

УДК 539.16.04+51-76: 612.119

Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько✉

Національний університет «Києво-Могилянська академія», вул. Г. Сковороди, 2, Київ, 04070

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ У ПОЧАТКОВІЙ ФАЗІ ГОСТРОГО ФРАКЦІОНОВАНОГО ОПРОМІНЕННЯ

Мета. Визначити кількісні характеристики функціонування популяції колонієутворюючих одиниць кісткового мозку мишей протягом семи діб гострого фракціонованого опромінення.

Матеріали і методи. Поставлена задача розв'язується за допомогою описаної у роботах Р. В. Бойко зі співавторами (2015, 2016) математичної моделі зміни чисельності колонієутворюючих одиниць кісткового мозку із використанням експериментальних результатів роботи W.Chu-Tse, L. G.Lajtha (1975). Математична модель побудована на основі нової схеми кровотворення, запропонованої Й. Л. Чертковим (1984, 1991).

Результати. За допомогою оригінальної математичної моделі схеми кровотворення з використанням результатів щодо зміни чисельності колонієутворюючих одиниць кісткового мозку стегнової кістки мишей було визначено кількісні характеристики їх функціонування протягом семи діб фракціонованого опромінення при щоденному гострому γ -опроміненні у дозі 0,7 Гр.

Висновки. Запропоновано математичну модель, що описує зміни відносної чисельності колонієутворюючих одиниць у кістковому мозку мишей у процесі їх гострого фракціонованого опромінення.

Ключові слова: іонізуюча радіація, кістковий мозок, функціональні характеристики, математична модель.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2018. Вип. 23. С. 229–234. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-229-234.

R. V. Boiko, D. I. Bilko, I. Z. Russu, N. M. Bilko✉

National University of Kyiv-Mohyla Academy, 2 G. Skovorody Str., Kyiv 04070

MATHEMATICAL ANALYSIS OF FUNCTIONAL PROPERTIES OF MICE BONE MARROW IN THE INITIAL PHASE OF ACUTE FRACTIONATED IRRADIATION

Objective: to determine the quantitative characteristics of population functioning of mice bone marrow colony-forming units during seven days of acute fractionated irradiation.

Materials and methods. Assigned task is solved by means of described in works R. V. Boiko et al. (2015, 2016) mathematical model of alterations in the number of bone marrow colony-forming units using the experimental results of work W.Chu-Tse, L. G.Lajtha (1975). Mathematical model is developed basing on the new hematopoiesis scheme, which was introduced by I. Chertkov(1984, 1991).

Results. By applying original mathematical model of hematopoiesis scheme using results concerning the change in number of bone marrow colony-forming units of mice femur we determined quantitative characteristics of their functioning during seven days of fractionated irradiation under daily acute γ -radiation in the dose of 0.7 Gy.

Conclusions. Mathematical model is introduced, which describes changes in the relative number of colony-forming units in mice bone marrow in the process of their acute fractionated irradiation.

Key words: ionizing radiation, bone marrow, functional properties, mathematical model.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018;23:229-234. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-229-234.

✉ Білько Надія Михайлівна, e-mail: nbilko@ukma.kiev.ua

ВСТУП

У роботі W. Chu-Tse, L. G. Lajtha [1], на основі результатів аналізу гострого фракціонованого опромінення мишей протягом перших семи діб, сформульовані припущення щодо причин і характеру змін чисельності популяції колонієутворюючих одиниць (КУО) кісткового мозку (КМ) мишей впродовж зазначеного періоду спостережень.

Оригінальна математична модель побудована на основі схеми кровотворення, запропонованої Й. Л. Чертковим [2, 3]. Згідно із зазначеною схемою, гемопоез живого організму впродовж життя підтримується закладеними в онтогенезі примітивними стовбуровими кровотворними клітинами, що поступово дозрівають і послідовно поповнюють популяцію КУО КМ та беруть участь у кровотворенні.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було визначити кількісні характеристики функціонування популяції КУО КМ мишей протягом семи діб фракціонованого опромінення при щоденному гострому γ -опроміненні у дозі 0,7 Гр.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Поставлена у даній роботі задача розв'язується за допомогою математичної моделі зміни чисельності КУО КМ, описаної у роботах [4, 5], із використанням експериментальних результатів роботи [1].

Були використані миші лінії BDF1 (самці та самиці), а також гібридні миші C3H/AKR F1 (самиці) віком 10–11 тижнів на початку експерименту. Гостре γ -опромінення було дане джерелом ^{127}Co на 0,09 Гр/с. Мишей опромінювали сім діб дозою 0,7 Гр з інтервалом 24 години.

Математична модель побудована на основі схеми гемопоезу, запропонованої Й. Л. Чертковим [2, 3]. За цією схемою, кровотворення живого організму впродовж усього життя забезпечується примітивними гемопоетичними стовбуровими клітинами, закладеними в онтогенезі, які поступово дозрівають і послідовно, одна за одною, поповнюють популяцію КУО КМ та беруть участь у процесі кровотворення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отже, згідно з роботами [4, 5], рівняння, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей у часі, $N(t)$ має вигляд:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} - \lambda N(t) \quad (1)$$

INTRODUCTION

In the work of W. Chu-Tse, L. G. Lajtha [1], basing on the results of analysis of mice acute fractionated irradiation during first seven days, the assumptions are made about the reasons and character of alterations in the number of colony-forming units (CFU) population of mice bone marrow (BM) during the specified period of observation.

Original mathematical model is developed using scheme of hematopoiesis, introduced by I. Chertkov [2, 3]. According to the defined scheme, hematopoiesis of the living organism during the whole life is supported by the primitive hematopoietic stem cells, deposited in ontogenesis, which gradually mature and consistently replenish the population of BM CFU, taking part in the hematopoiesis.

OBJECTIVE

The aim of investigation was to determine the quantitative characteristics of population functioning of mice BM CFU during seven days of fractionated irradiation with daily acute γ -irradiation in the dose of 0.7 Gy.

MATERIALS AND METHODS

The task assigned in present work is solved by means of mathematical model described in works [4, 5], which concerns the alterations in the number of BM CFU using the experimental results of work [1].

The mice used were BDF1 (male and female), as well as hybrid mice C3H/AKR F1 (female) aged 10–11 weeks at the beginning of the experiment. Acute γ -irradiation was performed by the ^{127}Co source with 0.09 Gy per sec. Mice were irradiated seven days in the dose of 0.7 Gy with the interval of 24 hours.

Mathematical model was developed on the basis of scheme of hematopoiesis, introduced by I. Chertkov [2, 3]. According to this scheme, hematopoiesis of the organism through its life is provided by primitive hematopoietic stem cells, deposited in ontogenesis, which gradually mature and stepwise, one by one, supply the population of BM CFU, hence, they take part in the process of hematopoiesis.

RESULTS AND DISCUSSION

So, according to works [4, 5], equation which describes the change in relative number of BM CFU of mice femur in time $N(t)$, is written as:

де $N(t) = \frac{M(t)}{C_K}$, $M(t)$ – чисельність КУО КМ стегнової кістки у момент часу t , C_K – чисельність КУО КМ стегнової кістки мишей у контролі;

$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ – швидкість розмноження КУО КМ, p – відсоток клітин, які при поділі поповнюють популяцію КУО КМ стегнової кістки, $d=1-p$ – відсоток клітин, які при поділі поповнюють популяцію комітованих попередників кровотворення КМ стегнової кістки; τ – середня тривалість клітинного циклу КУО КМ стегнової кістки;

$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ – відносна швидкість надходження КУО КМ до стегнової кістки;

m_0 – кількість джерел надходження КУО КМ;

τ_0 – середня тривалість інтервалу часу, через який КУО надходять до КМ стегнової кістки.

З рівняння (1) випливає, що стаціонарний режим функціонування популяції КУО КМ стегнової кістки існує за умови, коли $d > 0$. Чисельність КУО КМ стегнової кістки у стаціонарному режимі $C_{CT} = C_K$ визначається через параметри математичної моделі за формулою

$$C_{CT} = \frac{\bar{m}_0}{\bar{\tau}_0(-\bar{\lambda})} = \frac{\bar{m}_0 \bar{d} - \bar{p}}{\bar{\tau}_0 \bar{\tau}} \quad (2)$$

де \bar{m}_0 , $\bar{\tau}_0$, $\bar{\tau}$, \bar{p} , \bar{d} – параметри функціонування популяції КУО КМ стегнової кістки, які визначають стаціонарний режим.

Розв'язок рівняння (1) на проміжках часу, на яких незмінними є параметри $\frac{m_0}{\tau_0}$, λ , що характеризують процес функціонування популяції КУО КМ стегнової кістки мишей, має такий вигляд:

$$N(t) = \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} + e^{\lambda t} \left(N(t_0) - \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \right) \quad (3)$$

де $N(t_0)$ – відносна чисельність КУО КМ стегнової кістки мишей на момент часу t_0 , t_0 – початок спостереження.

Величину

$$S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \quad (4)$$

називатимемо відносним рівнем стабілізації чисельності КУО КМ, коли $t \rightarrow \infty$ при незмінних параметрах функціонування популяції КУО КМ стегнової кістки мишей.

Експериментальні результати зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей при щоденному гострому γ -опроміненні з потужністю дози 0,7 Гр з інтервалом 24 години, взяті з роботи [1], наведені у таблиці 1.

Проілюструємо метод обчислення параметрів математичної моделі, яка описує зміну відносної чи-

where $N(t) = \frac{M(t)}{C_K}$, $M(t)$ – number of BM CFU of mice femur at the moment of time t , C_K – number of BM CFU of mice femur in control;

$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ – multiplication rate of BM CFU, p – percent of the cells, which after the division replenish the population of BM CFU of mice femur, $d=1-p$ – percent of the cells, which after the division replenish the population of committed hematopoietic progenitors of mice femur BM; τ – average duration of the cell cycle of BM CFU of mice femur;

$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ – relevant incoming rate of BM CFU to mice femur;

m_0 – number of sources of BM CFU incoming;

τ_0 – the average duration of the time interval, in which CFU come to mice femur BM.

From the equation (1) it follows that steady regime of population functioning of BM CFU of mice femur exists provided that $d > 0$. Number of BM CFU of mice femur in steady regime $C_{CT} = C_K$ is determined through parameters of mathematical model according to the formula

where \bar{m}_0 , $\bar{\tau}_0$, $\bar{\tau}$, \bar{p} , \bar{d} – parameters of functioning of BM CFU population of mice femur, which define the steady regime.

Solution to equation (1) in the intervals of time, in which parameters $\frac{m_0}{\tau_0}$, λ , which characterize the process of population functioning BM CFU mice femur, are constant, is written as:

where $N(t_0)$ – relevant number of BM CFU of mice femur at the moment of time t_0 , t_0 – the beginning of observation.

The value

we will call the relevant level of stabilization of BM CFU number, when $t \rightarrow \infty$ under constant parameters of functioning of population of mice femur BM CFU.

Experimental results of the alterations in relevant number of BM CFU of mice femur under daily acute γ -irradiation with dose rate intensity of 0.7 Gy with the interval of 24 hours, are taken from the work [1] and are presented in Table 1.

We will exemplify the method of evaluation of the parameters of mathematical model, which

Таблиця 1

Параметри математичної моделі, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей протягом перших семи діб гострого фракціонованого опромінення

Table 1

Parameters of mathematical model describing the alterations in relative number of BM CFU of mice femur during first seven days of acute fractionated irradiation

	$N_i(0), i=1,2...7$ – відносна чисельність КУО КМ стегнової кістки після i -го опромінення relevant number of BM CFU of mice femur after i -th irradiation $N_i(0), i=1,2...7$ – відносна чисельність КУО КМ стегнової кістки через 1 добу після i -го опромінення relevant number of BM CFU of mice femur after 1 day after i -th irradiation						
	$N_1(0)$	$N_2(0)$	$N_3(0)$	$N_4(0)$	$N_5(0)$	$N_6(0)$	$N_7(0)$
	$N_1(1)$	$N_2(1)$	$N_3(1)$	$N_4(1)$	$N_5(1)$	$N_6(1)$	$N_7(1)$
	0,7326	0,2569	0,1065	0,0564	0,0438	0,0284	0,0158
	0,4084	0,1708	0,0931	0,0645	0,0427	0,0302	0,0239
	Добові параметри математичної моделі / daily parameters of mathematical model						
Доба	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	6-а	7-а
λ	-0,6941	-0,6941	-0,6931	-0,6931	-0,6931	-0,6931	-0,6931
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	0,0589	0,0589	0,0553	0,0503	0,0288	0,0222	0,0222
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$	0,0849	0,0849	0,0797	0,0726	0,0416	0,032	0,032

Примітка. $C_K = 4608$ – чисельність КУО КМ стегнової кістки мишей у контролі.
 Note. $C_K = 4608$ – number of BM CFU of mice femur in control.

сельності КУО КМ стегнової кістки мишей протягом діб після першого та другого гострих опромінь.

Припустимо, що параметри математичної моделі λ та $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$, протягом діб після першого та другого опромінь не змінюються і однакові. Тоді за формулою (3)

describes the change in relevant number of BM CFU of mice femur during the days after the first and the second acute irradiations.

We should assume that the parameters of mathematical model λ and $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ during days after the first and the second irradiations do not change and are identical. Then according to formula (3)

$$N_1(1) = \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} + e^\lambda \left(N_1(0) - \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \right) \quad (5)$$

$$N_2(1) = \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} + e^\lambda \left(N_2(0) - \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \right) \quad (6)$$

З формул (5), (6) і таблиці 1 дістанемо, що

From the formulas (5), (6) and Table 1 we will obtain that

$$e^\lambda = \frac{N_1(1) - N_2(1)}{N_1(0) - N_2(0)} \approx 0,4995,$$

тоді

then

$$\lambda = -0,6941 \quad (7)$$

З формули (5) отримуємо, що

$$\frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} = \frac{N_1(1) - e^{-\lambda} N_1(0)}{1 - e^{-\lambda}} \approx 0,0849, \quad (8)$$

$$\frac{m_0}{\tau_0 C_K} \approx 0,0589. \quad (9)$$

Припустивши рівність параметрів математичної моделі λ та $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ протягом днів після шостого та сьомого гострих опроміненнь аналогічним способом дістанемо, що параметри

$$\lambda \approx -0,6931; \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \approx 0,0222; \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \approx 0,032 \quad (10)$$

визначають зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки миші протягом днів після шостого та сьомого гострих опроміненнь.

З формул (7), (10) випливає, що значення параметра λ для першої і другої днів та шостої і сьомої днів практично рівні.

Цей факт є певним обґрунтуванням вірогідності нашого припущення щодо однаковості параметра λ для першої і другої та шостої і сьомої днів після гострого опромінення і дає підстави вважати, що значення параметра λ для третьої, четвертої і п'ятої днів після гострого опромінення однакові і дорівнюють $-0,6931$.

Таке припущення дає можливість встановити значення параметрів $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ та $\frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$ для третьої, четвертої та п'ятої днів. Результати обчислень наведені у таблиці 1.

Перш за все зауважимо, що за наявності додаткових експериментальних результатів щодо відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей $N_i(\frac{1}{2})$, $i = 1, 2, \dots, 7$ через півдобу після кожного гострого опромінення дає можливість обчислити всі параметри математичної моделі без жодних додаткових припущень, окрім припущення щодо незмінності параметрів математичної моделі протягом доби після чергового гострого опромінення за допомогою методу, проілюстрованого в роботі [5].

Аналіз параметрів таблиці 1 свідчить, що параметр $\lambda \approx -0,694$ протягом семи днів гострого опромінення не змінюється.

Результати обчислень, наведені у таблиці 1, свідчать, що кожне чергове гостре опромінення суттєво зменшує швидкість надходження КУО до КМ стегнової кістки.

Слід відзначити, що встановлені експериментально факти зростання чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей протягом днів після четвертого та шостого і сьомого гострих опроміненнь, які на перший

From the formula (5) we will get that

Assuming the equality of the parameters of mathematical model λ and $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ during days after the sixth and the seventh acute irradiations in a similar way we will get that parameters

define the changes of the relevant number of BM CFU of mice femur during the days after the sixth and the seventh acute irradiations.

From the formulas (7), (10) it follows that the value of the parameter λ for the first and second, as well as for the sixth and seventh days are actually identical.

This fact is definite reasoning for the certainty of our assumption about the equality of the parameter λ for the first and the second, as well as for the sixth and the seventh days after acute irradiation and gives reasons to consider that the value of the parameter λ for the third, the fourth, and the fifth days after acute irradiation are identical and equal to $-0,6931$.

This assumption allows determining the value of parameters $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ and $\frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$ for the third, the fourth, and the fifth days. The results of evaluations are presented in Table 1.

First of all we should note that the presence of additional experimental results regarding relevant number of BM CFU of mice femur $N_i(\frac{1}{2})$, $i=1, 2, \dots, 7$ in half a day after every acute irradiation allows estimation of all the parameters of mathematical model without any additional assumptions, except for the assumption concerning the constancy of parameters of the mathematical model during the day after subsequent acute irradiation by means of the method, illustrated in work [5].

Analysis of the parameters of Table 1 points that parameter $\lambda \approx -0,694$ during seven days of acute irradiation does not change.

The results of evaluations, presented in Table 1, point that each acute irradiation fundamentally decreases the CFU incoming rate to the BM of mice femur.

It should be mentioned that experimentally defined facts of the increase of BM CFU number of mice femur during the days after the fourth, as well as the sixth and seventh acute irradiations,

погляд сприймаються аномальними, особливо на фоні отриманих оцінок постійності λ , швидкості розмноження КУО КМ і постійного зменшення швидкості надходження КУО до КМ стегнової кістки $\frac{m}{\tau_0}$ після чергового гострого опромінення, мають строге обґрунтування в рамках запропонованої математичної моделі зміни у часі відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей.

Дійсно, перепишемо формулу (3), що описує зміну відносної чисельності КУО КМ після чергового гострого опромінення, у такому вигляді:

$$N(t) = N(0) + (e^{\lambda t} - 1) \left(N(0) - \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)} \right) \quad (11)$$

Формула (11) свідчить, що чисельність КУО КМ $N(t)$ зростає, коли $N(0) < \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$ і спадає, коли $N(0) > \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$.

Відносна швидкість надходження КУО до КМ стегнової кістки мишей $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ залежить від величини радіо-резистентності дозрівачих КУО і дози опромінення.

ВИСНОВКИ

Запропоновано математичну модель, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей і дає можливість визначати кількісні характеристики їх функціонування під час гострого фракціонованого опромінення.

Сформульовано рекомендації щодо переліку експериментальних результатів, необхідних для аналізу функціональних властивостей КМ мишей у процесі гострого фракціонованого опромінення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chu-Tse W., Lajtha L. G. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1975. Vol. 27, no 1. P. 41–50.
2. Черткови. Л., Гуревич О. И. Стволовая кроветворная клетка и ее микро-окружение. - М.: Медицина, 1984. - 240 с.
3. Черткови. Л., Дерюгина Е. И., Левир Р. Д., Абрахим Н. Г. Стволовая кроветворная клетка: дифференцировочный и пролиферативный потенциал. *Успехи современной биологии.* 1991. Т. 111, вып. 6. С. 905–922.
4. Бойко Р. В., Білько Д. І., Руссу І. З., Білько Н. М. Математичний аналіз зміни функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього опромінення з різною потужністю дози. *Ядерна фізика та енергетика.* 2015. Т. 16, № 4. С. 389–397.
5. Бойко Р. В., Білько Д. І., Руссу І. З., Білько Н. М. Математичний аналіз функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього гамма-опромінення та після його припинення. *Ядерна фізика та енергетика.* 2016. Т. 17, № 2. С. 176–179.

which at the first glance are accepted as abnormal, especially compared to the obtained assessments of λ consistency, multiplication rate of BM CFU, and continuous decrease of incoming rate of CFU to mice femur $\frac{m}{\tau_0}$ after subsequent acute irradiation, have a complete proof within the proposed mathematical model of change in time of the relevant number of mice femur BM CFU.

Indeed, we write over the formula (3), which describes the change in relevant number of BM CFU after successive acute irradiation, like this:

Formula (11) indicates that number of BM CFU $N(t)$ increases, when $N(0) < \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$ and decreases, when $N(0) > \frac{m_0}{\tau_0 C_K(-\lambda)}$.

Relevant rate of CFU incoming to mice femur $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ depends on the radioresistance rate of the maturing CFU and the dose of irradiation.

CONCLUSIONS

Mathematical model is proposed, which describes the changes in relevant number of BM CFU of mice and allows determining the quantitative characteristics of their functioning during acute fractionated irradiation.

Recommendations are formulated concerning the listing of experimental results, necessary for the analysis of functional properties of mice BM in the process of acute fractionated irradiation.

REFERENCES

1. Chu-Tse W, Lajtha LG. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1975;27(1):41-50.
2. Chertkov IL, Gurevich OI. [Stem hematopoietic cell and its microenvironment]. Moscow: Meditsina, 1984. 240 p. Russian.
3. Chertkov IL, Derugina EI, Levir RD, Abrakhim NG. [Stem hematopoietic cell: differentiation and proliferative potential]. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 1991;111(6):905-22. Russian.
4. Boiko RV, Bilko DI, Russu IZ, Bilko NM. [Mathematical analysis of functional properties alteration of mice bone marrow during protracted external irradiation with different dose rate intensity]. *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2015;16(4):389-97. Ukrainian.
5. Boiko RV, Bilko DI, Russu IZ, Bilko NM. [Mathematical analysis of the functional properties of the murine bone marrow in the process of prolonged external gamma-irradiation and after its termination]. *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2016;17(2):176-9. Ukrainian.