації компонента системи компліменту C4 на початку дослідження, але з 15-ї доби спостерігалася його збільшення. Так само і в групі ізольованої дії ЕМВ концентрація C4 була зменшена, аж до 15-ї доби, а потім відбулася стимуляція його синтезу.

ПНТ порівняно з ЕМВ та зі сполученою дією факторів більш інтенсивно впливають на імунний статус щурів; після сполученої дії чинників відбувалася модифікація ефектів, тобто характер змін був схожий більше зі зниженою температурою, але менш вираженим, що свідчить про можливий ефект антагонізму.

При визначенні частки внеску кожного з факторів за показниками імунної системи на кожному із етапів спостереження (5, 15 та 30 діб) було встановлено,

що ступінь належності для групи ізольованого впливу ЕМВ на 5 добу становив $\mu = 0,676$, а для ПНТ $\mu = 0,323$ (рис.5.9).

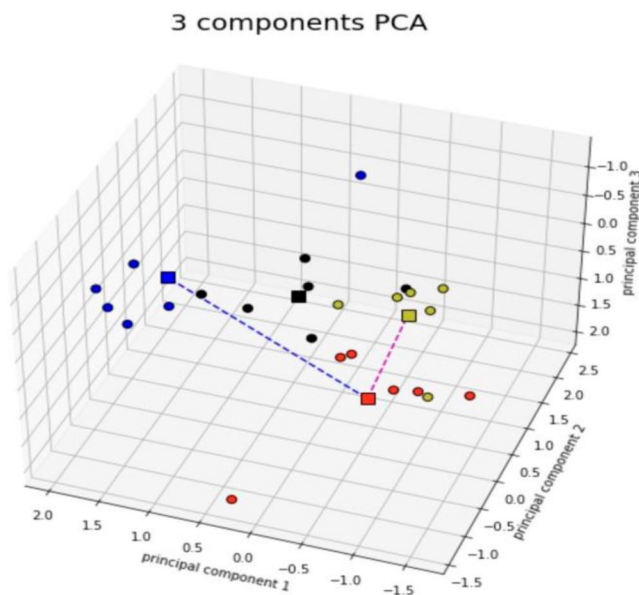


Рис. 5.9 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 5-ту добу експерименту за імунологічними показниками.

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

На етапі 15-ти діб відношення центрів кластерів змінилося і ступінь належності для ЕМВ становив $\mu = 0,564$, а для ПНТ $\mu = 0,435$ (рис. 5.10).

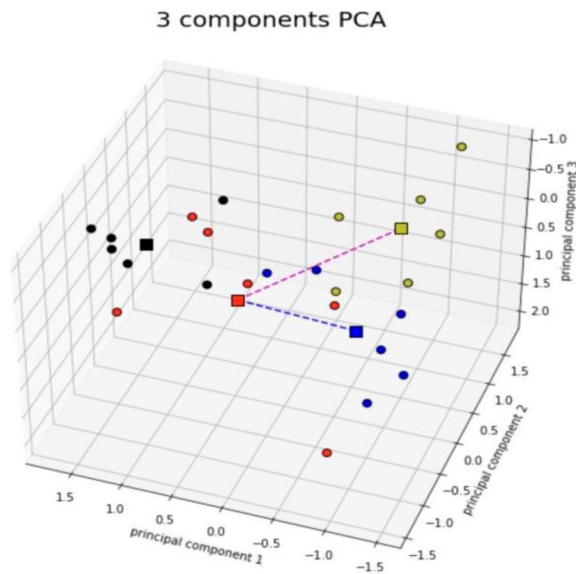


Рис. 5.10 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 15-у добу експерименту за імунологічними показниками.

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

На етапі 30-ти діб результати кластерного аналізу набули протилежних значень. Більший ступінь внеску мала ПНТ зі значенням $\mu = 0,822$, одночасно для групи ізольованої дії ЕМВ ступінь належності був лише $\mu = 0,177$ (рис. 5.11).

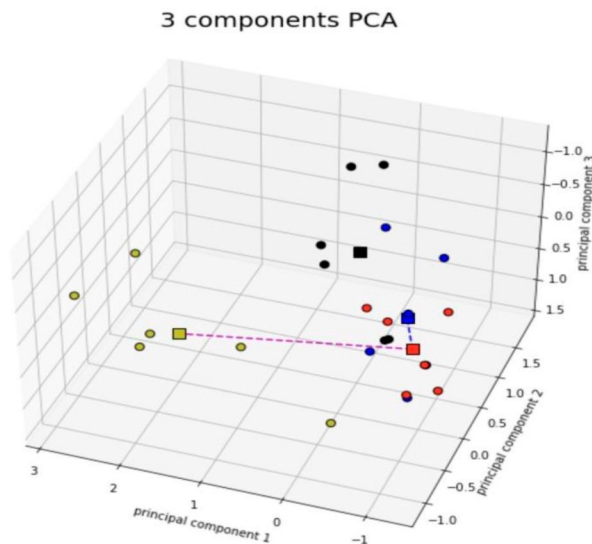


Рис. 5.11 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 30-ту добу експерименту за імунологічними показниками.

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

При визначенні частки внеску кожного з факторів за показниками імунної системи було встановлено, що ступінь належності для ПНТ становив $\mu = 0,527$, а для ЕМВ $\mu = 0,472$. Але при цьому слід урахувати, що менша інтенсивність ЕМВ була лише на 30-у добу, за рахунок чого збільшила свій внесок саме знижена температура.

Отже, за імунологічними показниками більший внесок у біологічний ефект з боку імунної системи мала дія ПНТ, а саме 53% частки внеску.

Аналіз динаміки та інтенсивності змін показників імунної системи визначив, що саме імунна система була найбільш чутливою до впливу екзогенних факторів. Інформативність показників змінювалися на кожному етапі спостереження. Так, на етапі 5 діб інформативними були: НСТ-тест та

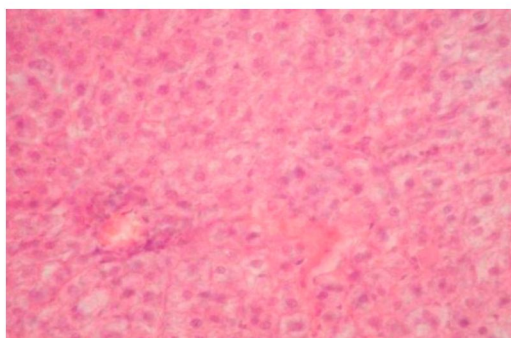
Nets, на 15-у добу – фагоцитоз, концентрація IgG та НСТ-тест, на 30-у добу – НСТ-тест, Nets, C4 [277, 278].

5.4 Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів, що перебували в умовах поєднаної дії електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц/600 В/м) та зниженої температури 4 °С (ПНТ)

Внутрішні органи лабораторних щурів, які зазнавали поєднаної дії ЕМВ та ПНТ, за результатами патоморфологічного дослідження, характеризувалися патологічними змінами.

Порівняно з групою контролю, що наведена в розділі 3, у половині спостережень групи сполученої дії факторів виявлялися ознаки дискомплексації гепатоцитів (порушення правильного співвідношення клітин) зі втратою їх радіальної орієнтації, що може розвиватися на ґрунті дистрофії або запалення. У частині гепатоцитів виявлялися дистрофічні зміни у вигляді базофілії, зернистості та гідропічних змін цитоплазми, а також моноцелюлярного шару (рис. 5.12 «А»), подекуди багатоосередкового (рис. 5.12 «Б») коагуляційного некрозу.

А



Б

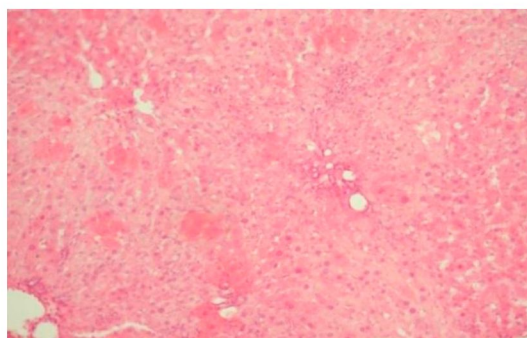


Рис. 5.12 А – група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ.

Дискомплексація гепатоцитів з втратою їх радіальної орієнтації. Дистрофічні зміни у вигляді гідропічних змін цитоплазми аж до некрозу клітин.

Забарвлення гематоксиліном й еозином. $\times 400$.

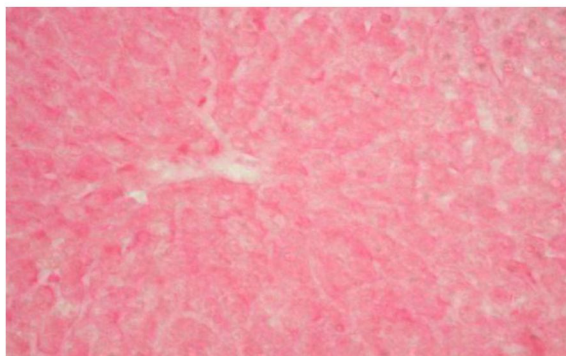
Б – група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ.

Багатоосередковий коагуляційний некроз гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

При забарвленні за Ван Гізоном помірна фуксинофілія виявлялася в сполучній тканині портальних трактів, стінках великих судин і слабка – у міжчасточковій сполучній тканині. За ходом портальних трактів відзначалися незначні лімфогістіоцитарні інфільтрати. Мало місце виражене повнокров'я центральних вен, судин портальних трактів і кровоносних синусоїдних капілярів, у судинах мікроциркуляторного русла визначалися стази.

У більшій частині спостережень цитоплазма гепатоцитів слабо PAS-позитивна, що свідчить про низький вміст глікогену (рис. 5.13 «А»). У двох спостереженнях визначалися осередкові глибокі червоно-фіолетові відкладення глікогену (рис. 5.13 «Б»).

А



Б

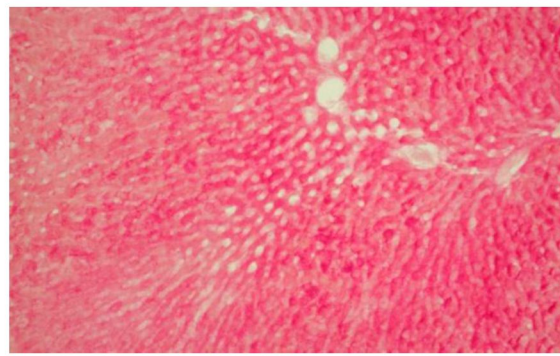


Рис. 5.13 А – Група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ.

У цитоплазмі гепатоцитів визначається слабе дифузне червоно-фіолетове забарвлення. PAS-реакція. Збільшення $\times 400$.

Б – Група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ. У цитоплазмі гепатоцитів периферичних відділів печінки визначаються глибокі червоно-фіолетові відкладення глікогену. PAS-реакція. $\times 200$.

Упродовж синусоїдів у невеликій кількості визначалися купферові клітини, що доведено морфометричним аналізом (табл. 5.2)

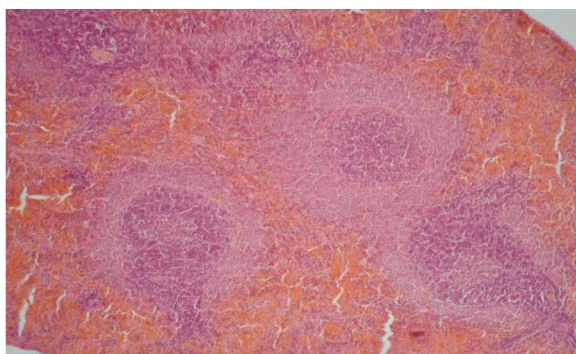
Середня кількість купферових клітин у печінці лабораторних щурів після впливу електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ) та зниженої температури (ПНТ), надано середнє значення з 6 вибірок, число ступеня свободи (f=178), $X \pm Sx$

Показник f=178	Контроль n=6	ПНТ+ЕМВ n=6
Середня кількість купферових клітин в ОПЗ	243,60±1,99	195,19±2,15*

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

У селезінці щурів, що піддавались сполученій дії ЕМВ і ПНТ, відзначалася помірно виражена гіперплазія білої пульпи. Переважали великі й середні за розмірами лімфоїдні фолікули з широкими Т- і В-зонами. Переважною популяцією Т-зон були малі лімфоцити. Світлі центри розмноження з проліферуючими лімфоцитами, ретикулярними клітинами, скупченнями макрофагів і плазмоцитів (рис 5.14). Червона пульпа була густоклітинна, у ній визначалися скупчення Т-лімфоцитів. Синусоїди були повнокровні, у їхніх просвітах визначалися еритроцити, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити.

А



Б

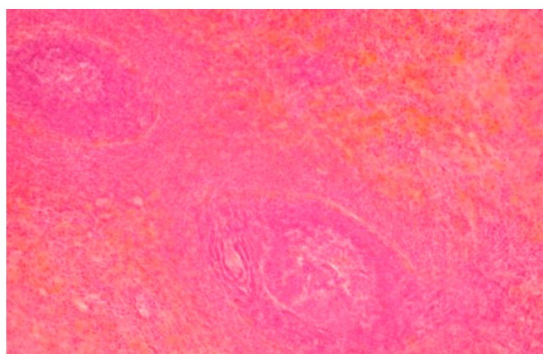


Рис. 5.14 А – група контролю, що утримувалася в стандартних умовах $20 \pm 2^\circ\text{C}$. У лімфоїдних фолікулах чітко візуалізуються зони забарвлення гематоксиліном й еозином. Збільшення $\times 100$. Б – Група сполученого впливу ЕМВ та ПНТ.

Великі лімфоїдні фолікули селезінки з широкими Т- і В-зонами. Забарвлення гематоксиліном й еозином. Збільшення $\times 200$.

При морфометричному аналізі було виявлено збільшення об'єму червоної пульпи, але при цьому об'єм білої пульпи виявився меншим порівняно з контрольною групою, незважаючи на виявлену гіперплазію ($p < 0,05$). При цьому щільність клітин у реактивному центрі фолікулів мала лише тенденцію до зниження (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Морфометричний аналіз селезінки лабораторних щурів після впливу електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ) та зниженої температури (ПНТ), надано середні значення з 6 вибірок, число ступеня свободи ($f=190$), $X \pm S_x$

Показники $f=190$	Контроль $n=6$	ПНТ+ЕМВ $n=6$
Об'єм білої пульпи, %	$42,45 \pm 0,30$	$41,25 \pm 0,14^*$
Об'єм червоної пульпи, %	$51,56 \pm 0,49$	$57,95 \pm 0,29^*$
Т-зона фолікула, кл/мм ²	$9047,17 \pm 27,79$	$9078,02 \pm 20,84$
Реактивний центр фолікула, кл/мм ²	$5300,83 \pm 38,67$	$5209,83 \pm 32,57$

Примітка. * – різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

Встановлення частки внеску кожної групи факторів, що діяли ізольовано (ЕМВ та ПНТ) до групи сполученого впливу за морфометричними показниками показало, що в отриманні біологічні ефекти з боку органів найбільший ступінь належності мало ЕМВ значення для якого становило $\mu = 0,810$, а для зниженої температури $\mu = 0,189$ (рис. 5.15). Таким чином, було доведено, що ЕМВ додає 81% своєї дії в загальний біологічний ефект.

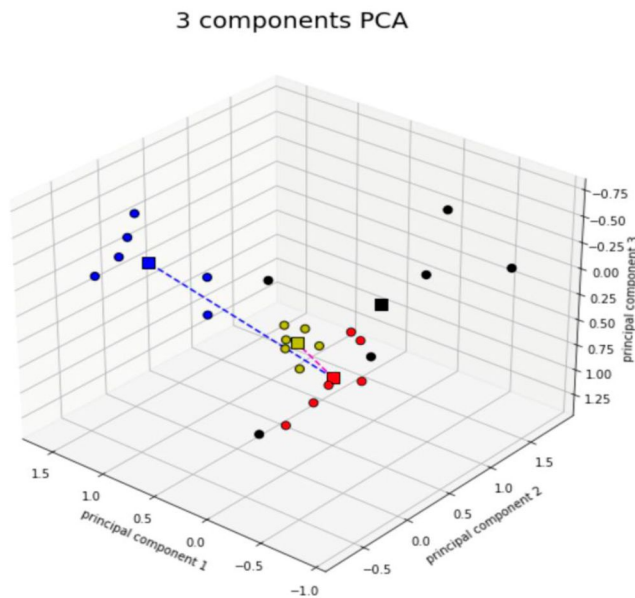


Рис. 5.15 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 30-ту добу експерименту за морфометричними показниками.

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

Таким чином, у даній експериментальній групі в значній частині спостережень виявлялися ознаки дисконкомплексції гепатоцитів, дистрофічні зміни аж до некрозу клітин, при цьому некроз гепатоцитів подекуди мав характер багатоосередкового. У селезінці відзначається помірно виражена гіперплазія білої пульпи.

Взаємодія двох чинників проявлялася ефектами адитивності в селезінці за показниками щільності Т-зони фолікула та його реактивного центру, а також синергетичним зменшенням об'єму білої пульпи з одночасним збільшенням об'єму червоної. Середня кількість купферових клітин у групі поєднаного впливу чинників була менша за контрольні показники, але дорівнювала значенням ізольованого впливу ЕМВ, що свідчить про негативний вплив з боку ЕМВ на імунокомпетентні клітини печінки.

У відповідь на вплив вищезазначених чинників розгорталася адаптаційна стрес-реакція організму, при цьому мала місце модифікація ефектів ізольованої дії чинників. Виходячи з розрахунків нечіткої кластеризації ЕМВ має більший вплив (81%) на імунокомпетентні клітини та органи порівняно з дією зниженої температури.

5.5 Визначення частки внеску електромагнітного випромінювання (ЕМВ) низької частоти (70 кГц/600 В/м) та зниженої температури 4°C (ПНТ) у загальний біологічний ефект

Щоб визначити, який фактор мав найбільший внесок у загальний біологічний ефект при сполученій дії (ЕМВ та ПНТ), слід було ввести процедуру нечіткої кластеризації між центрами груп з ізольованого впливу ПНТ та ізольованого впливу ЕМВ і центром групи сполученої дії цих факторів на кожному етапі експерименту (5, 15, 30 діб) за всіма досліджуваними показниками.

Проведено визначення ступеня належності дослідних груп ізольованої дії факторів до групи сполученого впливу (ЕМВ та ПНТ) за показниками: вага тіла, СПП, активність СОД та каталази, концентрація ДК, МДА, SH-групи, церулоплазміну, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, холестерину, тригліцеридів, глюкози, кальцію, магнію, фосфору, значення індекса атерогенності, фагоцитарної активності, киснево-залежного фагоцитозу за НСТ-тестом (спонтанний, індукований, індекси активності), здатності до формування позаклітинних пасток нейтрофілами (Nets), концентрацій компонентів системи комплементу (C3, C4, C5) та імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG).

Отже, при розрахунку відстані між центрами кластерів загальний ступінь належності на етапі 5 діб для групи ізольованого впливу ПНТ становив $\mu = 0,554$, а для групи ізольованого впливу ЕМВ $\mu = 0,445$ (рис. 5.16)

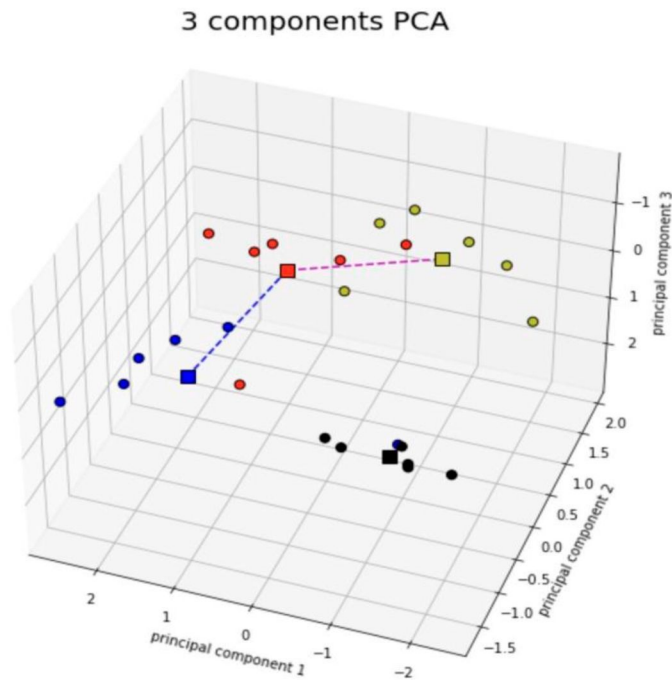


Рис. 5.16 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 5-у добу експерименту

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

На 15-у добу експерименту ступінь належності для групи ізольованого впливу ПНТ становив $\mu = 0,582$, для групи ізольованого впливу ЕМВ $\mu = 0,417$ (рис. 5.17)

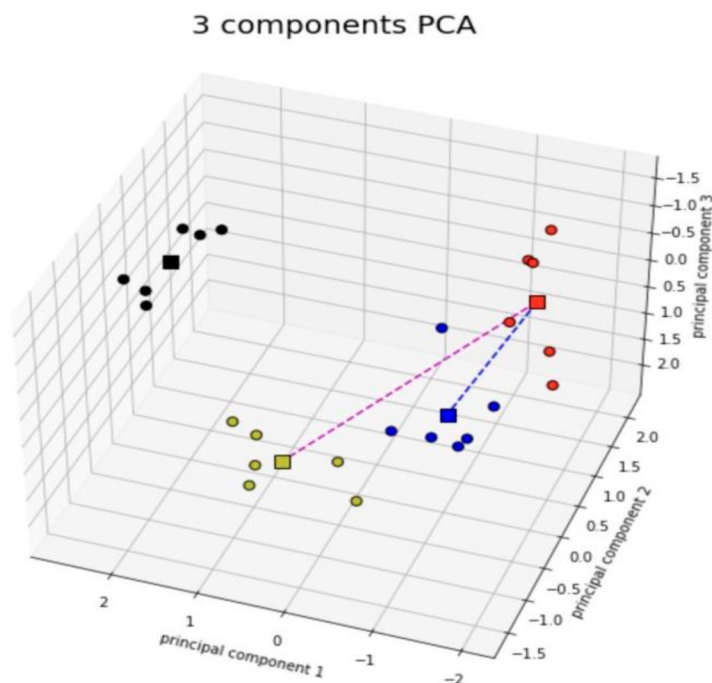


Рис. 5.17 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 15-у добу експерименту

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

За результатами математичного аналізу ступінь належності на 30-у добу для групи ізольованого впливу зниженої температури був також більший і становив $\mu = 0,656$ проти групи ізольованого впливу ЕМВ $\mu = 0,343$ (рис. 5.18).

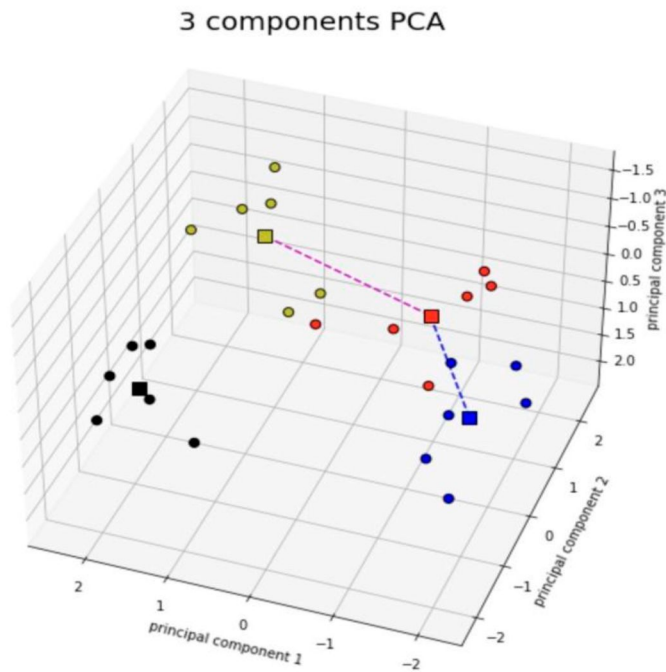


Рис. 5.18 Відстань між центрами кластерів груп ізольованої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури до групи сполученої дії факторів на 30-у добу експерименту

Примітка: ● – електромагнітне випромінювання; ● – позитивні низькі температури; ● – сполучена дія факторів; ● – контрольна група; ■ – центри кластерів.

Таким чином, у загальному біологічному ефекті сполученої дії ПНТ та ЕМВ найбільший вплив належав саме ПНТ, ступінь належності якої дорівнював $\mu = 0,597$, проти ступеня належності ЕМВ, що становив $\mu = 0,402$.

Використання методу кластерного аналізу (Fuzzy-c-means) при встановленні частки внеску кожного з чинників у загальний біологічний ефект сполученої дії є ефективним методичним підходом за допомогою якого було встановлено, що найбільший внесок мала дія ПНТ (60%). Виходячи з вищенаведеного, можемо зробити висновок про те, що у відповідь на вплив стресорів розгортається неспецифічна реакція організму, механізм реалізації якої притаманний впливу саме зниженої температури. Отже, дія холоду

обтяжує дію ЕМВ на організм за біохімічними та інгібує стимулюючу дію ЕМВ за імунологічними показниками.

За допомогою факторного аналізу було визначено, що найбільш інформативними показниками на всіх етапах експериментального дослідження були: ЛПДНЩ, ДК, SH-групи, НСТ-тест [279-283].

Висновки до розділу 5

1. ЕМВ у сполученні з ПНТ впливають на функціональний стан ЦНС та викликає більш суттєві зміни у бік збільшення величини СПП характеризує процеси гальмування у ЦНС, порівняно як з групою контролю, так і з групами ізольованої дії чинників, що досліджувалися.
2. У групі сполученого впливу ЕМВ та ПНТ відмічалось лінійне збільшення продуктів ПОЛ та протилежне зниження компонентів АО захисту, що було притаманно всім дослідним групам, але з різною виразністю змін. Визначалися явища дисліпопротеїнемії, проявами яких були: підвищення рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ з одночасним зниженням вмісту ЛПВЩ. Відзначено підвищення концентрації загального холестерину, тригліцеридів та значення АІ. Такі зміни дуже схожі з групою ізольованої дії ПНТ, а в групі ізольованої дії ЕМВ визначені порушення мали менше змін за кількістю показників, але більше за їх якістю.
3. У мікроелементному складі сироватки крові щурів відзначено зниження концентрації кальцію та фосфору. У порівнянні концентрацій мікроелементів між дослідними групами спостерігається дефіцит кальцію та фосфору, але в групі сполученого впливу ЕМВ та ПНТ такий прояв більш виражений, що вказує на синергічний ефект факторів.
4. Визначено імунологічні зміни, так, на 5-у добу відзначалося зниження активності фагоцитозу та підвищення утворення позаклітинних пасток як порівняно з контрольними значеннями, так і з групою ізольованого впливу ПНТ. На етапі 15-ти діб спостерігалось підвищення спонтанного НСТ-тесту, а на 30-у добу експерименту цей показник був знижений та наближений до

контрольних значень у кінці експерименту. Було виявлено дефект в імунній відповіді на сполучений вплив чинників з боку системи комплементу у вигляді дефіциту C4-компонента, за наявності достатньої концентрації імуноглобулінів IgM, IgG.

5. У експериментальній групі сполученого впливу в значній частині спостережень виявлялися ознаки дискомплексації гепатоцитів, дистрофічні зміни аж до некрозу клітин, при цьому некроз гепатоцитів подекуди мав характер багатоосередкового. У селезінці відзначається помірно виражена гіперплазія білої пульпи та ефекти адитивності за показниками щільності Т-зони фолікула та його реактивного центру, а також синергетичне зменшення об'єму білої пульпи з одночасним збільшенням об'єму червоної. Середня кількість купферових клітин у групі сполученого впливу чинників була менша за контроль, але дорівнювала значенням ізольованого впливу ЕМВ, що є ознакою негативного впливу з боку ЕМВ на імунокомпетентні клітини печінки. У відповідь на вплив вищезазначених чинників розгортається адаптаційна стрес-реакція організму, при цьому має місце модифікація ефектів ізольованої дії чинників.
6. Метод визначення інтенсивності дії факторів, розроблений на основі факторного та кластерного аналізів, дозволив визначити, що під час експерименту співвідношення між факторами змінювалися на різних етапах експерименту (5, 15, 30 діб): а саме найбільший вплив на біохімічні процеси мала ізольована дія ПНТ (63%) проти ЕМВ (37%), а на імунологічні – ЕМВ; однак, на 30-у добу експерименту ПНТ посилила свій вплив на імунологічні показники, що за результатом суми ступенів належності для ПНТ становила 53% впливу проти ЕМВ (47%).
7. У загальний біологічний ефект на етапі 5 діб найбільший внесок мала ПНТ – 55%, на 15 діб 58% та на 30 діб 65 %. Отже, провідним фактором при сполученому впливі мала саме ПНТ, яка до загального біологічного ефекту впродовж всього дослідження додавала 60%, проти впливу ЕМВ для якого частка внеску становила лише 40%.

8. Було встановлено інформативні показники, за допомогою яких можна отримати характеристику біологічних ефектів, а отже, провідними показниками у формуванні загального біологічного ефекту були: збільшення концентрації ДК з одночасним зниженням концентрації SH-груп, збільшенням ЛПДНЩ та пригніченням киснево-залежного метаболізму нейтрофілів за показником НСТ-тесту.

Основні результати цього розділу викладені в роботах: [272]; [274]; [275]; [276]; [277]; [278]; [279]; [280]; [281]; [282]; [283];

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як відомо, організм – це складна багаторівнева система і зміна одного з елементів цієї системи впливає на характеристики всієї системи загалом [18]. Загальновідомо, що біологічна система на відміну від механічних систем не є жорстко детермінованою, а належить до нелінійних динамічних систем. У таких системах спостерігаються складні та високо варіабельні зміни показників, що ускладнює аналіз результатів за оцінкою відповіді на вплив діючих факторів. Актуальність проблеми значно зростає, якщо організм зазнає одночасного впливу декількох чинників, а саме – сполученого впливу зниженої температури та ЕМВ [8, 9, 204]. Разом з тим, знання закономірностей формування відповіді організму на зовнішній вплив у різних функціональних системах викликає великий інтерес як для розуміння механізмів регуляції в біологічних системах, так і для оцінки функціональних станів організму, зокрема патологічних.

Для визначення особливостей формування та механізмів розвитку біологічних ефектів сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури було здійснено якісне порівняння спрямованості (зменшення/збільшення порівняно з базовими рівнями контролю) показників, що досліджувалися. Усі показники були розподілені за функціями: фізіологічні, морфологічні, прооксидантний та антиоксидантний спектр, ліпідний та мінеральний обміни, показники імунної системи. У таблицях 6.1 – 6.5 було включено тільки ті значення, які мали статистично значущі відмінності порівняно з контрольними рівнями.

Відомо, що адаптація організму на будь-який подразник (стресор) реалізується за рахунок перебудови в роботі всіх органів та систем і насамперед ЦНС [284]. Процеси збудження та гальмування нервових імпульсів координують функціонування організму, забезпечуючи адаптацію до мінливих умов довкілля. Показник СПП мав суперечливий характер (табл. 6.1), тобто за умов сполученої дії факторів відзначалося зниження здатності ЦНС до сумачії

підпорогових рефлексів, що не було притаманним групі ізольованої дії ЕМВ та навіть було відмінним порівняно з групою, яка перебувала в умовах впливу лише ПНТ. Зміни фізіологічних механізмів сумачії підпорогових імпульсів залежать від цілої низки характеристик факторів, їх сили та тривалості впливу. Порушення такого балансу, за умов сполученого впливу факторів, у бік гальмівних процесів може свідчити про розлад адаптаційних механізмів у результаті порушення роботи Ca^{+} – потенціал залежних каналів у нервово-м'язових синапсах, які задіяні для реалізації скоротливого термогенезу під дією температурного фактора [285] про що свідчить зменшення концентрації Ca^{+} протягом усього дослідження. Також є дані, що посилення процесів ПОЛ з одночасним пригніченням АОЗ призводять до пошкодження клітинних мембран, що теж впливає на процеси проведення нервових імпульсів [284.]

При дослідженні показника маси тіла тварин, який є біомаркером стану організму в умовах стресу, було виявлено, що маса тіла збільшувалася після 30-ти діб впливу зниженої температури (табл. 6.1). Отримані нами результати збігаються з роботами [286, 287], у яких наводяться дані, що температура в діапазоні від 1 до 6°C може викликати помірний холодний стрес, який супроводжувався стимуляцією адаптаційних механізмів з метою акліматизації, що проявлялося у вигляді активного нарощування маси тіла. Разом з тим, цей показник не змінювався під дією ЕМВ і залишався незмінним навіть після сполученого впливу факторів (табл. 6.1). Можна вважати, що ЕМВ пом'якшувало ефект збільшення маси тіла у піддослідних тварин, які піддавалися тривалому сполученому впливу зі зниженою температурою.

У разі багаторазового повторного впливу подразників до адаптаційних механізмів поступово відбувається структурна перебудова органів [288]. За результатами морфологічних та морфометричних показників слід відмітити, що за умов тривалого сполученого впливу факторів зменшувалася середня кількість купферових клітин, що було притаманно ізольованій дії ЕМВ (табл. 6.1). Однак клітини Купфера належать до саморегулюючих клітин, що локально проліферуються, тому зменшення їх кількості за умов ізольованої дії ЕМВ, а

також при сполученій дії ЕМВ та ПНТ не може розглядатися як критеріально значущий критерій. Разом з тим, печінка – це орган, який в умовах стресу порушує свою імунну толерантність, що може призводити до індукції запальних процесів у печінці. Отримані результати щодо дистрофічних та навіть некротичних змін у гепатоцитах за умов сполученого впливу факторів наводять на висновки, що, незважаючи на зменшену кількість клітин Купфера, вони можуть виступати тригерами отриманих змін. На такий біологічний ефект були знайдені підтвердження у роботах [289, 290], де засвідчується, що надмірна активація клітин Купфера шляхом надлишкового викиду кортикостероїдів і катехоламінів (маркерів стресу) або посиленням процесів пероксидації викликає запальні процеси в тканині печінки шляхом вивільнення клітинами Купфера хемоатрактантів, зокрема компонента С5 системи комплементу, що збігається з отриманими нами результатами. В іншій роботі [291] було продемонстровано, що на початку дії стресора клітини Купфера мають здатність зникати, але за умов 30-денного сполученого впливу ЕМВ та ПНТ кількість клітин залишалася зменшеною, що дещо суперечить наведеному літературному джерелу.

Таблиця 6.1

Спрямованість змін маси тіла та морфологічних змін тканин для статистично значущих показників після дії ПНТ, ЕМВ та їх сполученого впливу після 5, 15, 30 діб впливу (у відсотках від контролю)

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба
Маса тіла, г			14%↑						
СПП, с			26%↓					31%↑	38%↑

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба
Середня кількість купферових клітин в ОПЗ $3,12 \times 10^{-7} \text{м}^2$			15%↑			17%↓			20%↓
Об'єм білої пульпи, %									
Об'єм червоної пульпи, %			11%↑						12%↑
Т-зона фолікула, кл/мм ²									
Реактивний центр фолікула, кл/мм ²			13%↑						

* ↑ – статистично значуще підвищення відносно контрольної групи;

↓ – статистично значуще зниження відносно контрольної групи.

Відомо, що роботу селезінки також контролює нейроендокринна система. Її функціонування в умовах стресу і, отже, адаптивний перерозподіл кровопостачання та лімфопроліферативна відповідь зазнає змін, які призводять до модифікації реакцій [292].

Основною ознакою морфологічних змін у селезінці було посилення роботи функціонально активних елементів, що супроводжувалася гіперплазією лімфоїдної тканини та збільшенням об'єму червоної пульпи (табл. 6. 1), що підтверджує активацію роботи селезінки у напрямку розвитку відповідних адаптаційних реакцій на подразник з подальшою інтенсифікацією вироблення антитіл [293]. Тобто отримані нами результати збігаються з даними, описаними в дослідженні [294].

Найбільш значуща кількісна відповідь після дії зниженої температури була виявлена на рівні редокс-системи, яка проявлялася у значному збільшенні показників прооксидантів (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду), пригніченням активності антиоксидантів (каталаза, супероксиддисмутаза, SH-

груп при невеликому збільшенні вмісту церулоплазміну). Необхідно відзначити, що спрямованість змін прооксидантів зберігалася і після впливу ЕМВ. Однак у кількісному відношенні ці зміни були менш виражені порівняно з дією низької температури (табл. 6.2). Спрямованість цих змін зберігалася і після сполученого впливу факторів, однак був відзначений ефект сумачії за показниками зниження активності каталази та рівня SH-груп, що засвідчує більш виражене пригнічення АОЗ. Вищенаведені результати слід вважати біомаркерами оксидативного стресу. Оксидативний стрес – це шкідливий процес, який може негативно вплинути на деякі клітинні структури, такі як мембрани, ліпіди, білки, ліпопротеїни і дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Оксидативний стрес може бути причиною виникнення різного виду патології, зокрема серцево-судинної, нервової систем та ін. [295].

Таблиця 6.2

**Спрямованість змін окремих показників
редокс-системи для статистично значущих показників
після дії ПНТ, ЕМВ та їх сполученого впливу
після 5, 15, 30 діб впливу (у відсотках від контролю)**

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба
ДК, ммоль/л	65%↑	92%↑	94%↑			25%↑	51%↑	56%↑	55%↑
МДА, мкмоль/л	29%↑	48%↑	73%↑	40%↑		24%↑	31%↑	47%↑	52%↑
SH-групи, мкмоль/л	26%↓	43%↓	19%↓		15%↓		59%↓	75%↓	89%↓
Каталаза, 1 мМ H ₂ O ₂ хв/л	28%↓	47%↓	42%↓	22%↑	17%↓	16%↓	57%↓	66%↓	238%↓

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба	5 доба	15 доба	30 доба
СОД, О/л			28%↓				24%↓	26%↓	38%↓
Церулоплазмін, мг/л	9%↑	28%↑	34%↑	18%↑	26%↑	25%↑	13%↑	27%↑	44%↑

*↑ – статистично значуще підвищення відносно контрольної групи;

↓ – статистично значуще зниження відносно контрольної групи.

Спрямованість змін показників ліпідного обміну, що досліджувалися, після дії як зниженої температури, так і ЕМВ, а також їх сполученої дії були однаковими (табл. 6.3). Але за умов сполученого впливу було виявлено адитивний ефект за показниками підвищеної концентрації ЛПНЩ та збільшеного індексу атерогенності.

Результати попередніх досліджень показали, що оксидативний стрес слід розглядати як первинну або вторинну причину багатьох серцево-судинних захворювань [296]. Оксидативний стрес діє переважно як тригер атеросклерозу. Відомо, що утворення атероматозних виразок є результатом раннього ендотеліального запалення, яке, своєю чергою, призводить до генерації АФК макрофагами. Потім циркулюючі ЛПНЩ окислюються активними формами кисню, що призводить до утворення пінистих клітин і накопичення ліпідів. Результатом такого процесу є утворення атеросклеротичної бляшки [297].

Помірне підвищення рівня глюкози в усіх дослідних групах є підтвердженням того, що в умовах стресу вивільняються стрес-гормони (катехоломіни, кортизол), під дією яких відбувається підвищення концентрації глюкози з метою забезпечення енергією організму [298].

**Спрямованість змін показників ліпідного спектру для статистично
значущих показників після дії ПНТ, ЕМВ та їх сполученого впливу
після 5, 15, 30 діб впливу (у відсотках від контролю)**

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба
Холестерин, ммоль/л	13%↑	19%↑	22%↑		10%↑		20%↑	16%↑	15%↑
ЛПВЩ, ммоль/л		11%↓	22%↓					23%↓	46%↓
ЛПНЩ, ммоль/л	23%↑	33%↑	46%↑	15%↑	22%↑	25%↑	41%↑	47%↑	46%↑
ЛПДНЩ, ммоль/л	18%↑	60%↑	45%↑	9%↑		60%↑	39%↑	76%↑	59%↑
Тригліцериди, ммоль/л	30%↑	56%↑	50%↑	13%↑	13%↑	61%↑	48%↑	48%↑	47%↑
I.A, у/о	32%↑	40%↑	89%↑		32%↑	44%↑	50%↑	65%↑	136%↑
Глюкоза, ммоль/л	33%↑	14%↑	46%↑	13%↑	15%↑	17%↑	20%↑	23%↑	33%↑

* ↑ – статистично значуще підвищення відносно контрольної групи;

↓ – статистично значуще зниження відносно контрольної групи.

Ізольована дія факторів, які досліджувалися, призводила до однакових змін у мінеральному обміні так само, як і за умов сполученого впливу (табл. 6.4). Як зазначалося раніше, Ca^{+} бере участь у передачі синаптичних імпульсів. Також шляхом надходження ефektorних гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та адренергетичної нервової систем здійснюється регулювання позаклітинних і внутрішньоклітинних концентрацій катіонів зокрема Ca^{+} . У

механізмах розгортання окислювального стресу є додаткова роль порушення функції мітохондрій, що обумовлено надлишковим потоком іонів кальцію всередину клітини [299]. Можна припустити, що знижена концентрація Ca^{+} у сироватці крові щурів також була обумовлена посиленням ПОЛ.

Спорідненість такого ефекту з групою ізольованої дії ЕМВ може бути пояснена тим, що транспорт через мембрану Ca^{+} є енергієзалежним процесом і дія ЕМВ може стимулювати трансмембранний транспорт Ca^{+} [271].

Магній (Mg^{+}) як антагоніст Ca^{+} мав компенсаторне підвищення за умов сполученого впливу факторів, але менш виражене порівняно з групою ізольованої дії зниженої температури (табл. 6.4).

Фосфор необхідний організму для енергетичного метаболізму, формування каскадів сигнальної трансдукції. Він є структурним елементом нуклеїнових кислот і фосфоліпідів, а отже знижена концентрація в сироватці крові всіх піддослідних груп може бути пов'язана з його підвищенням всмоктуванням для забезпечення адаптаційних процесів (табл. 6.4) [300].

Таблиця 6.4

Направленість змін показників мінерального обміну для статистично значущих показників після дії ПНТ, ЕМВ та їх сполученого впливу після 5, 15, 30 діб впливу (у відсотках від контролю)

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба
Кальцій, ммоль/л	23%↓				11%↓		20%↓	7%↓	16%↓
Магній, ммоль/л		55%↑	22%↑					23%↑	
Фосфор, ммоль/л	38%↓	32%↓	26%↓			31%↓	81%↓	29%↓	26%↓

* ↑ – статистично значуще підвищення відносно контрольної групи;

↓ – статистично значуще зниження відносно контрольної групи.

Слід зазначити, що в селезінці та печінці відбуваються синтез деяких компонентів системи комплементу та імуноглобулінів, стан яких є важливим діагностичним критерієм неспецифічної резистентності організму – чільної ланки імунної відповіді, а функціональна активність цих компонентів є необхідною складовою для нормальної імунної відповіді [269].

Відповідь імунної системи характеризувалася схожими зміни в умовах ізольованої дії кожного з факторів, що проявлялися розвитком формування адаптаційних механізмів з боку клітинної ланки цієї системи, а саме: пригнічення фагоцитозу компенсувалося посиленням здатності нейтрофілів до утворення позаклітинних пасток (табл. 6.5). Водночас за умов тривалого сполученого впливу факторів клітинний імунітет зазнавав пригнічення.

У гуморальній ланці імунітету було виявлено різнонаправлений механізм імунної відповіді на ізольовану дію ЕМВ та зниженої температури, у порівнянні зі сполученою дією факторів, що досліджувалися.

Відсутність статистично значущої різниці в концентрації С3 всіх експериментальних груп можна пояснити тим, що від загальної кількості всіх компонентів системи комплементу вміст С3 складає біля 70% [301]. Враховуючи цей факт, можемо припустити, що такої концентрації С3 було достатньо для активації каскаду системи комплементу у відповідь на вплив екзогенних подразників.

Відмінністю біологічних ефектів на сполучений вплив факторів було виявлення дисбалансу імунної відповіді з боку системи комплементу у вигляді дефіциту компонента С4 за наявності достатньої концентрації імуноглобулінів IgM, IgG. Крім того, причиною дефіциту С4 може бути інтенсивне його споживання, що, можливо, пов'язане з активацією системи комплементу за класичним шляхом та адсорбцією компонента на імунних комплексах [302], на що вказує подальше посилення активації системи комплементу у вигляді агрегації більш пізнього компонента С5, який бере участь у формуванні мембраноатакуючого комплексу. Підвищення концентрації С5-компонента свідчить про більш імовірну активацію системи [303].

В активації імунної відповіді та активації системи комплімента приймають участь також імуноглобуліни. При їх дослідженні було виявлено схожу відповідь за показником IgM, концентрація якого збільшувалася протягом усього дослідження за умов як ізольованої дії факторів, так і сполученої. Пригнічення вироблення IgG в групі сполученого впливу також було характерним і для групи дії ЕМВ. Порушення механізмів реалізації захисту організму внаслідок впливу подразників обумовлено характером взаємовідносин між різними системами імунітету та їх складовими, зокрема між антитілами і комплементом.

Таблиця 6.5

Направленість змін показників імунної системи для статистично значущих показників після дії ПНТ, ЕМВ та їх сполученого впливу після 5, 15, 30 діб впливу (у відсотках від контролю)

Показники/ дослідна група		ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
		5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба
Фагоцитоз, %			23%↑			32%↑	8%↓	20%↓		
НСТ -тест	Спонт. %		65%↑	11%↓	45%↑	52%↑	23%↑		63%↑	34%↓
	Стимул. %		28%↑			24%↑				
NETs, %		42%↓	35%↓	15%↑	75%↑	59%↓	166%↑	142%↑		
C3, нг / мл										
C4, нг / мл		41%↓	141%↑	38%↑	41%↓	41%↓	108%↑	34%↓	57%↓	88%↓
C5, нг / мл				145%↑		26%↑	145%↑			103%↑

Показники/ дослідна група	ПНТ			ЕМВ			ПНТ+ЕМВ		
	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба	5-а доба	15-а доба	30-а доба
IgA, нг / мл									
IgM, нг / мл	17%↑	36%↑	22%↑	55%↓	74%↑	80%↑	24%↓	92%↑	39%↑
IgG, нг / мл		29%↓	75%↑			18%↓		92%↑	18%↓

* ↑ – статистично значуще підвищення відносно контрольної групи;

↓ – статистично значуще зниження відносно контрольної групи.

Для визначення частки внеску кожного з факторів у біологічні ефекти було використано метод кластерного аналізу (Fuzzy-c-means), який зарекомендував себе ефективним та сучасним методичним підходом з максимальною об'єктивізацією даних за рахунок визначення відстані між центрами кластерів кожної з груп на кожному із днів експерименту [304]. За результатами математичного аналізу даних провідним фактором у формуванні біологічних ефектів при сполученому впливі мала саме знижена температура, яка впродовж усього дослідження додавала 60% своєї частки, проти впливу ЕМВ, для якого частка внеску становила лише 40%.

Для візуалізації даних методом головних компонент та отримання при цьому лінійно роздільних кластерів був використаний метод Feature Selection-Extraction [305], що дало змогу встановити провідні за внеском показники (концентрації ДК, SH-груп, ЛПДНЩ, значення НСТ-тесту) і далі виявити фізіологічні механізми, в основі яких лежали відповідні реакції організму на вплив саме зниженої температури.

Підсумовуючи результати встановлення біологічних ефектів сполученої дії ЕМВ та зниженої температури, можемо узагальнити, що закономірним є формування біологічної відповіді цілісного організму на сполучений вплив зазначених чинників у вигляді механізмів, які формуються в організмі як

неспецифічна реакція на стрес. Адже знижена температура є сильним стресором, який викликає суттєві фізіологічні зрушення в організмі в бік підтримки термогенезу, що може обтяжувати відповідь організму на інші фактори, що впливають [306]. Сутністю стресу є мобілізація організму в критичній ситуації, що сприяє пристосуванню до швидко мінливих умов навколишнього середовища. Насамперед відповідна реакція організму проявляється саме оксидативним стресом, посиленням якого було доведено в нашому дослідженні, що також збігалось з літературними даними [307]. Очевидним є те, що утворення вільних радикалів є одним з універсальних патогенетичних механізмів унаслідок окиснення ЛПНЩ і ЛПДНЩ [308, 309] та зрушення транслокації катіонів під дією стрес-медіаторів, що також є причиною порушення рівноваги між прооксидантами і антиоксидантним захистом [309]. Унаслідок інтенсивного ліполізу в крові і клітинних мембранах підвищується рівень тригліцеридів, жирних кислот і холестерину.

Як зазначалося раніше, вплив холоду підвищує витрати енергетичних резервів і збільшує швидкість основного обміну з метою збереження тепла або на його продукцію. При цьому неминуче активізується процес ПОЛ. Така реакція призводить до порушення балансу в системі прооксиданти/антиоксиданти [310]. Підтримка термогомеостазу забезпечується інтегративною взаємодією різних систем організму, зокрема імунної. Імунологічна система так само, як і будь-яка інша система гомеостазу, забезпечує саморегуляцію й підтримку тривалої динамічної рівноваги, що забезпечує нормальну життєдіяльність організму. Клітини вродженого імунітету (нейтрофіли і макрофаги) є першою лінією захисту. Відзначене зниження функціональної активності нейтрофілів може бути пояснено з позицій розвитку стрес-реакції у відповідь на вплив зниженої температури [311, 312]. З боку гуморальної ланки важливим є те, що за умов сполученого впливу чинників спостерігалось зниження C4-компонентів, що могло порушити послідовність реакцій системи комплементу. Однак підвищення концентрації C5-компонента свідчить про більш імовірну активацію системи та вказує на

недостатність функціонування стрес-лімітуючих систем [313]. Поступове зниження концентрації компонента С4, протягом усього експерименту за умов сполученого впливу можна пояснювати посиленням впливу двох чинників та самого ЕМВ, що, за літературними даними, може проявляти себе супресором з боку імунної системи [11, 121, 268]. Концентрація IgG підвищувалася пізніше, ніж IgM, такий ефект пояснюється тим, що імуноглобуліни різних класів у відповідь на подразник відрізняються часом своєї появи та можливо, що у такий спосіб організм намагається компенсувати наявну в цих умовах імунологічну недостатність. Відомо, що IgM є макроглобуліном, який першим синтезується у відповідь на дію екзогенного чинника, активуючи систему компліменту [24]. Таке порушення можна розцінити як спробу організму збалансувати нестачу IgG компенсаторною гіперпродукцією IgM, так досягається висока надійність роботи антитіл, що дозволяє отримати сумарно виражений біологічний ефект, який спрямований на збереження надійності імуногенезу за умов впливу сполученої дії екологічних факторів різної природи, зокрема зниженої температури та ЕМВ. Однак нестача IgG наприкінці дослідження свідчить про відсутність формування імунної пам'яті та адаптивного імунного статусу. Внаслідок виявлених змін можливе зниження резистентності організму.

Висновки до розділу 6

1. Виявлення особливостей формування біологічних ефектів сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури було здійснено порівнянням спрямованості (зменшення/збільшення порівняно з базовими рівнями контролю) показників, що були розподілені за функціями: фізіологічні, морфологічні, прооксидантний та антиоксидантний спектр, ліпідний та мінеральний обміни, показники імунної системи.
2. Надано пояснення механізмів розвитку біологічних ефектів сполученого впливу ЕМВ та зниженої температури за критеріальнозначущими показниками, які були визначені, за допомогою факторного аналізу, як найбільш інформативні.

3. Проведений аналіз сполученого впливу факторів засвідчує, що у відповідь на вплив стресорів розгортається неспецифічна реакція організму, механізм реалізації якої притаманний впливу саме зниженої температури. Дія холоду обтяжує дію ЕМВ на організм за біохімічними показниками, а саме більш виражене зниження АОЗ (за критеріями зниження активності каталази та вмісту SH-груп), провокує підвищення концентрації ЛПНЩ і як наслідок збільшення значення І.А. Отримані біологічні ефекти входять до провідних факторів з розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним ускладнень з боку ССС.
4. Визначені особливості формування загальнобіологічних механізмів, які виникають при сполученому впливі екологічних та виробничих факторів, на прикладі ЕМВ та зниженої температури, певною мірою слід вважати типовими для інших комбінацій сполученої дії чинників фізичної природи.
5. Отримані результати мають прикладне значення, яке полягає у можливості їх використання для удосконалення системи медичного нагляду та обслуговування працюючих у несприятливих виробничих умовах, в тому числі розробки заходів профілактики розвитку виробничо-зумовлених станів під впливом комплексу виробничих чинників фізичного походження.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі експериментального дослідження наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми встановлення особливостей біологічних ефектів сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури на організм щурів, що базується на вивченні системної відповіді фізіологічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних, морфометричних показників та застосуванні сучасного математичного підходу для встановлення частки внеску кожного фактора у формування загального біологічного ефекту. Отримані дані обґрунтовують перспективність їх застосування для дослідження та розроблення заходів профілактики несприятливого сполученого впливу факторів навколишнього та виробничого середовища.

1. Розроблено експериментальну модель для визначення сполученого впливу факторів, яка передбачала утримання тварин у спеціальній камері в умовах впливу електромагнітного випромінювання частотою 70 кГц, напругою 600 В/м та зниженої температури (4°C) протягом 30-ти днів з щоденною експозицією по 4 години та поетапним (5 діб, 15 діб, 30 діб) взяттям біологічного матеріалу для встановлення біологічних ефектів.

2. Доведено, що за умов ізольованої дії зниженої температури (4°C) реалізувалася системна відповідь, яка проявлялася фізіологічними змінами, як: зниженням температури тіла, збільшенням маси тіла та підвищенням в ЦНС процесів збудження; біохімічними змінами: посиленням процесів ПОЛ, зниженням АОЗ, проявами атерогенності, зниженням концентрацій Са, Р та підвищенням Mg, гіперглікімічним ефектом; імунологічними змінами: фазовими змінами у клітинній ланці імунітету, посиленням виробництва компонента С5 та імуноглобулінів IgM, IgG; морфологічними змінами: збільшенням Т-зони фолікула та реактивного центру, а також об'єму червоної пульпи селезінки; змінами у печінці – зменшенням вмісту глікогену в цитоплазмі гепатоцитів та збільшенням кількості купферових клітин.

3. Доведено, що вплив електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м) на організм щурів також чинив системні зміни, що відрізнялися від дії змін зниженої температури провідними біологічними ефектами: за фізіологічними змінами: підвищенням температури тіла; біохімічними змінами: пролонгованим збільшенням ПОЛ та помірним зниженням АОЗ, помірними проявами атерогенності, зниженням Са та Р; імунологічними змінами: стимуляцією фагоцитозу, збільшенням NETs, фазністю змін системи компліменту, збільшенням концентрації IgM та зниженням IgG; морфологічними змінами: помірно вираженою гіперплазією білої пульпи та збільшенням реактивного центру фолікула селезінки; у печінці подекуди не визначався глікоген, проявлялася дискомплексція гепатоцитів, зменшення кількості клітин Купфера.

4. Визначено, що сполучений вплив факторів супроводжувався формуванням відповідних біологічних ефектів, особливостями яких слід вважати переважання процесів гальмування в ЦНС на 31-38%; встановлено ефекти сумації за показниками: зниження активності каталази та рівня SH-груп, посилення атерогенного ефекту за показниками зниження концентрації ЛПВЩ до 46% та збільшення ЛПНЩ до 46 % й І.А. до 136%; встановлено пригнічення фагоцитозу на різних етапах експерименту, порушення балансу активації системи комплементу за класичним шляхом (зниження компонента С4 до 88 %), збільшення інтенсивності синтезу IgM до 92 % зі зниженням концентрації IgG на 18%.

5. Науково обґрунтовано з використанням статистично-діагностуючої нейро-фаззі системи DNFS, що у формуванні адаптивної відповіді знижена температура додавала 60% частки внеску у загальний ефект, а для електромагнітного випромінювання становила 40%. Стосовно функціональних систем частка внеску та відповідно провідний фактор визначалися як: на загальнообмінні процеси та на імунну відповідь більший вплив мала знижена температура (63% та 53% відповідно); на морфологічні зміни в органах частка внеску електромагнітного випромінювання становила 81% проти 19% частки

внеску знижені температури. Критеріально значущими показниками сполученого впливу факторів слід вважати: збільшення концентрації ДК з одночасним зниженням концентрації SH-груп, збільшення ЛПДНЩ та пригнічення киснево-залежного метаболізму нейтрофілів за показником НСТ-тесту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Environment and health risks: the influence and effects of social inequalities : report of an expert group meeting, Bonn, Germany 9-10 Sept. 2009 / World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen, 2009. 52 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107965/E93037.pdf> (date of access: 17.04.2021).
- 2 Моїсеєнко Є. В. Дослідження впливу екологічних факторів Антарктики на здатність людини до адаптації. *Фізіол. журн.* 2012. Т. 58, № 4. С. 35–43.
- 3 Калмакова Ж. А., Аскарова Г. Ш. Роль оценки компенсаторно-приспособительных реакций организма человека на воздействие факторов окружающей среды. *International Journal of Experimental Education*. 2015. N 8. P. 322–323.
- 4 Гаркави Л. Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Ростов-на-Дону : Изд-во Ростов. ун-та, 2006. 256 с.
- 5 Антистрессорные реакции и активационная терапия : реакция активации как путь к здоровью через процессы самореализации : в 2 ч. / Л. Х. Гаркави и др. Екатеринбург : Филантроп, 2002–2003. 2 Ч.
- 6 Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / Л. И. Аруин и др. ; под ред. Д. С. Саркисова. Москва : Медицина, 1987. 446 с.
- 7 Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицина, 1997. 608 с.
- 8 Назаренко В. І. Комбінована дія ЕМП промислової частоти, шуму, підвищеної температури повітря як проблема медицини праці об'єктами. *Гігієна насел. місць.* 2007. Вип. 50. С. 201–206.
- 9 Завгородній І. В., Бачинський Р. О., Перцев Д. П. Токсикологія

- сполученої дії хімічних чинників та зниженої температури. *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 2. С. 101–107.
- 10 Piňosová M., Andrejiova M., Lumnitzer E. Synergistic effect of risk factors and work environmental quality. *Quality – Access to Success*. 2018. Vol. 19, no 165. P. 154–159.
 - 11 До питання про біологічні ефекти дії електромагнітних випромінювань / Л. А. Томашевська та ін. *Гігієна насел. місць*. 2013. Вип. 62. С. 193–199.
 - 12 Селье Г. Очерки адаптационного синдрома. Москва : Медицина, 1960. 254 с
 - 13 Платонов В. Теории адаптации и функциональных систем в развитии системы знаний в области подготовки спортсменов. *Наука в олимпийском спорте*. 2017. № 1. С. 29–47.
 - 14 Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону : Из-во Ростов. ун-та, 1990. 375 с.
 - 15 Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицина, 1997. 608 с.
 - 16 Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Исследование адаптационных реакций тренировки и активации для неспецифической терапии. *Физиологические и клинические проблемы адаптации организма человека и животного к гипоксии, гипертонии, гиподинамии и неспецифические средства восстановления*. Москва, 1978. С. 200–208.
 - 17 Селье Г. Стресс без дистресса. Москва : Прогресс, 1982. 126 с.
 - 18 Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. Москва : Медицина, 1975. 402 с
 - 19 Адаптационный синдром и иммунитет / Т. И. Коляда и др. Харьков : Основа, 1995. 368 с.
 - 20 Vitlic AL, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*

- (Dordr). 2014. Vol. 36, no 3. C.1169–1185. DOI: 10.1007/s11357-014-9631-6.
- 21 Janković BD, Radulović J. Enkephalins, brain and immunity: modulation of immune responses by methionine-enkephalin injected into the cerebral cavity. *Int J Neurosci.* 1992 Vol. 67, no (1-4). P. 241-70. doi: 10.3109/00207459208994788.
 - 22 Talabér G., Jondal M., Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2013. Vol. 380, N 1–2. P. 89–98.
 - 23 Smith L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2000. Vol. 32. P. 317–331.
 - 24 Dhabhar F. S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic research.* 2014. Vol. 58, N 2–3. P. 193–210.
 - 25 The effects of stress, cortisol administration and cortisol inhibition on black sea bass (*Centropomus striata*) sex differentiation / K. A. Miller et al. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular & Integrative Physiology.* 2019. Vol. 227. P. 154–160. DOI: 10.1016/j.cbpa.2018.10.009.
 - 26 Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: Changing concepts. *Europ. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 724. P. 231–236.
 - 27 Webster Marketon J. I., Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell. Immunol.* 2008. Vol. 252. P. 16–26.
 - 28 Pathology Associated with Hormones of Adrenal Cortex / L. Nigam et al. *Mitochondria and Brain Disorders* / edited by S. J. Baloyannis. London : IntechOpen, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.84815.
 - 29 Cortisol as Biomarkers in Cirrhosis / L. Spadaro et al. *Biomarkers in Liver Disease* / edited by V. B. Patel, V. R. Preedy. Dordrecht : Springer Netherlands, 2017. P. 387–406. DOI: 10.1007/978-94-007-7675-3_39.
 - 30 Flood D. E. K., Fernandino J. I., Langlois V. S. Thyroid hormones in male

- reproductive development: evidence for direct cross talk between the androgen and thyroid hormone axes. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013. Vol. 192. P. 2–14. DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.02.038.
- 31 Mullur R., Liu Y. Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews.* 2014. Vol. 94, N 2. P. 355–382. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
 - 32 Chakravarthy V., Ejaz S. Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. URL: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30168> (date of access: 10.04.2020).
 - 33 Harper M. E., Seifert E. L. Seifert Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid.* 2008. Vol. 18, no 2. P. 145–156. DOI: 10.1089/thy.2007.0250.
 - 34 Pajovic S. B., Radojicic M. B., Kanazir D. T. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases. *Physiological Research.* 2008. Vol. 57, N 3. P. 2–15.
 - 35 Барабой В. А., Резніков О. Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу. Київ : Інтерсервіс, 2013. 314 с.
 - 36 Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity / K. Aschbacher et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38, no 9. P. 1698–1708. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.004.
 - 37 Cadet J., Wagner J. R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2013. Vol. 5, no 2. Article a012559. DOI: 10.1101/cshperspect.a012559.
 - 38 Shahbaz K. Oxidative Stress Causes Aging: Genetics and Epigenetics. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2017. Vol. 5, no 12. P. 604–610.
 - 39 Embryonic Exposure to Bisphenol A Impairs Primordial Germ Cell Migration

- without Jeopardizing Male Breeding Capacity / M. Limbo et al. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, no 8. DOI: 10.3390/biom9080307.
- 40 Коритко З. І. Сучасні уявлення про загальні механізми адаптації організму до дії експериментальних впливів (огляд літератури і власних досліджень). *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 4, т. 1. С. 28–35.
- 41 Knez W. L., Jenkins D. G., Coombes J. S Oxidative stress in half and full Ironman triathletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007. Vol. 39, no 2. P. 283–288.
- 42 Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling / M. Jarosz et al. *Inflammopharmacology*. 2017. Vol. 25, N 1. P. 11–24.
- 43 Thomson A. W., Knolle P. A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 753–766.
- 44 Шепітько В. І., Григоренко А. С. Характеристика макрофагоцитарної системи печінки при введенні кріоконсервованої плаценти. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2, т. 2. С. 386–388.
- 45 Effects of early and late adverse experiences on morpho-quantitative characteristics of Sprague-Dawley rat spleen subjected to stress during adulthood / B. Vásquez et al. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, no 4. P. 3624–3635.
- 46 Structure and function of the immune system in the spleen / Lewis, Steven M et al. *Science immunology*. 2019. Vol. 4 no 33. eaau6085. doi:10.1126/sciimmunol.aau6085.
- 47 Enriched environment and stress exposure influence splenic B lymphocyte composition / B. T. Gurfein et al. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12, no 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0180771.
- 48 Gonadotropin-Inhibitory Hormone Plays Roles in Stress-Induced Reproductive Dysfunction / T. Iwasa et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. P.

62. DOI: 10.3389/fendo.2017.00062.
- 49 Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва : Медицина, 1988. 256 с.
- 50 Физиология адаптационных процессов. Москва : Наука, 1986. С. 561–572.
- 51 Промислова екологія : навч. посіб. / С. О. Апостолук та ін. 2-ге вид., виправл. і доповн. Київ : Знання, 2012. 430 с.
- 52 Особенности модифицирующего действия низкоинтенсивных электромагнитных излучений природного и техногенного происхождения на жизнеспособность и функциональный статус нейтрофильных гранулоцитов / И. И. Долгушин и др. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2016. № 5. С. 11–17.
- 53 Сучасний стан досліджень впливу електромагнітних випромінювань на організм людини / О. П. Чорний та ін. *Інженерні та освітні технології в електротехнічних і комп'ютерних системах.* 2013. № 2. С. 116–129.
- 54 Малеткин В. Н., Некрутенко В. В., Голяев И. Е. Биофизика воздействия электромагнитных полей Земли на человека с точки зрения безопасности жизнедеятельности. *Вісн. Східноукр. нац. ун-ту ім. В. Даля.* 2011. № 11, ч. 2. С. 165–169.
- 55 Захист від впливу неіонізуючих електромагнітних випромінювань / С. Д. Мельничук та ін. *Наук. пр. Чорноморськ. держ. ун-ту ім. Петра Могили компл. «Києво-Могилян. акад.».* Сер. Техногенна безпека. 2014. Т. 233, вип. 221. С. 139–143.
- 56 Биотропные эффекты электромагнитных излучений (ЭМИ) / Н. Г. Краюшкина и др. *Волгоград. науч.-мед. журн.* 2014. № 2. С. 24–27.
- 57 An Overview of Biofield Devices / D. Muehsam et al. *Glob. Adv. Health Med.* 2015. Vol. 4, suppl. P. 42–51. DOI:10.7453/gahmj.2015.022.suppl.
- 58 Interactions Between Magnetic Field and Biological Objects of Plant Origin / M. Zablodskiy et al. *2018 IEEE 38th International Conference on Electronics*

- and Nanotechnology (ELNANO)* : conference proceedings, 24–26 Apr. 2018, Kiev. Piscataway : IEEE, 2018. P. 261–266. DOI: 10.1109/ELNANO.2018.8477484.
- 59 Влияние электромагнитных излучений на функции организма / О. Н. Бобрицкая и др. *Проблеми зооінженерії та ветеринар. медицини*. 2015. Вип. 30. С. 454–459.
 - 60 Долгова Т. І., Іконніков М. Ю. Оцінка умов праці користувачів мобільних терміналів електромагнітних випромінювань. *Гірнича електромеханіка та автоматика*. 2013. Вип. 91. С. 58–61.
 - 61 Электромагнитные загрязнения биосферы автотранспортом (автомобили, электромобили, гибридные автомобили) / С. Е. Селиванов и др. *Автомобильный транспорт*. Харьков, 2009. Вып. 25. С. 24–32.
 - 62 Тихонов М. Н., Довгуша В. В., Довгуша Л. В. Механизм влияния естественных и техногенных электромагнитных полей на безопасность жизнедеятельности. *Анализ риска здоровью*. 2014. № 4. С. 85–100.
 - 63 Основні напрями робіт зі зниження електромагнітного навантаження на виробниче середовище / О. В. Барабаш и др. *Вісн. нац. техн. ун-ту України «Київ. політехн. Ін-т». Сер. Гірництво*. 2012. Вип. 22. С. 223–229.
 - 64 Белокрыницкий В. С. Электромагнитные волны и здоровье как приоритетная проблема профилактической медицины. *Наук. журн. МОЗ України*. 2014. № 1. С. 64–69.
 - 65 Гигиенические аспекты электромагнитного загрязнения современного жилища / Ю. Д. Губернский и др. *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95, № 4. С. 329–335.
 - 66 Гігієнічна оцінка електромагнітного випромінювання, що створюється WI-FI засобами, та медико-профілактичні вимоги до їх використання в навчальному процесі загальноосвітніх закладів / Н. С. Полька та ін. *Гігієна насел. місць*. 2015. Вип. 66. С. 132–141.

- 67 Риск-ориентированная модель контроля уровней ЭМП базовых станций сотовой связи / Л. А. Луценко и др. *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95, № 11. С. 1045–1048.
- 68 ETSI EN 300 220-2 V2.4.1 (2012-05). Electromagnetic compatibility and Radio spectrum Matters (ERM); Short Range Devices (SRD); Radio equipment to be used in the 25 MHz to 1 000 MHz frequency range with power levels ranging up to 500 mW; Part 2: Harmonized EN covering essential requirements under article 3.2 of the R&TTE Directive. Sophia Antipolis Cedex (France) : ETSI, 2012. 20 p. URL: https://www.etsi.org/deliver/etsi_en/300200_300299/30022002/02.04.01_60/en_30022002v020401p.pdf (date of access: 4.08.2020).
- 69 ETSI EN 301 489. Electromagnetic compatibility and Radio spectrum Matters (ERM); ElectroMagnetic Compatibility (EMC) standard for radio equipment and services. Sophia Antipolis Cedex (France) : ETSI, 2019. 36 p. URL: https://www.etsi.org/deliver/etsi_en/301400_301499/30148901/02.02.03_60/en_30148901v020203p.pdf (date of access: 4.08.2020).
- 70 Психофизиологические особенности адаптации к электромагнитному излучению радиочастотного диапазона у людей с разным типом вегетативной регуляции / Е. Н. Сокол и др. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2017. № 2. С. 113–117.
- 71 Паньків Х. В., Глива В. А. Методи визначення та зниження впливу електромагнітних полів енергетичних об'єктів на персонал. *Вісн. Нац. ун-ту «Львів. політехніка»*. 2013. № 758. С. 51–56.
- 72 Довгуша В. В., Довгуша Л. В. Электромагнитные поля. Роль и механизмы контроля над сознанием и заболеваемостью. *Медицина экстрем. ситуаций*. 2008. № 2. С. 49–59.
- 73 Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань : затверджено Наказом МОЗ України від 01.08.1996 № 239. Київ, 1996. URL:

- <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0488-96> (дата звернення: 7.09.2020).
- 74 Hansson Mild K., Lundström R., Wilén J. Non-Ionizing Radiation in Swedish Health Care-Exposure and Safety Aspects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16, no 7. DOI: 10.3390/ijerph16071186.
- 75 Mattsson M. O., Simkó M. Emerging medical applications based on non-ionizing electromagnetic fields from 0 Hz to 10 THz. *Med. Devices (Auckl)*. 2019;12:347-368 DOI: 10.2147/MDER.S214152.
- 76 Руководство по динамической электронейростимулирующей терапии аппаратами ДЭНАС / В. В. Чернышев и др. 2-е изд., перераб. и доп. Екатеринбург, 2002. 248 с.
- 77 Nazıroğlu M., Tokat S., Demirci S. Role of melatonin on electromagnetic radiation-induced oxidative stress and Ca²⁺ signaling molecular pathways in breast cancer. *J. Rec. Signal Transduct*. 2012. Vol. 32, N 6. P. 290–297.
- 78 Денисов Ю., Денисова Н. Влияние электромагнитного излучения на состояние здоровья работников электроэнергетических предприятий. *Техн. науки та технології*. 2016. № 2. С. 217–221.
- 79 Попова О. А. Оценка биоэффектов импульсов электромагнитных полей на морфоэнзимологические элементы интестинальной системы в хроническом эксперименте. *Науч. мед. вестн*. 2016. № 1. С. 119–125.
- 80 Дослідження електромагнітного навантаження на працівників аеропортів, виробниче середовище та головні напрями його зниження / В. А. Глива та ін. *Проблеми охорони праці в Україні*. 2014. Вип. 27. С. 34–40.
- 81 Луценко Ю. А., Яшин С. А. Первичные механизмы воздействия электромагнитных излучений и магнитных полей на циркуляцию крови (краткое сообщение). *Вестн. новых мед. технологий*. 2013. Т. 20, № 1. С. 106–107.
- 82 Евстафьев В. Н., Гоженко С. А. Уровни электромагнитных излучений, создаваемые мобильными телефонами и другими носимыми радиопередающими устройствами : (Обзор литературы и собственных

- исследований). *Акт. проблеми транспорт. медицини: навколиш. середовище; проф. здоров'я; патологія*. 2014. № 1. С. 46–57.
- 83 Шутова Н. А., Сулхдост І. О., Шутова І. В. Вплив електромагнітного випромінювання діапазону 895-905 МГц різної тривалості на клітинний склад периферичної крові 3-місячних щурів. *Молодий вчений*. 2016. № 12.1. С. 188–191.
- 84 Думанський Ю. Д., Сердюк А. М., Лось І. П. Влияние электромагнитных полей на человека. Киев : Здоровья, 1975. 159 с.
- 85 Гігієнічна характеристика стану електромагнітного забруднення міст України/ В. Ю. Думанський та ін. *Гігієна насел. місць*. 2012. Вип. 59. С. 160–170.
- 86 Мордачев В. И. Электромагнитная нагрузка на территорию в неоднородной радиоэлектронной обстановке. *Доклады Беларус. гос. ун-та информатики и радиоэлектроники*. 2012. № 8. С. 23–31.
- 87 Dezelak K., Stumberger G., Jak F. Arrangements of Overhead Power Line Conductors. *Electric Power System Research*. 2011. Vol. 81, N 12. P. 2164–2170.
- 88 Directive 2013/35/EU of the European Parliament and of the Council of 26 June 2013 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields) (20th individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC) and repealing Directive 2004/40/EC. *Official Journal of the European Union*. 2013. Vol. L179. P. 1–21. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:179:0001:0021: EN:PDF> (date of access: 12.01.2021).
- 89 Сучасний стан міжнародних та національних стандартів безпеки населення щодо електромагнітного випромінювання радіодіапазону / В. Ф. Чехун та ін. *Наук. журн. МОЗ України*. 2014. № 1. С. 56–63.
- 90 SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields. Recent Research on EMF

- and Health Risk – Thirteenth Report from SSM’s Scientific Council on Electromagnetic Fields, 2018. Stockholm : The Swedish Radiation Safety Authority’s, 2018. 94 p. URL : <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/contentassets/ea182ee131d049f1b3b1140dd0fbc0f8/201908-recent-research-on-emf-and-health-risk-thirteenth-report-from-ssms-scientific-council-on-electromagnetic-fields-2018.pdf>
- 91 Перельот Т. М. Удосконалення національної нормативної бази з набуттям чинності загальноєвропейських стандартів з електромагнітної безпеки та сумісності технічних засобів. *Проблеми охорони праці в Україні*. 2015. Вип. 30. С. 74–80.
- 92 ГОСТ 12.1.002–84. Электрические поля промышленной частоты. Допустимые уровни напряженности и требования к проведению контроля на рабочих местах. Москва, 1985. 5 с.
- 93 ДСанПіН 3.3.2.007–98. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин. Київ, 1998. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ320> (дата звернення: 16.08.2020).
- 94 ДСанПіН 3.3.6–096–2002. Державні санітарні норми і правила при роботі з джерелами електромагнітних полів. Київ, 2002. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0203-03> (дата звернення: 16.08.2020).
- 95 Grandolfo M. Worldwide standards on exposure to electromagnetic fields: An overview. *The Environmentalist*. 2009. Vol. 29. P. 109–117. DOI: 10.1007/s10669-009-9226-4.
- 96 Попов И. И., Тесленко О. А., Тесленко Н. И. Анализ состояния нормативной базы по обеспечению электромагнитной безопасности в Украине. *Системы упр., навігації та зв'язку*. 2015. Вип. 2. С. 124–131.
- 97 Маслов М. Ю., Сподобаев М. Ю., Сподобаев Ю. М. Современные проблемы электромагнитной экологии. *Электросвязь*. 2014. № 10. С. 39–42.

- 98 Extremely low frequency fields. Geneva : World Health Organization, 2007. 519 p. (Environmental Health Criteria; 238)
- 99 Цуканова О. Електросмог – наша среда обитання. *Екологія и життя*. 2011. № 3. С. 46–47.
- 100 Селюк М. М. Показники центральної гемодинаміки у чоловіків з есенціальною артеріальною гіпертензією, які працювали в умовах впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону. *Сімейна медицина*. 2013. № 1. С. 116–118.
- 101 Селюк М. М. Вплив електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону на стан фільтраційної функції нирок у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію. *Сімейна медицина*. 2013. -№ 3. С. 100–102.
- 102 Потаскалова В. С. Клініко-патофізіологічні особливості есенціальної артеріальної гіпертензії у чоловіків за умов впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11. Київ, 2012. 15 с.
- 103 Потаскалова В. С. Стан центральної нервової системи за даними нейропсихологічного дослідження у чоловіків з есенціальною артеріальною гіпертензією, які працювали за умов впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону. *Сімейна медицина*. 2015. № 2. С. 97–99.
- 104 Сопільняк Т. С. Вплив диференційованої антигіпертензивної терапії на показники судинної доплерографії, функціонального стану ендотелію, артеріальної жорсткості та податливості у хворих, які тривало перебувають під впливом електромагнітних полів високої напруженості. *Архів клініч. медицини*. 2012. № 2. С. 82–85.
- 105 Колбасин П. Н., Колючкина Е. А., Колбасина Р. А. Влияние электромагнитного излучения средств мобильной связи на морфологическую структуру эритроцитов человека. *Тавр. мед.-биол.*

- вестн. 2013. Т. 16, № 1. С. 82–84.
- 106 Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies / J. Friedman et al. *Biochem. J.* 2007. N 405. P. 559–568.
- 107 Здановский В. Г., Коваленко В. В., Глива В. А. Критеріальний підхід до оцінювання електромагнітного навантаження на виробничі середовища. *Система управління, навігації та зв'язку*. 2017. № 43. С. 18–20.
- 108 Vardoulakis S., Dear K., Wilkinson P. Challenges and Opportunities for Urban Environmental Health and Sustainability: the HEALTHY-POLIS initiative. *Environ Health*. 2016. Vol. 15, suppl. 1. doi: 10.1186/s12940-016-0096-1.
- 109 Темурьянц Н. А., Костюк А. С., Туманянц К. Н. Электромагнитное экранирование изменяет поведение крыс. *Журн. высшей нерв. деятельности им. И. П. Павлова*. 2015. Т. 65, № 2. С. 222–229.
- 110 Евстафьев В. Н. Электромагнитные излучения на объектах водного транспорта. *Вісн. мор. медицини*. 2014. № 1–2. С. 30–36.
- 111 Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system / E. G. Kivrak et al. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2017. Vol. 5. P. 167–176.
- 112 Effects of Static Magnetic Field Exposure on Plasma Element Levels in Rat / A. Lahbib et al. *Biological trace element research*. 2014. Vol. 160, no 1. DOI: 10.1007/s12011-014-9987-6.
- 113 Мороз Г. А. Изменения массы тела и органов разных систем организма при адаптации к систематическому воздействию электромагнитного излучения. *Укр. морфол. альм.* 2013. Т. 11, № 1. С. 124–125.
- 114 Течение неспецифических адаптационных реакций у крыс при действии низкоинтенсивных электромагнитных излучений / С. Г. Ященко и др. *Наук. пр. Півд. філ. Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України «Крим. агротехнол. ун-т». Сер. Ветеринар. науки*. 2013. Вип. 155. С. 305–309.
- 115 Рыбалко С. Ю., Ященко С. Г., Романенко И. Г. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение изменяет течение неспецифических

- адаптационных реакций. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2014. № 1. С. 172–174.
- 116 Изменение показателей крови у крыс после действия электромагнитного излучения / В. В. Кошарный и др. *Клін. та експерим. патологія*. 2017. Т. 16, № 2. С. 28–32.
- 117 Особенности модифицирующего действия низкоинтенсивных электромагнитных излучений природного и техногенного происхождения на жизнеспособность и функциональный статус нейтрофильных гранулоцитов / И. И. Долгушин и др. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2016. № 5. С. 11–17.
- 118 Effects of electromagnetic radiation on health and immune function of operators / Y. Z. Li et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2013. Vol. 31, no 8. P. 602–605.
- 119 Effect of an Intermediate-Frequency Magnetic Field of 23 kHz at 2 mT on Chemotaxis and Phagocytosis in Neutrophil-Like Differentiated Human HL-60 Cells / S. Koyama et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014. Vol. 11, no 9. P. 9649–9659. DOI: 10.3390/ijerph110909649.
- 120 Шарапова О. М. Морфологічна характеристика кісткового мозку після дії електромагнітного поля в експерименті. *Клін. анатомія та опер. хірургія*. 2012. Т. 11, № 4. С. 73–76.
- 121 Ташпулатова Г. А., Хамідова Г. М., Ахмедова Х. Ю. Динаміка показників клітинного імунітету у експериментальних тварин при дії електромагнітного випромінювання радіочастотного діапазону. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 1. С. 190–193.
- 122 A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases / I. S. Stafford et al. *npj Digit. Med.* 2020. Vol. 3. Article 30. Doi: 10.1038/s41746-020-0229-3.
- 123 Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress: Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats / P. Chauhan et al.

Electromagnetic Biology and Medicine. 2017. Vol. 36, no 1. P. 20–30.

- 124 Яремчук М. Вплив електромагнітного випромінювання радіочастотного діапазону на біологічні об'єкти. *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. Біологічна*. 2014. Вип. 65. С. 34–49.
- 125 Александрова Э. Б. Анализ изменений показателей периферической крови крыс в отдаленном периоде после техногенных комбинированных воздействий электромагнитных излучений. *Вестн. новых мед. технологий*. 2016. Т. 23, № 3. С. 182–186.
- 126 Low frequency electromagnetic field suppresses macrophage phagocytosis / W. S. Burrup et al. *Cancer Research*. 2018. Vol. 78, N 13.
- 127 Войчук С. И. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* как модельный организм для исследования канцерогенности неионизирующих электромагнитных полей и излучений. *Мікробіол. журн.* 2014. Т. 76, № 1. С. 53–61.
- 128 Review of the epidemiologic literature on EMF and Health / I. C. Ahlbom et al. ; ICNIRP. *Environ. Health Perspect.* 2001. Vol. 109, Suppl. 6. P. 911–933.
- 129 Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study / E. Cardis et al. ; INTERPHONE Study Group. *Int. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 39, N 3. P. 675–694.
- 130 Clinical features of headache associated with mobile phone use: a cross-sectional study in university students / M. K. Chu et al. *BMC Neurol.* 2011. N 1. P. 115.
- 131 Miah T., Kamat D. Current Understanding of the Health Effects of Electromagnetic Fields. *Pediatr. Ann.* 2017. Vol. 46, no 4. P. e172-e174. DOI: 10.3928/19382359-20170316-01.
- 132 Studi sugli effetti genotossici e/o co-genotossici in cellule esposte in vitro a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa / G. Scassellati Sforzolini et al. *Ann Ig.* 2004. Vol. 16, no 1–2. P. 321–340.

- 133 Селюк М. М., Козачок М. М., Потаскалова В. С. Морфологічні зміни в печінці та селезінці у щурів під впливом електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону. *Проблеми військ. охорони здоров'я*. 2012. Вип. 31. С. 170–175.
- 134 Поштаренко А. В. Пригнічення росту та активності культури дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* за допомогою надвисокочастотного електромагнітного випромінювання. *Проблеми екол. біотехнології*. 2014. № 2.
- 135 Влияние воздействия низкочастотным магнитным полем на содержание кортикостерона в сыворотке крови : (экспериментальное исследование) / В. В. Алабовский и др. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2013. № 5. С. 3–5
- 136 The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem/progenitor cell differentiation / C. L. Ross et al. *Stem Cell Res.* 2015. Vol. 15, no 1. P. 96–108. DOI: 10.1016/j.scr.2015.04.009.
- 137 Говорушко С. М. Влияние погодно-климатических условий на биосферные процессы. *Геофиз. процессы и биосфера*. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–24.
- 138 Phosphoproteome dynamics of *Saccharomyces cerevisiae* under heat shock and cold stress / E. Kanshin. *Mol. Syst. Biol.* 2015. Vol. 11, no 6. Article 813. DOI: 10.15252/msb.20156170.
- 139 Cold stress improves the ability of *Lactobacillus plantarum* L67 to survive freezing / S. Song. *Int. J. Food Microbiol.* 2014. Vol. 191. P. 135–143. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.09.017.
- 140 Human Physiology in Extreme Heat and Cold / B. M. Beker et al. *Int. Arch. Clin. Physiol.* 2018. Vol. 1, no 1. DOI: 10.23937/iacph-2017/1710001.
- 141 Chambers B. M., Pradhanang S. M., Gold A. J. Simulating Climate Change Induced Thermal Stress in Coldwater Fish Habitat Using SWAT Model. *Water*. 2017. Vol. 9, no 10. DOI: 10.3390/w9100732.

- 142 Cold acclimation wholly reorganizes the *Drosophila melanogaster* transcriptome and metabolome / H. MacMillan et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Report 28999. DOI: 10.1038/srep28999.
- 143 Ажаев А. Н. Физиолого-гигиенические аспекты действия высоких и низких температур. Москва, 1979. 261 с. (Проблемы космической биологии; Т. 38).
- 144 Aging and Thermoregulatory Control: The Clinical Implications of Exercising under Heat Stress in Older Individuals / B. N. Balmain et al. *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. Article 8306154. DOI: 10.1155/2018/8306154.
- 145 Syndecan-1 is required to maintain intradermal fat and prevent cold stress / I. Kasza et al. *PLoS Genet.* 2014. Vol. 10, no 8. Article e1004514. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004514.
- 146 The effect of cold stress on the pathogenesis of necrotic enteritis in broiler chicks / V. Tsiouris et al. *Avian Pathol.* 2015. Vol. 44, no 6. P. 430–435. DOI: 10.1080/03079457.2015.1083094.
- 147 Федюнина Д. Ю. Влияние погодно-климатических факторов на организм человека. *Проблемы регион. экологии.* 2004. № 2. С. 41–49.
- 148 Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons / T. C. Jackson et al. *Neuroscience.* 2015. Vol. 305. P. 268–278. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.012.
- 149 System responses to chronic cold stress probed via(1)H NMR spectroscopy in plasma and urine matrices / Y. Yang et al. *Mol. Biosyst.* 2015. Vol. 11, no 5. P. 1425–1433. DOI: 10.1039/c5mb00033e.
- 150 Бочаров М. И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор) : Сообщение I. *Журн. мед.-биол. исслед.* 2015. № 1. С. 5–15.
- 151 Energy budget, oxidative stress and antioxidant in striped hamster acclimated to moderate cold and warm temperatures / K. X. Chen et al. *J. Therm. Biol.* 2014. Vol. 44. P. 35–40. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2014.06.005.
- 152 *Acidithiobacillus ferrivorans* SS3 presents little RNA transcript response

- related to cold stress during growth at 8°C suggesting it is a eurypsychrophile / S. Christel et al. *Extremophiles*. 2016. Vol. 20, no 6. P. 903–913. DOI: 10.1007/s00792-016-0882-2.
- 153 Prior Repeated Stress Attenuates Cold-Induced Immunomodulation Associated with "Browning" in Mesenteric Fat of Rats / P. Vargovic et al. *Cell Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 38, no 1. P. 349–361. DOI: 10.1007/s10571-017-0531-z.
 - 154 Олійник Г. А. Патолофізіологія холодового шоку. *Медицина неотлож. состояний*. 2013. № 3. С. 16–21.
 - 155 Castellani J. W., Tipton M. J. Cold Stress Effects on Exposure Tolerance and Exercise Performance. *Compr. Physiol.* 2015. Vol. 15, no 6. P. 443–469. DOI: 10.1002/cphy.c140081.
 - 156 Magyar Z., Tamas R. What is the best clothing to prevent heat and cold stress? Experiences with thermal manikin. *West Indian Med. J.* 2013. Vol. 62, no 2. P. 140–144.
 - 157 Influence of inflammatory pathway markers on oxidative stress induced by cold stress in intestine of quails / J. Fu et al. *Res. Vet. Sci.* 2013. Vol. 95, no 2. P. 495–501. DOI: 10.1016/j.rvsc.2013.05.006.
 - 158 Cold stress-induced brain injury regulates TRPV1 channels and the PI3K/AKT signaling pathway / Y. Liu et al. *Brain Res.* 2017. Vol. 1670. P. 201–207. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.06.025.
 - 159 Stress injuries and autophagy in mouse hippocampus after chronic cold exposure / T. T. Qu et al. *Neural Regen. Res.* 2017. Vol.12. no 3. P. 440–446. DOI: 10.4103/1673-5374.202932.
 - 160 Modulatory effects on Drosophila larva hearts: room temperature, acute and chronic cold stress / Y. C. Zhu et al. *J. Comp. Physiol. B.* 2016. Vol. 186, no 7. P. 829–841. DOI: 10.1007/s00360-016-0997-x.
 - 161 Abiotic stress of ambient cold temperature regulates the host receptivity to pathogens by cell surfaced sialic acids / S. C. Moon et al. *Biochem. Biophys.*

- Res. Commun.* 2016. Vol. 476, no 3. P. 159–166. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.020.
- 162 Ферзуй Ф. И. Стресс и здоровье. Кишинев, 1990. 237 с.
- 163 Mahapatra S., Heffner A. C. Septic Shock (Sepsis). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/> (date of access: 13 Aug. 2020).
- 164 Saltykova M. Physiological mechanisms of adaptation to cold. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 50. P. 5–13. DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-4-5-13.
- 165 Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян и др. Москва, 2009. 811 с.
- 166 Evans S. S., Repasky E. A., Fisher D. T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15, no 6. P. 335–349. DOI: 10.1038/nri3843.
- 167 Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold / S. Tsibulnikov et al. *Hormones*. 2020. Vol. 19. P. 329–339. DOI: 10.1007/s42000-020-00200-2.
- 168 Iwen K. A., Oelkrug R., Brabant G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *J. Mol. Endocrinol.* 2018. Vol. 60, no 3. P. R157–R170. DOI: 10.1530/JME-17-0319.
- 169 Effect of infrared lamps to ameliorate cold stress in Vrindavani calves / S. A. Bhat et al. *Vet. World*. 2015. Vol. 8, no 6. P. 777–782. DOI: 10.14202/vetworld.2015.777-782.
- 170 Хроническое воздействие холода – адаптация без стресса / Л. Н. Маслов и др. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2016. № 1. С. 28-31.
- 171 Repeated Cold Stress Enhances the Acute Restraint Stress-Induced Hyperthermia in Mice / T. Miyamoto et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2017. Vol. 40, no 1. P. 11–16. DOI: 10.1248/bpb.b16-00343.
- 172 Stress induced by the socially evaluated cold-pressor test cause equivalent

- deficiencies of sensory gating in male subjects with schizophrenia and healthy controls / G. Rubio et al. *Psychiatry Res.* 2015. Vol. 228, no 3. P. 283–288. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.097.
- 173 Black P. H. Central Nervous System-Immune System Interactions: Psychoneuroendocrinology of Stress and Its Immune Consequences. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994. Vol. 38, No 1. P. 1–6.
- 174 Farghaly H. S., Mahmoud A. M., Abdel-Sater K. A. Effect of dexmedetomidine and cold stress in a rat model of neuropathic pain: Role of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 776. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.046.
- 175 Tissue oxidative metabolism can increase the difference between local temperature and arterial blood temperature by up to 1.3oC: Implications for brain, brown adipose tissue, and muscle physiology / D. V. Zaretsky et al. *Temperature (Austin)*. 2018. Vol. 5, no 1. P. 22–35. DOI: 10.1080/23328940.2018.1437311.
- 176 Структурно-метаболичні перетворення в організмі у відповідь на вплив холоду / О. Г. Попадинець та ін. *Світ медицини та біології*. 2013. № 2. С. 74–76.
- 177 Cold Environment Exacerbates Brain Pathology and Oxidative Stress Following Traumatic Brain Injuries: Potential Therapeutic Effects of Nanowired Antioxidant Compound H-290/51 / A. Sharma et al. *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55, no 1. P. 276–285. DOI: 10.1007/s12035-017-0740-y.
- 178 Cold-stress response during the stationary-growth phase of Antarctic and temperate-climate *Penicillium* strains / J. G. Miteva-Staleva et al. *Microbiology (Reading)*. 2017. Vol. 163, no 7. P. 1042–1051. DOI: 10.1099/mic.0.000486.
- 179 Chen X. Y., Li R., Geng Z. Y. Cold stress initiates the Nrf2/UGT1A1/L-FABP signaling pathway in chickens. *Poult. Sci.* 2015. Vol. 94, no 11. P. 2597–2603.

DOI: 10.3382/ps/pev253.

- 180 Chen B. J., Niu C. J., Yuan L. Ascorbic acid regulation in stress responses during acute cold exposure and following recovery in juvenile Chinese soft-shelled turtle (*Pelodiscus sinensis*). *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2015. Vol. 184. P. 20–26. DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.01.018.
- 181 Basha P. M., Poojary A. Mitochondrial dysfunction in aging rat brain regions upon chlorpyrifos toxicity and cold stress: an interactive study. *Cell Mol. Neurobiol.* 2014 Jul;34(5):737–756. doi: 10.1007/s10571-014-0056-7.
- 182 Kniazevych-Chorna T. V., Shutka L. A., Dutchak U. M. Morphological Restucturing of Hemomicrocirculatory Channel of Adrenal Glands after the Action of the Cold Factor. *Гал. лікар. вісн.* 2015. Т. 22, № 3, ч. 1. С. 102–103.
- 183 Attenuation of cold stress-induced exacerbation of cardiac and adipose tissue pathology and metabolic disorders in a rat model of metabolic syndrome by the glucocorticoid receptor antagonist RU486 / K. Nagasawa et al. *Nutr. Diabetes.* 2016. Vol. 6, no 4. Article e207. DOI: 10.1038/nutd.2016.14.
- 184 Olaniyan T., Olatunji L. A. Elevated Myocardial Oxygen Consumption During Cutaneous Cold Stress in Young Adult Overweight and Obese Africans. *J. Public Health Afr.* 2015. Vol. 6, no 2. P. 420. DOI: 10.4081/jphia.2015.420.
- 185 Intermittent cold stress enhances features of atherosclerotic plaque instability in apolipoprotein E-deficient mice / X. Zheng et al. *Molecular Medicine Reports.* 2014. Vol. 10. – P. 1679–1684. DOI: 10.3892/mmr.2014.2464.
- 186 The physiological role of fat body and muscle tissues in response to cold stress in the tropical cockroach *Gromphadorhina coquereliana* / S. Chowański et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, no 3. Article e0173100. DOI: 10.1371/journal.pone.0173100.
- 187 Ortiga-Carvalho T., Sidhaye A., Wondisford F. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature reviews Endocrinology.* 2014. Vol. 10, no 10. DOI: 10.1038/nrendo.2014.143.

- 188 Effect of cold stress on expression of AMPK α -PPAR α pathway and inflammation genes / Z. W. Zhang et al. *Avian Dis.* 2014. Vol. 58, no 3. P. 415–426. DOI: 10.1637/10763-010814-Reg.1.
- 189 Asha Devi S., Manjula K. R. Intermittent cold-induced hippocampal oxidative stress is associated with changes in the plasma lipid composition and is modifiable by vitamins C and E in old rats. *Neurochem. Int.* 2014. Vol. 74. P. 46–52. DOI: 10.1016/j.neuint.2014.05.001.
- 190 Immune System Effects on the Endocrine System / M. Tsoli et al. *Endotext* / edited by K. R. Feingold et al. South Dartmouth, 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139/> (date of access: 21 Dec. 2019).
- 191 Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.* 2014. Vol. 61, no 3. P. 241–260. DOI: 10.1556/AMicr.61.2014.3.1.
- 192 Two strategies for response to 14°C cold-water immersion: is there a difference in the response of motor, cognitive, immune and stress markers? / M. Brazaitis et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, no 9. Article e109020. DOI: 10.1371/journal.pone.0109020.
- 193 Loss of Sympathetic Nerves in Spleens from Patients with End Stage Sepsis / D. B. Hoover et al. *Frontiers in Immunology.* 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01712.
- 194 Elenkov I. J., Vizi E. S. Presynaptic modulation of release of noradrenaline from the sympathetic nerve terminals in the rat spleen. *Neuropharmacology.* 1991. Vol. 30, no 12A. P. 1319–1324.
- 195 Effects of cold stress and Salmonella Heidelberg infection on bacterial load and immunity of chickens / A. Borsoi et al. *Avian Pathol.* 2015. Vol. 44, no 6. P. 490–497. doi: 10.1080/03079457.2015.1086976.
- 196 A Distinct Role of the Autonomic Nervous System in Modulating the Function of Lymphatic Vessels under Physiological and Tumor-Draining Conditions / S.

- B. Bachmann et al. *Cell Rep.* 2019. Vol. 27, no 11. P. 3305–3314.
- 197 Trochimiak T., Hübner-Woźniak E. Effect of exercise on the level of immunoglobulin a in saliva. *Biol Sport.* 2012. Vol. 29, no 4. P. 255–261.
 - 198 Cold stress induces antioxidants and Hsps in chicken immune organs / F. Q. Zhao et al. *Cell Stress Chaperones.* 2014. Vol. 19, no 5. P. 635–648. DOI: 10.1007/s12192-013-0489-9.
 - 199 Glucocorticoids and Catecholamines Affect in Vitro Functionality of Porcine Blood Immune Cells / L. Reiske et al. *Animals (Basel).* 2019. Vol. 9, no 8. DOI: 10.3390/ani9080545.
 - 200 Empirical evidence of cold stress induced cell mediated and humoral immune response in common myna (*Sturnus tristis*) / M. A. Sandhu et al. *Int. J. Biometeorol.* 2015. Vol. 59, no 11. P. 1607–1613. DOI: 10.1007/s00484-015-0967-0.
 - 201 Dairy science and health in the tropics: challenges and opportunities for the next decades / L. E. Hernández-Castellano et al. *Trop. Anim. Health Prod.* 2019. Vol. 51. P. 1009–1017. DOI: 10.1007/s11250-019-01866-6.
 - 202 Effect of cold stress on immunity in rats / G. Z. Hu et al. *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 11, no 1. P. 33–42. DOI: 10.3892/etm.2015.2854.
 - 203 Metallothionein differentially affects the host response to *Listeria* infection both with and without an additional stress from cold-restraint / R. T. Emeny et al. *Cell Stress Chaperones.* 2015. Vol. 20, no 6. P. 1013–1022. DOI: 10.1007/s12192-015-0630-z.
 - 204 Кундиев Ю. И. Медицина труда – пятидесятилетний опыт. Киев : Авиценна, 2002. 672 с.
 - 205 Individual and Combined Effects of Environmental Risk Factors for Esophageal Cancer Based on Results From the Golestan Cohort Study / M. Sheikh et al. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, no 5. P. 1416–1427. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.024.
 - 206 Друковані праці Ісаака Михайловича Трахтенберга. 1943–2018. Київ :

Авіцена, 2018. 192 с.

- 207 Vasilyev A., Zabolotskikh V., Vasilyev V. Development of Methods for the Estimation of Impact of Physical Factors on the Health of Population. *Safety of Technogenic Environment*. 2013. Vol. 4. P. 42–45.
- 208 Томашевська Л. А., Кравчун Т. Є., Нікітіна Н. Г. Вплив сумісної дії електромагнітного поля, шуму та температура на показники енергетичного обміну в організмі тварин. *Гігієна насел. місць*. 2018. Вип. 68. С. 146–150.
- 209 Даценко І. І., Гарбович Р. Д. Профілактична медицина. Київ : Здоров'я, 2004. 792 с.
- 210 Synergistic Effects of Climate Change and Marine Pollution: An Overlooked Interaction in Coastal and Estuarine Areas / H. Cabral. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16, no 15. DOI: 10.3390/ijerph16152737.
- 211 Jinyu Z. and Yifan Z. Combined Exposure Ratio Evaluation for Micro-Power Devices. *IEEE Access*. 2018. Vol. 6. P. 19175–19181. DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2812795.
- 212 Evidence of cellular stress and caspase-3 resulting from a combined two-frequency signal in the cerebrum and cerebellum of sprague-dawley rats / A. López-Furelos et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, no 40. P. 64674–64689. DOI: 10.18632/oncotarget.11753.
- 213 Possible Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure on Central Nerve System / J. H. Kim et al. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2019. Vol. 27, no 3. P. 265–275. DOI: 10.4062/biomolther.2018.152.
- 214 Tan S., Wang H., Peng R. A review on combined biological effects of microwave and other physical or chemical agents. *Int. J. Radiat. Res.* 2018. Vol. 16, no 2. P. 139–153.
- 215 The rate of X-ray-induced DNA double-strand break repair in the embryonic mouse brain is unaffected by exposure to 50 Hz magnetic fields / L. Woodbine et al. *International Journal of Radiation Biology*. 2015. Vol. 91, no 6. P. 495–

499. DOI: 10.3109/09553002.2015.1021963.
- 216 Bioengineering and Biophysical Aspects of Electromagnetic Fields / edited by B. Greenebaum, F. Barnes. 4th ed. Milton : Chapman and Hall/CRC, 2018. 537 p.
- 217 Ibragimova Zh. M., Gadjiev A. M. Intensity of Lipid Peroxidation in the Crystalline Lens of the Rabbit *Chinchilla brevicaudata* Exposed to Hypoxia and Radiation in the Prenatal Period. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2018. Vol. 54, no 5. P. 353–355.
- 218 Studying the synergistic damage effects induced by 1.8 GHz radiofrequency field radiation (RFR) with four chemical mutagens on human lymphocyte DNA using comet assay in vitro / W. Baohong et al. *Mutat. Res.* 2005. Vol. 578, no 1-2. P. 149–157. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.05.001.
- 219 Kostoff R. N., Lau C. G. Y. Combined biological and health effects of electromagnetic fields and other agents in the published literature. *Technological Forecasting & Social Change*. 2013. Vol. 80, no 7. P. 1331–1349. DOI: 10.1016/j.techfore.2012.12.006.
- 220 Tan S., Wang H., Peng R. A review on combined biological effects of microwave and other physical or chemical agents. *Int. J. Radiat. Res.* 2018. Vol. 16, no 2. P. 139–153.
- 221 Kabakov A. E., Gabai V. L. Cell death and survival assays. *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1709. P. 107–127.
- 222 Static electric fields interfere in the viability of cells exposed to ionising radiation / J. D. T. Arruda-Neto et al. *International Journal of Radiation Biology*. 2009. Vol. 85, no 4. P. 314–321.
- 223 Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection / J. A. Reisz et al. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol. 21, N 2. P. 260–292. DOI: 10.1089/ars.2013.5489.
- 224 Junkersdorf B., Bauer H., Gutzeit H. O. Electromagnetic fields enhance the stress response at elevated temperatures in the nematode *Caenorhabditis*

- elegans. Bioelectromagnetics. 2000. Vol. 21, no 2. P. 100–106.*
- 225 Electroporation of a multivalent DNA vaccine cocktail elicits a protective immune response against anthrax and plague / M. T. Albrecht et al. *Vaccine*. 2012. Vol. 30, no 32. P. 4872–4883.
- 226 Апоптоз в опухолевых клетках, подвергнутых сочетанному действию гипертермии и облучения: исследование молекулярных механизмов и мишеней / А. Е. Кабаков и др. *Радиация и риск*. 2018. Т. 27, № 2. С. 62–75.
- 227 Комбинированное действие микроволн и гамма-лучей на импринтинг цыплят, облученных на стадии раннего эмбриогенеза / Ю. Г. Григорьев и др. *Радиобиология*. 1984. Т. 24, вып. 2. С. 204–207.
- 228 Combined effects of environmental factors on human perception and objective performance: A review of experimental laboratory works / S. Torresin et al. *Indoor Air*. 2018. Vol. 28. P. 525–538. DOI: 10.1111/ina.12457.
- 229 Гладилин А. В., Рахманов Р. С. Оценка влияния климато-погодных факторов на здоровье работающих с электромагнитными излучениями. *Мед. альм*. 2011. № 5. С. 270–271.
- 230 Затравочна камера : патент 83559 України. № u201305791 ; заявл. 07.05.2013 ; опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17.
- 231 Сперанский С. В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. *Фармакология и токсикология*. 1965. № 1. С. 123–124.
- 232 Дуглас С.Д., Куи П. Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике. Москва : Медицина, 1983. 112с.
- 233 Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Клиническая иммунология. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2008. 319с
- 234 Способ обнаружения нейтрофильных ловушек: пат. 2384844 РФ на изобретение. № 2008112636/15 ; заявл. 01 04.2008 ; опубл. 20.03.2010, Бюл. № 8. 7 с.

- 235 Долгушин И. И., Шишкова Ю. С., Савочкина А. Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва : РАМН, 2009. 203с.
- 236 Герасимов И.Г., Калущкая О.А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека // *Цитология*. 2000. Т. 42, № 2. С. 160-165.
- 237 Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. Москва : Медицина, 1987. 368 с
- 238 Определение числа сульфгидрильных групп с реактивом Элмана: практикум по биохимии / под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. Москва : Изд-во МГУ, 1989. С. 160–161.
- 239 Баравой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Методические особенности исследования перекисного окисления // в кн.: *Перекисное окисление радиация*. г. Киев: Наукова думка. 1991. С. 52-75.
- 240 Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии*. 1990. № 2. С. 88–91.
- 241 Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная). Москва : Иностран. Лит., 1962. 962 с.
- 242 Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Москва : Мир, 1960. 648 с.
- 243 Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. Москва : Медицина, 1961. 339 с.
- 244 Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитологии. Москва : Медицина, 1996. 133 с.
- 245 Автандилов Г. Г., Саниев К. Б. Плоидометрия в повышении качества патогистологической диагностики. *Архив патологии*. 2002. Т. 64, № 3. С. 31–33.

- 246 Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва, 2000. 256 с
- 247 Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей : Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137 (дата звернення: 25.10.2021).
- 248 Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 2010. L276. P. 33–79.
- 249 Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
- 250 Council Directive 98/58/EC of 20 July 1998 concerning the protection of animals kept for farming purposes. *Official Journal of the European Communities*. 1998. Vol. 41, L221. P. 23–27.
- 251 Biomedical data analysis using neuro-fuzzy model with post-feature reduction / H. Das et al. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2020.01.007>
- 252 Perova I., Bodyanskiy Ye. Adaptive human machine interaction approach for feature selection-extraction task in medical data mining. *International Journal of Compting*. 2018. Vol. 17, N 2. P. 113–119.
- 253 Sunagawa G. A., Takahashi M. Hypometabolism during Daily Torpor in Mice is Dominated by Reduction in the Sensitivity of the Thermoregulatory System. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. Article 37011. DOI: 10.1038/srep37011.
- 254 Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr. J*. 2016. Vol. 15, no 1. DOI: 10.1186/s12937-016-0186-5.
- 255 The Redox architecture of physiological function / J. Santolini et al. *Curr. Opin. Physiol*. 2019. Vol. 9. P. 34–47. DOI: 10.1016/j.cophys.2019.04.009.
- 256 Прогностическое значение динамики содержания церулоплазмينا и

- малонового диальдегида в плазме крови больных при неотложных состояниях в нейрохирургии / И. Г. Васильева и др. *Укр. нейрохірург. журн.* 2007. № 2. З. 37–40.
- 257 Земцова И., Станкевич Л. Роль тиоловых соединений в поддержании окислительного гомеостаза в процессе спортивной подготовки. *Наука в олимп. спорте.* 2015. № 2. С. 37–44.
- 258 T cells affect central and peripheral noradrenergic mechanisms and neurotrophin concentration in the spleen and hypothalamus / J. Jouda et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1261. P. 18–25. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06642.x.
- 259 Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circulation research.* 2017. Vol. 121, no 2. P. 162–180. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.306458.
- 260 Badriah Alabdulkarim, Zubaida Abdel Nabi Bakeet, Shaista Arzoo. Role of some functional lipids in preventing diseases and promoting health. *Journal of King Saud University – Science.* 2012. Vol. 24, no 4. P. 319–329. DOI: 10.1016/j.jksus.2012.03.001.
- 261 Olaniyan T., Olatunji L. A. Elevated Myocardial Oxygen Consumption During Cutaneous Cold Stress in Young Adult Overweight and Obese Africans. *J. Public Health Afr.* 2015. Vol. 6, no 2. P. 420. DOI: 10.4081/jphia.2015.420.
- 262 McBurney L. J., Radomski M. W. Metabolism of serum free fatty acid and low-density lipoproteins in the cold-acclimated rat. *Am. J. Physiol.* 1969. Vol. 217, N 1. P. 19–23. DOI: 10.1152/ajplegacy.
- 263 Літовченко О. Л., Мішина М. М., Зуб К. О. Адаптаційні механізми імунної реакції у щурів за умов впливу помірно низьких температур у сполученні з електромагнітним випромінюванням низької частоти. *Probl. Cryobiol. Cryomed.* 2020. Vol 30, No 3. P. 256–269.
- 264 Оцінка функціонального стану лімфоцитів за впливу електромагнітного випромінювання, холодового фактору *per se*, та у поєднанні

- (експериментальне дослідження) / О. Л. Літовченко та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2. С. 272–277.
- 265 Літовченко О. Л. До питання про екстраполяцію біологічних ефектів експериментального впливу електромагнітного випромінювання на організм людини. *Медицина третього тисячоліття* : зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів, Харків, 30–31 січ. 2019 р. Харків : ХНМУ, 2019. С. 513–515.
- 266 Літовченко О. Л. Ліпідний склад сироватки крові в умовах сполученого впливу екологічних факторів (експериментальне дослідження). *Акт. проблеми профілакт. медицини*. 2020. Вип. 20. С. 143–150.
- 267 How safe is the environmental electromagnetic radiation? / S. Kottou et al. *J. Phys. Chem. Biophys.* 2014. Vol. 4. DOI: 10.4172/2161-0398.1000146.
- 268 Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures. *Sci. Total Environ.* 2013. Vol. 454–455. P. 393–400. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.034.
- 269 Acute stress rapidly decreases plasma testosterone in a free-ranging male songbird: potential site of action and mechanism / P. J. Deviche et al. *General and Comparative Endocrinology*. 2010. Vol. 169. P. 82–90. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.07.009.
- 270 Khan M. A., Assiri A. M., Broering D. C. Complement mediators: key regulators of airway tissue remodeling in asthma. *J. Transl. Med.* 2015. Vol. 13. P. 272. DOI: 10.1186/s12967-015-0565-2.
- 271 Allis J. W., Fromme M. L. Activity of membrane-bound enzymes exposed to sinusoidally modulated 2450 MHz microwave radiation. *Radioscience*. 1979. Vol. 65. P. 85–91.
- 272 Літовченко О. Л. Оцінка функціонального стану центральної нервової системи тварин при впливі електромагнітного випромінювання в умовах холодового стресу. *XII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : матеріали конгр., 23–25 квіт. 2018 р., Тернопіль /

- Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2018. С. 290.
- 273 Кальцій-фосфорний баланс у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, стресі та їх поєднанні : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03. Вінниця, 2015. 20 с.
- 274 Літовченко О. Л., Перова І. Г. Особливості оцінки біологічних ефектів впливу електромагнітного випромінювання за умов зниженої температури (експеримент). *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 2. С. 227–235.
- 275 Літовченко О. Л., Перова І. Г., Завгородній І. В. Математичний аналіз біологічних ефектів сполученого впливу фізичних факторів виробництва. *Фізичні фактори довкілля та їх вплив на формування здоров'я населення України (XVI марзєєвські читання)* : зб. тез доп. наук.-практ. конф., 12–13 лист. 2020 р., Київ. Київ, 2020. Вип.20. С. 20–22.
- 276 Litovchenko O. L. Biological Effects of Low Temperature and Electromagnetic Radiation Combined Exposure : abstracts of the 42rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 23–24 May 2018, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed.* 2018. Vol. 28, no 2. P. 176.
- 277 Litovchenko O. L., Zub K. U. Modification of Neutrophil Functional Capacity Under Cold and Electromagnetic Radiation Influence : abstracts of the 43rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 27–28 May 2019, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed.* 2019. Vol. 29, no 2. P. 165.
- 278 Litovchenko O., Zub K. Response of humoral immunity to combined effects of moderately low temperatures and low frequency electromagnetic radiation. *81st LYSICon. Lviv Young Scientists International Conference* 21– 23 Oct. 2020. Lviv, 2020. P. 153–154.

- 279 Літовченко О. Л., Петрова І. Г. Використання статистичних методів для визначення частки внеску в сумарний ефект дії електромагнітного випромінювання та позитивної низької температури на організм. *Журнал НАМН України*. 2018. Спец. вип. : Міжнар. наук.-практ. конф. молод. вчених, присв. 25-річчю НАМН України, Київ, 23 берез. 2018 р. С. 55.
- 280 Перова І. Г., Бражникова Є. М., Літовченко О. Л. Нечітка кластеризація багатовимірних часових рядів показників сироватки крові для онлайн діагностування. *Intellectual Systems for Decision Making and Problems of Computational Intelligence : Conference Proceedings, Zaliznyj Port*, 21–27 May 2018. Kherson, 2018. P. 268–270.
- 281 Medical data-stream mining in the area of electromagnetic radiation and low temperature influence on biological objects / I. Perova, O. Litovchenko, Ye. Bodyanskiy et al. *Data Stream Mining & Processing : Proceedings of the 2018 IEEE Second International Conference*, 21–25 Aug. 2018. Lviv, 2018. P. 3–6.
- 282 A Mathematical Analysis of Immunological Indicator of Biological Objects under Influence of Low-Frequency Electromagnetic Radiation in Conditions of Cold Stress / I. Perova, O. Litovchenko, I. Zavgorodnii et al. *2020 IEEE Ukrainian Microwave Week (UkrMW) : Proceedings*, 21–25 Sept. 2020. Kharkiv, 2020. P. 594–598.
- 283 A Mathematical Approach to the Analysis of Data on a Combined Influence of Ecological Factors on the Organism / I. Zavgorodnii, O. Litovchenko, et al. *Kongressdokumentation zur 61 : Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM*, Jena, 17–20 März 2021. Jena, 2021. URL: https://access.online-registry.net/dgaum2021/temp/export/exp_1622753915043_f8fa.pdf (Datum des Zugangs: 10.06.2021).
- 284 Федоренко Ю. В. Сумація підпорогових імпульсів за умов окремої та поєднаної дії кадмію й іммобілізаційного стресу з урахуванням типології поведінки експериментальних тварин. *Мед. перспективи*. 2015. Vol. 20, no. 2. P. 11–16.

- 285 Skeletal Muscle Thermogenesis and Its Role in Whole Body Energy Metabolism / Periasamy M. et al. *Diabetes & metabolism journal*. 2017. Vol. 41, no 5. P. 327–336. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.5.327.
- 286 Invited review: Influence of climatic conditions on the development, performance, and health of calves / L. Roland et al. *Journal of Dairy Science*. 2016. Vol. 99, no 4. P. 2438–2452. DOI: 10.3168/jds.2015-9901.
- 287 Kang H. J. et al. Effects of Ambient Temperature on Growth Performance, Blood Metabolites, and Immune Cell Populations in Korean Cattle Steers. *Asian-Australasian journal of animal sciences*. 2016. Vol. 29, no 3. P. 436–443. DOI: 10.5713/ajas.15.0937.
- 288 Селье Г. На уровне целого организма. Москва : Наука, 1972. 132 с.
- 289 A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury / J. Y. Joung et al. *Brain Behav*. 2019. Vol. 9, no 3. Article e01235. doi: 10.1002/brb3.1235.
- 290 Kupffer Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? / J. Chen et al. *Int J Biol Sci*. 2020. Vol. 16, no 13. P. 2367–2378. DOI: 10.7150/ijbs.47143.
- 291 Kupffer Cells Undergo Fundamental Changes during the Development of Experimental NASH and Are Critical in Initiating Liver Damage and Inflammation / D. Reid et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. e0159524. DOI: 10.1371/journal.pone.0159524.
- 292 Bronte V., Pittet M. J. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 2013. Vol. 39, no 5. P. 806–818.
- 293 Spleen contributes to restraint stress induced changes in blood leukocytes distribution / W. Jiang et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, no 1. DOI: 10.1038/s41598-017-06956-9.
- 294 Chronic stress induces structural alterations in splenic lymphoid tissue that are associated with changes in corticosterone levels in wistar-kyoto rats / M. E. Hernandez et al. *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. Article 868742. DOI:

10.1155/2013/868742

- 295 Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / G. Pizzino et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 2017. Article 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.
- 296 Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87. P. 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006.
- 297 Кондратюк В., Стахова А. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматоїдний артрит: внесок резистентної артеріальної гіпертензії. *InterConf*. 2021. P. 249–266. DOI: 10.51582/interconf.7-8.05.2021.028.
- 298 Pancreatic regulation of glucose homeostasis / P. Röder et al. *Experimental & molecular medicine*. 2016. Vol. 48, no 3. DOI: 10.1038/emm.2016.6.
- 299 Stressor States and the Cation Crossroads / K. T. Weber et al. *Journal of the American College of Nutrition*. 2010. Vol. 29, no 6. P. 563–574. DOI: 10.1080/07315724.2010.10719895.
- 300 Calvo M. S., Lamberg-Allardt C. J. Phosphorus. *Adv. Nutr.* 2015. Vol. 6, no 6. P. 860–862. DOI: 10.3945/an.115.008516.
- 301 Dhabhar F. S. The short-term stress response – Mother nature’s mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 49. P. 175–192.
- 302 Сердобинцев К. В. Система комплемента. Патология, диагностика, лечение (часть 2). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016. № 3. С. 33–40.
- 303 Авдеева Н. Н., Быстрова Н. А. Иммунометаболические изменения на системном уровне в условиях использования различных методов многокомпонентной общей анестезии при холецистэктомии. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18, № 12. С. 11–16.
- 304 Vasilyev A. Method and Approaches to the Estimation of Ecological Risks of Urban Territories. *Safety of Technogenic Environment*. 2014. Vol. 6. P. 43–46.

DOI: 10.7250/ste.2014.014.

- 305 Perova I., Bodyanskiy Ye. Adaptive Human Machine Interaction Approach for Feature Selection-Extraction Task in Medical Data Mining. *Int. J. Comp.* 2018. Vol. 17, no 2. P. 113–119. DOI: 10.47839/ijc.17.2.997.
- 306 Modulatory effects on Drosophila larva hearts: room temperature, acute and chronic cold stress / Y. C. Zhu et al. *J. Comp. Physiol. B.* 2016. Vol. 186, no 7. P. 829–841. DOI: 10.1007/s00360-016-0997-x.
- 307 Effect of infrared lamps to ameliorate cold stress in Vrindavani calves / S. A. Bhat et al. *Vet. World.* 2015. Vol. 8, no 6. P. 777–782. DOI: 10.14202/vetworld.2015.777-782.
- 308 Alves-Bezerra M., Cohen D. E. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr. Physiol.* 2017. Vol. 8, no 1. DOI: 10.1002/cphy.c170012.
- 309 Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis / T. Zhang et al. *Lipids Health Dis.* 2019. Vol. 18, no 1. P. 223. DOI: 10.1186/s12944-019-1170-9.
- 310 Chen B. J., Niu C. J., Yuan L. Ascorbic acid regulation in stress responses during acute cold exposure and following recovery in juvenile Chinese soft-shelled turtle (*Pelodiscus sinensis*). *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2015. Vol. 184. P. 20–26. DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.01.018.
- 311 Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010. Vol. 140, no 6. P. 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
- 312 Immunobiology : The Immune System in Health and Disease : Principles of innate and adaptive immunity / C. A. Janeway et al. Jr. 5th ed. New York : Garland Science, 2001. 732 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>
- 313 Комплемент как патогенный фактор при посттравматическом стрессе / Л. П. Оганесян и др. *Биол. журн. Армении.* 2019. Т. 61, № 1. С. 48–53.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Публікації, які відображають основні наукові результати дисертації

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України з присвоєнням категорії «А» та проіндексованих у базі даних Scopus:

1. Litovchenko O. L., Mishyna M. M., Zub K. O. Adaptation Mechanisms of Immune Response in Rats Under Influence of Moderately Low Temperatures in Combination with Electromagnetic Radiation. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020. Vol. 30, No 3. P. 256-269. URL: <http://www.cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1645>

(Особистий внесок здобувача: Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, обробка результатів, написання статті та підготування її до друку).

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України з присвоєнням категорії «Б»:

2. Літовченко О. Л., Мішина М. М., Завгородній І. В., Мозгова Ю. А. Оцінка функціонального стану лімфоцитів за впливу електромагнітного випромінювання, холодowego фактору *per se*, та у поєднанні (експериментальне дослідження). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Том 4, № 2 (18). С. 272–277. URL: <https://jmbs.com.ua/archive/4/2/272>

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення дослідження, обробка результатів, підготування статті до друку).

3. Літовченко О. Л., Перова І. Г. Особливості оцінки біологічних ефектів впливу електромагнітного випромінювання за умов зниженої температури

(експеримент). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Том 6, № 2 (30). С. 227–235. URL: <https://jmbs.com.ua/archive/6/2/227>
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка моделі та проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні статті та підготування її до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Літовченко О. Л., Петрова І. Г. Використання статистичних методів для визначення частки внеску в сумарний ефект дії електромагнітного випромінювання та позитивної низької температури на організм. *Журнал НАМН України*. 2018. Спец. вип. : Міжнар. наук.-практ. конф. молод. вчених, присв. 25-річчю НАМН України, Київ, 23 берез. 2018 р. С. 55.
(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, встановлення біологічних ефектів, аналіз результатів, розробка дизайну статистичної обробки результатів)
5. Litovchenko O. L. Biological Effects of Low Temperature and Electromagnetic Radiation Combined Exposure : abstracts of the 42rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 23–24 May 2018, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed*. 2018. Vol. 28, no 2. P. 176.
6. Перова І. Г., Бражникова Є. М., Літовченко О. Л. Нечітка кластеризація багатовимірних часових рядів показників сироватки крові для онлайн діагностування. *Intellectual Systems for Decision Making and Problems of Computational Intelligence : Conference Proceedings, Zaliznyj Port*, 21–27 May 2018. Kherson, 2018. P. 268–270.
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, участь у написанні публікації).
7. Літовченко О. Л. Оцінка функціонального стану центральної нервової системи тварин при впливі електромагнітного випромінювання в умовах холодового стресу. *XII Міжнародний медичний конгрес студентів і*

молодих вчених : матеріали конгр., 23–25 квіт. 2018 р., Тернопіль / Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2018. С. 290.

8. Litovchenko O. L., Zub K. U. Modification of Neutrophil Functional Capacity Under Cold and Electromagnetic Radiation Influence : abstracts of the 43rd Annual Conference of Young Scientists “Cold in Biology and Medicine. Current Issues in Cryobiology, Transplantology and Biotechnology”, 27–28 May 2019, Kharkiv, Ukraine. *Probl. Cryobiol. Cryomed.* 2019. Vol. 29, no 2. P. 165.
(Особистий внесок здобувача: сформовано схему досліджень, виконання експериментальної частини, підготовка роботи до друку).
9. Літовченко О. Л. До питання про екстраполяцію біологічних ефектів експериментального впливу електромагнітного випромінювання на організм людини. *Медицина третього тисячоліття* : зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів, Харків, 30–31 січ. 2019 р. Харків : ХНМУ, 2019. С. 513–515.
10. Літовченко О.Л., Перова І.Г., Завгородній І.В. Математичний аналіз біологічних ефектів сполученого впливу фізичних факторів виробництва / *Фізичні фактори довкілля та їх вплив на формування здоров'я населення України* : науково-практ. конф. (XVI марзеєвські читання), Київ, 12–13 лист. 2020 р. Київ, 2020. Вип.20. С.20 – 22.
(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні публікації).
11. Літовченко О. Л. Ліпідний склад сироватки крові в умовах сполученого впливу екологічних факторів (експериментальне дослідження). *Акт. проблеми профілакт. медицини.* 2020. Вип. 20. С. 143–150.
12. Litovchenko O., Zub K. Response of humoral immunity to combined effects of moderately low temperatures and low frequency electromagnetic radiation. *81st LYSICon.* Lviv Young Scientists International Conference 21– 23 Oct. 2020. Lviv, 2020. P. 153–154.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експерименту, аналіз результатів, участь у написанні публікації).

13. A Mathematical Approach to the Analysis of Data on a Combined Influence of Ecological Factors on the Organism / I. Zavgorodnii, O. Litovchenko, et al. *Kongressdokumentation zur 61 : Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM*, Jena, 17–20 März 2021. Jena, 2021. URL: https://access.online-registry.net/dgaum2021/temp/export/exp_1622753915043_f8fa.pdf (Datum des Zugangs: 10.06.2021).

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, виконання експериментальної частини, аналіз і узагальнення результатів, участь у написанні публікації).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Medical data-stream mining in the area of electromagnetic radiation and low temperature influence on biological objects / I. Perova, O. Litovchenko, Ye. Bodyanskiy et al. *Data Stream Mining & Processing : Proceedings of the 2018 IEEE Second International Conference*, 21–25 Aug. 2018. Lviv, 2018. P. 3–6.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка моделі та проведення експерименту, участь у написанні статті та підготування її до друку).

15. A Mathematical Analysis of Immunological Indicator of Biological Objects under Influence of Low-Frequency Electromagnetic Radiation in Conditions of Cold Stress / I. Perova, O. Litovchenko, I. Zavgorodnii et al. *2020 IEEE Ukrainian Microwave Week (UkrMW) : Proceedings*, 21–25 Sept. 2020. Kharkiv, 2020. P. 594–598.

(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, розробка та проведення експерименту, участь у написанні статті та підготування її до друку).

**Показники вмісту прооксидантів та антиоксидантів сироватки крові щурів
під час впливу зниженої температур (4 °С) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	13,77 21,60	16,72 (14,84 – 18,87)	19,87 39,78	27,69* (25,46 – 31,55)
МДА, мкмоль/л	3,54 5,26	4,44 (3,87 – 4,58)	3,81 6,88	5,76* (4,81 – 6,75)
SH-групи, мкмоль/л	4,62 6,89	5,58 (4,79 – 6,39)	2,77 5,69	4,06* (3,68 – 4,79)
Каталаза, 1 мМ H ₂ O ₂ хв/л	2,53 4,48	3,39 (3,27 – 4,20)	1,86 3,19	2,58* (2,35 – 2,74)
СОД, О/л	4,68 5,85	5,43 (4,84 – 5,69)	3,42 6,26	5,16 (3,91 – 5,55)
Церулоплазмін, мг/л	235,54 282,48	253,48 (243,25 – 261,46)	186,67 312,75	281,31* (275,56 – 304,35)
15-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	13,71 19,21	17,29 (15,28–18,57)	27,46 40,46	30,33* (27,65 – 37,15)
МДА, мкмоль/л	3,54 5,26	4,29 (3,81– 4,58)	4,52 7,18	6,63* (5,66 – 6,82)
SH-групи, мкмоль/л	4,59 6,89	5,48 (4,79 – 6,49)	2,75 4,11	3,19* (2,99 – 3,29)
Каталаза, 1 мМ H ₂ O ₂ хв/л	2,58 4,27	3,41 (3,27 – 4,20)	1,32 2,45	1,83* (1,57 – 2,19)
СОД, О/л	3,96 5,50	4,57 (4,18 – 5,22)	2,23 4,23	3,22* (3,15 – 3,55)
Церулоплазмін, мг/л	212,48 272,75	248,73 (241,57 – 261,62)	280,47 379,35	309,91* (281,54 – 356,27)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
30-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	15,66 19,45	17,98 (16,57 – 18,68)	25,47 49,12	33,15* (29,55 – 39,75)
МДА, мкмоль/л	3,69 5,35	4,92 (4,52 – 5,12)	6,33 9,18	8,26* (8,14 – 8,58)
SH-групи, мкмоль/л	4,96 6,68	5,71 (5,55 – 6,48)	3,85 5,46	4,59* (4,46 – 5,05)
Каталаза, 1 мМ H ₂ O ₂ хв/л	2,58 4,82	3,52 (3,13 – 3,95)	1,24 3,21	2,00* (1,64 – 2,59)
СОД, О/л	3,60 5,07	4,77 (4,51 – 4,89)	2,69 4,14	3,29* (2,81 – 3,59)
Церулоплазмін, мг/л	238,74 282,68	257,18 (245,76 – 266,85)	280,33 416,27	343,55* (336,18 – 371,30)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Вміст глюкози в сироватці крові щурів під час впливу зниженої температури (4 °С) у динаміці

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ (4±2°C) n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Глюкоза,	3,18	4,34	4,72	5,74*
ммоль/л	5,28	(4,11–4,49)	6,72	(5,42 – 6,26)
15-а доба експерименту				
Глюкоза,	3,68	4,69	4,48	5,33*
ммоль/л	5,61	(4,37 – 5,01)	6,07	(5,01 – 5,65)
30-а доба експерименту				
Глюкоза,	3,88	4,56	5,94	6,78*
ммоль/л	5,28	(4,34 – 4,87)	7,77	(6,31 – 7,15)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показник кількості утворених позаклітинних пасток нейтрофілами
під час впливу зниженої температури (4 °C) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ПНТ (4°C) n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
NETs, %	25,00 32,00	28,50 (26,00 – 30,00)	14,00 18,00	16,50* (15,00 – 18,00)
15-а доба експерименту				
NETs, %	27,00 31,00	29,50 (28,00 – 31,00)	17,00 21,00	19,50* (17,00 – 20,00)
30-а доба експерименту				
NETs, %	26,00 30,00	28,50 (27,00 – 30,00)	32,00 34,00	32,50* (32,00 – 33,00)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Концентрація компонентів системи комплімента сироватки крові щурів
під час впливу зниженої температури (4°C) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ПНТ (4°C) n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
C3, нг / мл	399,00 615,30	591,00 (541,40 – 613,70)	505,10 589,30	544,90 (512,80 – 584,40)
C4, нг / мл	18,39 29,11	23,07 (20,33 – 25,81)	8,06 31,70	10,67* (9,31 – 11,53)
C5, нг / мл	0,10 1,87	0,87 (0,58 – 1,81)	1,15 1,85	0,30 (0,21 – 0,54)
15-а доба експерименту				
C3, нг / мл	487,00 601,50	555,20 (513,30 – 599,90)	479,10 559,60	536,70 (502,70 – 558,40)
C4, нг / мл	17,03 21,83	21,39 (20,44 – 21,77)	41,83 57,87	50,24* (45,41 – 53,34)
C5, нг / мл	0,66 2,20	0,76 (0,74 – 0,79)	0,24 1,30	0,80 (0,35 – 1,27)
30-а доба експерименту				
C3, нг / мл	147,80 617,90	560,65 (279,90 – 609,50)	219,50 608,30	490,25 (237,50 – 555,60)
C4, нг / мл	11,11 29,68	24,45 (20,64 – 27,13)	26,81 35,68	31,58* (30,56 – 33,18)
C5, нг / мл	0,48 1,76	1,07 (0,72 – 1,68)	1,16 5,34	2,32* (1,27 – 4,23)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Концентрація імуноглобулінів сироватки крові щурів
під час впливу зниженої температури (4 °C) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ПНТ (4°C) n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	107,29 164,67	140,10 (114,31 – 156,40)	77,12 276,17	204,81 (158,00 – 261,17)
IgM, нг / мл	3064,19 3908,27	3453,75 (3141,59 – 3488,52)	3444,13 4722,97	4094,34* (3505,66 – 4117,87)
IgG, нг / мл	2156,60 3670,20	2473,05 (2224,80 – 2695,70)	2339,70 3811,00	2889,25 (2842,30 – 3588,90)
15-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	132,59 156,37	137,41 (133,43 – 153,40)	74,84 286,22	159,00 (133,02 – 219,06)
IgM, нг / мл	2356,75 3929,40	3516,95 (3173,36 – 3728,45)	3260,15 6098,20	4689,82* (3277,87 – 5500,88)
IgG, нг / мл	2025,90 3018,80	2686,65 (2138,30 – 2840,60)	1710,00 1964,90	1778,50* (1723,00 – 1865,60)
30-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	20,60 253,71	146,86 (100,57 – 199,75)	33,06 212,27	127,24 (88,03 – 176,07)
IgM, нг / мл	2560,68 4571,31	3137,11 (3016,00 – 3689,53)	3714,26 4795,22	4016,44* (3795,45 – 4182,06)
IgG, нг / мл	2185,50 2583,90	2339,55 (2276,60 – 2518,10)	3615,80 4957,20	4048,75* (3706,40 – 4482,60)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Зміни маси тіла лабораторних щурів під час впливу електромагнітного випромінювання низької частоти (70 кГц, 600 В/м) у динаміці, (г)

Показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
Вага тіла, 1-а доба	192,00 180,00	192,00 (185,00 – 199,00)	182,00 200,00	193,00 (187,00 – 195,00)
Вага тіла, 5-а доба	181,00 214,00	192,50 (185,00 – 198,00)	182,00 205,00	194,50 (187,00 – 197,00)
Вага тіла, 15-а доба	178,00 223,00	200,20 (193,00 – 217,00)	190,00 260,00	209,00 (196,00 – 216,00)
Вага тіла, 30-а доба	171,00 239,00	210,00 (193,00 – 219,00)	186,00 241,00	215,00 (197,00 – 219,00)

**Зміни показника сумачії підпорогових імпульсів у щурів під час впливу
електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Показник	Контрольна група n=10		Група ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
СПП, 5-а доба	5,40 9,00	6,35 (6,00 – 7,50)	5,00 10,00	7,40 6,50 – 8,50
СПП, 15-а доба	3,90 10,40	6,25 (4,80 – 7,10)	4,70 10,60	6,80 6,00 – 9,50
СПП, 30-а доба	4,40 9,40	6,05 (5,10 – 7,60)	3,60 9,70	7,00 5,50 – 8,50

**Показники вмісту окремих показників прооксидантів та антиоксидантів
сироватки крові щурів під час впливу електромагнітного випромінювання
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	12,62 21,82	16,75 (14,59 – 18,60)	13,66 25,85	17,91 (15,24 – 20,50)
МДА, мкмоль/л	3,71 4,61	4,06 (3,76 – 4,58)	4,88 6,75	5,76* (5,65 – 6,08)
SH-групи, мкмоль/л	3,55 5,99	4,55 (4,01 – 5,55)	2,97 5,39	4,32 (6,39 – 5,19)
Каталаза, 1 мм Н ₂ О ₂ хв/л	3,15 4,13	3,45 (3,29 – 3,68)	3,75 4,74	4,36* (4,19 – 4,50)
СОД, О/л	4,84 6,05	5,35 (5,18 – 5,50)	4,83 6,18	5,49 (4,95 – 5,72)
Церулоплазмін, мг/л	212,95 251,50	238,52 (222,48 – 243,25)	262,44 300,47	271,85* (266,25 – 281,64)
15-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	14,64 21,60	17,12 (15,77 – 18,87)	15,24 25,85	17,99 (16,57 – 20,50)
МДА, мкмоль/л	3,36 4,38	3,79 (3,58 – 4,26)	3,65 5,18	3,92 (3,75 – 4,52)
SH-групи, мкмоль/л	4,59 6,89	4,94 (4,79 – 5,97)	2,93 5,31	4,69* (3,95 – 5,23)
Каталаза, 1 мм Н ₂ О ₂ хв/л	3,15 4,20	3,26 (3,21 – 3,37)	2,37 3,35	2,82* (2,56 – 3,19)
СОД, О/л	3,70 5,49	4,29 (3,86 – 5,42)	3,42 5,23	3,92 (3,65 – 4,26)
Церулоплазмін, мг/л	212,35 245,76	222,86 (220,58 – 232,42)	255,82 311,75	282,59* (275,56 – 304,35)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
30-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	15,74 18,44	17,66 (16,54 – 17,95)	19,27 27,24	21,48* (20,06 – 22,16)
МДА, мкмоль/л	3,69 5,12	4,24 (4,15 – 4,34)	4,75 5,71	5,45* (5,26 – 5,64)
SH-групи, мкмоль/л	4,84 6,68	5,82 (5,42 – 6,48)	3,85 5,33	4,56* (4,46 – 4,72)
Каталаза, 1 мм Н ₂ О ₂ хв/л	3,15 4,17	3,26 (3,21 – 3,47)	2,45 3,18	2,85* (2,80 – 3,12)
СОД, О/л	4,20 6,20	5,20 (4,34 – 5,72)	3,72 5,07	4,62 (4,42 – 4,82)
Церулоплазмін, мг/л	211,61 243,25	228,63 (212,95 – 238,54)	262,76 337,07	273,74* (269,52 – 293,53)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Вміст глюкози в сироватці крові щурів
під час впливу електромагнітного випромінювання
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Глюкоза, ммоль/л	3,81 5,34	4,64 (4,34 – 5,12)	4,24 6,22	5,28* (5,02 – 5,38)
15-а доба експерименту				
Глюкоза, ммоль/л	3,68 5,12	4,55 (4,37 – 4,86)	4,48 5,90	5,18* (5,01 – 5,45)
30-а доба експерименту				
Глюкоза, ммоль/л	3,81 5,72	4,67 (4,34 – 5,28)	4,88 6,40	5,57* (5,22 – 6,07)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показник кількості утворених позаклітинних пасток
нейтрофілами (NETs) під час впливу електромагнітного випромінювання
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ЕМВ n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
NETs, %	25,00 32,00	28,50 (26,00 – 30,00)	48,00 52,00	49,50* (49,00 – 50,00)
15-а доба експерименту				
NETs, %	27,00 31,00	29,50 (28,00 – 31,00)	10,00 14,00	12,00* (11,00 – 13,00)
30-а доба експерименту				
NETs, %	26,00 30,00	28,50 (27,00 – 30,00)	72,00 78,00	75,50* (74,00 – 77,00)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Концентрація компонентів системи комплімента сироватки крові щурів
під час впливу електромагнітного випромінювання
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ЕМВ n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
C3, нг / мл	399,00 615,30	591,00 (541,40 – 613,70)	258,20 611,10	567,55 (552,60 – 598,20)
C4, нг / мл	18,39 29,11	23,07 (20,33 – 25,81)	10,96 24,88	11,48* (11,01 – 13,00)
C5, нг / мл	0,10 1,87	0,87 (0,58 – 1,81)	0,27 1,63	0,38 (0,31 – 1,32)
15-а доба експерименту				
C3, нг / мл	487,00 601,50	555,20 (513,30 – 599,90)	208,90 584,40	526,70 (507,40 – 572,70)
C4, нг / мл	17,03 21,83	21,39 (20,44 – 21,77)	10,99 13,77	11,58* (11,25 – 13,68)
C5, нг / мл	0,66 2,20	0,76 (0,74 – 0,79)	0,40 2,93	1,15 (0,41 – 1,48)
30-а доба експерименту				
C3, нг / мл	147,80 617,90	560,65 (279,90 – 609,50)	3112,50 643,90	535,20 (473,20 – 558,70)
C4, нг / мл	11,11 29,68	24,45 (20,64 – 27,13)	20,47 72,80	48,19* (29,70 – 66,45)
C5, нг / мл	0,48 1,76	1,07 (0,72 – 1,68)	1,16 7,72	3,13* (1,27 – 6,34)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Концентрація імуноглобулінів сироватки крові щурів
під час впливу електромагнітного випромінювання
(70 кГц, 600 В/м) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ЕМВ n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	107,29 164,67	140,10 (114,31 – 156,40)	80,97 233,72	169,99 (162,36 – 180,29)
IgM, нг / мл	3064,19 3908,27	3453,75 (3141,59 – 3488,52)	549,80 2385,11	1674,00* (615,83 – 2234,62)
IgG, нг / мл	2156,60 3670,20	2473,05 (2224,80 – 2695,70)	2240,50 3289,30	2358,65 (2271,60 – 2602,90)
15-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	132,59 156,37	137,41 (133,43 – 153,40)	87,24 186,90	105,14 (90,23 – 164,44)
IgM, нг / мл	2356,75 3929,40	3516,95 (3173,36 – 3728,45)	2780,71 8630,82	5869,42* (5392,24 – 6603,98)
IgG, нг / мл	2025,90 3018,80	2686,65 (2138,30 – 2840,60)	2218,40 3736,40	2838,85 (2328,20 – 3261,80)
30-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	20,60 253,71	146,86 (100,57 – 199,75)	39,62 174,66	75,30 (50,71 – 165,46)
IgM, нг / мл	2560,68 4571,31	3137,11 (3016,00 – 3689,53)	3520,08 9033,38	6137,45* (3896,16 – 7472,45)
IgG, нг / мл	2185,50 2583,90	2339,55 (2276,60 – 2518,10)	1682,10 2349,00	1935,30* (1766,80 – 2071,40)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Зміни маси тіла лабораторних щурів під час сполученого впливу
електромагнітного випромінювання (70 к Гц, 600 В/м) та зниженої
температури (4 °С) у динаміці, (г)**

Показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
Вага тіла, 5-а доба	180,00 205,00	195,00 (188,00 – 199,00)	180 220	196,50 (180,00 – 198,00)
Вага тіла, 5-а доба	180,00 212,00	196,50 (190,00 – 202,00)	180,00 220,00	197,00 (180,00 – 200,00)
Вага тіла, 15-а доба	190,00 235,00	207,00 (199,00 – 214,00)	180,00 224,00	200,00 (185,00 – 208,00)
Вага тіла, 30-а доба	197,00 240,00	218,00 (205,00 – 226,00)	192,00 234,00	213,00 (199,00 – 231,00)

**Біохімічні показники сироватки крові щурів під час сполученого впливу
електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м) та зниженої
температури (4 °С) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	13,77 24,64	17,89 (15,28 – 20,91)	18,87 39,78	26,27* (23,46 – 31,55)
МДА, мкмоль/л	3,16 4,58	3,87 (3,54 – 4,33)	3,71 6,75	5,00* (4,52 – 5,82)
SH-групи, мкмоль/л	4,09 6,89	5,24 (4,62 – 6,39)	2,95 4,18	3,44* (2,99 – 3,69)
Каталаза, 1 мМ Н ₂ О ₂ хв/л	3,15 4,68	3,57 (3,37 – 4,23)	1,86 2,75	2,38* (2,32 – 2,70)
СОД, О/л	4,05 5,70	5,31 (4,84 – 5,50)	3,42 4,26	3,91* (3,55 – 4,18)
Церулоплазмін, мг/л	238,54 282,48	251,82 (243,25 – 266,25)	275,56 311,75	282,59* (280,87 – 304,35)
15-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	13,17 24,64	18,77 (16,92 – 21,60)	23,16 39,38	30,16* (27,05 – 32,34)
МДА, мкмоль/л	3,17 5,41	4,29 (3,71 – 4,38)	4,71 7,52	5,95* (5,44 – 6,83)
SH-групи, мкмоль/л	4,09 6,89	5,60 (4,99 – 6,39)	2,15 4,08	3,39* (2,55 – 3,69)
Каталаза, 1 мМ Н ₂ О ₂ хв/л	2,59 4,02	3,27 (3,13 – 3,37)	1,39 2,50	1,86* (1,74 – 2,32)
СОД, О/л	3,88 5,65	5,02 (4,18 – 5,62)	2,52 4,26	3,49* (2,91 – 4,23)
Церулоплазмін, мг/л	183,48 266,35	244,50 (238,54 – 252,00)	280,87 354,62	293,10* (283,44 – 311,75)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
30-а доба експерименту				
ДК, ммоль/л	16,32 24,43	20,34 (18,27 – 21,60)	23,46 39,78	30,52* (27,46 – 35,55)
МДА, мкмоль/л	3,16 5,87	4,79 (4,51 – 5,53)	6,23 8,11	7,58* (6,82 – 7,71)
SH-групи, мкмоль/л	4,62 6,89	6,03 (5,49 – 6,59)	2,89 4,18	3,24* (2,95 – 3,48)
Каталаза, 1 мМ H ₂ O ₂ хв/л	2,47 4,28	3,25 (3,18 – 4,12)	0,50 1,37	1,02* (0,75 – 1,32)
СОД, О/л	3,36 5,42	4,42 (4,18 – 5,17)	3,03 4,08	3,41* (3,18 – 3,83)
Церулоплазмін, мг/л	212,51 245,46	233,66 (222,02 – 242,35)	296,20 358,15	341,79* (321,25 – 353,34)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показники ліпідного обміну та глюкози у сироватці крові щурів
під час сполученого впливу електромагнітного випромінювання (70 кГц,
600 В/м) та зниженої температури (4 °С) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,21 1,69	1,36 (1,27 – 1,63)	1,38 1,94	1,78* (1,49 – 1,86)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,47 0,68	0,53 (0,50 – 0,59)	0,38 0,54	0,51 (0,48 – 2,53)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,62 1,14	0,80 (0,75 – 1,01)	0,87 1,43	1,32* (0,96 – 1,40)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,09 0,13	0,11 (0,10 – 0,12)	0,12 0,20	0,15* (0,13 – 0,16)
Тригліцериди, ммоль/л	0,46 0,68	0,58 (0,50 – 0,60)	0,62 1,00	0,75* (0,69 – 0,84)
І.А, у/о	1,05 2,30	1,47 (1,17 – 1,71)	1,68 3,53	2,56* (1,85 – 2,83)
Глюкоза, ммоль/л	3,81 5,28	4,55 (4,34 – 4,87)	4,72 6,22	5,40* (5,28 – 5,74)
15-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,47 1,57	1,48 (1,48 – 1,54)	1,67 1,79	1,76* (1,70 – 1,78)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,51 0,58	0,53 (0,52 – 0,56)	0,42 0,47	0,43* (0,42 – 0,45)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,77 0,87	0,79 (0,78 – 0,84)	1,13 1,28	1,17* (1,15 – 1,23)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,07 0,09	0,08 (0,07 – 0,08)	0,11 0,17	0,14* (0,13 – 0,15)

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
Тригліцериди, ммоль/л	0,38 0,72	0,50 (0,46 – 0,55)	0,62 0,92	0,75* (0,69 – 0,84)
І.А, у/о	1,59 1,99	1,76 (1,70 – 1,86)	2,76 3,22	2,96* (2,84 – 3,04)
Глюкоза, ммоль/л	3,81 5,72	4,72 (4,34 – 4,93)	4,72 7,06	5,60* (5,24 – 6,28)
30-а доба експерименту				
Холестерин, ммоль/л	1,32 1,65	1,51 (1,41 – 1,61)	1,39 1,94	1,79* (1,58 – 1,86)
ЛПВЩ, ммоль/л	0,47 0,67	0,53 (0,50 – 0,59)	0,12 0,54	0,38* (0,30 – 0,43)
ЛПНЩ, ммоль/л	0,52 1,14	0,78 (0,65 – 1,01)	0,87 1,43	1,29* (0,96 – 1,37)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,03 0,12	0,10 (0,08 – 0,12)	0,12 0,20	0,14* (0,13 – 0,16)
Тригліцериди, ммоль/л	0,31 0,68	0,51 (0,49 – 0,60)	0,62 1,00	0,75* (0,69 – 0,84)
І.А, у/о	1,24 2,30	1,64 (1,54 – 1,96)	1,93 7,22	3,70* (2,76 – 5,32)
Глюкоза, ммоль/л	3,81 5,52	4,76 (4,37 – 4,88)	4,72 8,34	6,19* (5,74 – 6,42)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показники мікроелементного складу сироватки крові щурів
під час сполученого впливу електромагнітного випромінювання (70 кГц,
600 В/м) та зниженої температури (4 °С) у динаміці**

Біохімічний показник	Контрольна група n=10		Група ЕМВ+ПНТ n=10	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,15	2,57 (2,38 – 2,65)	1,63 2,42	2,15* (1,85 – 2,20)
Магній, ммоль/л	1,47 2,49	1,93 (1,55 – 2,25)	1,66 2,58	2,13 (1,98 – 2,28)
Фосфор, ммоль/л	1,12 1,46	1,28 (1,19 – 1,42)	0,54 0,85	0,70* (0,68 – 0,76)
15-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,15	2,57 (2,24 – 2,77)	1,95 2,78	2,26 (2,20 – 2,42)
Магній, ммоль/л	1,45 2,19	1,93 (1,55 – 2,08)	1,86 2,86	2,19* (2,06 – 2,54)
Фосфор, ммоль/л	1,05 1,45	1,17 (1,12 – 1,28)	0,67 1,54	0,78* (0,75 – 0,85)
30-а доба експерименту				
Кальцій, ммоль/л	1,93 3,65	2,63 (2,52 – 2,77)	1,78 2,63	2,30* (2,13 – 2,42)
Магній, ммоль/л	1,47 2,27	1,93 (1,55 – 2,23)	1,77 2,58	2,19 (1,97 – 2,28)
Фосфор, ммоль/л	1,12 1,42	1,20 (1,18 – 1,35)	0,68 1,61	0,84* (0,80 – 0,97)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів під час сполученого впливу електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м) та зниженої температури (4 °С) у динаміці

Імунологічний показник		Контрольна група n=6		Група ЕМВ+ПНТ n=6	
		$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		48,00 66,00	57,50 (54,00 – 61,00)	40,0 52,00	48,00* (47,00 – 51,00)
НСТ - тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	31,00 (29,00 – 32,00)	12,00 48,00	34,00 (25,00 – 45,00)
	Стимульов., %	40,00 61,00	52,00 (46,00 – 57,00)	40,00 44,00	59,50 (44,00 – 62,00)
NETs, %		25,00 32,00	28,50 (26,00 – 30,00)	64,00 73,00	69,50* (65,00 – 71,00)
15-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		41,00 60,00	44,00 (44,00 – 58,00)	43,00 64,00	51,50 (49,00 – 56,00)
НСТ - тест	Спонтанний, %	13,00 20,00	19,50 (18,00 – 20,00)	22,00 40,00	29,50* (24,00 – 34,00)
	Стимульов., %	36,00 48,00	41,50 (40,00 – 46,00)	39,00 64,00	45,50 (45,00 – 55,00)
NETs, %		27,00 31,00	29,50 (28,00 – 31,00)	28,00 34,00	31,00 (30,00 – 32,00)
30-а доба експерименту					
Фагоцитоз, %		45,00 54,00	52,50 (51,00 – 54,00)	42,00 54,00	51,50 49,00 – 53,00
НСТ - тест	Спонтанний, %	27,00 34,00	30,50 (28,00 – 32,00)	18,00 33,00	20,50* (19,00 – 25,00)
	Стимульов., %	42,00 62,00	57,00 (42,00 – 62,00)	35,00 54,00	47,00 (41,00 – 49,00)
NETs, %		26,00 30,00	28,50 (27,00 – 30,00)	28,00 32,00	29,50 (29,00 – 30,00)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показники концентрації імуноглобулінів в сироватці крові щурів під час
сполученого впливу електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м)
та зниженої температури (4 °С) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ЕМВ+ПНТ n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	107,29 164,67	140,10 (114,31 – 156,40)	93,23 238,88	136,54 (119,09 – 166,52)
IgM, нг / мл	3064,19 3908,27	3453,75 (3141,59 – 3488,52)	2040,55 3483,75	2533,26* (2060,14 – 3003,62)
IgG, нг / мл	2156,60 3670,20	2473,05 (2224,80 – 2695,70)	2068,00 3711,70	3240,15 (2271,60 – 3289,20)
15-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	132,59 156,37	137,41 (133,43 – 153,40)	78,46 283,20	155,87 (114,38 – 276,17)
IgM, нг / мл	2356,75 3929,40	3516,95 (3173,36 – 3728,45)	3242,55 7238,20	5250,85* (3722,67 – 6229,84)
IgG, нг / мл	2025,90 3018,80	2686,65 (2138,30 – 2840,60)	2564,40 6174,60	5244,00* (4529,40 – 5886,90)
30-а доба експерименту				
IgA, нг / мл	20,60 253,71	146,86 (100,57 – 199,75)	112,79 188,83	152,05 (121,09 – 177,70)
IgM, нг / мл	2560,68 4571,31	3137,11 (3016,00 – 3689,53)	2930,04 6856,67	4041,32* (3350,02 – 6804,88)
IgG, нг / мл	2185,50 2583,90	2339,55 (2276,60 – 2518,10)	2349,00 3166,80	2835,30* (2682,10 – 2871,40)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

**Показники концентрації компонентів системи компліменту
в сироватці крові щурів під час сполученого впливу
електромагнітного випромінювання (70 кГц, 600 В/м)
та зниженої температури (4 °С) у динаміці**

Імунологічний показник	Контрольна група n=6		Група ЕМВ+ПНТ n=6	
	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$	$\frac{min}{max}$	$\frac{Me}{(25\% - 75\%)}$
5-а доба експерименту				
C3, нг / мл	399,00 615,30	591,00 (541,40 – 613,70)	496,20 610,40	555,55 (542,10 – 570,20)
C4, нг / мл	18,39 29,11	23,07 (20,33 – 25,81)	11,23 21,02	18,39* (14,56 – 21,01)
C5, нг / мл	0,10 1,87	0,87 (0,58 – 1,81)	0,09 1,150	0,35 (0,27 – 0,57)
15-а доба експерименту				
C3, нг / мл	487,00 601,50	555,20 (513,30 – 599,90)	473,90 595,20	559,05 (530,60 – 562,40)
C4, нг / мл	17,03 21,83	21,39 (20,44 – 21,77)	10,42 19,85	11,65* (10,52 – 17,50)
C5, нг / мл	0,66 2,20	0,76 (0,74 – 0,79)	0,60 1,28	0,86 (0,73 – 1,14)
30-а доба експерименту				
C3, нг / мл	147,80 617,90	560,65 (279,90 – 609,50)	324,60 620,70	530,55 (437,50 – 610,40)
C4, нг / мл	11,11 29,68	24,45 (20,64 – 27,13)	7,38 19,03	10,86* (10,61 – 14,30)
C5, нг / мл	0,48 1,76	1,07 (0,72 – 1,68)	1,21 3,59	2,12* (1,62 – 3,13)

Примітка. * – $p < 0,05$ різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



В.о. Генерального директора
ДУ «Харківський обласний центр
контролю та профілактики
хвороб Міністерства охорони
здоров'я України»

Махота Л.С.

« 16 » серпня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб визначення особливостей формування біологічних ефектів при сполученому впливі екологічних факторів».
2. Запропонований аспіранткою кафедри молекулярної біології та біотехнології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Літовченко Оленою Леонідівною.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):
 - 3.1. Літовченко О. Л. Особливості оцінки біологічних ефектів впливу електромагнітного випромінювання за умов зниженої температури (експеримент) / О. Л. Літовченко, І. Г. Перова // Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 2 (30). – С. 227-235.
 - 3.2. A Mathematical Approach to the Analysis of Data on a Combined Influence of Ecological Factors on the Organism / I. Zavgorodnii, O. Litovchenko, I. Perova, V. Kapustnyk, I. Böckelmann // Kongressdokumentation zur 61. Wissenschaftlichen Jahrestagung der DGAUM, Jena, 17–20 März 2021 / Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. – Jena, 2021. URL : https://access.online-registry.net/dgaum2021/temp/export/exp_1622753915043_f8fa.pdf
4. Де і коли впроваджено: Державна установа «Харківський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України»
5. Результати: встановлені закономірності формування відповідної реакції організму на сполучений вплив електромагнітного випромінювання низької частоти та зниженої температури навколишнього середовища; використаний сучасний підхід, щодо визначення гігієнічної значущості біологічних ефектів за сполученої дії електромагнітного випромінювання та зниженої температури; розроблений метод

визначення частки внеску кожного фактора у загальний результат з можливістю подальшого гігієнічного регламентування факторів за умов сполученої дії, зокрема виробничого середовища.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п.3) підтверджується: розробленою діагностуючою нейрофаззі системою DNFS, метода нечіткої кластеризації багатомірних часових рядів та гібридної системи оцінювання інформативності біологічних показників для обробки результатів клініко-лабораторних досліджень при визначенні біологічних ефектів під час дії електромагнітного випромінювання низької частоти за умов ізоляції дії та у сполученні зі зниженою температурою на біологічний об'єкт з подальшим визначенням найбільш інформативних показників у багатовимірних часових рядах.

Визначено частку внеску кожного з факторів у сумарний ефект як на різних системах, так і на різних етапах впливу (5, 15, 30 діб.) та встановлені індикатори (інформативні показники), що дозволяють визначити основні механізми формування відповідної реакції організму. Вивчення характеру ефектів при одночасному сполученому впливі факторів виробничого середовища має важливе значення для розробки заходів профілактики розвитку виробничо-зумовлених станів у робітників, які знаходяться під дією комплексу виробничих чинників; удосконалення системи медичного нагляду та обслуговування; розробки критеріїв професійного відбору при працевлаштуванні; визначення медичних критеріїв встановлення професійних захворювань.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Відповідальний за впровадження

Зав.відділом епіднагляду
(спостереження) та профілактики
неінфекційних хвороб



Н.І. Новіцька

В.о. генерального директора
ДУ «Харківський ОЦКПХ МОЗ»



Л.С. Махота



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. КАРАЗІНА

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, факс +38 057 705 02 41,
тел. +38 057 705-12-47, + 38 057 707-52-31, E-mail: univer@karazin.ua, код ЄДРПОУ 02071205

АКТ

про впровадження результатів дисертаційної роботи на здобуття доктора філософії Літовченко Олени Леонідівни «Особливості формування біологічних ефектів при впливі електромагнітного випромінювання в умовах холодового стресу в експерименті» при виконанні досліджень в рамках Науково-дослідницької роботи 0119U002549 «Дослідження реакцій нормальних та трансформованих клітин на низькоенергетичне електромагнітне випромінювання та діелектричних показників крові хворих (прикладне дослідження)». Показано вплив електромагнітного випромінювання на активність клітин кісткового мозку.

Комісія у складі керівника теми 0119U002549 «Дослідження реакцій нормальних та трансформованих клітин на низькоенергетичне електромагнітне випромінювання та діелектричних показників крові хворих (прикладне дослідження)», професора, доктора біологічних наук Анатолія БОЖКОВА, та професора, доктора медичних наук Ігоря ЗАВГОРОДНЬОГО, встановили, що результати дисертаційної роботи на здобуття доктора філософії Літовченко Олени Леонідівни, а саме: вплив електромагнітного випромінювання на активність клітин кісткового мозку, впроваджені у виконання експериментальних робіт з опромінення в Науково-дослідному інституті біології при виконанні бюджетної теми 0119U002549.

Директор Науково-дослідного
інституту біології

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна,
керівник теми, д.б.н., проф.



Анатолій БОЖКОВ

Завідувач кафедри гігієни та екології №2

Харківського національного
медичного університету

д.мед.н., проф.,

академік Академії наук вищої
освіти України



Ігор ЗАВГОРОДНІЙ