

ІНСТИТУТ ГІГІЄНИ ТА МЕДИЧНОЇ ЕКОЛОГІЇ
імені О.М. МАРЗЕСВА АМН УКРАЇНИ

ОБУХАН КАТЕРИНА ІВАНІВНА

УДК

613.-076.5+615.849.11+612.1

**ОБГРУНТУВАННЯ ЦИТОЛОГІЧНИХ КРИТЕРІЇВ ДЛЯ ГІГІЄНІЧНОЇ
ОЦІНКИ УЛЬТРАВИСОКОЧАСТОТНИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ
ВИПРОМІНЮВАНЬ**

14.02.01 – Гігієна

Автореферат
Дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ - 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Інституті гігієни та медичної екології імені О.М. Марзеєва АМН України

Наукові консультанти:

доктор медичних наук, професор **Думанський Юрій Данилович**,
Інститут гігієни та медичної екології імені О.М.Марзеєва АМН України,
завідувач лабораторії;

доктор медичних наук, професор **Руднєв Михайло Іванович**,
директор Інституту експериментальної радіології Наукового центру радіаційної
медицини АМН України, директор.

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук, професор **Войціцький Володимир Михайлович**,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, професор
кафедри біохімії;

доктор біологічних наук, професор **Горова Алла Іванівна**,
Інститут проблем природокористування і екології НАН України,
завідувач відділу цитоекології;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Гвозденко Людмила Андріївна, Інститут медицини праці АМН України,
завідувач відділу епідеміологічних досліджень.

Провідна установа:

Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика,
кафедра гігієни і екології людини, МОЗ України, м.Київ.

Захист дисертації відбудеться “ 26 ” лютого 2002 року о 10 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.604.01 в Інституті гігієни та медичної
екології імені О.М.Марзеєва АМН України (02660, м. Київ-94, вул. Попудренка, 50).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту гігієни та медичної
екології імені О.М.Марзеєва АМН України (м. Київ, вул. Попудренка, 50).

Автореферат розісланий “ 25 ” лютого 2002 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Селезньов Б.Ю.

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Електромагнітні поля радіочастотного спектру (ЕМП РЧ), поширеність і різноманітність яких у сфері життєдіяльності людини без-перервно нарастають, є екологічно значущим чинником, потенційно шкідливим для здоров'я. Небезпечна електромагнітна обстановка виникає за рахунок об'єктів радіолокації, телебачення, радіозв'язку (Ю.Д.Думанський і ін., 1974, 2001; А.М.Сердюк, 1977; ВООЗ, 1984,1999; М.Г.Шандала та ін., 1990; Н.Дolk a.al.,1997; Ю.Г.Григор'єв, 2000; М.Л.Рудаков, 2001; Т.Hiraku a.al., 2001). В районах їх розміщення рівні ЕМП РЧ на 2-4 порядки перевищують природний фон (Ю.Д. Думанський і ін.,1984; І.І.Карачов,1993; Н.Г.Нікітіна,1995; В.В.Медведев, 2001).

Виражена біологічна активність притаманна ультрависокочастотним (УВЧ) випромінюванням в діапазоні 300-3000 МГц (довжина хвилі 1 м-10 см), тобто дециметровим хвилям (ДМХ), які мають високу проникну здатність (А.С.Прес-ман,1968; В.А. Мінін,1974, С.І.Герашенко,1997). В імпульсному режимі (зокрема УВЧ 3000 МГц) працюють радіотехнічні засоби Держкомгідромету, цивільної авіації, флоту, радіозв'язку, телевізійні передавачі (Ю.Д.Думанський та ін.,1984, Н.Г.Нікітіна і ін., 1984). ЕМП частотою 2375 МГц та 2450 МГц використовуються у мікрохвильових печах, фізіотерапевтичній апаратурі, електроніці тощо. У наш час дециметрові хвилі повсюдно стали активно діючим супутником людини.

Разом з тим механізм біологічної дії радіохвиль, у тому числі ДМХ, ще не визначено, і питання методології їх біолого-гігієнічної оцінки є суперечливими, що зумовлюється у значній мірі принципово різними точками зору фахівців на критерії електромагнітної безпеки. Так, гігієнічна регламентація ЕМП РЧ в Ук-раїні здійснюється з урахуванням максимально недіючих рівнів для населених регіонів (Ю.Д.Думанський і ін., 1984). Для виробничих умов застосовують (Росія) концепцію порогів шкідливої дії випромінювань (Б.М.Савін, 1986; Ю.П.Пальцев, 1999), і критерієм безпеки прийнято функціональні (не патологічні) зміни в організмі під впливом ЕМП низької інтенсивності. У США та окремих країнах Західної Європи гігієнічні стандарти радіохвиль враховують порогові порушень найчутливіших органів за теплових рівнів дії. Відтак, санітарні норми ДМХ від-різняються в межах від 0,01 до 10 мВт/см² (Ю.І.Кольчугін,1996, J.C.Lin, 2000).

Пріоритетним напрямом оптимізації гігієнічної оцінки ЕМП РЧ є експери-ментальне визначення механізму їх біологічної дії й установлення закономірно-стей формування адаптивних реакцій та пошкодження в різних функціональних системах (М.І.Руднев та ін., 1974,1999; А.М.Сердюк, 1977; М.Г.Шандала і ін. 1983; Б.М.Савін, 1986; І.Г.Акоєв, 1987, Ю.П.Пальцев,1999;

Л.Ф.Зюбанова, 2000). Ці складні питання потребують, перш за все, вирішення на клітинному і субклітинному рівнях інтеграції, оскільки вплив електромагнітного поля пов'язаний із функціональним статусом клітин (Н.Д.Девятков і ін., 1991, О.В.Бецкий, Н.Д.Де-вятков, 1996), й існує думка, що на рівні органів і тканин ефекти ЕМП "можуть губитися у природних шумах організму" (Б.І.Давидов та ін., 1984).

Враховуючи, що клітини є елементарними фізіологічними одиницями життя, будови, функціонування та відновлення організму, а також метаболічною, енергетичною і генетичною основою живих організмів (Ю.С.Ченцов, 1995; В.М.Благодаров і ін., 1997), остаточне визначення критеріїв небезпечності УВЧ-випромінювань в умовах модельного експерименту вимагає поглиблення і більш широкого застосування комплексу цитохімічних, цитогенетичних, цитоімунологічних, фізико-хімічних, та інших методик клітинної й молекулярної біології.

Клітинні популяції системи крові мають вирішальне значення для оцінки дії радіохвиль на цілісний організм, оскільки неспецифічні реакції імунотропних і гемопоетичних клітин перебувають під безпосереднім контролем нейро-ендокринної регуляції (Р. Шмідт, Г. Тевс, 1996) й сигналізують про порушення гомеостазу при відповідних параметрах опромінення. Дію чинника на гемопоез вивчають, починаючи з 30-х років. Однак здебільшого виявлена лабільність і фазність реакцій крові під впливом опромінення високої інтенсивності, а закономірності структурно-функціональних змін кровотворної та лімфатичної тканин залишаються не вивченими. Гігієнічна оцінка дії УВЧ-випромінювань на систему крові раніше не проводилася. Фактично не з'ясований вплив ДМХ на генетичний апарат недиференційованих клітин та їх репродукцію, а також на процеси імунотропності. Цитологічні реакції кісткового мозку, тимусу та селезінки не використані в якості критеріїв шкідливості ЕМП РЧ

Оскільки єдність взаємовідносин біологічних об'єктів з довкіллям здійснюється за допомогою генетично детермінованих процесів проліферації та диференціації клітин і координації оновлення їх переважної більшості (Д.С.Саркісов, 1998), виявлення цих процесів у гемопоетичній тканині є життєво важливим показником ранньої діагностики порушень. Згідно з даними S.Baranski, P.Czerski (1976), Е.М.Михайловської (1994, 1998) і наших досліджень висунуто припущення, що гемопоетичні, імунотропні, стромальні та інші клітини, які мають вирішальне значення у формуванні захисних реакцій організму (П.В.Сімонов, 1962, Г.Сельє, 1972, Л.Х.Гаркаві і ін.,1979, П.Д.Горизонтов і ін.,1983, П.В.Литвицький,1997), слід вважати адекватними тест-системами для оцінки ступеня небезпечності УВЧ-випромінювань у комплексі з іншими методиками, прийнятими в гігієнічних дослідженнях. Актуальність, соціальне значення і недостатня розробленість проблеми критеріїв гігієнічної оцінки ДМХ є підставою для виконання теми. Доцільність поглибленого вивчення

закономірностей і механізму дії радіохвиль на клітини системи крові в галузі профілактичної медицини зумовлена також широким обговоренням проблеми ризику захворювань на лейкемію в умовах тривалого опромінення (Г.Б.Гурвіч і ін.1995, 1998; Dolk H. a al., 1997; Goldsmith J., 1997, Ю.Г.Григор'єв, 2000). Епідеміологічні й клінічні дослідження, проведені в Англії, Данії, Польщі, Росії, Фінляндії, Швеції та інших країнах, не виключають можливість розвитку віддалених наслідків у кровотворній тканині під впливом низькочастотних та надвисокочастотних випромінювань особливо в молодому віці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота вико-нана в межах державних і галузевих програм Українського наукового гігієнічного центру МОЗ України, нині Інститут гігієни та медичної екології АМН України. Дисертант була виконавцем цитологічних і гематологічних досліджень в межах 7 наукових тем. Окремі фрагменти роботи виконані факультативно. Базовими тема-ми для підготовки дисертації є: 1. "Характер и пределы адаптационных и ком-пенсаторных реакций здорового и больного организма при воздействии малоин-тенсивного СВЧ-поля" (№ ГР 75031776); 2. "Изучить особенности биологическо-го действия микроволновой радиации для выяснения механизмов и разработки рекомендаций по предупреждению ее неблагоприятного действия на организм" (№ГР 81048886); 3. "Выявить характер, степень и основные закономерности био-логического действия новых факторов окружающей среды" (№ ГР 01.86.0012677); 4. "Определить информативность и значимость в адаптационных реакциях показа-телей высшей нервной деятельности (оборонительного характера), используемых при гигиенической оценке и нормировании факторов окружающей среды" (№ ГР 01.90001.6122).

Мета роботи: обґрунтування й удосконалення критеріїв біолого-гігієнічної оцінки ультрависокочастотних електромагнітних випромінювань на клітинному рівні з позицій концепції фізіологічної адаптації (на прикладі клітин системи крові).

Для досягнення поставленої мети вирішували ряд **завдань**:

- установити цитологічні показники шкідливості ЕМП УВЧ-діапазону для системи крові залежно від віку опромінених тварин і часу дії;
- виявити закономірності та залежність від рівня опромінення адаптаційних реакцій і пошкодження клітин в умовах тривалої дії ЕМП (2450, 3000 МГц);
- визначити особливості впливу УВЧ-випромінювань в агрованих умовах (на моделі щурів з нирковою гіпертонією та при наявності дії інших чинників);
- установити показники небезпечного впливу ДМХ на генетичний апарат, процеси репродукції клітин, синтез ДНК і протеїнів;
- визначити генез пошкоджень клітин при дії УВЧ-випромінювань за даними електронної мікроскопії;
- обґрунтувати цитологічні критерії адаптаційних реакцій та пошкодження в умовах дії ДМХ та науково-методичний підхід до гігієнічної оцінки чинника.

Об'єкт досліджень: реакції клітин периферичної крові, кісткового мозку, се-лезінки, тимусу, печінки, яєчка на ЕМП УВЧ-діапазону. У модельних експериментах використані білі нелінійні та лінійні щури різного віку.

Предмет досліджень: цитологічні критерії (згідно з енциклопедичним визначенням - "засіб судження, мірило визначення") для біолого-гігієнічної оцінки УВЧ-випромінювань, якими є радіочутливі показники по розмежуванню реакцій фізіологічної адаптації від патологічних процесів на клітинному рівні.

Методи досліджень: 1) метод лабораторного гігієнічного експерименту з оцінкою характеру, ступеня і механізму дії УВЧ-випромінювань на клітинні системи. Виконані морфологічні, гематологічні, цитоімунологічні, цитохімічні, цито-генетичні, фізико-хімічні дослідження на щурах. Вибірково проведені: цитоавто-радіографічні дослідження активності синтезу ДНК і протеїнів, цитофотометрія ДНК, електронномікроскопічні і вітальні (in vitro) спостереження; 2) математичні: методи варіаційної статистики (по Стюденту), кореляційний та дисперсійний аналізи, визначення порогових рівнів дії чинника на систему крові.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше:

- обґрунтований комплекс цитологічних критеріїв гігієнічної оцінки ЕМП (2375, 2450, 3000 МГц) із позицій концепції адаптації, зокрема визначені показники для розмежування реакцій фізіологічної норми від адаптаційних і компенса-торних процесів та пошкодження. Установлено, що критерієм шкідливості випро-мінювань є замасковані компенсаторні процеси у кістковому мозку, які вияв-ляються в ослабленому організмі (на моделі щурів з нирковою гіпертонією), при дії ДМХ і гіпоксії, а також у молодих тварин при інтенсивності цих ЕМП 0,05 мВт/см². Критерієм небезпеки чинника для випадків тривалої дії та екстрема-льних ситуацій визнані порушення репродукції бластних клітин і диференціації різних типів клітин;

- визначені закономірності формування адаптаційних реакцій і пошкод-ження клітин системи гемостазу, імунної системи, еритрону залежно від рівня та часу дії ЕМП УВЧ, а також порушень репродукції клітин, пов'язаних із їх впли-вом на генетичний апарат, синтез ДНК і протеїнів, мітотичний цикл;

- з'ясовано, що фізіологічний механізм формування неспецифічних реакцій системи крові при дії УВЧ-випромінювань зумовлюється перерозподілом лейко-цитів та активізацією компенсаторних процесів, а в генезі пошкодження клітин основне значення мають порушення диференціації й дозрівання клітин і струк-турні зміни мітохондрій, лізосом, ендоплазматичної сітки, ядра. Під впливом ЕМП УВЧ-діапазону низького рівня виявлено стимуляцію утворення дво- і бага-тоядерних клітин, патологічних форм мітозу бластних клітин, появу фігур міто-зу.в крові;

- встановлена залежність цитологічних реакцій від рівня й часу опромінення дозволила визначити вірогідні мінімальні та середні ефективні

інтенсивності чинника й ранжувати різні показники за ступенем радіочутливості, що в сукупності з фактичними цитоморфологічними змінами у системі крові є основою для біолого-гігієнічної оцінки чинника на клітинному рівні.

Практичне значення одержаних результатів полягає в обґрунтуванні критеріїв та адекватних модельних тест-систем для гігієнічної оцінки радіохвиль. Здобуті результати застосовані при визначенні безпечних рівнів ЕМП УВЧ-діапазону. Встановлені цитологічні критерії, закономірності й механізми можуть бути застосовані для розмежування адаптивних реакцій і пошкодження під впливом радіовипромінювань, діагностики донозологічних змін у системі крові, прогнозування можливих захворювань людини у різних умовах опромінення. Матеріали роботи використані при розробці методичних документів та Державних санітарних норм і правил, які вже діють на території України:

1. Методические рекомендации по оценке биологического действия малоинтенсивной микроволновой радиации для гигиенической регламентации в условиях окружающей среды. - К., 1981; Утв. МЗ УССР от 26.05.81. – 26 с.

2. Методические рекомендации: Оценка биологического действия микро-волн в целях их гигиенической регламентации.- К., 1990; Утв. 21.11.90. – 27 с.

3. Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу елек-тромагнітних випромінювань. Затв. наказом МОЗ України від 01.08.96. - N 239. – К., 1996. – 22 с.

Наукові положення роботи є підґрунтям для **удосконалення методології гігієнічної оцінки радіохвиль**, зокрема для реалізації принципу пороговості при розмежуванні адаптаційних, компенсаторних процесів і пошкодження на клітинному рівні, а також для оцінки дії чинника на систему крові по скороченій схемі.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведені: аналіз літератури, цитологічні, гематологічні, авторадіографічні, цитофотометричні, цитохімічні, електронномікроскопічні дослідження, спостереження *in vitro*, науковий аналіз результатів, їх представлення у вигляді дисертації. Дозиметричний контроль і опромінення щурів виконані за участю к.ф.-м. н. В.В.Варецького, к.б.н. М.О.Нава-катікяна, В.М.Дяченко; інженерно-технічні роботи по цитофотометрії – Л.П.Са-ленко. Препарати для електронної мікроскопії підготовлені О.І.Сватко. В обчисленні мінімальних ефективних рівнів ДМХ (за участю д.б.н. М.Ю.Антомонова) та середніх ефективних рівнів доля досліджень автора складає 50-75 %.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи оприлюднені на: Все-союзній нараді з питань біологічних ефектів НВЧ-енергії (Обнінськ, 1980), Українському гігієнічному з'їзді (Київ, 1981), Українській республіканській конференції (Київ, 1982), Всесоюзній робочій нараді "Комбинируемое действие ионизирующих излучений и других физических

факторов среды" (Обнінськ, 1983), Всесоюзній конференції по анатомії, гістології і ембріології "Актуальные проблемы развития человека и животных" (Сімферополь, 1983), Всесоюзній науковій конференції "Реактивность и резистентность" (Київ, 1987), науковій конференції "Проблемы донозологической гигиенической диагностики" (Ленінград, 1989), конференції, присвяченій 95-й річниці кафедри гігієни (Тарту, 1990), науково-практичній конференції "Новые приложения морфометрии и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях" (Харьков, 1990), 2 конгресі Європейської біоелектромагнітної асоціації (Словенія, 1993), 1-му Міжнародному симпозиумі "Гигиена физических факторов окружающей и производственной среды" (Київ, 1993), засіданні кафедри біохімії, науково-дослідної лабораторії біофізики збудливих систем Київського ун-ту ім. Т.Шевченка (1998), засіданні вченої ради Українського наукового гігієнічного центру (1998;1999;2001), науково-практичній конференції "Гігієна фізичних факторів навколишнього та виробничого середовища" (2000), науково-практичній конференції "Сучасні проблеми гігієни та медичної екології України" (2001).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 43 наукові праці, із них: одна монографія, 21 стаття у фахових журналах і збірниках праць, авторське свідоцтво; 2 рукописи, депоновані ВІНІТІ, 4 статті – у нефармацевтичних виданнях, 14 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 306 сторінках машино-писного тексту (основна частина – 246 с.) і складається із вступу, огляду літератури, розділу "Методи і матеріали досліджень", 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку літератури (261 джерел – країн СНД, 72 – іноземних), двох додатків. Дисертація містить 48 рисунків і 42 таблиці (16 таблиць і 13 сюжетів рисунків – на окремих аркушах).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обсяг, об'єкти та методи досліджень. Оскільки безпека екзогенних чинників для людини гарантована недопустимістю перевищення адаптаційної спроможності організму (Г.І.Гончарук, 1995, 2000), вибір методичних прийомів роботи обґрунтований відповідно до положень концепції фізіологічної адаптації, сформульованих у 50-90-ті роки в багатьох наукових працях І.Г.Акоєва, П.К.Анохіна, Р.М.Баєвського, В.М.Благодарова, Т.І.Бонашевської, Л.Х.Гаркаві, П.Д.Гори-зонтова, В.П.Казначеева, Ф.З.Меерсона, М.А.Пальцева, М.І.Руднева, Д.С.Саркісова, Г.Сельє, А.М. Сердюка, В.В. Серова, А.І.Струкова, І.М.Трахтенберга, Ф.І. Фурдья, П.Хочачки, М.Г.Шандали, І.І. Шмальгаузена й інших вчених.

Основні напрямки експериментальних досліджень включають: встановлення закономірностей та механізму формування адаптивних процесів і пошкодження на клітинному рівні при дії УВЧ-випромінювань; визначення порогових рівнів

чинника для розвитку цих процесів з урахуванням залежності ефектів від умов опромінення; обґрунтування цитологічних критеріїв для гігієнічної оцінки випро-мінювань. Програмою дисертації передбачено 7 етапів роботи:

- оцінка вікових змін кісткового мозку щурів під впливом УВЧ-опромінення;
- встановлення залежності реакцій гемопоетичних клітин від рівня і часу одноразового опромінення;

- оцінка закономірностей процесів диференціації і репродукції клітин при УВЧ-опроміненні 1-2 місяці у безперервному та імпульсно-переривчастому ре-жимах;

- оцінка впливу УВЧ-випромінювань на здоровий та ослаблений організм (на моделі кісткового мозку щурів з експериментальною нирковою гіпертонією);

- виявлення реакцій гемопоетичних клітин в умовах дії ЕМП

УВЧ-діапазо-ну та гіпоксії (як функціонального навантаження) і

УВЧ-випромінювань та рент-генівського опромінення;

- оцінка механізму цитологічних ефектів чинника з урахуванням впливу на мітотичний цикл, синтез ДНК і протеїнів, ультраструктуру клітин тощо;

- визначення порогів адаптивних реакцій і пошкодження клітин та обґрун-тування цитологічних критеріїв для гігієнічної оцінки УВЧ-випромінювань.

Медико-біологічні дослідження виконані в модельному лабораторному екс-перименті на 676 щурах, опроміненіх у безлунній камері за допомогою гене-раторів "Луч-2" та "Луч-58" (у безперервному режимі) та магнетрону "Hitachi" (в імпульсно-переривчастому режимі). Умови опромінення (частота, режим, інтен-сивність, поляризація та ін.) відповідали реальним параметрам ЕМП УВЧ-діапа-зону, які мають місце поблизу джерел випромінювань. Контроль за моделюван-ням ЕМП здебільшого здійснено групою кваліфікованих фахівців в умовах радянсько-американського співробітництва за допомогою сучасної апаратури. Умовно опроміненіх тварин (контроль) утримували в аналогічній безлунній ка-мері (без опромінення). Кількість щурів у виборках становила при індивідуальній експозиції кожної тварини 6-9, при груповій – 7-10. Проведено 7 серій дослід-жень. Щурів (здебільшого статевозрілих самців масою 180-300 г) лінії Вістар або Фішер та нелінійних опромінено 7 год/день упродовж 1-2 місяців за частот 2450, 2375 МГц у безперервному режимі (БР) при густині потоку енергії (ГПЕ) 0,01; 0,05; 0,5; 1; 10 мВт/см² та 12 год/день протягом 2 місяців на частоті 3000 МГц (400 імп./сек, тривалість імпульсу - 2 мксек, 4 імп/кожні 3,75 сек) в імпульсно-переривчастому режимі (ІПР) при ГПЕ 0,1; 0,5; 2,5 мВт/см². В умовах одноразових експозицій (вибірково 30 хв, 1, 2, 7 год) досліджено вплив ДМХ високої інтенсивності (35;40;50 мВт/см²). Вікові особливості реакцій на ЕМП (2375 МГц; 50 і 0,05 мВт/см²) визначали на щурах лінії Вістар.

Цитологічний аналіз виконано на мазках крові, кісткового мозку стегнових кісток метафізарної зони (де міститься найбільша кількість недиференційованих клітин), тимусу, селезінки, забарвлених по Папенгейму. Вибірково досліджували

відбитки печінки та яєчка для підтвердження окремих закономірностей клітинних реакцій на опромінення. Проаналізовано понад 3000 препаратів. Застосовані 24 методики і прийоми для оцінки цитологічних та гематологічних реакцій на ЕМП УВЧ-діапазону (всього 15656 визначень), виконано 3770 основних аналізів, із них - 530 аналізів мієлограм. За один аналіз приймали комплекс досліджень кожної тканини з урахуванням клітинного складу, морфології, загальної кількості клітин, індексів дозрівання, деструкції, мітотичного індексу, співвідношень клітин, статистики. Цитохімічні дослідження включали визначення неспецифічної ес-терази і кислій фосфатази, визначення гемосидерину на гістологічних зрізах селезінки та кісткового мозку по Перлсу, спонтанний NCT-тест (спосіб Ю.І. Бажори). Вибірково виявлена кислотна стійкість еритроцитів (по Терскову, Гітельзону), застосована методика екзогенного клонування кісткового мозку Till a. Mc Culloch та підрахована кількість мієлокаріоцитів по Mantz. Реакції імунної системи оцінені згідно з даними кількісних змін імунокомпетентних клітин у крові, кістковому мозку, тимусі, селезінці, а також з урахуванням результатів цитохімічних досліджень.

Оскільки в онтогенезі можуть існувати періоди підвищеної чутливості організму до ЕМП, вивчали вікові особливості реагування клітин системи крові на щурах, які перебували у фазах прогресивного (3-4 тижні), стабільного (7-8 міс) та регресивного (17-20 міс) росту (термінологія В.І.Махінько і В.М.Нікітіна, 1975).

Вплив УВЧ-випромінювань на кістковий мозок ослаблених тварин вивчали на моделі експериментальної ниркової гіпертонії, яка впливає на еритрон. Гіпер-тонію створювали шляхом ішемії нирок після накладання гумових кілець (досліди виконані під керівництвом проф.М.І.Руднева).

Фрагменти цитофотометричних, цитоавторадіографічних, електронномік-роскопічних, цитохімічних, прижиттєвих (на культурах кісткового мозку *in vitro*) спостережень використані для оцінки механізму дії ДМХ на клітинні структури.

У щурів, опромінених 1-2 місяці, визначали порушення репродукції бласт-них клітин та цитогенетичні зміни (по І.А.Алову, 1984). Загальну проліферативну активність (із розрахунку на 1000 каріоцитів, здатних до поділу) оцінено за величиною мітотичного (Мі) та статмокінетичного (Сі) індексів. Для визначення Сі (кількість метафаз) частині щурів на 1,5 год вводили колхіцин у дозі 0,004 мг/г маси тіла. Паралельно визначали число амітозів. Мі встановлений також із роз-рахунку на 200 бластних клітин кісткового мозку.

Вплив УВЧ-випромінювань (0,5 мВт/см²) після експозиції 7 годин на міто-тичний цикл оцінювали за допомогою методу двохвильової цитофотометрії (ци-тоспектрофотометр МУФ-5) маси ДНК клітин кісткового мозку, забарвленого по Фелгену, що має високу прогностичну здатність для визначення функці-онального стану генетичного апарату. Дослідження виконані на базі відділу цито-логії та гістогенезу Інституту зоології НАН України.

Для виявлення дії ЕМП (2450 МГц) ГПЕ 1 мВт/см² на синтез ДНК та про-теїнів щурам лінії Фішер вводили радіоактивну позначку відповідно ³H-тимідином або ³⁵S-метионіном. Цитоавторадіографічні дослідження виконані на мазках або відбитках тканин. Препарати підготовлені з урахуванням відомих методичних прийомів (А.Ф.Кисельова та співавт., 1983).

Основними ознаками розвитку адаптивних процесів під впливом ДМХ вважали зниження поліморфності клітин та інтенсивності лейкоцитарних реакцій після 7-10 експозицій, а також фазність морфофункціональних змін кісткового мозку і крові у динаміці тривалого опромінення. Ознакою компенсаторних і регенераційних зрушень у мієлоїдній і лімфатичній тканинах використано по-силення процесів гіперплазії, гіпертрофії і проліферації клітин, показником пош-коджень – підвищення індексу деструкції та цитопенічні реакції. Особливого значення надавали структурним змінам мегакаріоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів та розвитку неспецифічних цитоімуноморфологічних зрушень.

Індекс деструкції клітин визначали з урахуванням явищ вакуолізації, азуро-фільної зернистості, каріорексису, пікнозу, лізису, клазматозу. Наявність цитопенічних реакцій визначена за допомогою даних про абсолютний вміст мієлока-ріоцитів і лейкоцитів (в Г/л).

Для з'ясування впливу ЕМП високої (40 мВт/см², 2 год) і малої (1 мВт/см², 7 год) інтенсивностей на клітини кісткового мозку *in vitro* через 2 год після опромінення щурів шматочки тканини клали у гусячу плазму з ембріональним екстрактом теляти і живильним середовищем 199 (2:1:1). Експлантацію проводили модифікованим нами способом в спеціальних скляних камерах. Культури вирощували в термостаті мікроскопу МБІ-13, де проводили візуальні та мікрокінема-тографічні спостереження у фазовому контрасті (почергово - досліду і контролю). Дослідження проведені в Інституті гематології та трансфузіології АМН України.

Для субмікроскопічних досліджень щурів опромінено при ГПЕ 10 мВт/см² (7 год; 1, 6 сеансів). Шматочки тканин фіксували в 2,5%-му розчині глютараль-дегіду на фосфатному буфері (40°C) з дофіксацією в 1%-му розчині OsO₄ на буфері Міллоніга. Для зневоднення використано етанол, для заключення в капсули - аралдит. Зрізи готували на ультрамікромомі УМТП-3. Контрастування проведено в 2,5 %-му розчині уранілацетату. Виготовлення препаратів та їх мікроскопічний аналіз (мікроскоп Tesla BC-500) здійснено у лабораторії цитології і гістогенезу Інституту зоології НАН України. Порушення ультраструктури підраховані на 200-400 клітинах.

Реакції бластних клітин при дії ДМХ оцінені в експерименті з екзогенним клонуванням кісткового мозку експонованих тварин (2450 МГц) щурам-реципієнтам після їх рентгенівського опромінення у летальній дозі. Щурів лінії Фішер опромінювали при ГПЕ 10 мВт/см² (10 днів, 7 год/день). "Умовно опроміненим" тваринам вводили 1 мл суспензії кісткового мозку із стегнових

кісток щурів, експонованих в ЕМП УВЧ-діапазону. Концентрацію клітин доводили до $1,1-1,57 \cdot 10^6$ /мл; 1 мл суспензії вводили у хвостову вену. Наступного дня щурів 14 хв опромінено у дерев'яних ящиках апаратом РУМ-17. Умови опромінення: РП 40 см, напруга 180 кВ, сила струму 15 мА, фільтр 0,5 мм Cu +1 мм Al, потужність дози 1,08 р/сек, експозиційна доза 891,8 бер. Поєднану дію обох чинників оцінено за показниками часу виживання щурів і морфологічних змін клітин.

Отримані цифрові дані оброблені на електронно-обчислювальній техніці стандартними статистичними методами. Вплив опромінення на різні показники оцінювали за допомогою дисперсійного однофакторного аналізу й визначення коефіцієнту кореляційного відношення (η -"ета"), яке дає уяву про силу взає-мозв'язку між фактором та виявленими змінами. Крім того, здійснено попарне порівняння даних кожної експериментальної групи, отриманих у градуйованій формі, з її контролем за допомогою критерію Стьюдента, що дозволило виявити мінімальні рівні УВЧ-випромінювань, з яких починаються зрушення кожного показника відносно контролю. Обчислення величини мінімальної ефективної інтенсивності ЕМП для різних показників проведено графічно з урахуванням залежності ефекту, вираженої в критерії Стьюдента, від рівня опромінення. Для більшості досліджуваних показників аналогічні підрахунки проведені за допомогою спеціальної програми, оскільки виявлені ефекти мали нелінійну залежність від інтенсивності чинника. Завершували аналіз оцінкою всіх даних в альтернативній формі з підрахунком середнього ефективного рівня опромінення (EP_{50}) методом найменших квадратів, запозиченим із монографії Д. Сепетлієва (1968). Ці результати використані для визначення порогових рівнів УВЧ-випромінювань, що викликають зміни кожного показника у 50% тварин.

Порівняльну радіочутливість різних елементів системи крові визначали шляхом комплексного ранжування всіх статистичних параметрів (критерію Стьюдента, EP_{50} , коефіцієнту кореляції), які кількісно характеризують біологічну ефективність ДМХ на клітинному рівні. При цьому найменшому рангові відпо-відають найменші значення критерію Стьюдента і EP_{50} , а в випадках, коли величина EP_{50} була однаковою, для більш точного ранжування відповідних показників застосовували і значення коефіцієнту кореляційного відношення.

Результати досліджень та їх обговорення. Існуючі гігієнічні нормативи ЕМП УВЧ-діапазону розроблені без урахування вікової чутливості організму. Ра-зом з тим окремі клініко-гігієнічні та експериментальні дослідження свідчать, що радіочастотні випромінювання низького рівня можуть прискорювати темпи старіння, знижувати пристосувальні можливості організму, імунологічну реактивність, порушувати гормональну функцію та інші показники (В.Н.Нікітіна,1999).

Результати кількісних змін співвідношення клітин кісткового мозку та крові опромінених щурів у порівнянні з групами "умовно опромінених" тварин

віддзеркалюють особливості адаптаційних реакцій системи крові на УВЧ-опромінення залежно від віку. На рис. 1 наведено відмінність клітинності кістково-го мозку щурів різного віку від контролю (по Стьюденту) після одноразової експозиції (50 мВт/см^2 , 30 хв). За ознаками цитоімуноморфологічних змін (збільшення числа лімфоцитів, базофілів, плазмоцитів, нейтропенія тощо) та проліферативної активності мієлокаріоцитів найчутливішими фазами онтогенезу в умовах одноразової дії ЕМП УВЧ теплової інтенсивності є прогресивна й регресивна. При цьому мітотичний індекс у молодих щурів підвищується, у старих – зменшується. Значущі зрушення чисельності імунокомпетентних клітин у кістковому мозку виявлені у старих щурів, у статевозрілих – реактивність клітинних популяцій порівняно з іншими групами є невисокою, оскільки абсолютний вміст лейкоцитів у крові та зміни гемограм і мієлограм менш виражені. Отримані дані свідчать про високу радіочутливість на пізній стадії онтогенезу імунної системи. У молодому віці високочутливими виявляються малодиференційовані клітини.

Під впливом ЕМП низького рівня ($0,05 \text{ мВт/см}^2$, 10 сеансів, 1 і 4 доби після дії) у кістковому мозку молодих щурів збільшується порівняно із статевозрілими відносна кількість бластних, молодих еритроїдних клітин та лімфоцитів, що, очевидно, є наслідком стимуляції компенсаторних процесів у кровотворній тканині.

Здобуті результати дозволили виявити характер впливу ДМХ на систему крові

Рис. 1 Вікові зміни кісткового мозку при дії ЕМП теплового рівня (50 мВт/см^2).
1) бластні клітини; 2) еозинофіли; 3) нейтрофіли; 4) лімфоцити; 5) Мі; 6) міє-лоїдно-еритроїдне співвідношення; 7) вміст мієлокаріоцитів в 1 мкл; 8)

базофіли; 9) плазмоцити (порівняння даних досліду й контролю за критерієм Стьюдента).

та оцінити найчутливіші клітинні показники для діагностики ранніх порушень гомеостазу. Крім того, виявлення порівняно низької чутливості до опромінення статевозрілих щурів у віці 7-12 місяців, який відповідає працездатному вікові людини, стало приводом для більш поглибленого пошуку критеріїв безпеки чинника та виконання основної частини роботи саме на цих групах тварин.

Гігієнічна оцінка УВЧ-випромінювань на систему крові з урахуванням аб-солютного та відносного вмісту різних типів клітин у кістковому мозку та крові статевозрілих щурів, опромінених одноразово (0,1; 1; 10; 50 мВт/см², 2 години та 0,1; 1; 10; 35 мВт/см², 7 годин), свідчить про залежність кінетики неспецифічних лейкоцитарних реакцій від рівня й часу опромінення. Практично безпечним є ЕМП інтенсивністю 0,1 мВт/см². Найвища чутливість до одноразової експозиції ДМХ притаманна нейтрофільним гранулоцитам кісткового мозку. Абсолютна кількість лімфоцитів не має лінійної залежності від рівня та часу дії після опромінення, але через кілька годин їх вміст у кістковому мозку значно підвищується.

У гострих дослідях диференційовано 3 типи морфофункціональних зрушень в клітинних популяціях, за участю яких відбувається мобілізація захисних механізмів, і які можна розглядати як прояв термінових адаптаційних реакцій або їх напруження та зриву: 1) незначна активізація порівняно з контролем перерозподілу лейкоцитів (0,1 мВт/см²); 2) стимуляція адаптивних та компенсаторних процесів з неспецифічними явищами гіперплазії та гіпертрофії нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів на різних стадіях диференціації (0,5-10 мВт/см²); 3) стресові реакції з гіпоплазією кісткового мозку, посиленням процесів деструкції клітин, гальмуванням мітотичного поділу (35 мВт/см²), міграцією із кісткового мозку в кров молодих клітин, одиночних мегакаріоцитів, десквамацією окремих ендотеліальних клітин, яка опосередковано свідчить про наявність пошкодження ендотелію судин (50 мВт/см²).

Найважливіше значення для гігієнічної оцінки УВЧ-випромінювань та визначення закономірностей і критеріїв їх небезпечної дії мають результати цитологічних досліджень кісткового мозку, крові, селезінки, тимусу у динаміці опромінення 1-2 місяці. Вплив чинника на мегакаріоцити, лімфоїдні, еритроїдні, гранулоцитарні, стромальні клітини характеризується широким спектром структурно-функціональних змін. Закономірною ознакою реактивності клітин на дію ДМХ є підвищення поліморфності різних типів клітин, пов'язаної зі змінами форми, величини та структури ядра й цитоплазми. Найчутливішими до УВЧ-випромінювань виявилися поліплоїдні клітини - мегакаріоцити, яких вважали критичними, сигнальними структурами, оскільки процеси їх диференціювання та дозрівання порушуються вже після 1-7 експозицій (0,05; 0,1; 0,5 мВт/см²) на тлі стимуляції утворення тромбоцитів. Закономірністю

електромагнітного впливу на мегака-ріоцити (після перших експозицій) є гальмування процесів диференціації, почи-наючи зі стадії промегакаріюцита, і прискорення тромбоцитоутворення. При ГПЕ $0,5 \text{ мВт/см}^2$ виникають зрушення процесів морфогенезу і дозрівання клітин, посилення інволюції ядерного апарату і клазматозу цитоплазми, поява фігур амітозу. Підвищується також здатність лейкоцитів і еритроцитів занурюватися в цитоплазму мегакаріюцитів (емперіополезис), очевидно, внаслідок порушень про-никливості їх цитоплазмової мембрани. При рівнях ЕМП понад 10 мВт/см^2 у крові з'являються одиночні мегакаріюцити, відсутні в контролі, виникає тром-боцитопенія. Вплив ДМХ на мегакаріюцити в значній мірі є подібним до ефектів іонізуючої радіації (І.О. Рудаков і ін., 1973). П.А.Власов і Ю.Г.Квачова (1997, 1998) вважають, що взаємодія мегакаріюцита і нейтрофільного гранулоцита внаслідок емперіополезису може призвести до загибелі мегакаріюцита. В умовах комбінованої дії неіонізуючої та іонізуючої радіації Е.М.Михайловська (1994, 1997,1998) виявила кілерну активність нейтрофілів і звільнення тромбоцитів. Згідно з нашими даними можливі також процеси мегакаріюцитофагоцитозу, які призводять до реутилізації захвачених часток і клітин. Поглинання інших клітин може відбуватись і в момент мітотичного поділу мегакаріюцита. Реакції мегака-ріюцитів опосередковано свідчать про напруженість функціональної активності системи гемостазу, що залежить від інтенсивності та часу дії чинника. Кількісна вираженість і фазність виявлених зрушень дозволяють заключити, що морфо-функціональні зміни мегакаріюцитів при ГПЕ $0,01$ та $0,05 \text{ мВт/см}^2$ мають ада-птаційний характер, оскільки у динаміці тривалої дії ДМХ їх найвища реак-тивність проявляється після 1-2 експозицій. Упродовж 7-10 днів опромінення мо-рфологічні зміни зрілих мегакаріюцитів відносно контролю мало виражені, однак посилюються компенсаторні процеси в популяціях їх молодих попередників, чисельність яких збільшується ($0,5 \text{ мВт/см}^2$).

Встановлено, що ключове значення для гігієнічної оцінки УВЧ-випроміню-вань мають показники імунобіологічної реактивності клітин кісткового мозку, тимусу, селезінки, крові, кількісні зміни яких є індикатором ранніх структурно-функціональних зрушень в імунній системі при опроміненні 1-2 місяці. Зако-номірності цитоімунологічних змін у мієлоїдній і лімфатичній тканинах відо-бражують розвиток неспецифічних реакцій клітинного імунітету у відповідь на можливу антигенну стимуляцію в умовах опромінення низького рівня, про що свідчать гіперплазія лімфоцитів та клітин ретикулярної стромы, активізація мак-рофагальної й плазмочитарної трансформації, зміни кількості допоміжних імунно-компетентних клітин - макрофагів, вільних ретикулярних клітин, гранулоцитів.

Загальною закономірністю реакцій імунної системи є залежність від інтен-сивності та часу опромінення. Так, ЕМП густиною потоку енергії $0,01 \text{ мВт/см}^2$ призводить до незначної варіабельності у кістковому мозку окремих щурів вмісту лімфоцитів. Продовження експозиції (1 місяць) не викликає

суттєвих змін. Після 1-10 днів опромінення ($0,05 \text{ мВт/см}^2$) спершу посилюються, а далі знижуються поліморфність клітин, міграція лімфоцитів у кістковий мозок, гіперплазія нейтро-фільних міелоцитів. Внаслідок дії УВЧ-хвиль 1 місяць у селезінці збільшується кількість антитілоутворюючих клітин – плазмоцитів ($p < 0,05$). Оцінка отриманих результатів у певній мірі узгоджується з даними Г.І.Виноградова (1982), які ха-рактеризують порушення Т-системи імунітету під впливом ДМХ інтенсивністю $0,05 \text{ мВт/см}^2$. Більш високі рівні чинника, згідно з нашими спостереженнями, під-вищують кооперацію лімфоцитів і макрофагів, посилюють перерозподіл нейтро-філів і лімфоцитів між кров'ю та кістковим мозком, активізують процеси регене-рації їх попередників у кістковому мозку, селезінці, тимусі. Тривале опромі-нення при ГПЕ $0,5 \text{ мВт/см}^2$ порушує метаболізм ферментів лейкоцитів і процеси диференціації лімфоцитів, плазмоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, клітин строми, а також суттєво змінює співвідношення Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів у крові. Кількість В-лімфоцитів збільшується і зростає вміст великих лімфоцитів з азурофільною зернистістю в цитоплазмі (очевидно, клітин-кілерів). ДМХ більш високого рівня (різні режими генерації) підвищують індекс деструкції клітин за рахунок явищ пікнозу, каріорексису, лізису, фрагментації, вакуолізації, тобто призводять до формування явно патологічних змін у процесах імуногенезу. Деструктуровані клітини, особливо нейтрофіли, найчастіше з'являються в крові.

При інтенсивності УВЧ-опромінення $0,5 \text{ мВт/см}^2$ визначено динаміку й зако-номірності імуноцитоморфологічних порушень: зниження вмісту в кістковому мозку нейтрофільних гранулоцитів, посилення міграції лімфоцитів у кістковий мозок з виникненням "лімфоїдного піку", гіперплазія й гіпертрофія міелоцитів, нейтропенія крові та кісткового мозку, активізація макрофагальної реакції клітин строми, стимуляція гуморальних чинників імунітету, ознаками чого є збільшення вмісту антитілоутворюючих клітин у кістковому мозку і селезінці та В-лімфо-цитів у крові. Отримані результати дозволяють заключити, що критеріальне значення для оцінки впливу УВЧ-випромінювань на імунну систему мають кіль-кісні зміни різних типів імунокомпетентних клітин в кістковому мозку, а не в крові, морфологічний склад якої в значній мірі залежить від реакцій пере-розподілу клітинних елементів в тканинах організму. Тривале опромінення (1-2 міс, понад $0,5 \text{ мВт/см}^2$) призводить до виникнення в кістковому мозку так званих "лейкемоїдних реакцій" міелоїдного типу, які характеризуються гіперплазією та анізоцитозом нейтрофільних міелоцитів і значним збільшенням у цитоплазмі гранулоцитів вмісту токсикогенної зернистості. Можливість "лейкемоїдних реакцій" в умовах дії 10-сантиметрових хвиль на морських свинок і кроликів встано-влена S.Baranski та P.Czerski (1976) за інтенсивності $3,5 \text{ мВт/см}^2$. Подібні патоло-гічні зміни виникають також під впливом іонізуючої радіації, шоку, інфекції і мають тенденцію до зворотнього розвитку після припинення дії первинного чинника (А.Ф.Романова та ін., 2000).

Зниження мієлоїдно-еритроїдного співвідношення й індексу дозрівання еритробластів відображують наявність реактивності і стимуляції регенерації еритроїдних клітин кісткового мозку при інтенсивностях поля 0,05 і 0,5 мВт/см². Опромінення 1-2 місяці (0,5 мВт/см²; БР, ІПР) активізує також процеси еритропоезу в селезінці. У відновний період після експозиції ДМХ підвищується міто-тична активність нормоцитів. Разом з тим еритроїдні клітини виявилися стійкішими до опромінення, ніж інші, оскільки порушення їх диференціювання та під-вищення деструкції виявлено лише за інтенсивностей 1 і 10 мВт/см².

Аналіз еритроцитограм крові свідчить, що при дії ЕМП (1 мВт/см²) збільшується кількість кислотостійких фракцій еритроцитів, очевидно, внаслідок ін-тенсивного розпаду старих і активного виходу із кровотворної тканини молодих еритроцитів та ретикулоцитів. Але вміст еритроцитів у крові суттєво не змінює-ться, оскільки водночас посилюється їх регенерація й активізуються процеси ери-тропоезу і в кістковому мозку, і в селезінці. Гістохімічні дослідження показали, що продукт розпаду червоних тілець (гемосидерин) захвачується інтенсивніше, ніж у контролі, макрофагами ретикулярної строми селезінки й кісткового мозку.

Морфофункціональні зміни різних типів клітин в умовах тривалого опро-мінення інтенсивністю 0,05 мВт/см² (БР) та 0,1 мВт/см² (ІПР) мають адаптивний характер на відміну від виражених компенсаторних реакцій (0,5 мВт/см²) з яви-щами гіперплазії та гіпертрофії гранулоцитів і клітин строми, стійким змен-шенням глікогену та лужної фосфатази в нейтрофілах, пригніченням їх погли-нальної й травної функції (Н.М. Гончар, 1985). Однак, окремі цитологічні зміни кісткового мозку та селезінки при дії ЕМП інтенсивністю 0,05 мВт/см² свідчать про формування прихованих компенсаторних процесів в імунній системі. З підвищенням рівня та часу опромінення активізуються регенераційні процеси в кровотворній та лімфатичній тканинах на тлі збільшення індексу деструкції клітин (1-10 мВт/см², БР і 2,5 мВт/см², ІПР). Експозиція щурів 1-2 місяці (10 мВт/см²) призводить до патологічних змін у кровотворній тканині, тимусі, крові: значне посилення деструкції клітин, цитопенії, проліферативної активності, лей-кемоїдних реакцій, порушення диференціації клітин та, за даними А.М.Шеметун (1985) – підвищення цитогенетичних ефектів.

Реакції кісткового мозку мають хвилястий характер: вже після першої екс-позиції ЕМП (0,5-10 мВт/см²) крім лейкоцитарних зрушень виявлено зміни біо-ритму мітотичної активності. Після 2-10 сеансів опромінення посилюються ком-пенсаторні процеси (з явищами клітинної гіперплазії та гіпертрофії й приско-реним дозріванням гранулоцитів, тромбоцитів, еритроцитів). За рівнів понад 1 мВт/см² ефекти стимуляції регенерації після 1-2 місяців опромінення супровод-жуються задержкою диференціації базофільних нормоцитів, мієлоцитів, проме-гакаріоцитів. Проліферація клітин посилюється, індекс деструкції зростає.

При дії ЕМП УВЧ-діапазону 1 місяць (0,015; 0,03; 0,05 мВт/см² по 10 днів, безперервний режим) адаптаційні реакції системи крові у здорових щурів реалі-зуються, перш за все, шляхом збільшення в кістковому мозку в межах фізіо-логічної норми чисельності клітин імунної системи: лімфоцитів, плазмоцитів, ма-крофагів із прискоренням процесів диференціювання мікрофагів. В організмі тва-рин, ослабленому внаслідок експериментальної гіпертонії, здебільшого активізу-ються компенсаторні реакції бластних, ретикулярних клітин, міелоцитів на тлі підвищення індексу деструкції. Здобуті дані відображують посилення порушень диференціації міелокаріоцитів у цих тварин при інтенсивностях ЕМП 0,015-0,05 мВт/см² навіть за умов ступеневої адаптації (внаслідок застосування поступово зростаючої інтенсивності впродовж одного місяця опромінення), що є критерієм їх несприятливого впливу. Звідси випливає потреба подальшої корекції існуючих гігієнічних нормативів ДМХ з урахуванням реакцій хворого організму.

Не менш важливою ланкою біолого-гігієнічної оцінки ДМХ є врахування їх поєднаної дії з чинниками іншої природи, що виявлено на прикладі дії на кіст-ковий мозок ЕМП (2375 МГц, 10 сеансів, 7 год/день) та барометричної гіпоксії (як функціонального навантаження). Оскільки реакції клітин імунної системи щурів при цьому не відрізняються від аналогічних показників тварин, попередньо експо-нованих 10 сеансів при ГПЕ 0,05 мВт/см², підтверджується наявність стану резис-тентності останніх. Але дефіцит кисню збуджує репродукцію нормоцитів у опро-мінених і стимулює процес еритропоезу, що віддзеркалює наявність потенціую-чого впливу обох чинників, відсутність очікуваної адаптації і резистентності в еритроні після 10 сеансів ДМХ, розвиток прихованих компенсаторних процесів.

Тимчасова активізація компенсаторних реакцій під впливом УВЧ-хвиль має захисне значення. У дослідах із екзогенним клонуванням кісткового мозку щурів, експонованих 10 днів (10 мВт/см²) реципієнтам, які опромінені рентгенівським апаратом летально, виявлено позитивний ефект введення кісткового мозку, а також попередньої (до дії іонізуючої радіації) експозиції щурів в ЕМП УВЧ, що на кілька діб продовжує життя летально експонованих тварин. Очевидно, вияв-лений модифікаційний вплив ДМХ і кісткового мозку зумовлюється підвищенням регенераційної здатності бластних та імунокомпетентних клітин внаслідок їх дії. Збільшення кількості останніх у кістковому мозку, а також посилення процесів регенерації після 10-ти експозицій дозволяє заключити, що у кістковому мозку на фоні напруження адаптаційних реакцій і цитологічних пошкоджень активізу-ються клітинні механізми для відновлення кровотворної функції та процесів імуногенезу. З позицій гігієнічної оцінки цих результатів варто відзначити, що початкова стимуляція компенсаторних процесів під впливом ДМХ, яка є законо-мірним явищем і відображує формування стану резистентності у здоровому орга-нізмі, свідчить про позитивне значення цитологічних змін кровотворної тканини для

відновлення гомеостазу. Але при більш тривалому опроміненні ці явища супроводжуються порушенням диференціації та репродукції клітин й посиленням цитогенетичних ефектів. Звідси випливає, що стимуляція регенерації крово-творних клітин є ранньою ознакою небезпечності чинника.

Мітотичний індекс мієлокаріоцитів підвищується після дії ДМХ 30 хв (50 мВт/см^2) і знижується після 7 годин (35 мВт/см^2), що відображує динаміку формування стрес-реакції, яка може бути пов'язаною зі змінами у мітотичному циклі, особливо з процесами, які відбуваються в блоках "синтез ДНК-постсинтетична фаза" (S-G₂) та "постсинтетична фаза-мітоз" (G₂-M). При опроміненні щурів лінії Вістар ($0,5 \text{ мВт/см}^2$) мітотична активність також залежить від експозиції (табл. 1).

Таблиця 1

Статмокінетичний індекс мієлокаріоцитів щурів при дії ДМХ ($0,5 \text{ мВт/см}^2$)

Показники	Час одноразового опромінення (год)					
	0	0,5	1	1,5	3	7
Ci, в проміле. (M±m)	36,85± 2,57	32,28± 3,61	20,85± 1,40	21,00± 1,90	34,57± 4,40	39,14± 3,93
P		>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05

Перша хвиля гальмування статмокінетичного індексу (Ci) відповідає перебуванню клітин у блоці G₂-M (упродовж 1-1,5 год опромінення +1,5 год циркуляції в організмі колхіцину). Далі динаміка Mi зміщується відносно контролю.

Здобуті результати характеризують наявність впливу ЕМП УВЧ низького рівня на генетичний апарат, що підтверджують дані цитофотометрії ДНК (рис.2) і цитоавторадіографії. Так, зміни маси ДНК у недиференційованих клітинах та розподіл клітин за фазами мітотичного циклу свідчать про гальмування через 12 год після дії ЕМП (7 год, $0,5 \text{ мВт/см}^2$) синтезу ДНК, що викликає зрушення ритму мітотичної активності клітин та кінетики проходження окремих фаз мітотичного циклу. Через 7 діб кількість клітин у фазі синтезу ДНК все ще зменшена і зростає число анеуплоїдних клітин. Зміни в мітотичному циклі, очевидно, є однією з основних причин збільшення кількості патологічних форм мітозу та наслідком негативного впливу ЕМП на генетичний апарат. Підрахунок останніх у сумарній популяції стовбурових і комітованих клітин засвідчує, що ДМХ посилюють, перш

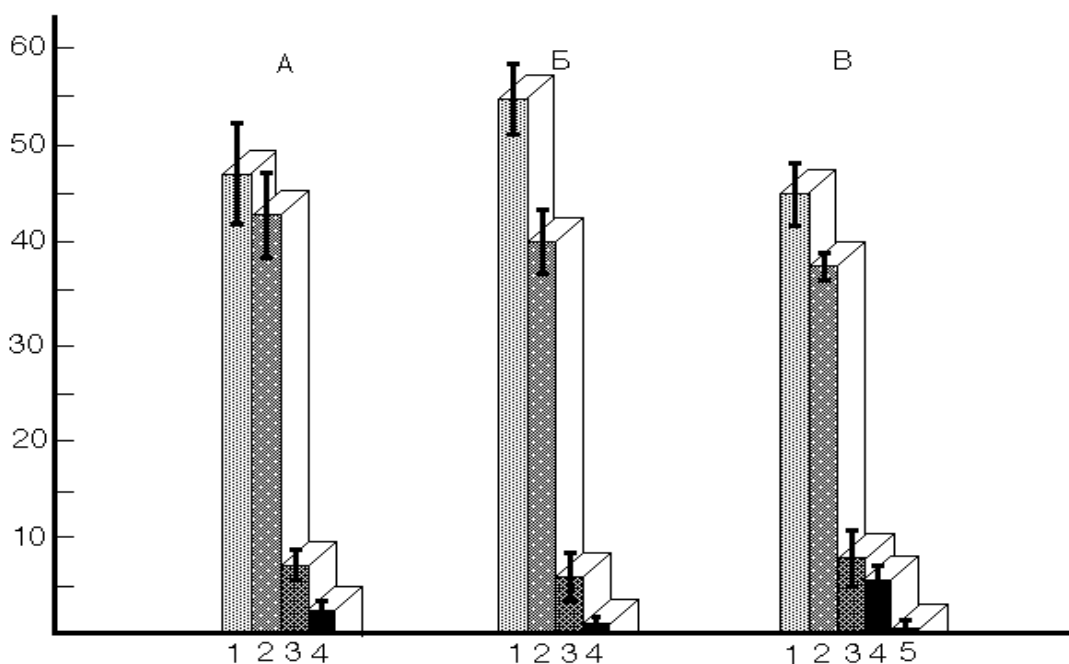


Рис. 2 Розподіл сумарної популяції недиференційованих клітин за фазами

мітоти-

чного циклу та масою ДНК через 12 год і 7 діб після дії ДМХ на нелінійних щурів.

На осі абсцис: 1-3 - розподіл клітин у мітотичному циклі (1 - фаза G₀, 2 - фаза S, 3 - фаза G₂), 4 - анеуплоїдні клітини з масою ДНК >4с, 5- гіпоплоїдні клітини, ДНК <2с. На осі ординат - число клітин в %. А - контроль; Б - дослід (через 12 год після опромінення); В - дослід (через 7 діб після опромінення).

за все, патологію, викликану формуванням мітотичного веретена і пошкодженням хромосом: склеювання хромосом у профазі, їх розсіювання у метафазі, утворення мостів. При інтенсивності 0,05 мВт/см² (1 місяць дії) виникає тенденція до підвищення загальної кількості патологічних форм мітозу: в контролі – 18,64±2,67 %, у досліді - 24,21±2,08 % (t=1,65). За ГПЕ 0,5 мВт/см² збільшується число мостів в ана- і телофазі серед бластних клітин. В контролі трапляються одиночні мости хромосом, при опроміненні 1 місяць їх вміст становить 8,02±1,14 % (p<0,05).

Паралельні цитогенетичні дослідження (А.М.Шеметун,1985) показали, що УВЧ-опромінення нелінійних щурів 2 місяці у безперервному режимі при ГПЕ 10 мВт/см² спричиняє структурні аберації хромосом та зміни їх кількості (геномні мутації) залежно від часу дії. Після одного тижня опромінення збільшується кількість анеуплоїдних клітин у кісткового мозку (9,50±0,93 % – у досліді і 5,40 ±0,71 % – в контролі; p<0,01), після 2-3 тижнів їх число зменшується. При експозиції щурів 1 місяць кількість гіпо- та поліплоїдних метафаз сягає 12,77±1,11 % (у контролі - 5,40±0,80 %; p<0,001). Водночас на цитологічних препаратах нами виявлено підвищення мітотичного індексу міелокаріоцитів (майже у 2 рази) і кількості патологічних форм мітозу бластних клітин.

В умовах дії ЕМП УВЧ імпульсно-переривчастого режиму генерації на не-лінійних щурів при ГПЕ $0,5 \text{ мВт/см}^2$ і $2,5 \text{ мВт/см}^2$ виявлена тенденція до підвищення мітотичного індексу та злипань хромосом. Незважаючи на різні умови опромінення (БР, ІПР, час дії), порушення репродукції клітин мають однакову на-правленість: у популяції бластних клітин підвищується патологія мітозу і мітотичний індекс. Проліферативна активність клітин кісткового мозку характеризується фазними змінами у динаміці опромінення ($0,05\text{-}10 \text{ мВт/см}^2$, БР) і залежить від рівня ЕМП. Стійке підвищення кількості мітозів (більше ніж на 100 %) настає при ГПЕ 10 мВт/см^2 (експозиція 1-2 місяці).

Зміни мітотичного циклу мієлокаріоцитів тварин, опромінених одноразово (40 мВт/см^2 , 1 год), відбиваються на стані репродукції клітин і за умов їх експлантації *in vitro*, що чітко виявляється на клітинах строми. Фігури мітозу в зоні міграції культур протягом 39 год не виявлені, однак деякі клітини ведуть себе як у мітозі: заокруглюються, в ядрі виникають характерні переміщення, у цитоплазмі - імітація перетину без цитокінезу. Вираженого фібробластоподібного росту за цей час не виникає. Тривалість ідентифікованих фаз мітозу клітин строми (від пізньої профазі до закінчення цитокінезу) становить у контролі 52-58 хв, а після дії ДМХ - скорочується на 5-7 хв (у дводобових культурах). На 2-3 добу відбувається інтенсивніше, ніж у контролі, відокремлення стромальних клітин з трансформацією у рухливі макрофаги, що підтверджує дані імуноморфологічних досліджень. Під впливом опромінення (1 мВт/см^2) у перші години після експлантації підвищується швидкість руху лімфоцитів, яка сягає $2,5 \text{ мкм/хв}$ (у контролі - 1 мкм/хв).

Згідно з результатами цитоавторадіографічних досліджень після трьох днів опромінення (1 мВт/см^2) виникає стимуляція синтезу ДНК у недиференційованих, еритроїдних, лімфоїдних, гранулоцитарних, одноядерних сперматогенних клітинах і пригнічення їх у популяціях поліплоїдних клітин: мегакаріоцитах, гепатоцитах, дво- та багатоядерних сперматогенних клітинах. Ці факти у співставленні з даними морфологічних досліджень відбитків різних тканин свідчать про високу радіочутливість поліплоїдних клітин. Вплив ДМХ на їх генетичний апарат призводить, зокрема, до прискореного дозрівання мегакаріоцитів, утворень багато-ядерних симпластів в яєчках тощо.

Мітка мегакаріоцитів ^{35}S -метионіном свідчить про активізацію синтезу протеїнів при ГПЕ 1 мВт/см^2 (число гранул срібла – понад 300 в досліді і 75-250 – у контролі). Високу мітку виявлено також в ретикулоендотелії та бластних клітинах. У поліхроматофільних нормоцитах білковий синтез уповільнюється, а в малих лімфоцитах тимусу та селезінки і в гепатоцитах – посилюється.

Таким чином, у механізмі формування адаптаційних і компенсаторних реакцій клітин важливу роль має вплив ДМХ на синтез ДНК та білків і мітотичний цикл. В умовах тривалої дії ЕМП ($0,5\text{-}10 \text{ мВт/см}^2$) порушується функціональний стан генетичного апарату, пригнічується, а далі активізується мітотичний поділ зі збільшенням явищ ендомітозу, анеуплоїдії, структурних

аберацій хромосом (10 мВт/см^2). Ці результати співпадають з даними В.В.Соколова і ін. (1968, 1973) про зміни каріотипу мієлокаріоцитів у людей, які тривалий час зазнають впливу мік-рохвиль малої інтенсивності у професійних умовах.

Враховуючи здобуті дані, клітини з тривалим життєвим циклом (стовбурові, бластні) віднесено до адекватних тест-систем для оцінки дії ДМХ на генетичний апарат. У них можуть кумулюватись ефекти ЕМП, оскільки частина стовбурових клітин довго перебуває в недиференційованому стані, а бластні клітини до чіткої спеціалізації проходять кілька мітотичних циклів (З.А.Бутенко, 1973).

При вивченні субмікроскопічних змін під впливом ДМХ (10 мВт/см^2) основним завданням була реєстрація порушень структури клітин та оцінка можливого механізму пошкоджень. З'ясовано, що ультраструктурні зміни виникають після одноразового опромінення у 15-19 % мієлокаріоцитів (в контролі - 5-7 %), а після шести експозицій - у 20-24 % клітин. Звідси, стає зрозумілим, що на субклітин-ному рівні структурні пошкодження більш виражені, ніж на клітинному, і є можливість оцінити реакції ядра й цитоплазми, які часто мають функціональний (не патологічний) характер (табл. 2).

Таблиця 2

Основні типи субмікроскопічних порушень під впливом
УВЧ-випромінювань

Клітини	Зміни ультраструктури (ГПЕ 10 мВт/см^2)
Стромальні	Вакуолізація цитоплазми, конденсація хроматину, гомогенізація або ущільнення мітохондрій, наявність включень
Стовбурові + комітовані	Гомогенізація або ущільнення мітохондрій, утворення цитофагосом, вакуолізація, примембранна конденсація хроматину
Еритроїдні	Вакуолізація, поява фаголізосом, конденсація хроматину, полі-морфність мітохондрій, дезорганізація крист мітохондрій, асинхронне дозрівання ядра й цитоплазми, лізис еритроцитів
Нейтрофільні гранулоцити	Дегрануляція, клазматоз цитоплазми, гомогенізація мітохондрій, конденсація хроматину, вакуолізація, кристалоїди у цито-плазмі, асинхронне дозрівання ядра й цитоплазми
Еозинофільні гранулоцити	Звільнення із гранул кристалів, примембранна конденсація хроматину, вакуолізація
Базофільні гранулоцити	Більш рясна, ніж у контролі, спеціальна грануляція цито-плазми, дегрануляція
Лімфоцити	Голі ядра без цитоплазми, утворення мієлінових структур, конденсація хроматину

Мегакаріюцити	Ущільнення мітохондрій, дезорганізація крист, конденсація хроматину, поява фаголізосом, некроз і клазматоз цитоплазми
Плазмоцити	Розширення і некроз каналців ендоплазматичної сітки, підвищення кількості полісом та мітохондрій, гомогенізація мітохондрій, вакуолізація, явища шеддінгу. Пікноз ядра, клазматоз
Моноцити	Розширення перинуклеарного простору, примембранна конденсація хроматину, вторинні аутофаголізосоми
Макрофаги	Включення у цитоплазмі (ліпіди, продукти деструкції), явища клазматозу, ендоцитозу, мієлінізації, багато вторинних лізосом
Ендотеліюцити	Вакуолізація, примембранна конденсація хроматину

Встановлено, що ранні реакції клітин різного типу на опромінення зумовлюються комплексом внутрішньоклітинних реактивних зсувів або пошкодження за участю всіх органодів. Спостерігаються специфічні зміни ультраструктури залежно від спеціалізації клітини і ступеня її диференціації з переважним ушкодженням тих чи інших функцій і структурних елементів. У найбільшій мірі пошкоджуються клітини з активною секреторною діяльністю (плазмоцити), специфічним біосинтезом (нормоцити) і травною функцією (нейтрофіли). В бластних клітинах виникає дезорганізація мітохондрій і підвищення травної функції лізосом з появою фаголізосом. Загальними закономірностями морфологічних змін клітин під впливом ДМХ, які не залежать від типу клітин і в цьому розумінні є стереотипними (неспецифічними), виявлені примембранна конденсація хроматину та утворення мієлінових структур. Причиною останніх А.П. Авцин і В.А. Шах-ламов (1979) вважають пошкодження мембран. Порівняльний аналіз виявлених ефектів дозволяє заключити, що структурні елементи цитоплазми клітин пошкоджуються раніше і в більшій мірі, ніж ядро. Ранні некротичні зміни (розпад, гомогенізація, набряк, дегрануляція та ін.) розпочинаються в цитоплазмі. Морфологічною ознакою реактивності ядра спершу є примембранна конденсація гетерохроматину. Далі виникають осередки каріопікнозу і каріолізу. Отримані дані свідчать про необхідність врахування порушень ультраструктури клітин для гігієнічної оцінки радіохвиль. Очевидно, морфологічні зміни кісткового мозку, що наведені в різних розділах роботи, (вакуолізація і гомогенізація цитоплазми нейтрофілів, конденсація ядерного хроматину тощо), виникають внаслідок взаємодії ЕМП із структурними елементами клітин. Ступінь їх альтерації і пошкодження залежить від рівня опромінення. На особливу увагу заслуговують реакції бластних клітин, з якими, на наш погляд, при певних умовах дії чинника може бути пов'язаною більш виражена патологія. До нашого часу вплив ЕМП радіочастотного діапазону на недиференційовані гемопоетичні клітини не був з'ясований.

Визначення кількісної залежності клітинних реакцій від рівня та часу дії ДМХ і оцінка на цій основі вірогідних мінімальних ефективних рівнів чинника за критерієм Стюдента (табл. 3) свідчать, що такі показники як морфологічний

склад крові та вміст гемоглобіну виходять за межу фізіологічної норми лише при високих рівнях одноразового опромінення. В умовах опромінення щурів 1 місяць у безперервному режимі (0,01; 0,05; 0,5; 10 мВт/см²) найчутливішим індикатором реакцій крові є зниження відносної кількості нейтрофілів. Збільшується також (порівняно з одноразовим опроміненням) радіочутливість середніх лімфоцитів і тромбоцитів. У кістковому мозку критичними ознаками впливу чинника є порушення диференціації мегакаріоцитів, для яких мінімальний ефективний рівень ЕМП встановлений при ГПЕ 0,03 мВт/см². Високочутливими виявилися клітини імунної системи (лімфоцити, плазмоцити і допоміжні імунокомпетентні клітини - базофіли, нейтрофіли), а також бластні клітини, відносна кількість яких зростає. Мінімальні значення УВЧ-випромінювань для кількісних зрушень співвідношення клітин імунної системи знаходяться в межах 0,03-0,52 мВт/см², а для

Таблиця 3.

Вірогідні мінімальні ефективні рівні дії ЕМП УВЧ-діапазону на систему крові

Показники	Мінімальні інтенсивності, мВт/см ²		
	1 сеанс, 7 год, БР	30 сеансів/ 7 год, БР	60 сеансів/12 год, ППР
Кров: лейкоцити	3,90	0,47	2,74
Нейтрофіли	10,92	0,30	0,20
Лімфоцити (всі)	1,15	2,0	15,30
Середні лімфоцити	9,18	0,52	0,65
Еозинофіли	20,20	1,75	1,25
Моноцити	9,85	10,0	2,00
Еритроцити	10,15	9,58	2,50
Ретикулоцити	15,00	9,60	5,06
Гемоглобін	11,66	10,0	2,50
Тромбоцити	15	0,50	1,21
Кістковий мозок: /мкл	6,00	-	-
Бластні клітини		0,48	0,50
Нейтрофіли	7,47	2,17	0,20
Еозинофіли	15,35	5,94	1,34
Базофіли	12,34	0,40	0,08
Лімфоцити (всі)	0,66	0,05	8,34
Лімфоцити середні	0,95	0,05	2,06
Плазмоцити	15,44	0,05	0,50
Індекс деструкції	3,34	2,90	0,39
Мі	30,15	0,48	2,00
Індекс нейтрофілів	7,25	0,50	0,30
Мієлоїдно-еритроїдне співвідношення	8,00	0,43	0,50
Мегакаріоцити: I ступеня	0,80	0,03	0,27

II ступеня	1,12	3,20	1,19
III ступеня	0,75	0,03	0,53
Інволютивні форми	0,65	0,06	0,02
Сума патології мітозу	-	2,90	0,21
Мости хромосом	-	0,40	2,27

порушень мітотичного режиму й підвищення числа патологічних форм мітозу - у межах 0,40-5,4 мВт/см². Чисельність лімфоцитів і мітотичний індекс мієлока-ріоцитів мають фазний характер й відображують особливості перебігу адапта-ційних та компенсаторних реакцій організму у динаміці опромінення. Паралельно активізуються гуморальні чинники імунної системи, оскільки в кістковому мозку та селезінці підвищується вміст антитілоутворюючих клітин (плазмоцитів).

Згідно з даними табл. 3 при дії ДМХ упродовж 2 місяців (ІПР) мінімальні кількісні зміни в крові настають в популяціях нейтрофільних гранулоцитів при ГПЕ 0,20 мВт/см². Найчутливішим показником впливу чинника на кістковий мозок є посилення інволюції мегакаріоцитів (0,02 мВт/см²). Мінімальні інтенсивності ДМХ, котрі впливають на генетичний апарат і підвищують кількість патологічних форм мітозу, знайдені на рівні 0,21-2,53 мВт/см². Мінімальні рівні ЕМП, які посилюють деструкцію мієлокаріоцитів, становлять, відповідно в умовах опромінення один сеанс, 1 місяць (БР) та 2 місяці (ІПР): 3,34 мВт/см², 2,9 мВт/см², 0,30 мВт/см². Зниження порогу пошкодження клітин відображує можливість акумуляції негативних ефектів ДМХ й накопичення неповноцінних клітин зі збільшенням часу опромінення (особливо в ІПР).

Величина коефіцієнту кореляційного відношення (η) свідчить, що найбільш сильний зв'язок з інтенсивністю дії ДМХ упродовж 2 годин характерний для індексу дозрівання нейтрофілів ($\eta=0,962$), мітотичного індексу ($\eta=0,910$), індексу деструкції ($\eta=0,891$). При експозиції 7 годин (табл. 4) посилюється зв'язок з рівнем ЕМП для деструкції клітин ($\eta=0,935$) та кількості лімфоцитів у крові й кістково-му мозку ($\eta=0,806$, $\eta=0,846$). Закономірним явищем є зниження η після експозиції 1 і 2 місяці, що може бути проявом активізації адаптивних процесів у системі крові. Однак підвищується зв'язок з рівнем опромінення для порушень дозрівання мегакаріоцитів, репродукції та деструкції клітин, які є критеріями пошкодження.

Підрахунок середніх ефективних рівнів ДМХ (ЕР₅₀) в альтернативній формі свідчить, що при 2-годинній експозиції найчутливішим показником реакцій системи крові є вміст мієлокаріоцитів в 1 мкл. Негативні зрушення в їх кількості можливі у 50% щурів вже при інтенсивності 0,71 мВт/см². На другому місці по радіочутливості йдуть нейтрофільні гранулоцити (ЕР₅₀=0,94 мВт/см²). Далі в шкалі чутливості показників складу кісткового мозку слідують: еозинофіли (ЕР₅₀=6,1 мВт/см²), мітотичний індекс (ЕР₅₀=9,2 мВт/см²) тощо. При збільшенні

часу дії ДМХ величина EP_{50} для багатьох параметрів знижується (табл. 4), що також ві-дображує наявність кумулятивних ефектів і посилення несприятливого впливу чинника в умовах тривалого опромінення. Однак у щурів, опромінених 2 місяці в імпульсно-переривчастому режимі, пороги середніх ефективних рівнів ЕМП для 50% щурів підвищуються, що може бути наслідком адаптивних реакцій окремих ланок системи крові, зокрема імунної системи Дані таблиці 4 також дозволяють визначити радіочутливість вивчаємих показників. Оскільки ознакою чутливості є найменші значення EP_{50} , то після опромінення 7 годин найбільш значущими вия-вилися зміни парціальної мегакаріоцитограми ($EP_{50} < 0,1$ мВт/см²) і процеси міто-тичного поділу (EP_{50} для загальної кількості патологічних мітозів – 0,2 мВт/см²). Висока радіочутливість характерна для нейтрофільних гранулоцитів кісткового мозку ($EP_{50} = 0,39$ мВт/см²) та тромбоцитів крові ($EP_{50} = 0,47$ мВт/см²).

Найчутливішими ознаками реакцій системи крові в умовах опромінення 1 місяць є зміни чисельності лімфоцитів ($EP_{50} < 0,01; 0,02; 0,08$ мВт/см²) та мегака-ріоцитів на різних стадіях диференціації ($EP_{50} = 0,01$ і 0,05 мВт/см²). За дії ДМХ 2

Таблиця 4

Вірогідні середні ефективні рівні дії ЕМП УВЧ (EP_{50}) на систему крові

Показники	EP_{50} (мВт/см ²) та кореляційне відношення (η) в різних умовах УВЧ-опромінення					
	1 сеанс, 7 год, БР		30 сеансів / 7 год, БР		60 сеансів / 12 год, ППР	
	EP_{50}	η	EP_{50}	η	EP_{50}	η
Кров: лейкоцити	10	0,726*	0,6	0	0,2	0
Нейтрофіли	1,5	0,554 ^x	0,8	0,49 ^o	0,2	0
Лімфоцити (всі)	3,9	0,806*	<0,01	0	0,2	0
Середні лімфоцити	23	0,590*	0,01	0	0,3	0,668
Еозинофіли	1,34	0,487 ^o	0,05	0	0,3	0
Моноцити	2,4	0	0,17	0	0,42	0
Еритроцити	7,94	0,480 ^o	4	0,536 ^x	0,54	0
Ретикулоцити	5,98	0,586*	0,3	0,80*	5,98	0,554 ^x
Гемоглобін	5,78	0,579*	0,3	0	0,11	0
Тромбоцити	0,47	0,458	0,035	0,501 ^c	0,2	0,516 ^x
Кістковий мозок: /мкл	2,4	0,591*	-	-	-	-
Бластні клітини	23,6	0	1,0	0	0,1	0,516 ^x
Нейтрофіли	0,39	0,679*	0,11	0,546 ^x	0,13	0,558 ^x
Еозинофіли	2,97	0,765*	0,04	0,711*	4,3	0
Базофіли	10,4	0,607*	0,05	0,708*	0,2	0,548 ^x
Лімфоцити (всі)	3,9	0,846*	0,02	0	3	0
Лімфоцити середні	2,4	0,590*	0,08	0,511 ^c	0,1	0,707*
Плазмоцити	13	0,566 ^x	0,65	0,476 ^o	0,34	0,574*
Індекс деструкції	4,0	0,935*	0,26	0,976*	0,1	0,499 ^c

Мі	3,0	0,673*	0,2	0	1,05	0,776*
Індекс нейтрофілів	7,7	0,472 ⁰	0,08	0	1,6	0,719*
Мієлоїдно-еритроїдне співвідношення	6,8	0	0,04	0,649*	0,2	0,716*
Мегакаріоцити: I	0,11	0	0,01	0,821*	0,9	0
II	0,023	0,622*	0,01	0,484 ⁰	0,002	0
III	<0,1	0,664*	0,01	0,715*	0,05	0,734*
Інволютивні форми	>35	0	0,05	0,808*	0,06	0,705*
Сума патології мітозу	0,2	0,554 ^x	0,11	0,494 ^c	0,12	0,577*

Примітка. ^x – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; ⁰ – $0,05 < p < 0,1$; ^c – $p = 0,05$

місяці (ППР), як і в інших умовах опромінення, високо чутливими виявилися ме-гакаріоцити ($EP_{50} = 0,002-0,9$ мВт/см²) та клітини імунної системи ($EP_{50} = 0,1-0,42$ мВт/см²), а також бластні клітини ($EP_{50} = 0,1$ мВт/см²), вміст гемоглобіну ($EP_{50} = 0,1$ мВт/см²), кількість тромбоцитів й інших елементів крові ($EP_{50} = 0,2$ мВт/см²). Оскільки EP_{50} для підвищення деструктивних процесів у кровотворній тканині визначений на рівні $0,1$ мВт/см², зроблено припущення, що імпульсно-переривчастий режим ДМХ може бути шкідливішим, ніж безперервний. Для остаточного вирішення цього питання потрібні додаткові дослідження.

Встановлені мінімальні та середні ефективні рівні ДМХ мають вирішальне значення для обґрунтування цитологічних критеріїв їх безпеки і ранньої діагностички порушень в системі крові при різних умовах опромінення (на основі кількісного ранжування даних табл. 3 та 4). Результати, отримані у гострих дослідах, мають відносне значення, оскільки виявлена їх залежність від віку опромінених, експозиції, часу після дії. І все ж, незважаючи на ці обставини, за даних умов найчутливішими визначені мегакаріоцити. Ранги їх радіочутливості займають перші місця. Після одного місяця дії чинника у безперервному режимі найбільші порушення характерні для процесів диференціації мегакаріоцитів, а також для чисельності лімфоїдних клітин (1-5 ранги радіочутливості). Далі слідує мієлоїдно-еритроїдне відношення та базофіли (6 ранг), тромбоцити (7 ранг), плазмоцити, індекс нейтрофілів (8 ранг), мітотичний індекс та еозинофіли (9 ранг), нейтрофіли і сума патологічних форм мітозу (10 ранг), бластні клітини (11 ранг), індекс деструкції (12 ранг) і малочутливі показники. В умовах імпульсно-переривчастого опромінення 2 місяці найвищі ранги радіочутливості встановлені для процесів диференціації мегакаріоцитів (2,5,6 ранги), кількості нейтрофільних гранулоцитів кісткового мозку (5 ранг), суми патологічних форм мітозу, чисельності бластних клітин і базофілів (6 ранг), індексу деструкції (7 ранг).

Співставлення наведених даних з результатами цитоморфологічних досліджень (розд. 3-6) дозволяє у більш повному обсязі оцінити закономірності формування адаптаційних, компенсаторних реакцій і пошкодження в системі крові при різних умовах дії ДМХ, зокрема їх залежність від рівня та часу опромінення. Так, одиночні внутрішньоклітинні структурні зміни нейтрофільних гранулоцитів (агломерація або гіперсегментація та гіпертрофія ядра), а також морфологічні зміни окремих мегакаріоцитів настають після одного місяця дії ЕМП вже при ГПЕ 0,01-0,05 мВт/см², коли кількісні реакції на клітинно-популяційному рівні ще не виражені. Іншою закономірністю, яку також необхідно враховувати при визначенні мінімальних ефективних рівнів УВЧ-випромінювань, є посилення поліморфності клітин строми, бластних клітин, нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів, мегакаріоцитів та ін. (0,05 мВт/см² і вище). Очевидно, ці реакції виникають внаслідок стресових ефектів на рівні клітини у процесі взаємодії поля з мембранними та іншими структурами після перших сеансів опромінення.

Результати статистичного аналізу матеріалів роботи в градуйованій та аль-тернативній формі в основному співпадають з даними якісних цитоморфологічних досліджень, оскільки мінімальні й середні ефективні інтенсивності опромінення впродовж 1 місяця (для найчутливіших показників кісткового мозку) визначені на рівні 0,01-0,03 мВт/см², а при експозиції 2 місяці в ППР - на рівні 0,002-0,05 мВт/см². Отримані дані дозволяють вважати, що ці інтенсивності є пороговими для активізації реакцій фізіологічної адаптації системи крові при дії ДМХ. Основними цитологічними критеріями адаптивних реакцій кровотворної тканини на дію ДМХ встановлені кількісні показники процесів морфогенезу, диференціації та дозрівання мегакаріоцитів, а також зміни розподілу імунокомпетентних клітин у кістковому мозку й крові. До цитологічних критеріїв індикації компенсаторних реакцій в умовах тривалої дії ДМХ належить підвищення чисельності бластних клітин, мегакаріобластів і молодих нейтрофільних гранулоцитів, яке згідно з даними табл. 3 і 4 настає при інтенсивностях 0,03-0,1 мВт/см². Критерієм компенсаторних реакцій клітин крові є збільшення кількості середніх лімфоцитів, молодих ретикулоцитів і тромбоцитів, поліхроматофільних еритроцитів, появи бластних клітин. Критерієм активізації регенераторних процесів у кровотворній та лімфатичній тканинах за цих же умов є підвищення проліферативної активності клітин (0,2 та 0,48 мВт/см² для ДМХ безперервного режиму і 1,05 та 2 мВт/см² для імпульсно-переривчастого режиму). Критерієм несприятливого впливу ДМХ слід вважати порушення мітотичного циклу (0,5 мВт/см²), загальну кількість патологічних мітозів (2,90 мВт/см² для БР і 0,21 мВт/см² для ППР), індекс де-струкції (2,90 мВт/см², БР і 0,39 мВт/см² для ППР). За даними середніх ефективних рівнів ДМХ для 50% шурів ці зміни виникають при більш низьких інтенсивностях (табл. 4).

Статистичний аналіз матеріалів досліджень свідчить, що для інволютивних змін мегакаріоцитів та підвищення індексу деструкції клітин, як індикаторів пошкодження, вплив УВЧ-випромінювань імпульсно-переривчастого режиму генерації є більш агресивним, ніж їх дія в безперервному режимі.

розме-
жування адаптаційних реакцій і пошкодження клітин на прикладі лейкоцитів
за

допомогою співставлення динаміки їх чисельності в крові і кістковому мозку, зрушень парціальних лейкограм, інтенсивності оновлення, рівня деструкції.

Визначені порогові рівні ДМХ, а також фактичні (якісні та кількісні) цито-логічні зміни у сукупності дозволяють оцінити роль адаптаційних реакцій і пошкодження гемопоетичних клітин у визначенні ступеня безпеки чинника. Так, інтенсивність $0,01 \text{ мВт/см}^2$ слід вважати безпечною при дії ЕМП на систему крові. УВЧ-випромінювання ГПЕ $0,05 \text{ мВт/см}^2$ є допустимими для виробничих умов, оскільки під їх впливом виникають замасковані компенсаторні процеси у кістковому мозку особливо при наявності інших факторів, зокрема гіпоксії, а також при дії ЕМП на ослаблений (внаслідок ниркової гіпертонії) організм. Межею шкідливої дії ДМХ є інтенсивності біля $0,5 \text{ мВт/см}^2$. ГПЕ 1 та 10 мВт/см^2 (БР), а також $0,5$ і $2,5 \text{ мВт/см}^2$ (ІПР) можуть бути допущеними лише у надзвичайних ситуаціях. Але отримані результати свідчать, що навіть при дії ЕМП ГПЕ 10 мВт/см^2 реакції системи крові спершу направлені на збереження гомеостазу і відновлення функціональної здатності різних типів клітин. Порушення їх структури відбувається на тлі напруження адаптивних і компенсаторних процесів.

Отримані результати дозволяють розмежувати різні типи адаптаційних реакцій та пошкодження організму при дії ДМХ у діапазоні інтенсивностей $0,01-10 \text{ мВт/см}^2$: 1) активізація реакцій фізіологічної адаптації, що характеризується зростанням варіабельності клітинного складу кісткового мозку та крові у здоровому організмі в межах фізіологічної норми ($0,01-0,05 \text{ мВт/см}^2$), і розвиток замаскованих компенсаторних процесів у агрованих умовах при ГПЕ $0,05 \text{ мВт/см}^2$; 2) стимуляція компенсаторних процесів з явищами гіперплазії та гіпертрофії недиференційованих і молодих клітин на тлі перерозподілу в організмі зрілих клітин та відповідних порушень процесів диференціації, мітотичного циклу і репродукції клітин кісткового мозку ($0,5 \text{ мВт/см}^2$); 3) напруженість і зрив адаптаційних реакцій на фоні регенераційно-репаративних процесів, які супроводжуються посиленням оновлення кровотворної тканини та зростанням індексу деструкції (понад 1 мВт/см^2); 4) патологічні зміни в системі крові, пов'язані з цитопенічними реакціями, підвищенням індексу деструкції, появою атипичних клітин ($2,5 \text{ мВт/см}^2$, ІПР; 10 мВт/см^2 , БР). У відновний період рівень деструкції поступово знижується.

Встановлені в роботі закономірності формування адаптаційних, компенсаторних та патологічних змін в системі крові під впливом УВЧ-випромінювань різної інтенсивності, а також мінімальні та середні ефективні рівні для виникнення цих процесів й обґрунтовані на їх основі критерії безпеки чинника дозволяють рекомендувати ряд методичних прийомів для поглиблення і доповнення існуючої схеми біолого-гігієнічної оцінки ДМХ в умовах модельного лабораторного експерименту. Сутність пропозиції полягає в необхідності використання при експериментальному визначенні ступеня шкідливості випромінювань та в клініко-гігієнічних і епідеміологічних дослідженнях комплексу цитоморфологічних показників периферичної крові з урахуванням структурних змін різних клітинних елементів та компенсаторно-регенеративних зрушень в популяціях лейкоцитів різного типу, еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів. Найбільш інформативними є дослідження кісткового мозку, тимусу, селезінки, печінки та яєчок на мазках і відбитках. У динаміці тривалої дії ЕМП УВЧ низького рівня на основі реакцій кровотвірної та лімфатичної тканин вдається визначити закономірності формування порушень в імунній системі, а також у системі гемостазу та червоній крові, які необхідно враховувати для гігієнічної оцінки дії радіохвиль. Реєстрація патологічних форм мітотичного поділу клітин у різних органах, багатоядерних утворень, анеуплоїдних клітин, мітотичного індексу, фігур амітозу, зрушень мітотичного циклу дозволяє визначити порогові рівні дії ЕМП на генетичний апарат.

Величина порогових рівнів дії УВЧ-випромінювань на клітинні системи узгоджується з даними, отриманими при дослідженні функціонального стану нервової, імунної та інших систем, які лягли в основу вітчизняних стандартів радіочастотних випромінювань (Ю.Д. Думанський і ін., 1975, 1985; 1999; 2001; А.М.Сердюк, 1977, 1985; І.П.Лось, 1980, 1985; М.Г.Шандала, 1986; М.О.Навакатіян, 1991; І.І.Карачов, 1993; Н.Г.Нікітіна, 1994; Л.А.Томашевська, 1994; М.І.Руднев і ін., 1994, 1999). Про це свідчить динаміка найчутливіших показників щурів при дії імпульсного ЕМП 1765 МГц. Так, після 2 місяців опромінення достовірні зміни порогу чутливості електричного подразнення шкіри виникають при інтенсивності 20 мкВт/см^2 , а активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази - при інтенсивності 60 мкВт/см^2 . (Нікітіна Н.Г. та ін. 1987). Порівняння величин максимально недіючих рівнів ДМХ, покладених в основу вітчизняних гігієнічних нормативів для умов населених місць, та мінімальних ефективних рівнів ДМХ (на прикладі частоти 3000 МГц, табл.5) підтверджує співставимість отриманих резу-

Таблиця 5

Вірогідні (максимально недіючий і мінімальний ефективний) рівні випромінювань

Умови УВЧ-	Максимально недіючі	Мінімальні
------------	---------------------	------------

опромінення	рівні (з урахуванням функціонування організму)	ефективні рівні (за цитологічними критеріями)
1. 3000 МГц, ІПР, 12 год / добу, статевозрілі щури опромінені 4 місяці. 2. 3000 МГц, ІПР 12 год/ добу, статевозрілі щури, опромінені 2 місяці	15±1,41 мкВт/см ² (Ю.Д.Думанський і ін., 1984)	– 20 мкВт/см ²

льтатів. Разом з тим застосований у роботі методичний підхід для гігієнічної оцінки УВЧ-випромінювань має ряд переваг порівняно із відомими розв'язаннями проблеми. По-перше, визначені якісні та кількісні мінімальні й середні ефективні рівні чинника дозволяють виявити межу адапційних і компенсаторних реакцій на клітинному рівні. По-друге, застосування комплексу цитологічних досліджень дозволяє оцінити небезпечність випромінювань у короткі строки і по скороченій програмі, що є важливим для проведення першого етапу гігієнічних, особливо профпатологічних досліджень та профілактики можливих негативних ефектів. Втретє, результати досліджень характеризують окремі аспекти закономірностей і механізму формування неспецифічних цитофізіологічних змін при дії ДМХ інтенсивністю 0,01-50 мВт/см², що має важливе значення для діагностики та прогнозування несприятливих наслідків у різних умовах опромінення.

ВИСНОВКИ

1. Електромагнітні поля УВЧ-діапазону є потенційно небезпечним для людини чинником, ступінь шкідливості якого остаточно не з'ясована. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення проблеми критеріїв гігієнічної оцінки випромінювань на основі експериментального визначення показників цитологічних порушень в організмі (із позицій концепції адаптації) та закономірностей і механізму їх біологічної дії на клітинному й субклітинному рівнях. Модельними тест-системами для розв'язання цих завдань використані клітини системи крові, що має практичне значення для ранньої діагностики та профілактики можливих захворювань у різних умовах опромінення.

2. Установлено, що показниками шкідливого впливу ДМХ теплового рівня на щурів різного віку є кількісні зміни в популяціях клітин імунної системи, які виникають вже після одноразової дії і найбільш виражені у старих та молодих тварин. У молодому віці активізується також функція репродукції гемопоетичних клітин. В умовах дії ДМХ інтенсивністю 0,05 мВт/см² (10 днів) у молодих щурів збільшується, порівняно із статевозрілими, кількість бластних клітин та лімфоцитів у кістковому мозку, що свідчить про стимуляцію процесів регенерації.

3. В умовах одноразової дії ДМХ на статевозрілих щурів виявлено 3 типи цитологічних змін, які залежать від рівня та часу опромінення і характеризують чіткі закономірності мобілізації термінових захисних реакцій організму або виникнення пошкоджень: 1) реактивності з активізацією перерозподілу лейкоцитів; 2) компенсаторних процесів у кістковому мозку 3) пошкодження: цитопенії, посилення деструкції клітин. Найтісніший зв'язок з рівнем опромінення мають індекс дозрівання нейтрофілів, мітотичний індекс, індекс деструкції.

4. Встановлено закономірне зниження кореляційного зв'язку з інтенсивністю чинника після експозиції 1 і 2 місяці для реакцій клітинних елементів крові та вмісту гемоглобіну. Виявлені зв'язки для більшості інших показників також є нижчими, ніж при одноразовому опроміненні і відображують наявність стимуляції адаптивних процесів в умовах тривалої дії ДМХ. Однак паралельно підвищується зв'язок з рівнем опромінення для інволютивних змін мегакаріоцитів, проліферативної активності та деструкції клітин, які є ознаками пошкодження.

5. Основними закономірностями біологічної дії ДМХ упродовж 1-2 місяців визначено посилення поліморфізму клітин та зрушення процесів їх диференціації і репродукції. Реакції спершу мають неспецифічний характер: при інтенсивності 0,01-0,05 мВт/см² співвідношення клітин не виходять за межі фізіологічної норми, при ГПЕ 0,5 мВт/см² виникає стимуляція регенерації гранулоцитів, еритроцитів і мегакаріоцитів у кістковому мозку та селезінці. УВЧ-випромінення ГПЕ 1-10 мВт/см² призводять до цитопенічних реакцій і посилення деструкції клітин.

6. У динаміці тривалої дії ДМХ значні зміни виникають у мегакаріоцитах, що відображує наявність порушень в системі гемостазу вже при інтенсивності 0,5 мВт/см², та клітинах імунної системи. Ознаками впливу чинника на імунно-біологічну реактивність є: підвищення поліморфності, міграції й перерозподілу лейкоцитів, активізація регенерації їх попередників, збільшення вмісту антитілоутворюючих клітин і базофілів у кістковому мозку та селезінці, зміни співвідношень Т- і В-лімфоцитів. При ГПЕ 0,5 мВт/см² порушується метаболізм кислої та лужної фосфатаз лейкоцитів. Більш стійкими до опромінення є еритроїдні клітини. Активізація еритропоезу у статевозрілих щурів настає при інтенсивності 0,5 мВт/см², але кількість еритроцитів крові знижується при ГПЕ 10 мВт/см².

7. На моделі експериментальної ниркової гіпертонії встановлені більш виражені порушення у ослабленому організмі під впливом ЕМП інтенсивністю 0,015-0,05 мВт/см² навіть за умов ступеневої адаптації. Цитологічними показниками небезпечності чинника у цьому випадку визначені імуноморфологічні реакції та компенсаторні і деструктивні зміни в різних популяціях клітин кісткового мозку.

8. Особливостями поєднаної дії ЕМП УВЧ ($0,05 \text{ мВт/см}^2$) і гіпоксії є: підвищення мітотичного індексу й розвиток замаскованих компенсаторних процесів у популяції еритроїдних клітин. ДМХ (10 мВт/см^2) в поєднанні з рентгенівським опроміненням посилюють регенерацію еритроцитів і лейкоцитів. Установлено позитивний ефект екзогенного клонування міелокаріоцитів (від щурів, експонованих ДМХ) рентген-опроміненним реципієнтам, а також попередньої (до дії іонізуючої радіації) експозиції в ДМХ, що на кілька діб продовжує життя летально опромінених щурів. Виявлений модифікаційний вплив пояснено значним посиленням репаративно-регенеративної здатності кровотворних клітин після дії ЕМП УВЧ цього рівня, що свідчить опосередковано про їх потенційну небезпеку.

9. ДМХ (понад $0,5 \text{ мВт/см}^2$) впливають на мітотичний цикл і генетичний апарат бластних клітин. Ранньою ознакою небезпечності чинника є порушення формування мітотичного апарату та поділу клітин. Далі виникає стимуляція син-тезу ДНК і протеїнів й проліферації клітин. Після 1-2 місяців опромінення (БР, ПР, $0,5 \text{ мВт/см}^2$ та вище) збільшується кількість клітин із хромосомними абераціями, зокрема з мостами в ана- і телофазі. Наслідком впливу ДМХ на генетичний апарат є явища поліплоїдизації, багатоядерності, анеуплоїдії.

10. Виявлені цитологічні зміни характеризують механізм біологічної дії ДМХ. Рання неспецифічна реакція - перерозподіл лейкоцитів пов'язана з регуляторним впливом нейроендокринної системи, рухомість лімфоцитів збільшується. Вплив ДМХ низького рівня на репродукцію клітин, синтез ДНК і протеїнів зумовлений змінами мітотичного циклу, які призводять до пригнічення або стимуляції процесів біосинтезу, хромосомних аберацій, зрушень проліферативної активності. У генезі пошкоджень клітин основне значення мають альтерація мітохондрій, лізосом, мембранних структур, лізис зернистості нейтрофілів, клазматоз, утворення мієлінових фігур. Порушення ультраструктури (10 мВт/см^2) посилюється в усіх типах гемопоетичних клітин.

11. Розроблено спосіб розмежування адаптивних реакцій і пошкодження у системі крові під впливом ДМХ за допомогою співставлення інтенсивності процесів перерозподілу лейкоцитів, оновлення клітин і деструкції. В динаміці опромінення диференційовано 3 фази морфологічних змін на клітинно-популяційному рівні: мобілізації адаптивних зрушень, розвитку резистентності, виснаження. При інтенсивностях $0,01-0,05 \text{ мВт/см}^2$ виявляються реакції у межах фізіологічної норми й фізіологічної адаптації. Для 3-ї фази є характерними: цитопенічні зміни, підвищення деструкції клітин і патології мітозу ($1-10 \text{ мВт/см}^2$).

12. На основі математичного визначення та ранжування радіочутливості показників системи крові встановлені кількісні цитологічні критерії для розмежування реакцій адаптації і пошкодження при дії ДМХ, які є підґрунтям для їх прискореної біологіко-гігієнічної оцінки:

- в умовах одноразового опромінення критерієм адаптаційних зрушень визначено зміни чисельності лейкоцитів і вміст міелокаріоцитів в 1 мкл., а критерієм шкідливого впливу - підвищення інволютивних форм мегакаріоцитів;

- при дії ДМХ 1 місяць у безперервному режимі показником адаптивних реакцій є кількісні зміни нейтрофільних гранулоцитів крові, а критеріями негативного впливу на кістковий мозок - порушення процесів диференціації мегакаріоцитів та імунобіологічної реактивності;

- за дії ДМХ (ІПР) 2 місяці критерієм оцінки впливу на кров встановлені кількісні та якісні зміни нейтрофілів, середніх і великих лімфоцитів, найчутливішим показником впливу на кістковий мозок - посилення інволюції мегакаріо-цитів;

- основний критерій пошкодження при дії ДМХ - підвищення деструктивних змін клітин. Вірогідні порогові рівні, за яких індекс деструкції збільшується складають, відповідно для одного, 30-ти та 60-ти днів опромінення: 3,34 мВт/см²; 2,9 мВт/см²; 0,30 мВт/см², що відображує можливість акумуляції несприятливих ефектів після 2 місяців опромінення в імпульсно-переривчастому режимі;

- згідно з величиною усередненого рангу мегакаріоцити займають перші місця по радіочутливості в усіх умовах опромінення. Чисельність лімфоїдних клітин відповідає 1-5 рангам радіочутливості при дії ДМХ у безперервному режимі.

- критерієм для визначення порогів шкідливості УВЧ-випромінювань слід вважати замасковані компенсаторні процеси у кровотворній тканині, які виникають в агрованих умовах, а також у молодих тварин при ГПЕ 0,05 мВт/см²;

- критерієм небезпечності ДМХ для умов тривалої дії та екстремальних ситуацій є вплив на процеси репродукції бластних клітин та диференціації мегакаріоцитів, а також на генетичний апарат, процеси імуногенезу, посилення деструкції клітин, цитопенії (0,5 мВт/см² та вище).

13. Статистична оцінка дії ДМХ на систему крові у градуї в основному співпадає з даними цитоморфологічних досліджень: мінімальні й середні ефективні інтенсивності при опроміненні щурів 1 місяць становлять 0,01-0,03 мВт/см² (БР), а при експозиції 2 місяці - 0,002-0,05 мВт/см² (ІПР). Ці рівні активізують реакції фізіологічної адаптації клітин. Критеріями компенсаторних реакцій є підвищення чисельності бластних та молодих клітин (0,03-0,1 мВт/см²), а критерієм активізації регенерації - посилення їх репродукції (0,2; 0,48 мВт/см², БР і 1,05; 2 мВт/см², ІПР).

14. На основі кількісної оцінки залежності цитологічних змін від умов опромінення та визначення вірогідних мінімальних і середніх ефективних рівнів для кожного показника встановлено, що вплив імпульсно-переривчастих випромінювань на поліплоїдні й імунокомпетентні клітини більш виражений,

ніж дія в без-перервному режимі, що потрібно враховувати при гігієнічному нормуванні.

Практичні рекомендації

Здобуті результати дозволили визначити місце цитологічних критеріїв у системі гігієнічного нормування радіохвиль. В схему біолого-гігієнічного лабора-торного експерименту запропоновано внести розділ цитологічних досліджень їх впливу, який включає:

- 1) визначення морфофункціональних змін мегакаріоцитів;
- 2) доповнення прийнятих раніше методів досліджень реакцій імунної системи на основі виявлення кількості антитілоутворюючих клітин у кістковому мозку та селезінці (плазмоцитів) і макрофагів;
- 3) експрес-тестування процесів пошкодження у кровотворній, лімфатичній та інших тканинах за величиною індексу деструкції клітин;
- 4) оцінку регенераційних зрушень клітинних елементів крові;
- 5) дослідження динаміки кількісних змін бластних клітин кісткового мозку у молодих тварин;
- 6) оцінку цитогенетичних змін на популяціях бластних та лімфоїдних клітин з урахуванням ана-, телофазного і метафазного методів;
- 7) виявлення впливу ЕМП на репродукцію бластних і молодих клітин за ознаками мітотичного індексу, числа амітозів, явищ поліплоїдизації і анеуплоїдії;
- 8) розмежування адаптаційних, компенсаторних і патологічних реакцій в популяціях клітин кісткового мозку на основі запропонованих критеріїв з урахуванням ранжування мінімальних та середніх ефективних рівнів опромінення;
- 9) дослідження реакцій гепатоцитів з використанням ядерцевого тесту;
- 10) тестування багатоядерності у сперматогенному епітелії (на відбитках);
- 11) експериментальними моделями для визначення цитофізіологічних механізмів дії УВЧ-випромінювань рекомендовані поліплоїдні клітини кісткового мозку, яєчка, печінки, а також лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, еритроцити;
- 12) критеріями оцінки небезпечності ДМХ запропоновані: порушення процесів диференціації та репродукції клітин, імуноморфологічні реакції, індекс деструкції; маркерами для клініко-лабораторної діагностики рекомендовані: структурні зміни мегакаріоцитів і нейтрофілів, співвідношення лейкоцитів різного типу, регенеративні зрушення в клітинних популяціях.

СПИСОК ОСНОВНИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Обухан К.І. Монографія. Оцінка порогових рівнів біологічної дії електромагнітних випромінювань на клітинні системи.- К.:Правда Ярославичів,1998.-168с

2. Обухан Е.И. Реактивность мегакариоцитов костного мозга белых крыс при воздействии сверхвысокочастотного электромагнитного поля малой интенсивности //Цитол. и генетика.- 1977.- N 1.-С. 27-29.
3. Обухан Е.И., Белокриницкий В.С. Дифференцировка лейкоцитов костного мозга при воздействии электромагнитного поля сверхвысокочастотного диапазона //Врачеб. дело. - 1978. - N 6. - С. 120-124.
4. Действие электромагнитного поля СВЧ-диапазона на некоторые функциональные и морфологические показатели в онтогенезе / Шандала М.Г., Руднев М.И., Обухан Е.И., Акименко В.Я., Черненький Н.Н. //Гигиена насел. мест.- К., 1981. - Вып.20. - С.26-29.
5. Обухан Е.И. Митотическая активность миелокариоцитов при микроволновом облучении (2375 МГц) // Цитол. и генетика.- 1984. - N 4. - С. 264-267.
6. Обухан Е.И. Особенности эозинофильной реакции системы крови при сверх-высокочастотном электромагнитном облучении //Врач. дело.-1984.-N2.-С.106-108.
7. Обухан Е.И., Руднев М.И. Цитофотометрия ДНК миелокариоцитов после однократного действия СВЧ облучения малой интенсивности // Радиобиология. - 1987. - Вып.2. - С. 264-266.
8. Обухан К.І. Діагностика цитологічних змін у системі крові при дії неіонізуючих електромагнітних випромінювань //Лаб. діагностика. - 1998. - N 4.- С.16-19.
9. Обухан К.І. Вплив ультрависокочастотних випромінювань на порогові адаптації і пошкодження клітин системи крові //Лікарська справа. -1998.- N7.- С.71-74.
10. Обухан Е.И. Гигиеническая оценка электромагнитных излучений ультра-высокочастотного диапазона на основе концепции физиологической адаптации // Гигиена населен. мест: - К., 1998. - Вып. 33.- С. 192-198.
11. Обухан К.І. Вплив ультрависокочастотних випромінювань на процеси репродукції гемопоетичних клітин //Агроєкологія і біотехнологія: зб. наук. праць. - К., 1998. - Вип. 2. - С. 347-351.
12. Обухан Е.И. Авторадиографические исследования синтеза ДНК в различных клеточных популяциях при воздействии электромагнитного поля (2450 МГц) малой интенсивности // Гигиена населен. мест.- К.: 1999. - Вып. 34. - С. 141-146.
13. Обухан К.І. Імуноморфологічні реакції як індикатор ранніх несприятливих ефектів електромагнітних випромінювань //Наук. вісник нац. аграрного ун-ту. - 1999. - N 16. - С. 133-136.
14. Обухан К.І. Циторадіографія ДНК і протеїнів в клітинах різного типу після опромінення щурів дециметровими хвилями //Цитол. и генетика. - 1999. - T.3. - N 3. - С. 34-38.

15. Обухан К.И. Оцінка цитологічних механізмів біологічної дії радіочастотних випромінювань //Лаб. діагностика. - 1999. - N 1. - С. 39-42.
16. Обухан Е.И. Адаптивные реакции и повреждение лейкоцитов крови при действии неионизирующих излучений // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології: зб. праць, 1999. - Вып. 1. - С.57-63.
17. Обухан Е.И. Определение биологической эффективности ультравысокочастотных излучений на клеточном уровне //Гигиена населен. мест.- К., 1999.- Вып. 35. - С. 153-160.
18. Обухан Е.И. Роль клеточных факторов неспецифической защиты в гигиенической оценке электромагнитных неионизирующих излучений //Медицина труда и пром. экология. - 1999. - N 12. - С. 9-12.
19. Обухан К.И. Ступінь небезпеки біологічної дії неіонізуючих випромінювань як проблема сьогодення //Проблеми екол. та мед. генетики і клініч. імунології: зб. праць. - К.-Луганськ-Харків, 2000. - Вып. 2. - С. 61-67.
20. А. с. 1427303 СССР, МКИЗ 4 G 0 N 33/48. Способ определения количества ДНК в клетках костного мозга /Обухан Е.И. (СССР). - N 3603409; Заявлено 09.06.83; Опубл. 30.09.88, Бюл. N 36.- Открытия. Изобретения. - 1988. - N 36.- 2 с.
21. Обухан Е.И. Гигиеническая оценка электромагнитных излучений (2375, 2450 МГц) на основе цитологических исследований // Гигиена населен. мест. - К., 2000.- Вып. 37. - С. 272-275.
22. Обухан Е.И. Цитологічні критерії гігієнічної оцінки електромагнітних ультрависокочастотних випромінювань (ЕМП УВЧ) // Гигиена населен. мест. - К., 2001- Вып. 38.- С.81-85.
23. Руднев М.И., Обухан Е.И. Структурно-функциональные аспекты биологического действия факторов малой интенсивности //Структурно-функциональные и биохимические механизмы влияния факторов окружающей среды на организм человека в эксперименте: сб. трудов. - М., 1986. - С. 30-34.
24. Обухан Е.И., Старченко С.Н., Черненко Н.Н. Адаптационные реакции тканевых и клеточных структур при воздействии микроволн и их гигиеническая значимость // Биологическое действие электромагнитных полей: тез. докл. – Пу-щино, 1982.- С. 114-115.
25. Обухан Е.И. Источники развития кроветворных клеток в норме и эксперименте //Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: сб. трудов. - Симферополь, 1983. - С.170-171.
26. Обухан Е.И. Морфологические изменения клеток периферической крови при микроволновом облучении (2375 МГц) /Киев. НИИ общей и коммун. гигиены. - К., 1985.- 14 с. - Рук. деп. в ВИНТИ 23.10.85, N 7773-B85 // Ред. ж. Цитология и генетика.

27. Обухан Е.И. Современные представления о механизме биологического действия неионизирующей радиации (Обзор литературы). - К., 1988. - 15 с. - Рус. - Деп. в ВИНТИ 19.09.88, N 7026-B 88 // Анот. в ж. Цитол. и генетика, N 1, 1989.

28. Оценка биологического действия терапевтических уровней микроволнового излучения на человека / Е.Ф.Стоян, Е.И.Обухан, Н.М.Гончар, А.М.Шеме-тун // Гигиена окружающей среды: тез докл. - К.:МЗ УССР, 1989. - С.103-105.

29. Способ региональной регламентации факторов воздушной среды на основе обобщения токсиколого-гигиенических экспериментов /В.И.Сватков, Н.М.Боровикова, В.Е.Присяжнюк, Е.И.Обухан, П.В.Семашко //Проблемы контроля и защиты атмосферы от загрязнения. - 1990. - Вып.16. - С.88-93.

30. Obuhan Ye.I. Regeneration activity of extensively selfrenewed tissues induced by microwaves //Abstr. book 1 world Congress for electricity and magnetism in biology and medicine. - Florida, 1992. - P. 96.

31. Obuhan Ye.I. Cytomorphological studies of microwave effect on femoral bone marrow /Transact. 2 nd Congress of the Europ. Bioelectromagnetics Association. - Bled-Slovenia, 1993.- С. 76.

32. Обухан К.І. Життя в "електромагнітному павутинні": біологічна дія неіонізуючих випромінювань //Вісник НАН України. - 1999. - N 1. - С. 25-30.

33. Обухан К.І. Індикація впливу мікрохвиль на систему крові //Довкілля та здоров'я. - 1999. - N 3. - С. 13-15.

АННОТАЦИЯ

Обухан Е.И. Обоснование цитологических критериев для гигиенической оценки ультравысокочастотных электромагнитных излучений. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена (биологические науки). – Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева АМН Украины, Киев, 2001.

Диссертация посвящена решению проблемы биолого-гигиенической оценки воздействия неионизирующих излучений на основе цитологических критериев. В работе развивается новое направление экспериментального определения степени безопасности ультравысокочастотных излучений, основанное на концепции адаптации клеток системы крови к действию ЭМП малой интенсивности различных режимов генерации. Цитологические и гематологические исследования выполнены на белых крысах линий Вистар, Фишер и нелинейных. Животных облучали в безэховых камерах при интенсивностях ЭМП от 0,01 до 50 мВт/см² однократно, либо в течение 1-2 месяцев (0,01-10 мВт/см²).

Установлены закономерности и особенности морфофункциональных изменений мегакариоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эритроидных клеток, плазмочитов, недифференцированных и стромальных клеток в различных условиях облучения. Влияние ЭМП на процессы дифференциации, репродукции и созревания клеток костного мозга зависит от

возраста, времени и интенсивности воздействия, наличия факторов иной природы (гипоксии, рентгеновского облучения), а также действия на организм, ослабленный заболеванием на почечную гипертонию. Выявлены наиболее радиочувствительные клетки (мегакариоциты, клетки иммунной системы), изменения митотического цикла, процессов репродукции недифференцированных клеток и ультраструктуры различных типов клеток. Наиболее общими закономерностями воздействия ЭМП на клеточные популяции системы крови являются: зависимость цитологических реакций от уровня и времени облучения, повышение клеточного полиморфизма и неспецифический (адаптационный) характер морфофункциональных изменений клеток иммунной системы. Частными закономерностями морфофункциональных изменений мегакариоцитов есть активизация процессов инволюции зрелых форм, явления эмбриопользиса, амитоза. В популяции нейтрофильных гранулоцитов увеличивается количество гипертрофированных форм, усиливаются процессы гиперплазии, появляются атипичные зрелые клетки. В процессах повреждения нейтрофилов важную роль выполняют феномены дегрануляции, выявленные с помощью электронного микроскопа. Влияние ЭМП на эритроидные клетки связано со стимуляцией регенерации их недифференцированных и молодых форм, асинхронным созреванием ядра и цитоплазмы. Для популяции лимфоидных клеток характерно увеличение численности В-клеток в крови, а также средних и больших клеток с азурофильной грануляцией в цитоплазме и т.д.

В работе выявлено ряд новых феноменов, которые подтверждают наличие биологической эффективности УВЧ излучений малой интенсивности ($0,05-1 \text{ мВт/см}^2$): образование дво- и многоядерных клеточных структур, активизация образования плазмочитов и реакции макрофагов, стимуляция локомоторной функции лейкоцитов, антимитотический эффект, первоначальная стимуляция образования тромбоцитов, появление фигур митоза среди малых и средних лимфоцитов крови и атипичных клеток (в крови, костном мозге, тимусе и селезенке), активизация процессов кроветворения в селезенке, увеличение количества патологических форм митоза среди бластных клеток, нарушение процессов синтеза ДНК и протеинов. Под влиянием ЭМП малой интенсивности ускоряются процессы созревания и инволюции мегакариоцитов и лейкоцитов, происходит стимуляция регенерации недифференцированных, коммитированных и молодых клеток и задержка дальнейшей дифференциации последних.

В диссертации получили развитие теоретические представления о цитофизиологическом механизме формирования неспецифических реакций клеток системы крови при воздействии ЭМП, связанных с перераспределением лейкоцитов и активизацией компенсаторных процессов, а также о повреждении клеток в связи с нарушениями ультраструктуры хроматина, митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети, что углубляет понимание механизма взаимодействия слабых ЭМП и внутриклеточных структур. С помощью методов вариационной статистики, а также дисперсионного и корреляционного анализов

установлены минимальные и средние эффективные уровни воздействия фактора на клеточном уровне и наиболее чувствительные к облучению показатели (нарушения процессов дифференциации мегакариоцитов и иммунокомпетентных клеток), а также вероятностные пороговые интенсивности для развития адаптационных реакций и повреждения клеток, характеризующие степень опасности излучений. Полученные данные использованы при разработке документов, которые применяются органами санэпид-службы для эколого-гигиенического мониторинга.

Ключевые слова: гигиеническая оценка, электромагнитные ультравысоко-кочастотные излучения, цитологические эффекты, костный мозг, кровь

Обухан К.І. Обґрунтування цитологічних критеріїв для гігієнічної оцінки ультрависокочастотних електромагнітних випромінювань. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14. 02.01 - гігієна. – Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М.Марзеєва АМН України. - Київ, 2001.

Дисертація присвячена проблемі визначення ступеня небезпечної дії електр-ромагнітних полів ультрависокої частоти (ЕМП УВЧ; 2375, 2450, 3000 МГц). В роботі розвинуто новий науково-методичний підхід до гігієнічної оцінки УВЧ-випромінювань на основі розмежування адаптаційних реакцій та пошкодження на клітинному рівні. Дослідження виконані на білих щурах. На моделі клітин системи крові встановлено, що вплив ЕМП на процеси диференціації, репродукції та дозрівання клітин залежить від віку тварин, часу, інтенсивності опромінення, наявності чинників іншої природи тощо. Виявлено найчутливіші до ЕМП УВЧ типи клітин (мегакаріоцити, клітини імунної системи), а також вплив опромінення на мітотичний цикл, проліферацію та ультраструктуру різних типів клітин; визначені пороги адаптаційних реакцій і пошкодження клітин. Отримані дані поглиблюють розуміння закономірностей та механізму біологічної дії ЕМП низького рівня і можуть бути використані для діагностики ранніх структурно-функціональних змін в організмі в різних умовах опромінення.

Ключові слова: гігієнічна оцінка, електромагнітні поля, цитологічні критерії, кістковий мозок, кров.

Obukhan K.I. Substantiation of the cytological criteria for hygienic estimation of ultra-high frequency electromagnetic radiation. – Manuscript.

The dissertation is for a scientific degree of Doctor of Biological Sciences on the speciality of hygienia. – 14.02.01. O.M.Marzeev Institute of Hygiene and Medical Ecology AMS of Ukraine. – Kyiv, 2001.

The dissertation is devoted to the problem of estimation of the safety degree of the ultra-high frequency electromagnetic fields (UHF EMF; 2375, 2450 and 3000 MGz). The work advances the novel research-methodical approach to hygienic evaluation of

UH radiation based on the delimitation of the adaptive responses and injuries on the cell level. Studies were performed with white rats. With the blood system model it was found that UHF EMF effect on the processes of differentiation, reproduction and maturation of cells depends on the age of the irradiated rats, time and irradiation intensity, availability of different nature factors etc. Most responsive to EMF cell types (megakaryocytes, immune system cells) were identified and the EMF effect on the mitotic cycle, proliferation and ultrastructure of various cell types was brought out. The thresholds for the adaptive responses and cell injuries as affected by EMF were established. The results obtained would deepen our understanding of the mechanisms of the biological effects of low level EMFs and may be used upon elaboration of the documents employed by the sanitary-epidemiological service bodies.

Key words: electromagnetic field, cytological effects, blood, bone marrow, cell adaptation thresholds, injury.

СПИСОК ОСНОВНИХ ПУБЛІКАЦІЙ ОБУХАН К.І. ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Автореферат кандидатської дисертації “Дифференцировка клеток на ранних стадиях миелогенеза в культуре ткани”.

1. Обухан К.І. Монографія. Оцінка порогових рівнів біологічної дії електромагнітних випромінювань на клітинні системи.- К.:Правда Ярославичів,1998.-168с

2. Обухан Е.И. Реактивность мегакариоцитов костного мозга белых крыс при воздействии сверхвысокочастотного электромагнитного поля малой интенсивности //Цитол. и генетика.- 1977.- N 1.-С. 27-29.

3. Обухан Е.И., Белокриницкий В.С. Дифференцировка лейкоцитов костного мозга при воздействии электромагнитного поля сверхвысокочастотного диапазона //Врачеб. дело. - 1978. - N 6. - С. 120-124.

4. Действие электромагнитного поля СВЧ-диапазона на некоторые функциональные и морфологические показатели в онтогенезе / Шандала М.Г., Руднев М.И., Обухан Е.И., Акименко В.Я., Черненко Н.Н. //Гигиена насел. мест.- К., 1981. - Вып.20. - С.26-29.

5. Обухан Е.И. Митотическая активность миелокариоцитов при микроволново-м облучении (2375 МГц) // Цитол. и генетика.- 1984. - N 4. - С. 264-267.
6. Обухан Е.И. Особенности эозинофильной реакции системы крови при сверх-высокочастотном электромагнитном облучении //Врач. дело.-1984.-N2.-С.106-108.
7. Обухан Е.И., Руднев М.И. Цитофотометрия ДНК миелокариоцитов после однократного действия СВЧ облучения малой интенсивности // Радиобиология. - 1987. - Вып.2. - С. 264-266.
8. Обухан К.І. Діагностика цитологічних змін у системі крові при дії неіонізу-ючих електромагнітних випромінювань //Лаб. діагностика. - 1998. - N 4.- С.16-19.
9. Обухан К.І. Вплив ультрависокочастотних випромінювань на пороги адаптації і пошкодження клітин системи крові //Лікарська справа. -1998.- N7.- С.71-74.
10. Обухан Е.И. Гигиеническая оценка электромагнитных излучений ультра-высокочастотного диапазона на основе концепции физиологической адаптации // Гигиена населен. мест: - К., 1998. - Вып. 33.- С. 192-198.
11. Обухан К.І. Вплив ультрависокочастотних випромінювань на процеси репродукції гемопоетичних клітин //Агроекологія і біотехнологія: зб. наук. праць. - К., 1998. - Вип. 2. - С. 347-351.
12. Обухан Е.И. Авторадиографические исследования синтеза ДНК в различных клеточных популяциях при воздействии электромагнитного поля (2450 МГц) малой интенсивности // Гигиена населен. мест.- К.: 1999. - Вып. 34. - С. 141-146.
13. Обухан К.І. Імуноморфологічні реакції як індикатор ранніх несприятливих ефектів електромагнітних випромінювань //Наук. вісник нац. аграрного ун-ту. - 1999. - N 16. - С. 133-136.
14. Обухан К.І. Циторадіографія ДНК і протеїнів в клітинах різного типу після опромінення щурів дециметровими хвилями //Цитол. и генетика. - 1999. - T.3. - N 3. - С. 34-38.
15. Обухан К.І. Оцінка цитологічних механізмів біологічної дії радіочастотних випромінювань //Лаб. діагностика. - 1999. - N 1. - С. 39-42.
16. Обухан Е.И. Адаптивные реакции и повреждение лейкоцитов крови при действии неионизирующих излучений // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології: зб. праць, 1999. - Вип. 1. - С.57-63.
17. Обухан Е.И. Определение биологической эффективности ультравысокочастотных излучений на клеточном уровне //Гигиена населен. мест.- К., 1999.- Вып. 35. - С. 153-160.
18. Обухан Е.И. Роль клеточных факторов неспецифической защиты в гигиенической оценке электромагнитных неионизирующих излучений //Медицина труда и пром. экология. - 1999. - N 12. - С. 9-12.

19. Обухан К.І. Активність синтезу ДНК при дії мікрохвиль малої інтенсивності //Проблеми екол. та мед. генетики і клініч. імунології: зб. праць. - К.-Луганськ-Харків, 1999. - Вип.3(23). - С. 45-49.

20. Обухан К.І. Ступінь небезпеки біологічної дії неіонізуючих випромінювань як проблема сьогодення //Проблеми екол. та мед. генетики і клініч. імунології: зб. праць. - К.-Луганськ-Харків, 2000. - Вип.2. - С. 61-67.

21. Обухан Е.И. Гигиеническая оценка электромагнитных излучений (2375, 2450 МГц) на основе цитологических исследований // Гигиена населен. мест. - К., 2000.- Вып. 37. - С. 272-275.

22. А. с. 1427303 СССР, МКИЗ 4 G 0 N 33/48. Способ определения количества ДНК в клетках костного мозга /Обухан Е.И. (СССР). - N 3603409; Заявлено 09.06.83; Опубл. 30.09.88, Бюл. N 36.- Открытия. Изобретения. - 1988. - N 36.- 2 с.

23. Обухан Е.И. Цитологічні критерії гігієнічної оцінки електромагнітних ультрависокочастотних випромінювань (ЕМП УВЧ) // Гигиена населен. мест. - К., 2001- Вып. 38.- С.81-85.

24. Руднев М.И., Обухан Е.И. Структурно-функциональные аспекты биологического действия факторов малой интенсивности //Структурно-функциональные и биохимические механизмы влияния факторов окружающей среды на организм человека в эксперименте: сб. трудов. - М., 1986. - С. 30-34.

25. Обухан К.І. Індикація впливу мікрохвиль на систему крові //Довкілля та здоров'я. – 1999. - № 3 (10). – С. 13-15.

26. Обухан К.І. Життя в "електромагнітному павутинні": біологічна дія неіонізуючих випромінювань //Вісник НАН України. - 1999. - N 1. - С. 25-30.

27. Обухан Е.И. Морфологические изменения клеток периферической крови при микроволновом облучении (2375 МГц) /Киев. НИИ общей и коммун. гиги-ены. - К., 1985.- 14 с. - Рук. деп. в ВИНТИ 23.10.85, N 7773-B85 // Ред. ж. Цито-логия и генетика.

28. Обухан Е.И. Современные представления о механизме биологического действия неионизирующей радиации (Обзор литературы). - К., 1988. - 15 с.- Рус. - Деп. в ВИНТИ 19.09.88, N 7026-B 88 // Анот. в ж. Цитол. и генетика, N 1, 1989.

29. Шандала М.Г., Руднев М.И., Обухан Е.И. Критерии оценки повреждающего действия СВЧ энергии на кроветворение //Применение магнитных полей в медицине, биологии и сельском хозяйстве: тез. докл. – Саратов, 1978. – С. 94-95.

30. Обухан Е.И., Старченко С.Н., Черненко Н.Н. Адаптационные реакции тканевых и клеточных структур при воздействии микроволн и их гигиеническая значимость // Биологическое действие электромагнитных полей: тез. докл. – Пу-щино, 1982. - С. 114-115.

31. Обухан Е.И. Источники развития кроветворных клеток в норме и эксперименте //Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: сб. трудов. - Симферополь, 1983. - С.170-171.

32. Исследование эффектов комбинированного воздействия микроволн и электрофореза у больных с неспецифическими заболеваниями дыхательных путей / Стоян Е.Ф., Буренков М.С., Гончар Н.М., Обухан Е.И., Руднев М.И., Шеметун А.М., Энговатов В.В. // Радиация и организм: сб. тр. – Обнинск, 1984. – С. 40-42.

33. Обухан Е.И. Оценка функционального состояния лейкоцитов в экспериментальных и клинических исследованиях // Реактивность и резистентность. Фундаментальные и прикладные вопросы: тез докл. – К., 1987. – С. 298-299.

34. Оценка биологического действия терапевтических уровней микроволнового излучения на человека / Е.Ф.Стоян, Е.И.Обухан, Н.М.Гончар, А.М.Шеметун // Гигиена окружающей среды: тез докл. - К.:МЗ УССР, 1989. - С.103-105.

35. Обухан Е.И. Морфометрические исследования и системный анализ в диагностике предпатологических состояний системы крови // Новые приложения морфометрии и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях: тез. докл. – Харьков, 1990. – С. 152.

36. Способ региональной регламентации факторов воздушной среды на основе обобщения токсиколого-гигиенических экспериментов /В.И.Сватков, Н.М.Боровикова, В.Е.Присяжнюк, Е.И.Обухан, П.В.Семашко // Проблемы контроля и защиты атмосферы от загрязнения. - 1990. - Вып.16. - С.88-93.

37. Обухан Е.И. О приоритетных направлениях донозологической диагностики в гигиенических исследованиях // Охрана окружающей среды и здоровье населения: тез.докл. – Тарту, 1990. – С. 23-25.

38. Obuhan Ye.I. Regeneration activity of extensively selfrenewed tissues induced by microwaves //Abstr. book 1 world Congress for electricity and magnetism in biology and medicine. - Florida, 1992. - P. 96.

39. Obuhan Ye.I. Cytomorphological studies of microwave effect on femoral bone marrow /Transact. 2 nd Congress of the Europ. Bioelectromagnetics Association. - Bled-Slovenia, 1993.- С. 76.

40. Обухан Е.И. Дозо-эффективная зависимость действия ЭМП СВЧ на процессы дифференцировки и репродукции кроветворных клеток // Гигиена физических факторов окруж. и производственной среды: тез. докл. – К., 1993. – С. 57.

41. Методические рекомендации по оценке биологического действия малоинтенсивной микроволновой радиации для гигиенической регламентации в условиях окружающей среды. - К., 1981; Утв. МЗ УССР от 26.05.81. – 26 с.

42. Методические рекомендации: Оценка биологического действия микроволн в целях их гигиенической регламентации.- К., 1990; Утв.21.11.90. – 27 с.

43. Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу елек-тромагнітних випромінювань. Затв. наказом МОЗ України від 01.08.96 N 239. – К., 1996. – 22 с.