

УДК 577.34:577.15:577.121.7:612.014.482:615.327

Н. К. Родіонова✉, **О. Б. Ганжа**, **Л. І. Маковецька**, **М. О. Дружина**, **І. І. Музальов**,
В. М. Михайленко

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького
НАН України, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна*

ВПЛИВ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ТА ОКСИДУ АЗОТУ НА СТАН СИСТЕМИ КРОВІ ТВАРИН

Мета: дослідити тривалий вплив оксиду азоту та малих доз іонізуючої радіації на стан системи крові.

Матеріали і методи. В експерименті використані неінбредні самці-щури вагою 120–140 г. Тварини зазнавали дії різних чинників: інгаляції оксидом азоту протягом 30 днів (по 14 годин на добу), фракціонованого опромінення малими дозами іонізуючої радіації в сумарній дозі 1,0 Гр та їх сумісного впливу. Досліджували гематологічні, біохімічні та біофізичні показники.

Результати дослідження. Показана радіозахисна дія оксиду азоту на морфофункціональні показники, що проявлялось у реакції еритроїдного пулу кровотворення і лімфоцитарної ланки, у рівні порушення окисного метаболізму, зниженні вмісту атипичних лімфоцитів у периферичній крові.

Висновок. Оксид азоту за сумісної пролонгованої дії з малими дозами іонізуючого випромінювання виявляє радіозахисний ефект у системі крові. Комбінована дія зазначених чинників, що характеризуються впливом на різні метаболічні шляхи, призводить до більш ефективної адаптації, ніж їх окреме застосування.

Ключові слова: малі дози іонізуючої радіації, оксид азоту, система крові, вільнорадикальні процеси.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 366–372.

N. Rodionova✉, **O. Ganzha**, **L. Makovetska**, **M. Druzhyna**, **I. Muzalov**, **V. Mikhailenko**

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, 45,
Vasylkivska str., 03022, Kyiv, Ukraine*

Effect of low dose ionising radiation and nitric oxide on the state of animal blood system

Objective: to investigate the effects of a prolonged influence of nitric oxide and low dose ionizing radiation on the blood system.

Materials and methods. Adult random-bred male rats 120–150 g of body weight. Animals were treated with different factors: inhalation of nitric oxide for 1 month (14 h per day), fractionated X-ray irradiation (1.0 Gy total absorbed dose), and joint impact of both factors. Hematological, biochemical and biophysical parameters were investigated.

Results. Prolonged action of nitric oxide and low dose ionizing radiation on the state of animal blood system was assayed. The radioprotective effects of nitric oxide on morpho-functional parameters was shown. These effects emerged in the reaction of erythroid hematopoietic pool and lymphocyte series at a level of disorders of oxidative metabolism, decrease of atypical lymphocytes content in peripheral blood.

Conclusion. Nitric oxide within joint prolonged impact with low dose ionizing radiation makes a radioprotective effect on the blood system. Combined effect of these factors is characterized by the influence on different metabolic pathways and results in better adaptation than under their separate impact.

Key words: low dose ionizing radiation, nitric oxide, blood system, free-radical processes.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:366–372.

✉ Родіонова Наталя Костянтинівна

© Родіонова Н. К., Ганжа О. Б., Маковецька Л. І., Дружина М. О., Музальов І. І., Михайленко В. М., 2013

Радіонуклідне забруднення довкілля антропогенного походження є одним з найбільш шкідливих факторів впливу на людину. За умов постійної низькоінтенсивної дії радіації в малих дозах формуються ефекти, що, як правило, не мають чіткої дозової залежності. Цей факт пояснюється великою варіабельністю локальних поглинутих доз у біологічних структурах, станом репаративних систем та можливою синергічною взаємодією з іншими негативними чинниками зовнішнього середовища. Особливої актуальності набуває дослідження комбінованої дії радіації та оксидів азоту у зв'язку з поширенням цих агентів у оточуючому середовищі.

Тому в рамках даної роботи проведено дослідження особливостей сумісної дії малих доз іонізуючої радіації (МДІР) та оксиду азоту II (ОА) на стан системи крові.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконано на неінбредних самцях-щурках (100 голів) вагою 120–140 г із розплідника віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Досліджуваних тварин за необхідності забивали під наркозом (тіопентал натрію) згідно з умовами евтаназії, визначеними у методичних рекомендаціях МОЗ України. Дослідження проведені у відповідності до “Загальних принципів роботи на тваринах”, схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, Франція, 1986) [1, 2].

Було сформовано 4 групи тварин: 1 – інтактні контрольні щури; 2 – тварини, які зазнавали інгаляційного впливу ОА протягом 30 діб (по 14 годин на добу); 3 – тварини, що зазнавали фракціонованого впливу МДІР впродовж 30 діб в сумарній дозі 1,0 Гр; 4 – щури, які зазнавали комбінованої дії ОА і МДІР.

Фракціоноване рентгенівське опромінення проводили на апараті РУМ-17: по 0,1 Гр 10 сеансів кожні три доби, сумарна поглинута доза становила 1,0 Гр.

Інгаляційна затравка щурів ОА проводилась у герметичній камері об'ємом 100 л, в яку подавався очищений газоподібний NO при інтенсивному перемішуванні з повітрям всередині камери. Подачу повітря здійснювали з швидкістю, що забезпечувала в камері 5-разовий газообмін за годину.

Radionuclide contamination originated from anthropogenic activities is one of the most dangerous environmental impacts for humans. Under constant exposure to low-level radiation the several effects are formed usually being out of clear dose dependence. This phenomenon is due to the large variability of the local absorbed dose in biological structures, the state of repair system and probable synergistic interaction with other negative environmental factors. Study of the combined effects of radiation and nitric oxide becomes particularly urgent taking into account the spread of these factors in the environment.

Therefore, within this paper the features of joint effect of low dose ionizing radiation (LDIR) and nitric oxide (NO) on the state of the blood were studied.

MATERIALS AND METHODS

Adult random-bred male rats (n=100) 120–150 g of body weight were obtained from the vivarium of R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

Animals as necessary were killed under general anesthesia (thiopental sodium) under the terms of euthanasia guidelines set out by the MH of Ukraine. Research was conducted in accordance with the ‘General principles of work on animals’ approved by the 1st National Congress on Bioethics (Kyiv, Ukraine, 2001) and consistent with the provisions of the “European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes” (Strasbourg, France, 1986) [1, 2].

Animals were allocated into the four groups: 1) the intact control, 2) animals exposed to NO inhalation for 1 month (14 h per day), 3) animals that were fractionally exposed to LDIR during 30 days at a total absorbed dose of 1 Gy; 4) animals that received a combined treatment with NO and LDIR.

Fractioned X-ray exposure was applied at the RUM-17 unit in 10 sessions of 0.1 Gy each 3 days giving the total absorbed dose of 1.0 Gy.

The inhalation treatment of animals with NO was carried out in the 100 L air-locked (pressure-proof) chamber equipped with a device for input of purified gaseous NO intensively mixed inside with air. Air was supplied at a rate providing the fivefold gas exchange per hour.

Визначення кількості колонієутворюючих одиниць селезінки (КуОС) за методом Till et McCulloch проведено в гетеросистемі шур–миша [3, 4].

Підрахунок кількості еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів у периферичній крові та кількості мієлокаріоцитів проводили меланжерно-камерним способом. Лейкограми та мієлограми підраховували за допомогою світлової мікроскопії в мазках, пофарбованих за Паппенгеймом на 200 і 400 клітин, відповідно. Оцінку якісних порушень кровотворення за кількістю атипичних клітин у периферичній крові та кістковому мозку проводили при аналізі лейкограм і мієлограм.

Вільнорадикальні процеси в системі крові визначали за рівнем генерації супероксидного аніон-радикала в суспензії клітин кісткового мозку [5, 6], каталазною активністю [7], вмістом малонового діальдегіду [8]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пролонгована інгаляційна дія ОА призводить до зниження кількості КуОС у кістковому мозку щурів на 24 % порівняно з контролем (рис. 1).

Зниження клональних властивостей кісткового мозку щурів за дії ОА в більшій мірі вплинуло на нейтрофільну фракцію периферичної крові. Після інгаляційного введення ОА впродовж 30 діб відмічено зниження вмісту зрілих нейтрофілів у периферичній крові та появу значної кількості молодих гранулоцитарних елементів (табл. 1), що свідчить про подразнення кісткомозкового кровотворення.

Слід підкреслити, що основна кількість зрілих гранулоцитів мала низьку сегментацію ядра (до 2–3 сег-

Assay of the number of colony-forming units in a spleen (CFU-S) was performed in the heterosystem rat–mouse according to Till et McCulloch [3, 4].

The red blood cell, platelet, peripheral blood leukocyte, and immature myeloid cell (myelocariocyte) counts were carried out using the chamber method. Leukograms and myelograms were counted using a light microscopy per 200 and 400 cells respectively in smears stained by Pappenheim. Assessment of qualitative hematopoietic abnormalities was performed by the number of atypical cells in peripheral blood and bone marrow when analyzing the leukograms and myelograms.

Free radical processes in the blood system were investigated in terms of the superoxide generation level in the suspension of bone marrow cells [5, 6], catalase activity [7], and content of malonic dialdehyde [8]. Statistical analysis was performed using Student’s t-test [9].

RESULTS AND DISCUSSION

Prolonged inhalation of NO reduces the number of CFU-S in the bone marrow of rats by 24 % compared with control (Fig. 1).

Reduction of bone marrow clonal properties under the NO impact significantly affected the peripheral blood neutrophilic granulocyte fraction. Reduction of mature neutrophilic granulocytes in peripheral blood and the emergence of a large number of young granulocytic elements (Table 1) was noticed during 1 month after the NO inhalation, indicating the irritation of bone marrow hemopoiesis.

It should be emphasized that the bulk of mature granulocytes was characterized with low segmenta-

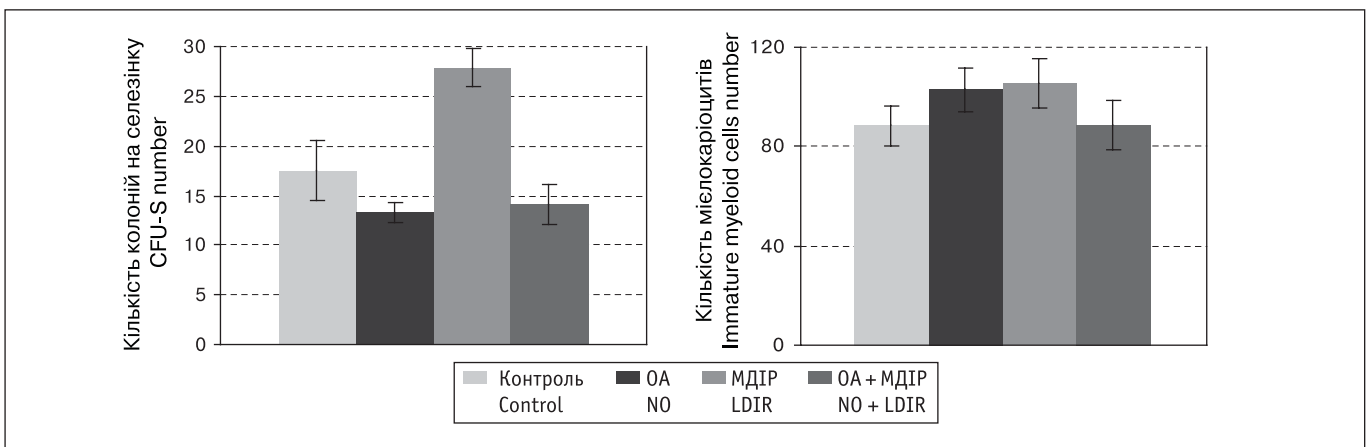


Рисунок 1. Зміни кількості КуОС у кістковому мозку щурів і кількості мієлокаріоцитів (10⁶/стерна кістка) за умов дії ОА та/або МДІР.

Figure 1. Changes in the number of CFU-S in bone marrow of rats and of myelocariocyte count (10⁶/ femoral bone) under the impact of NO and/or LDIR.

Таблиця 1

Вплив сумісної дії ОА та МДІР на показники периферичної крові щурів, $M \pm m$

Table 1

Effect of joint impact of NO and LDIR on the peripheral blood parameters of rats ($M \pm m$)

Показник / value	Група тварин / animal group			
	контроль / controls	ОА / NO	МДІР / LDIR (3)	ОА+МДІР / NO+LDIR
Еритроцити, $10^{12}/л$ / erythrocytes ($10^{12}/L$)	6,60±0,23	6,74±0,47	5,41±0,33*	6,60±0,24***
Тромбоцити, $10^9/л$ / thrombocytes ($10^9/L$)	206,25±33,27	252,86±45,45	377,50±60,90*	266,25±25,49
Лейкоцити, $10^9/л$ / leucocytes ($10^9/L$)	10,88±1,15	13,91±0,56*	10,93±1,31	12,61±0,88
Нейтрофільні гранулоцити / neutrophilic granulocytes				
паличкоядерні / stab %	2,88±0,77	7,14±1,53*	4,63±0,75*	3,13±0,77
$10^9/л$	0,31±0,08	0,99±0,21*	0,51±0,08	0,39±0,10
сегментоядерні / segmented %	15,25±1,60	9,71±2,30*	17,25±2,85	12,50±2,10
$10^9/л$	1,66±0,17	1,35±0,32	1,88±0,14	1,58±0,26
Еозинофільні гранулоцити %	1,63±0,38	1,29±0,52	1,88±0,52	1,50±0,53
Eosinophilic granulocytes $10^9/л$ ($10^9/L$)	0,18±0,04	0,18±0,07	0,21±0,06	0,19±0,07
Моноцити / monocytes %	1,38±0,50	1,43±0,48	2,38±0,63*	0,88±0,30
$10^9/л$ ($10^9/L$)	0,15±0,05	0,20±0,04	0,26±0,07*	0,11±0,04
Лімфоцити / lymphocytes %	76,25±2,36	79,71±3,05	73,13±2,92	81,75±2,17***
$10^9/л$ ($10^9/L$)	8,29±0,26	11,09±0,42*	7,99±0,32	10,31±0,27***
Співвідношення крупні/малі лімфоцити Large/small lymphocytes ratio	0,21±0,16	0,43±0,11*	0,51±0,13*	0,18±0,02***,***
Великі гранульовані лімфоцити, % Large granular lymphocytes (%)	0,25±0,16	1,71±0,15*	2,05±0,27*	0,25±0,22***,***
Атипові лімфоцити Atypical lymphocytes	0,15±0,13	2,03±0,58 *	3,13±0,44*	0,17±0,12***,***

Примітки. * – достовірність відмінностей відносно контролю ($p < 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно групи ОА ($p < 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно групи МДІР ($p < 0,05$).

Note. * – accuracy relative to control ($p < 0,05$); ** – relative accuracy of the NO group ($p < 0,05$); *** – reliability relatively LDIR group ($p < 0,05$).

ментів на відміну від 5–7 у нормі), що є проявом порушення процесів дозрівання клітин у кістковому мозку внаслідок дії ОА. Але загальна кількість клітин як у кістковому мозку, так і в периферичній крові тварин після тривалої дії ОА була більшою, ніж у контролі. Це обумовлено реакцією клітин лімфоїдного ряду. При аналізі лейкограм особливу увагу привертає значне збільшення вмісту великих гранульованих лімфоцитів, які мають кілерну функцію відносно аберантних, трансформованих клітин. Це співпадає з наявністю у периферичній крові атипичних клітин (лімфоцитів із поліморфними ядрами, з дисоціацією дозрівань ядра і цитоплазми, двоядерних клітин) до $2,03 \pm 0,58$ % порівняно з $0,15 \pm 0,13$ % у контролі.

За дії фракціонованого опромінення, навпаки, спостерігали збільшення колонієутворення, кількість КуОС складала 159 % від контрольної групи. Вірогідно, це обумовлено стимулюючою дією малих доз радіації та специфікою фракціонованого опромінення.

tion of nucleus (2–3 segments vs. normal 5–7 ones), which is a manifestation of NO-mediated cell maturation disturbance in the bone marrow. However, the total number of cells in the bone marrow and peripheral blood of animals after the long-lasting action of NO was higher than in controls due to the reaction of lymphoid cells. When analyzing the leukograms an attention was drawn to a significant increase of large granular lymphocytes contents with a killer function against relatively aberrant transformed cells. This phenomenon is consistent with the presence of abnormal peripheral blood cells (lymphocytes with polymorphous nuclei, dissociation of the nucleus and cytoplasm maturation, multinucleated cells) up to 2.03 ± 0.58 % compared to 0.15 ± 0.13 in control.

Conversely, the fractionated radiation impact led to increase of colony formation up to 159% in comparison to the controls. Probably this is due to the stimulating effect of low dose radiation and specificity of fractionated radiation exposure.

Слід враховувати той факт, що за тривалої дії ушкоджуючого чинника активація кровотворення може призвести до виснаження стовбурового пулу гемопоезу. У попередніх дослідях (виконаних на тваринах, які впродовж всього життя перебували в Зоні відчуження ЧАЕС) нами показано, що при постійній дії радіації низької інтенсивності в кістковому мозку експериментальних тварин спостерігається зниження вмісту $KyOC$, що, в свою чергу, призводить до зниження резервних можливостей системи кровотворення та адекватності реакції на дію інших негативних чинників оточуючого середовища [10, 11].

У групі тварин, яких опромінювали сумісно з дією ОА, ефект стимуляції кровотворення не спостерігали; а у групах 2 і 3 проявлялась тенденція до збільшення загальної кількості мієлокаріоцитів. Це пояснюється збільшенням різних пулів кровотворення. Так, у групі 2 це обумовлено лімфоцитарною фракцією (доля лімфоцитів складала 27 % порівняно з 10 % у контролі), а за фракціонованого опромінення (група 3) відбувалось збільшення кількості клітин еритроїдного ряду (на 50 % порівняно з контролем). Відомо, що збільшення вмісту лімфоцитів у кістковому мозку відбувається внаслідок стресових реакцій різного генезу [12, 13]. Це вказує на значущість системної реакції цілісного організму на дію ОА. Реакція еритроїдного пулу кровотворення у щурів групи 4 є компенсаторною у відповідь на пошкоджуючу дію іонізуючого випромінювання.

Зміни в системі кровотворення відбувались на фоні порушень окисного метаболізму, на що вказують дані, отримані при дослідженні інтенсивності генерації супероксидного аніон-радикала в клітинах кісткового мозку (рис. 2).

The fact of hematopoietic stem pool depletion due to hematopoiesis activation under the long-lasting impact of deleterious factor must be assumed. In previous experiments (performed on animals stayed throughout the life in the Chernobyl NPP exclusion zone) we have shown a decrease of CFU-S contents in bone marrow of experimental animals living under a permanent low intensity irradiation. This phenomenon leads to decrease of reserve capacity of hematopoiesis and adequacy of response to the effects of other negative environmental factors [10, 11].

In the group of animals that were irradiated parallelly with the exposute to NO, the effect of hematopoietic stimulation was not observed, while in groups 2 and 3 a tendency manifested to increase of total number of myelocariocytes. This is due to the enlargement of various pools of hematopoiesis. Thus, in group 2 this phenomenon is caused by lymphocytic fraction (the proportion of lymphocytes was 27% vs. 10% in controls). Fractionated irradiation (group 3) led to increase of erythroid cell number (50% compared to control). It is known that the increase of lymphocyte content in bone marrow is due to stress reactions of various origin [12, 13] indicating the importance of a systemic response of the whole organism to the NO impact. Reaction of hematopoietic erythroid pool in rats of the group 4 is compensative towards damaging effects of ionizing radiation.

Changes in hematopoiesis occurred on the background of malfunction of oxidative metabolism, as indicated by the data obtained through the assay of superoxide generation intensity in the bone marrow cells (Fig. 2).

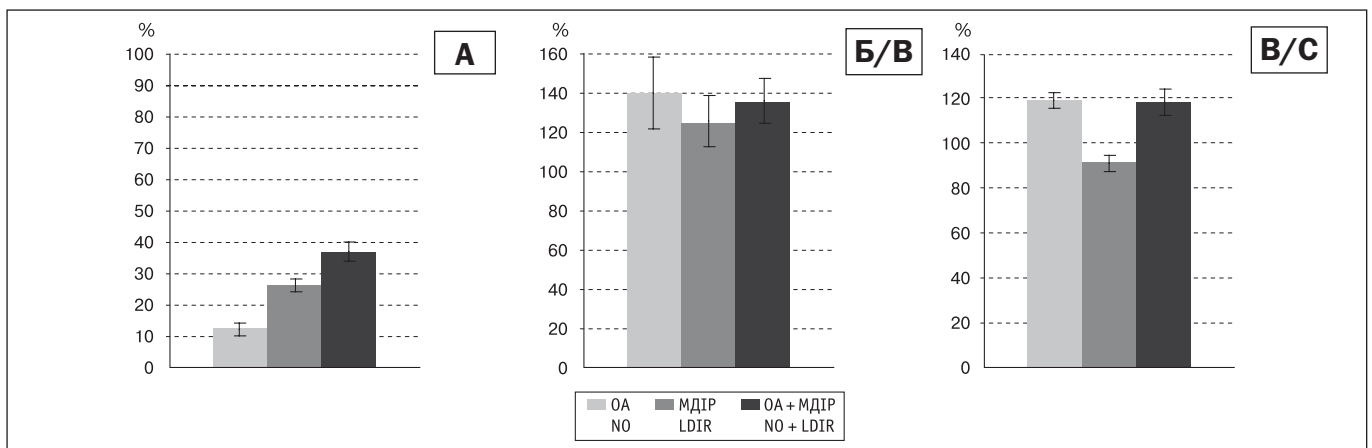


Рисунок 2. Інтенсивність генерації супероксидного аніон-радикала у клітинах кісткового мозку (А), рівень МДА (Б) та каталазна активність (В) у периферичній крові за умов дії ОА та/або МДІР (100 % – контроль).

Figure 2. Intensity of superoxide generation in bone marrow cells (A), level of MDA (B), and catalase activity (C) in peripheral blood under the impact of NO and/or LDIR (100 % – the controls).

Тривала дія ОА або МДІР негативно впливала на окисний метаболізм клітин кісткового мозку: його рівень зменшувався майже в 8–6 разів, відповідно. За сумісної дії зазначених чинників спостерігалась стимуляція напрацювання супероксидного аніон-радикала порівняно з їх окремою дією, що свідчить про різні шляхи формування досліджуваного ефекту.

ОА, створюючи гіпоксичні умови у тканинах організму, гальмують напрацювання супероксидного аніон-радикала порівняно з контролем, тоді як фракціоноване опромінення опосередковано пригнічує окисний метаболізм, оскільки цей чинник завдяки радіолізу води додає активні форми кисню до тих, що утворюються при функціонуванні дихального ланцюга у мітохондріях.

Підвищений рівень МДА – кінцевого продукту пероксидного окиснення у периферичній крові – свідчить про порушення окисного метаболізму як за окремої, так і сумісної дії ОА та МДІР.

У відповідності з рівнем МДА відмічено зміни каталазної активності в периферичній крові досліджуваних груп тварин, що вказує на ключову роль даного ферменту в антиоксидантному захисті тканин організму. Сумісна дія ОА та МДІР активує окисний метаболізм і підвищує каталазну активність порівняно з фракціонованим опроміненням.

За гематологічними показниками в групі тварин ОА+МДІР спостерігаються позитивні зміни по відношенню до окремої дії фракціонованого опромінення. У щурів зберігається на високому рівні кількість еритроцитів, не відмічено лімфопенії, співвідношення крупні/малі лімфоцити зберігається на рівні контролю.

Цікавим є факт зниження вмісту атипичних лімфоцитів у периферичній крові щурів за сумісної дії стрес-агентів. Це може бути пов'язано як з елімінацією клітин завдяки збільшенню рівня пошкодження, так і внаслідок активації процесів репарації.

ВИСНОВОК

Оксид азоту за сумісної пролонгованої дії з малими дозами іонізуючої радіації виявляє радіозахисний ефект у системі крові. Комбінована дія зазначених чинників, що характеризуються впливом на різні метаболічні шляхи, призводить до більш ефективної адаптації, ніж їх окреме застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Комаров Ф. И. Роль проблемной комиссии "Хронобиология и хрономедицина" РАМН в развитии внутренней медицины / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, С. М. Чибисов // Клинич. мед. – 2007. – № 9. – С. 14–16.

Prolonged exposure to NO or LDIR adversely affected the oxidative metabolism of bone marrow cells: its level decreased by almost 8–6 times respectively. Under the joint impact of these factors a stimulation of superoxide generation was observed, indicating the different ways of the studied effect origination.

Creating the hypoxic conditions in tissues the NO inhibits the production of superoxide anion radical in comparison with the control. Whereas the fractionated irradiation indirectly inhibits oxidative metabolism, since this factor due to radiolysis of water adds the reactive oxygen species to those originating from mitochondrial respiratory chain.

Elevated levels of MDA – the final product of peroxidation in peripheral blood – indicate a violation of oxidative metabolism under individual and joint action of NO and LDIR.

According to the level of MDA the changes of catalase activity in peripheral blood were observed indicating the key role of this enzyme in antioxidant protection of tissues. Joint impact of NO and LDIR activates the oxidative metabolism and increases the catalase activity compared to fractionated irradiation.

Positive changes in hematological parameters (in a group of animals exposed to NO + LDIR) were observed comparatively to fractionated irradiation effect. The red blood cell count remained in rats at a high level, no lymphopenia was noticed, the ratio of large/small lymphocytes remained at a control level.

Reduction of atypical lymphocyte count in the peripheral blood under joint impact of stress agents seems to be interesting. This fact may be both due to elimination of cells by increasing the damage level, and activation of repair processes.

CONCLUSION

Nitric oxide under joint prolonged action with low dose ionizing radiation provides a radioprotective effect on the blood system. Combined effect of these factors is characterized by the influence on the different metabolic pathways and results in a better adaptation than upon their separate impact.

REFERENCES

1. Komarov FI, Rapoport SI, Chibisov SM. [The role of the Chronobiology and Chronomedicine Problem Board of Russian Academy of Medical Sciences in the development of internal med-

2. Кундиев Ю. И. Состояние биоэтики в Украине / Ю. И. Кундиев // Медицинский Весвіт. – 2006. – Т. II, № 1-2. – С. 41–46.
3. Till J. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells / J. Till, E. McCulloch // Radiat. Res. – 1961. – N 4. – P. 213–222.
4. Риттер-Родионова Н. К. О возможности получения селезеночных колоний в гетеросистеме / Н. К. Риттер-Родионова // Экспериментальная онкология. – 1980. – Т. 2, № 4. – С. 72–74.
5. Liochev S. I. Lucigenin (Bis-N-methylacridinium) as a Mediator of Superoxide Anion Production / S. I. Liochev, I. Fridovich // Arch. Biochem. Biophys. – 1997. – Vol. 337, No 1. – P. 115–120.
6. Corbisier P. A new technique for highly sensitive detection of superoxide dismutase activity by chemiluminescence / P. Corbisier, A. Houbion, J. Remacle // Anal. Biochem. – 1987. – Vol. 164, No 1. – P. 240–247.
7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. А. Львовская, И. А. Волчегорский, С. А. Шемяков [и др.] // Вопр. мед. хим. – 1991. – Т. 37, вып. 4. – С. 92–93.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
10. Віддалені радіобіологічні ефекти у лабораторних тварин та їх нащадків за тривалого їх перебування в зоні відчуження Чорнобильської АЕС / Я. І. Серкіз, Н. К. Родіонова, А. І. Липська [та ін.] // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К. : ДІА, 2007. – С. 644–677.
11. Борбуляк І. З. Оцінка функціональної активності гемопоетичних клітин-попередників у щурів, які зазнали внутрішнього опромінення стронцієм-90 / І. З. Борбуляк, Н. К. Родіонова, Н. М. Білько // Гематологія і переливання крові : міжвідомчий збірник. – Вінниця; Київ : Атіка-Н, 2008. – Вип. 34, т. 1. – С. 47–51.
12. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. Н. Федотова. – М. : Медицина, 1983. – 240 с.
13. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского ун-та. – 1990. – 223 с.
- icine (on the occasion of its 25th anniversary)]. Klin Med (Mosk). 2007;85(9):14–6. Russian.
2. Kundiev YI. [Item condition of bioethics in Ukraine]. Medychnyi Vsesvit. 2006;II(1–2):41–6. Russian.
3. Till J, McCulloch E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat Res. 1961;4: 213–22.
4. Ritter Rodionova NK. [On the possibility of obtaining spleen colonies in heterosystem]. Experimental oncology. 1980;2(4): 72–4. Russian.
5. Liochev SI, Fridovich I. Lucigenin (Bis-N-methylacridinium) as a Mediator of Superoxide Anion Production. Arch Biochem Biophys. 1997;337(1):115–20.
6. Corbisier P, Houbion A, Remacle J. A new technique for highly sensitive detection of superoxide dismutase activity by chemiluminescence. Anal Biochem. 1987;164(1):240–7.
7. Koroljuk MA, Ivanova LI, Maiorova IG, Tokarev VE. [Method for determining the activity of catalase]. Lab Delo. 1988;(1):16–8. Russian.
8. Lvovskaya EA, Volchegorsky IA, Shemyakov SA, et al. [Spectrophotometric determination of the end product of lipid peroxidation]. Voprosy meditsinskoj khimii. 1991;37(4):92–3. Russian.
9. Lapach SN, Tschubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical studies using Excel]. Kyiv: MORION; 2001. – 408 p. Russian.
10. Serkiz YI, Rodionova NK, Lipska AI, et al. [Remote radiobiological effects in laboratory animals and their offspring during their long stay in the Chernobyl Exclusion Zone]. In: Vozianov AF, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the accident in Chernobyl nuclear power plant]. Kyiv: DIA; 2007. p. 644–677. Ukrainian.
11. Borbulyak IZ, Rodionova NK, Bilko NM. [Assessment of functional activity of hematopoietic progenitor cells in rats subjected to internal radiation with strontium-90]. Hematolohiia i perelyvannia krovi: interdepartmental collection. Vinnitsia, Kyiv: Atika-N; 2008. Iss. 34, vol. 1. p. 47–51. Ukrainian.
12. Horizontov PD, Belousova A. I., Fedotova MN. [Stress and blood system]. Moskva: Meditsina; 1983. 240 p. Russian.
13. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. [Adaptive response and resistance of the body]. Rostov-no-Donu: Rostov University Publ.; 1990. 223 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 14.08.2013

Received: 14.08.2013