

О.В. Кузьменко,
Н.А. Никифорова,
І.А. Громакова,
М.О. Іваненко

Стан лейкопоезу щурів різної індивідуальної реактивності в залежності від часу доби опромінення

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Leucopoiesis state in rats with various individual reactivity depending on the time of irradiation

Цель работы: Изучение восстановления лейкопоеза и его циркадных характеристик у крыс различной индивидуальной реактивности, облученных тотально однократно в дозе 4 Гр в различное время суток.

Материалы и методы: Эксперимент проведен на 48 крысах самцах линии Вистар. За две недели до облучения животных подвергали иммобилизационному стрессу в положении лежа на животе и по соотношению числа лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови делили на гипо- и гиперреактивных. Крыс облучали тотально однократно в дозе 4 Гр в 8:00 и 20:00. Для определения характеристик циркадных ритмов ядродержащих клеток периферической крови исследования проводили с 6-часовым интервалом (в 24:00, 6:00, 12:00, 18:00). Влияние облучения на лейкопоез изучали на 3, 7, 14, 21, 30-е сутки после облучения.

Результаты: Установлено, что независимо от времени суток проведения рентгеновского облучения крыс в дозе 4 Гр, как у гипо-, так и у гиперреактивных животных не наблюдалось полного восстановления общего числа лейкоцитов, относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов вплоть до конца наблюдения (30-е сутки). Изменения восстановления количественных показателей белой крови в ответ на лучевое воздействие в 20:00 достоверно различались по интенсивности у гипо- и гиперреактивных животных, начиная с 3-х суток наблюдения.

Выводы: У гипореактивных животных, облученных в 20:00, выявлено минимальное повреждающее действие радиации на лимфопоэз и более быстрое восстановление циркадных характеристик гематологических показателей (количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов) по сравнению с гиперреактивными и гипореактивными, облученными в 8:00. Установлена более высокая выживаемость гипореактивных животных по сравнению с гиперреактивными.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, циркадные ритмы, радиочувствительность, иммобилизационный стресс, лейкопоез.

Ключові слова: іонізувальна радіація, циркадні ритми, радіочутливість, іммобілізаційний стрес, лейкопоез.

Objective: To investigate leucopoiesis restoration with the consideration of hemopoiesis circadian rhythms in rats with various individual reactivity exposed to a single total dose of 4 Gy.

Material and Methods: The experiment was performed on 48 Wistar male rats. Two weeks prior to the exposure the animals survived immobilization stress in a prone position. They were divided into hypo- and hyperreactive ones according to the percentage of lymphocytes and neutrophils in the peripheral blood. The rats were exposed to a single total dose of 4 Gy at 8 a.m. and 8 p.m. To determine the characteristics of nucleus-containing cell circadian rhythms in the peripheral blood the investigation was performed with 6-hour intervals (at 12 p.m., 6 a.m., 12 a.m., 6 p.m.). The changes in leucopoiesis restoration were investigated on day 3, 7, 14, 21, 30 after the exposure.

Results: It was established that irrespective of the time when the animals were exposed to x-rays at a dose of 4 Gy, both hypo- and hyperreactive animals did not demonstrate complete restoration of the total number of leucocytes, relative amount of lymphocytes and neutrophils up to the end of the observation (day 30). Beginning from day 3 the changes in restoration of the white blood quantitative parameters in response to the irradiation at 8 p.m. significantly differed in intensity in hypo- and hyperreactive animals.

Conclusion: Minimal damage of the radiation to the lymphopoiesis and more rapid restoration of circadian characteristics of hematologic parameters (the number of leukocytes, lymphocytes and neutrophils) were revealed in hyporeactive animals irradiated at 8 p.m. when compared with hyperreactive and hyporeactive ones irradiated at 8 a.m. Higher survival of hyporeactive animals vs. hyperreactive ones was established.

Key words: ionizing radiation, circadian rhythms, radiosensitivity, immobilization stress, leucopoiesis.

Індивідуальний підхід до оцінки реакцій організму на дію як радіаційних, так і нерадіаційних агентів є актуальним, оскільки досі не накопичено достатньо свідчень про вплив біоритмів на розвиток індивідуальних пострадіаційних процесів в системі гемопоезу.

Однією з основних тканин, які вирішують долю опроміненого організму ссавців, є крово-

творна [1, 2]. Реакція органів кровотворення на опромінювання відбувається в короткий проміжок часу, насамперед через те, що активно проліферуючі тканини, до яких належить кістковий мозок, є критичними у прояві побічних реакцій, особливо ранніх [3, 4].

Інтегральним показником змін проліферативної активності кісткового мозку в часі є добові

коливання кількості ядровмісних клітин периферичної крові — лейкоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів.

Метою даної роботи стало вивчення лейкопоезу та його циркадних характеристик у щурів з різною індивідуальною реактивністю, опромінених тотально одноразово дозою 4 Гр у різний час доби.

Методика дослідження

Експериментальні дослідження виконували на 48 щурах-самцях лінії Вістар тримісячного віку вагою 180–220 г, які перебували в умовах стандартного світлового та харчового режиму (вода та їжа *ad libitum*). Експеримент проводили в осінній період (жовтень — листопад). За два тижні до опромінення тварин піддавали стрес-впливу 3-годинною іммобілізацією в положенні лежачи на животі (о 9-й годині ранку) [5, 6]. Після стресорного впливу за реакцією лейкопоезу щурів розділили на гіперреактивних (1-ша, 2-га групи) (із середнім значенням коефіцієнта відсоткового співвідношення вмісту лімфоцитів до нейтрофілів (л/н) $0,47 \pm 0,01$) і гіпореактивних (3-тя, 4-та групи) (л/н $1,02 \pm 0,08$). Середнє значення даного коефіцієнта в нормі становить $2,30 \pm 0,09$ (1,84–2,37), (рис.1).

Щурів опромінювали у двох опозитних точках о 8:00 (1-ша, 3-тя групи, $n = 10$ для кожної групи) та о 20:00 (2-га, 4-та групи, $n = 10$ для кожної групи) у дозі 4 Гр на рентгенапараті РУМ-17 при напрузі 190 кВ, силі струму 10 мА, фільтрах 0,5мм Cu + 1 мм Al. Потужність дози 0,216 Гр/хв.

Для визначення характеристик циркадних ритмів ядровмісних клітин периферичної крові дослідження проводили з 6-годинним інтервалом (о 24:00, 6:00, 12:00 та о 18:00).

Вплив опромінення на лейкопоез вивчали прижиттєво на 3, 7, 14, 21 й 30-ту добу після променевої дії.

Кров відбирали з латеральної хвостової вени. Кількість лейкоцитів підраховували загальноприйнятим методом у камері Горяєва.

Відносний вміст лімфоцитів та нейтрофілів визначали морфологічним методом. Добовий ритм клітин білої крові характеризували за модифікованою програмою «Косинор» [7].

Отримані дані опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Розподіл щурів на гіпер- та гіпореактивних дозволив проаналізувати особливості реакції кровотворної системи щурів різної стресорної реактивності на опромінення.

Після опромінювання у гіперреактивних тварин розвивався нейтрофільний лейкоцитоз з одночасним зменшенням лімфоїдних елементів. Відносний вміст нейтрофілів до опромінювання складав $31,1 \pm 1,2 \%$, а після опромінювання він підвищувався до $61,9 \pm 1,7 \%$ ($p < 0,05$). В цей же час відносний вміст

лімфоцитів зменшувався від $59,9 \pm 1,3$ до $28,5 \pm 1,2 \%$ ($p < 0,05$). У групі гіпореактивних тварин після стресу нейтрофільна реакція була менш вираженою: відносний вміст нейтрофілів до променевої дії складав $22,89 \pm 1,10 \%$, а після опромінювання зростає до $42,8 \pm 1,6 \%$ ($p < 0,05$), а відносний вміст лімфоцитів зменшувався від $66,8 \pm 0,8$ до $45,6 \pm 2,2 \%$ ($p < 0,05$).

Аналіз співвідношення основних клітинних популяцій білої крові щурів при пострадіаційному відновленні показав, що незалежно від часу опромінювання у тварин усіх груп спостерігали однакову динаміку величин досліджуваних показників.

Дані щодо кількісної зміни клітинного складу периферичної крові щурів після опромінювання представлені на рис. 2–4.

У досліджених групах тварин на 3-тю добу загальна кількість лейкоцитів (див. рис. 2) знижувалася майже вдвічі порівняно з вихідним рівнем. На 7-му добу спостерігали абортівне підвищення кількості цих клітин.

На 30-ту добу, яка була останньою досліджуваною точкою експерименту, не було зареєстровано повного відновлення рівня клітин до вихідних величин. Виняток складали гіпореактивні тварини, опромінені о 20:00 (див. рис. 2).

Відносний вміст лімфоцитів у тварин 1-ї та 2-ї груп (гіперреактивні щури, опромінені о 8:00 та о 20:00 год) на 3-тю добу був нижчим ($p = 0,04$) порівняно зі значеннями показників, зареєстрованими у щурів 3-ї та 4-ї груп (гіпореактивні щури, опромінені о 8:00 та о 20:00 год) (див. рис. 3), а відносний вміст нейтрофілів у тварин 3-ї та 4-ї груп був удвічі ($p = 0,02$) вищим за вихідний рівень, ніж у тварин 1-ї та 2-ї груп (див. рис. 4).

На 7-му добу в усіх групах відмічали подальше підвищення відносної кількості лімфоцитів і зниження відносної кількості нейтрофілів. На 14-ту добу спостерігали абортівний підйом відносної кількості лімфоцитів, на 21-шу добу було зареєстровано зниження рівня цього показника без його відновлення до кінця спостереження.

Існує думка [8, 9], що абортівне підвищення є наслідком диференціювання як частини

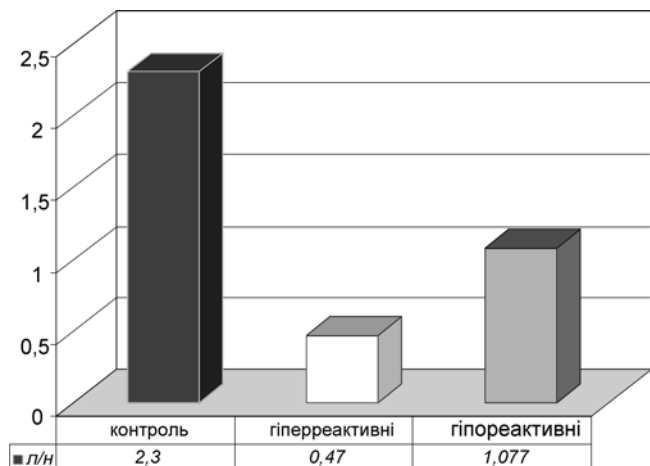


Рис. 1. Зміна коефіцієнта л/н (процентне співвідношення вмісту лімфоцитів та нейтрофілів) після 3-годинної іммобілізації

Fig. 1. The changes of coefficient l/n (percentage of lymphocyte to percentage of neutrophil ratio) after 3-hour immobilization

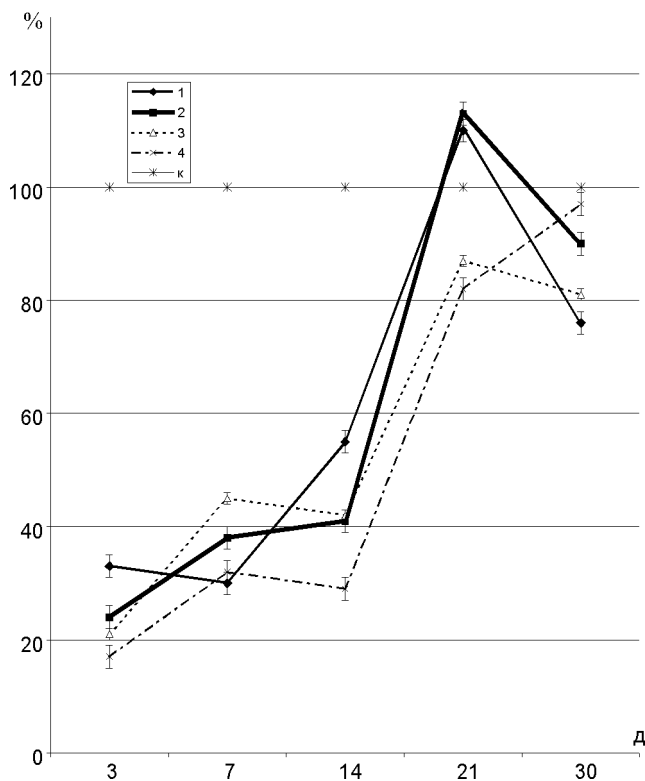


Рис. 2. Динаміка пострадіаційного відновлення лейкоцитів периферичної крові гіпер- і гіпореактивних щурів, опромінені в різний час доби: 1-ша, 3-тя групи — 8:00; 2-га, 4-та групи — 20:00; тут і далі: вірогідно відносно норми

Fig. 2. The changes in post-radiation peripheral blood leukocyte restoration in hyper- and hyporeactive rats irradiated at different time: groups 1, 3 – 8 a.m.; groups 2, 4 – 8 p.m.

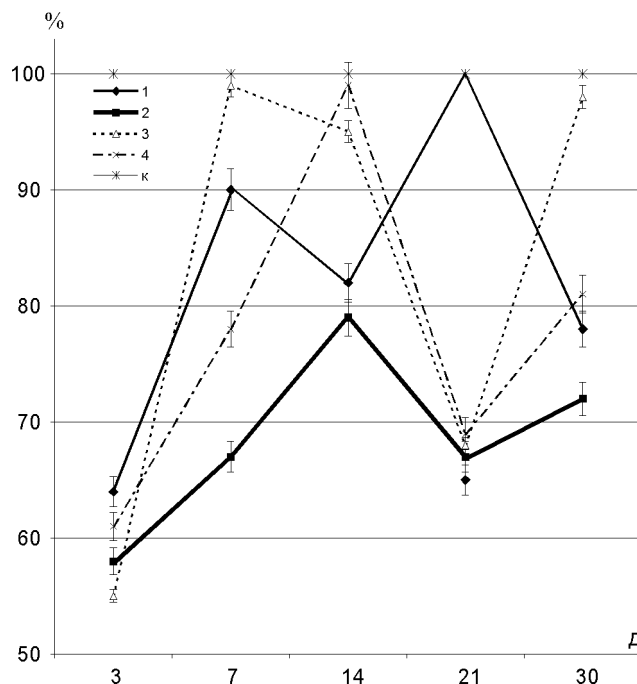


Рис. 3. Динаміка пострадіаційного відновлення лімфоцитів периферичної крові гіпер- і гіпореактивних щурів, опромінені в різний час доби: 1-ша, 3-тя групи — 8:00; 2-га, 4-та групи — 20:00

Fig. 3. The changes in post-radiation peripheral blood lymphocyte restoration in hyper- and hyporeactive animals irradiated at different time: groups 1, 3 – 8 a.m.; groups 2, 4 – 8 p.m.

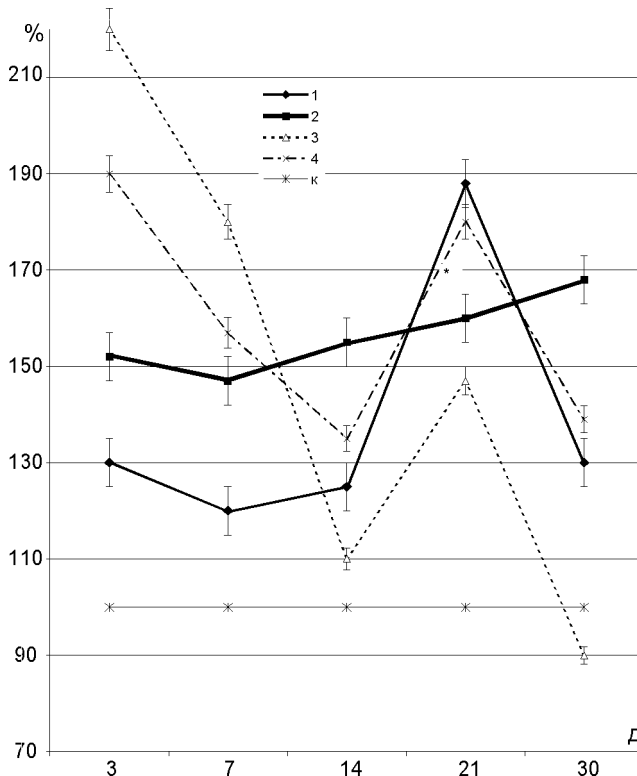


Рис. 4. Динаміка пострадіаційного відновлення нейтрофілів периферичної крові гіпер- і гіпореактивних щурів, опромінені в різний час доби: 1-ша, 3-тя групи — 8:00; 2-га, 4-та групи — 20:00

Fig. 4. The changes of post-radiation peripheral blood neutrophil restoration in hyper- and hyporeactive rats irradiated at different time: groups 1, 3 – 8 a.m.; groups 2, 4 – 8 p.m.

збережених неушкодженими клітин-попередників, так і стовбурових кровотворних клітин з тими чи іншими радіаційними ушкодженнями. Наявність абортівного піднесення в периферичній крові при загальному опроміненні щурів є відображенням процесів постпроменевої регенерації різних ростків кісткового мозку. При дозі 4 Гр у ньому відбувається повільне відновлення лімфоїдних клітин, але на 14-ту добу їх кількість різко тимчасово підноситься у вигляді лімфоїдного піку [10, 11]. Деякі автори вважають [5, 12], що розвиток такого піку в опроміненні щурів відбувається лише внаслідок посилення проліферації цих клітин у кістковому мозку. Втім, малоімовірно, що даний процес може бути єдиною причиною збільшення кількості лімфоїдних клітин, оскільки в механізмі утворення лімфоїдного піку мають значення два процеси — розмноження та міграція клітин.

Саме міграція може бути одним із механізмів подальшого зниження лімфоцитів, оскільки периферична кров — основний мобільний резервуар, з якого клітини надходять до місць функціонування. Тому саме у крові тривало зберігається зниження кількості лімфоцитів.

Таким чином, незалежно від часу проведення одноразового загального опромінення у дозі 4 Гр і реактивності кровотворної системи тварин не спостерігається повного відновлення відносного вмісту лімфоцитів до 30-ї доби. Лімфопенія у гіпорективних тварин, опроміненіх о 20:00, не мала такого глибокого характеру впродовж усього періоду спостереження.

Як зазначено вище, кровотворна система належить до систем, для функціонування яких властиві циркадні ритми. Впродовж доби змінюється проліферативна активність її центрального органа — кісткового мозку, а також кількісні характеристики її периферичної ланки. Активно проліферуючі органи, такі як кістковий мозок, зазнають суттєвої та різноспрямованої дії радіаційного фактора. Нами вивчено вплив опромінення на характеристики циркадних ритмів коливань величин гематологічних показників у гіпер- та гіпорективних щурів, опроміненіх у різний час доби впродовж дослідженого постпроменевого періоду.

Характеристика 24-годинного (циркадного) ритму була відображена мезором — середня величина погодженого ритму показника, що вивчається; амплітудою — половина різниці між мінімумом та максимумом відповідної Cosinus-функції та акрофазою — час максимуму від 0 годин як відбиття функції. Такий підхід дозволяє охарактеризувати ритмічність процесу і визначити його значущість. Ритм є значущим, коли амплітуда відрізняється від нуля [13].

До опромінення в інтактних щурів (табл. 1) акрофаза загальної кількості лейкоцитів припадала на 3:25. Акрофази відносного вмісту лімфоцитів і нейтрофілів припадали на 9:27 і 20:45, відповідно.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших авторів, які досліджували добові коливання клітин периферичної крові в експериментальних тварин (щурів, мишей) і показали, що мінімальне значення кількості лімфо-

Таблиця 1

Добові ритми клітин білої крові інтактних тварин
White blood circadian rhythms in intact animals

Час доби, год.	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Лімфоцити, %	Нейтрофіли, %
24:00	11,90 \pm 0,24	46,81 \pm 2,00	40,75 \pm 1,74
6:00	14,11 \pm 0,42	54,83 \pm 1,90	33,20 \pm 1,41
12:00	9,23 \pm 0,33	56,60 \pm 2,10	29,83 \pm 1,40
18:00	10,33 \pm 0,61	44,80 \pm 2,10	43,92 \pm 1,33
Акрофаза, год:хв	3:25	9:27	20:45
Середньодобовий рівень, мезор	11,91 \pm 0,42	52,11 \pm 2,24	35,86 \pm 1,36
Амплітуда	2,40	8,08	7,02

Примітка: n = 8.

цитів припадає на першу половину доби, що збігається з фазою спокою рухової активності тварин і мінімальною продукцією кортикостероїдних гормонів, тоді як максимальний рівень нейтрофілів, навпаки, збігається з підвищеним

рівнем ендogenous пулу кортикостероїдів, який відмічається у нічний час [15,16] .

У табл. 2 наведені характеристики добових ритмів клітин білої крові (лейкоцити, лімфоцити, нейтрофіли) гіпер- і гіпореактивних тва-

Таблиця 2

Добові ритми клітин білої крові гіпо- і гіперреактивних тварин
White blood circadian rhythms in hypo- and hyperreactive animals

Доба спостереження	Група	Гіперреактивні			Гіпореактивні		
		акрофаза	мезор	амплітуда	акрофаза	мезор	амплітуда
1	2	3	4	5	6	7	8
Через 24 години після іммобілізації	лімфоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	8:40±0:11	44,61±1,24*	7,80±0,04	9:43±0:01	54,12±2,15	8,48±1,56
	2(n=10), 4(n=10)	8:12±0:15	50,30±2,13*	5,90±0,10	9:55±0:06	52,30±1,11	6,40±0,76
	нейтрофіли						
	1(n=10), 3(n=10)	19:48±0:22	44,50±0,97	9,63±0,05*	20:12±0:15	37,70±3,17	8,23±2,00
	2(n=10), 4(n=10)	19:20±0:10	48,40±1,22*	11,20±0,20	20:50±0:22	42,50±4,00	7,34±3,11
	лейкоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	3:29±0:25	17,11±1,11*	8,58±0,24*	3:09±0:31	17,42±0,09	8,90±1,10
2(n=10), 4(n=10)	4:13±0:05	16,23±0,89*	5,33±0,01*	3:20±0:17	19,40±1,50	7,90±0,87	
3-тя доба після опромін.	лімфоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	1:52±0:12	31,60±3,00*	7,65±1,04*	2:12±0:05	42,52±2,73	5,24±0,09
	2(n=10), 4(n=10)	4:24±0:08	39,32±2,86	5,04±0,03*	4:36±0:013	38,05±1,24	3,07±0,45
	нейтрофіли						
	1(n=10), 3(n=10)	13:09±0:21	56,05±1,55*	4,87±0,34	15:52±0:04	45,42±0,99	5,85±1,21
	2(n=10), 4(n=10)	16:51±0:14	50,57±1,76	5,45±0,05*	17:07±0:18	49,95±3,11	8,73±2,00
	лейкоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	1:56±0:06	3,00*±0,33	0,51±0,01	1:40±0:06	3,13±0,64	0,59±0,03
2(n=10), 4(n=10)	20:12±0:09	3,95*±0,54	1,01±0,05	21:54±0:34	4,26±1,00	1,58±0,07	
7-ма доба після опромін.	лімфоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	3:49±0:07	35,03±1,12	9,7±1,12	4:41±0:06	35,38±3,12	10,36±1,00
	2(n=10), 4(n=10)	8:31±0:25	35,02±2,06	5,5±0,07	8:16±0:15	31,85±2,00	16,50±2,22
	нейтрофіли						
	1(n=10), 3(n=10)	16:07±0:08	54,55±3,00	2,19±0,05	15:27±0:10	51,65±2,50	11,20±0,09
	2(n=10), 4(n=10)	19:57±0:12	52,27±2,76	3,77±0,13	20:10±0:23	57,45±1,15	5,30±0,05
	лейкоцити						
	1(n=10), 3(n=10)	4:17±0:09	2,84±0,06	0,92±0,01	3:50±0:15	3,18±0,08	1,48±0,03
2(n=10), 4(n=10)	5:31±0:11	2,90±0,09	0,81±0,05	6:10±0:21	3,15±0,04	1,16±0,01	
14-та доба після опромін.	лімфоцити						
	1(n=9), 3(n=10)	6:29±0:05	32,85±1,22	5,64±0,07	8:38±0:07	43,17±2,00	3,37±1,17
	2(n=9), 4(n=9)	4:13±0:10	38,15±2,06	6,39±0,09	4:33±0:21	40,70±1,00	1,63±2,00
	нейтрофіли						
	1(n=9), 3(n=10)	17:38±0:04	55,40±0,09	4,22±0,03	18:00±0:01	46,32±1,65	8,65±1,00
	2(n=9), 4(n=9)	17:03±0:12	51,75±0,06	13,1±0,02	18:20±0:04	42,60±0,98	14,95±0,87
	лейкоцити						
	1(n=9), 3(n=10)	13:36±0:21	5,23±1,15	2,16±0,01	11:08±0:23	5,41±0,05	1,10±0,05
2(n=9), 4(n=9)	11:22±0:06	5,57±1,00	0,91±0,01	2:47±0:11	4,96±0,56	3,42±0,90	

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8
21-ша доба після опромін.	лімфоцити						
	1(n=7), 3(n=9)	2:17±0:22	31,30±2,80	3,02±0,04	7:50±0:05	45,75±4,22	8,23±2,55
	2(n=9), 4(n=9)	9:08±0:11	39,22±3,11	8,88±1,70	10:14±0:21	42,80±3,12	15,21±3,22
	нейтрофіли						
	1(n=7), 3(n=9)	8:25±0:08	59,60±0,05	3,72±0,06	19:59±0:13	45,50±2,55	8,06±1,07
	2(n=9), 4(n=9)	20:47±0:13	51,18±1,17	8,04±1,34	22:37±0:22	47,15±1,15	4,65±1,11
	лейкоцити						
1(n=7), 3(n=9)	4:18±0:17	10,15±2,24	4,00±2,22	6:13±0:08	11,33±3,33	1,75±0,65	
2(n=9), 4(n=9)	5:16±0:22	9,53±1,54	1,83±1,54	6:00±0:05	4,30±0,77	2,10±0,44	
30-та доба після опромін.	лімфоцити						
	1(n=7), 3(n=9)	8:25±0:21	30,50±0,55	3,20±2,55	6:32±0:04	38,75±2,65	6,07±1,00
	2(n=9), 4(n=9)	8:11±0:17	48,05±0,64	8,32±3,11	9:36±0:13	46,30±3,00	9,09±2,44
	нейтрофіли						
	1(n=7), 3(n=9)	20:09±0:07	59,95±1,17	2,50±0,88	20:00±0:06	51,75±1,11	5,86±0,77
	2(n=9), 4(n=9)	19:38±0:21	40,10±1,99	9,67±0,62	21:00±0:24	42,40±0,56	8,28±2,34
	лейкоцити						
1(n=7), 3(n=9)	3:55±0:05	17,40±4,22	4,15±1,55	4:15±0:11	18,20±0,55	6,70±1,22	
2(n=9), 4(n=9)	5:35±0:17	12,80±2,65	6,55±1,87	3:25±0:31	16,50±0,64*	8,00±0,98	

Примітка: $p < 0,05$, * — вірогідно по відношенню до опромінення.

рин, опромінених у різний час доби, за весь термін спостереження (до 30-ї доби).

Як видно із табл. 2, розбіжності співвіднесених характеристик добових ритмів (акрофаза, мезор, амплітуда) гематологічних показників периферичної крові між 1-ю та 3-ю; 2-ю і 4-ю групами були мінімальними. Зсуви акрофаз добових ритмів між 1-ю та 2-ю, 3-ю і 4-ю групами були більш виражені у всі строки спостереження (до 30-ї доби). Наближення акрофоз до рівня опромінення не спостерігалось в 1-й, 2-й та 3-й групах. В 4-й групі (гіпореактивні тварини опромінені о 20:00 годині) відновлення 24-годинного ритму було більш вираженим.

Таким чином, відновлення циркадного ритму у гіпореактивних щурів, опромінених о 20:00, поряд із визначеним у цих тварин меншим ступенем лімфопенії свідчить на користь меншої чутливості системи крові щурів з даним типом реактивності до дії радіаційного фактора.

Аналіз виживаності тварин з різною реактивністю кровотворної системи показав, що загибель складала 10 % для гіпо- і гіперреактивних щурів, опромінених о 20:00, та гіпореактивних тварин, опромінених о 8:00 год, а для

гіперреактивних, опромінених о 8:00, становила 30 %. Це збігається з даними літератури щодо рівня летальності даного виду тварин при опромінуванні в дозі 4 Гр [14].

Проведені експериментальні дослідження дають можливість вважати, що гіперреактивні тварини мають більш високу радіоуразливість у порівнянні з гіпореактивними тваринами.

ВИСНОВКИ

1. Реакція крові з боку лейкопоезу на іммобілізаційний стрес дозволила розділити дослідних тварин на гіпореактивних та гіперреактивних.

2. У гіпореактивних щурів, опромінених о 20:00 годині, ушкоджувальна дія радіації на лімфопоез є мінімальною.

3. У гіпореактивних тварини, опромінених о 20:00 годині, спостерігалось відновлення 24-годинного ритму коливань.

4. Гіперреактивні тварини по відношенню до гіпореактивних виявилися більш уразливими до ушкоджувальної дії радіації на лімфопоез.

Література

1. Даренская Н.Г., Короткевич А.О., Малютина Т.С., Насонова Т.А. // *Рад. биол. Радиоэкол.* — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 165–170.
2. Toru Abo, T. Kawamura // *J. Therapeutic Apheresis.* — 2002. — Vol. 6, № 5. — P. 348–357.
3. Лозинская И.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. // *Радиобиол.* — 1992. — Т. 32, вып. 2. — С. 218–221.
4. Haus E. // *Chronobiol. international.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 77–100.
5. Pelegri C., Vilahlan J., Rabanal M. et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 67–76.
6. Шмаров В.Д., Першин В.Н. // *Вестн. РАМН.* — 1993. — № 4. — С. 8–12.
7. Bingham C., Arbogast B., Cornelissen G. et al. // *Chronobiol.* — 1982. — Vol. 9. — P. 397–439.
8. Кулемзіна Т.В., Кіресєв В.В. // *Бук. мед. вісн.* — 2003. — Т. 7, № 1–2. — С. 85–87.
9. *Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И.* — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М. и др. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 1991. — № 7. — С. 15–17.
11. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и др. // *Рад. биол. Радиоэкол.* — 2001. — Т. 41, № 1. — С. 5–9.
12. Гуралюк В.М. // *Бук. мед. вісн.* — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 38–40.
13. Карп В.П., Катинас Г.С. *Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине.* — СПб: Восточная Корона, 1997. — 116 с.
14. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. // *Рад. биол. и Радиоэкол.* — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 5–11.
15. Никифорова Н.А., Кузьменко О.В., Вайнер М.О. та ін. // *УРЖ.* — 2000. — Т. VII, вип. 4. — С. 379–382.
16. Москаленко І.П., Никифорова Н.А., Лозинська І.М. та ін. // *УРЖ.* — 1995. — Т. III, вип. 3. — С. 256–260.

Надходження до редакції 21.11.2007.

Прийнято 25.02.2008.

Адреса для листування:

Никифорова Наталія Андріївна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна