

Є.М. Мамотюк<sup>1</sup>,  
О.В. Ненюкова<sup>1</sup>,  
Г.В. Андрієвський<sup>2</sup>,  
А.О. Тихомиров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків,

<sup>2</sup> ДУ Інститут фізіології  
активних сполук, Харків,

<sup>3</sup> Дніпропетровський  
державний університет, НДЦ  
біобезпеки та екологічного  
контролю ресурсів АПК  
(агропромисловий контроль)

## Противопротеневий ефект низьких концентрацій розчину гідратованого фулерену в експериментах на щурах

Antiradiation effect of low concentrations  
of hydrated fullerene solution in experiments  
on rats

**Цель работы:** Выяснить наличие противолучевой эффективности раствора гидратированного фулерена низкой концентрации в эксперименте на крысах при острой лучевой болезни разной тяжести.

**Материалы и методы:** Эксперименты проводились на 108 белых беспородных крысах-самках с массой тела 145–175 г, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 5,0 и 6,0 Гр, и облученных, которым вводили водный раствор гидратированного фулерена (по  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг) ежедневно 5 раз до и 10 — после облучения. Раздельно анализировали показатели выживаемости, средней продолжительности жизни погибших животных и изменения средней массы тела выживших и погибших особей.

**Результаты:** Растворы гидратированного фулерена низкой концентрации, введенные в организм, обладают противолучевой активностью, уменьшая смертность и увеличивая среднюю продолжительность жизни погибших крыс, не влияя на изменение средней массы тела выживших особей и тормозя ее падение у погибших животных. Возможно, это связано с важной ролью структурированной воды в радиобиологических реакциях.

**Выводы:** Низкие концентрации гидратированного водного раствора фулерена, вводимого перорально крысам ежедневно по  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг 5 раз до и 10 — после рентгеновского облучения в дозе 5,0 и 6,0 Гр, увеличивают срок выживаемости и среднюю продолжительность жизни погибших животных. У облученных крыс введение гидратированного фулерена практически не влияет на динамику изменения средней массы тела животных, выживших к 30-м суткам, и существенно задерживает снижение этого показателя у погибших. Примененные в опытах интегральные показатели выживаемости позволяют более четко обнаружить закономерности изменений в состоянии животных.

**Ключевые слова:** фулерен, лучевая болезнь, радиобиологические реакции, структурированная вода.

**Objective:** To estimate anti-tumor efficacy of hydrated fullerene solution of low concentration in the experiments with rats at acute radiation sickness of various severity.

**Material and Methods:** The experiments were performed on 108 white mongrel female rats weighing 145-175 g exposed to x-rays at a dose of 5.0 and 6.0 Gy which were daily administered water solution of hydrated fullerene ( $5.0 \times 10^{-6}$  mg/kg) 5 times before and 10 times after the exposure. The indices of survival, mean life duration of the dead animals and changes in the body mass of the survived and dead animals were determined.

**Results:** Low concentration hydrated fullerene solution administered to the organism demonstrated anti-radiation activity reducing death rate and prolonging mean duration of life of the dead rats and did not influence the changes of mean body mass of the survived animals and inhibited its reduction in the dead animals. This can be associated with the important role of tritured water in radiobiological reactions.

**Conclusion:** Low concentration hydrated fullerene solution administered orally at a daily dose of  $5.0 \times 10^{-6}$  mg/kg 5 times before and 10 times after x-ray exposure at a dose of 5.0 Gy and 6.0 Gy increases survival and mean duration of life of dead animals. In exposed animals administration of hydrated fullerene does not influence the changes in the mean body mass of the animals which survived by day 30 and considerably delays reduction of this parameter in the dead animals. The used integral survival values allow more accurate determining of the regularities in the state of health of the animals.

**Key words:** fullerene, radiation sickness, radiobiological reaction, structured water.

**Мета роботи:** Виявити наявність противопротеневий ефективності розчину гідратованого фулерену низької концентрації в експерименті на щурах при гострій протеневій хворобі різної тяжкості.

**Матеріали і методи:** Експерименти проводили на 108 білих беспородних щурах-самцях з масою тіла 145–175 г, підданих рентгенівському опроміненню в дозі 5,0 і 6,0 Гр, та опроміненних, яким вводили водний розчин гідратованого фулерену (по  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг) щоденно 5 разів до і 10 — після опромінування. Роздільно аналізували показники виживаності, середньої тривалості життя загиблих тварин і зміни середньої маси тіла особин, що вижили і що загинули.

**Результати:** Розчини гідратованого фулерену низької концентрації, введені в організм, мають противопротеневу активність, зменшуючи смертність і збільшуючи середню тривалість життя в загиблих тварин, не впливають на зміни середньої маси тіла особин, що вижили, та гальмують її зменшення в загиблих. Можливо, це пов'язане з важливою роллю структурованої води в радіобіологічних реакціях.

**Висновки:** Низькі концентрації гідратованого водного розчину фулерену, який вводили щурам перорально щоденно по  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг 5 разів до і 10 — після рентгенівського опромінення в дозі 5,0 і 6,0 Гр, збільшує термін виживаності і середню тривалість життя загиблих тварин. У опроміненних щурів введення гідратованого фулерену практично не впливає на динаміку змін середньої маси тіла тварин, що вижили до 30-ї доби, і значуще затримує зниження цього показника в загиблих. Застосовані в досліді інтегральні показники виживаності дозволяють чіткіше виявити закономірності змін у стані тварин.

**Ключові слова:** фулерен, протенева хвороба, радіобіологічні реакції, структурована вода.

Фулерен — третя алотропна форма вуглецю (після алмазу, графіту). Його молекула у стійкому вигляді складається з 60 атомів вуглецю, замкнута між собою у сферу [1]. У праці [2] показана його біологічна активність, високі антиоксидантні й антирадикальні властивості, а також виражені радіозахисні властивості [3]. Перспективність застосування цієї речовини в біології зросла після розробки способу одержання гідратованої форми фулерену, розчинного у воді [4].

Більшість зазначених досліджень проводили при досить високих концентраціях фулерену (0,1–100,0 мг/кг) [3], з його участю в різних реакціях. Однак останнім часом з'явилися праці, в яких виявлено здатність гідратованого фулерену структурувати молекули води не тільки безпосередньо навколо себе, але й каталізувати утворення подібних структур на більш віддаленій відстані [5, 6]. Такі структури, що виникають під дією невеликої кількості атомів фулерену, можуть існувати деякий час і мати хемічну й біологічну активність, невластиву звичайним молекулам води [7] і, зокрема, в цих умовах зумовлювати певною мірою і радіозахисні властивості розчинів. Щоб перевірити таке припущення і була виконана ця робота.

Таким чином, метою дослідження стало з'ясування наявності протипроменевої ефективності розчину гідратованого фулерену низької концентрації ( $5 \times 10^{-6}$  мг/кг) в експерименті на щурах при гострій променевої хворобі (ГПХ) різної тяжкості.

## Методика дослідження

Для опромінених білих безпородних самиць (108 щурів) масою 145–175 г фіксували смертність за 30 діб ( $LD_{30}$ ), обчислювали середню тривалість життя загиблих тварин (СТЖ), визначали частість виникнення клінічних ознак розвитку ГПХ. При цьому відзначали частість скуповдженості шерсті, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також наявність ознак запалення слизових очей («кірки на очах») і ротової порожнини. Цю ознаку визначали візуально за зовнішнім критерієм «опухла морда».

Крім цього використовували інтегральні показники виживаності, отримані шляхом сумачії щоденних індивідуальних ефектів протягом життя опромінених тварин у фіксований відрізок часу (30 діб). Подібний прийом аналізу накопичених частот різних величин (ознак) протягом певного періоду спостережень досить широко використовується в медицині при оцінці виживаності пацієнтів у клініці залежно від методу лікування та інших чинників. При цьому основна складність пропонованих

способів розрахунку полягає у відсутності, як правило, повноти даних щодо виживаності через випадкові незавершені дослідження в частини хворих. Для таких «цензурованих» вибірок запропоновані формули розрахунків (лог-ранговий критерій, криві виживаності за Капланом–Майером, Коксом та інші) [8, 9]. Перевагою експериментальних робіт у цьому випадку є відсутність «цензурованих» спостережень (усі спостереження повні, завершені), що спрощує розрахунки.

Для оцінки розбіжностей показників виживаності тварин у різних серіях дослідів обчислювали показники інтегральної виживаності роздільно для тварин, що вижили ( $IPV_{(B)}\%$ ), та загиблих ( $IPV_{(3)}\%$ ) за формулами

$$IPV_{(B)}\% = \frac{\text{суб'єктодоби}_{(B)} \times 100}{N \times 30}, \quad (1)$$

$$IPV_{(3)}\% = \frac{\text{суб'єктодоби}_{(3)} \times 100}{n \times 30}, \quad (2)$$

де суб'єктодоби<sub>(B)</sub> — сума прожитих діб щурами, що вижили до 30-ї доби; суб'єктодоби<sub>(3)</sub> — те ж для тих, що загинули до 30-ї доби спостереження; N — вихідна кількість щурів; n — кількість загиблих тварин.

Накопичена сумарна величина прожитих днів щурами, які вижили, віднесена до загального ліміту сумарного часу для всіх тварин у групі до даного терміну спостережень (30 днів), фактично є відсотком особин, які вижили, з тією відмінністю, що збільшується обсяг вибірки і тому зростає значущість розбіжностей при порівнянні дослідних і контрольних груп.

Аналогічний підхід до аналізу смертності загиблих тварин, тобто накопичена кількість прожитих ними днів, але віднесена до кількості суб'єктоднів, можливих для даної кількості щурів, відображує частку часу життя в експерименті, тобто є аналогом показника середньої тривалості життя загиблих тварин. Але й у цьому випадку збільшене число варіант, а також перехід до частотного аналізу, дозволяють застосувати замість некоректного для визначення розбіжностей СТЖ методу Стюдента через принципову неможливість нормального розподілу, непараметричний метод  $\chi$ -квадрат і в такий спосіб одержувати статистично проаналізований результат.

У групах опромінених тварин на 3, 5, 7, 10, 15, 21 і 30-ту добу також визначали зміну їх середньої маси. При цьому роздільно встановлювали масу щурів, що вижили, і що загибли протягом 30 діб. Графічно оцінювали «медіану виживаності».

Тварин попарно опромінювали в пеналах з оргскла. Умови опромінювання: апарат РУМ-17, напруга на трубі 190 кВ, сила струму 10 мА, тубус 40 см, потужність дози в центрі клітини 0,52 Гр/хв по м'яких тканинах. Дози опромінення 5,0 і 6,0 Гр.

Перед опромінюванням піддослідним вводили водний розчин гідратованого фулерену перорально за допомогою зонда по 0,5 мл ( $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг) за 5 діб до опромінювання щоденно, після опромінення — протягом 10 діб.

Серії дослідів:

1. Рентгенівське опромінення 5,0 Гр — 30 щурів (O5);
2. Введення розчину фулерену й опромінення 5,0 Гр — 20 щурів (Ф+O5);
3. Рентгенівське опромінення 6,0 Гр — 18 щурів (O6);
4. Введення розчину фулерену й опромінення 6,0 Гр — 20 щурів (Ф+O6);
5. Біологічний контроль — 20 щурів.

Утримання та роботу з тваринами проводили згідно з внутрішнім протоколом з біоетики, заснованим на положенні «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Результати дослідів обробляли статистично з використанням ліцензійної програми Statistica for Windows v.5.0. При цьому визначали вірогідність розбіжностей з використанням критеріїв Стюдента, точного методу Фішера (ТМФ) і  $\chi^2$ -критерію.

Для демонстрації розкиду частоти показників у відсотках (значення  $S_x$ ) застосували прийом, описаний у праці [8] при аналізі альтернативних ознак. Розрахунок відхилення цього показника на кривих виживаності робили за формулою Гринвуда, описаною в зазначеній праці.

## Результати та їх обговорення

У всіх щурів, підданих одноразовому тотальному впливові рентгенівського випромінювання, розвивалася типова гостра променева хвороба (ГПХ), що залежала від дози опромінення і введення per os розчину фулерену.

Це можна було спостерігати з огляду на частість виникнення і тривалість перебігу характерних променевих синдромів, зміну маси тіла, загальний стан тварин і показники їх виживаності після опромінювання.

Так, при дозі опромінення в 5,0 Гр у частини щурів протягом усього терміну спостереження відзначали характерні ознаки, такі як скуйовдженість шерсті, в окремих особин запалення слизової рота і в багатьох — очей («кірки на очах»). Виживаність за 30 днів променевої хвороби складала  $(63,3 \pm 8,8) \%$  при середній тривалості життя загиблих тварин  $(14,70 \pm 0,85)$  доби. Введення опроміненим тваринам розчину фулерену за вищеописаною схемою істотно знизило тяжкість перебігу променевої хвороби. Це підтверджувало вірогідне до  $(95,0 \pm 4,9) \%$  ( $P_{\text{ТМФ}} = 0,0045$ ) збільшення виживаності, а також ( $P_{\chi^2} = 0,000$ ) показ-

ника ІОВ<sub>(В)</sub> % (табл. 1) для щурів, що вижили. У загиблих тварин мала кількість спостережень (1 щур) веде до невірогідних відмінностей показників ІПВ<sub>(З)</sub> %.

На користь захисно-лікувальної дії розчинів фулерену в умовах рентгенівського опромінення щурів свідчить динаміка їх виживаності, представлена на рис. 1а, з якого випливає, що променева загибель тварин при 5,0 Гр опромінення починається в двох групах з 10-ї доби, але її динаміка при тільки самому опроміненні більш виражена і з 17-ї доби стає вірогідно інтенсивнішою ( $P_{\text{ТМФ}} = 0,0045$ ), залишаючись на цьому рівні аж до 30-ї доби.

Зміна маси тіла опромінених тварин залежала від індивідуальної тяжкості ГПХ. Рисунок 2а ілюструє діаметрально протилежну спрямованість змін середньої маси тіла щурів, які вижили і які загинули, що виражається в прогресивному і вірогідному збільшенні приросту до 30-ї доби маси тіла у особин, що вижили, і різкому вірогідному зменшенні середньої маси тіла загиблих щурів. Уведення розчину фулерену при опроміненні в дозі 5,0 Гр мало впливало на середню масу тварин, що виживають. Відзначено тільки дещо більший приріст на 10-ту і 15-ту добу, а далі розходжень не виявлено. У щурів, що одержали розчин фулерену і гинуть, через малу їх кількість можна відзначити лише наявність більшої маси тіла (на 3–7-му добу), що перевершувала вихідну.

Таблиця 1

Сумарна частість 30-добової виживаності щурів у дослідах з рентгенівським опроміненням (5,0 та 6,0 Гр) і 15-добовим уведенням гідратованого розчину фулерену в дозі  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг  
Total 30-day survival of rats in experiments with x-rays (5.0 and 6.0 Gy) and 15-day administration of hydrated fullerene solution at a dose of  $5.0 \times 10^{-6}$  mg/kg

Серія дослідів	n	Сумарна частість виживаності, суб'єкт/дів	ІПВ, %	Порівнювані серії	$P_{\chi^2}$
Опромінення 5,0Гр					
Вижили	19	570 з 900	$63,3 \pm 1,6$	1–3	0,000
Загинули	11	160 з 330	$48,4 \pm 2,8$	–	–
Фулерен + опромінення 5,0Гр					
Вижили	19	570 з 600	$95,0 \pm 0,9$	–	–
Загинули	1	10 з 30	$33,3 \pm 8,6$	2–4	0,161
Опромінення 6,0Гр					
Вижили	6	180 з 540	$33,3 \pm 2,0$	5–7	0,000
Загинули	12	129 з 360	$35,8 \pm 2,5$	–	–
Фулерен + опромінення 6,0Гр					
Вижили	9	270 з 600	$45,0 \pm 2,0$	–	–
Загинули	11	151 з 330	$45,8 \pm 2,7$	6–8	0,010

Уведення розчину фулерену опроміненим тваринам незначно впливало на показники частоти появи ознак ГПХ. Відзначалася лише вірогідно менша частість скуйовдженості шерсті тварин і зникнення синдрому запалення слизових рота. Інші показники не відрізнялися.

Отже, введення розчину фулерену низької концентрації знижує тяжкість ГПХ у щурів, опромінених у дозі 5,0 Гр. Фулерен стримує їх загибель та сприяє збільшенню тривалості життя. Близькі до цього результати отримано при важчій формі ГПХ при дозі 6,0 Гр.

Так, опромінення щурів у дозі 6,0 Гр викликає в них розвиток ГПХ середньої тяжкості з  $LD_{66,7/30}$  при середній тривалості життя загиблих тварин за 30 діб, що дорівнює  $(10,80 \pm 0,95)$  добам. У опромінених щурів спостерігаються всі описані вище характерні ознаки ГПХ, частість проявів і тривалість яких істотно вищі, ніж при меншій дозі радіації, що відповідає звичайній клінічній картині. Порівняльний аналіз виживаності в двох групах опромінених щурів — із уведенням і без уведення розчину фулерену — виявляє істотні розбіжності в їх закономірностях. Це, насамперед, впливає з динаміки виживаності тварин (рис. 16).

Так, тільки при опроміненні в дозі 6,0 Гр початок загибелі щурів настає на 7-му добу (11,1%). Введення розчину фулерену збільшує цей термін до 9 діб в період масової загибелі тварин, в такі відрізки часу (9–11-та доба) гине 35,0% тварин при середній тривалості їх життя 10,0 діб. Зазначені показники більш ранньої загибелі практично збігаються з аналогічними лише при опроміненні і відповідно складають 38,9% щурів при середній тривалості життя 9,7 доби. Однак більш пізня загибель у частини опромінених тварин розрізняється дещо сильніше. При самому лише опроміненні пізня загибель спостерігається на 13–19-ту добу (16,7% щурів при середній тривалості життя — 15,9 доби), а в групі опромінених із уведенням розчину фулерену — на 15–26-ту (20% тварин при СТЖ, що дорівнює 20 добам). Збільшення терміну життя в особин, що згодом гинуть у більш пізній період, позначається і на середній тривалості життя всіх загиблих за 30 діб спостереження. У цьому випадку СТЖ також зростає до  $(13,6 \pm 1,8)$  доби.

Про позитивний вплив розчину фулерену на виживаність тварин, опромінених у дозі 6,0 Гр, свідчить також показник «медіана виживаності», використовуваний при подібних оціночних дослідженнях [8]. Цей термін у добах відповідає 50% виживаності на кривій «доза—ефект». Лише при самому опроміненні щурів (6,0 Гр) у наших експериментах він складає 11 діб. Застосування розчину фулерену відсуває момент смерті піддослідних до 23 діб (тобто вони живуть у 2,1 разу довше). На позитивний вплив розчину фулерену вказує й інтегральний показник виживаності (ІПВ%). Так, статистичний аналіз інтегральних показників суми накопичення суб'єктодіб для тварин, що вижили і що загинули (див. табл. 1) підтверджує, що введення розчину фулерену приводить до вірогідного зростання величини ІПВ<sub>(в)</sub>% (з  $33,3 \pm 2,0$  до  $45,0 \pm 2,0$ ), пов'язаного з відносним зростанням чисельності щурів, які вижили після опромінювання ( $P_{\chi^2} = 0,000$ ), і значущого збільшення тривалості життя загиблих тварин (показник ІПВ<sub>(з)</sub>% зріс з  $35,8 \pm 8,3$  до  $45,8 \pm 2,7$  при  $P_{\chi^2} = 0,010$ ). Слід зазначити, що звичайний розрахунок за точним методом Фішера відсотка щурів, що вижили, розбіжностей за виживаністю не виявив ( $P_{\text{ТМФ}} = 0,552$ ). Розходження в частоті проявів окремих ознак ГПХ у дослідах з опроміненням у дозі 6,0 Гр мало виражені.

Додаткові дані щодо характеру дії розчину фулерену на опромінених щурів отримано при вивченні змін середньої маси тварин, що вижили і що загинули до 30-ї доби (див. рис. 2б).

З рисунка видно, що тварини, які вижили і які гинуть, мають різноспрямований хід змін, що збігається з даними для опромінення в дозі 5,0 Гр (див. рис. 2а). При цьому приріст маси тіла у щурів, що вижили, тільки при самому опроміненні й опроміненні на фоні введення фулеренів, практично також не відрізнявся. Спостерігався прогресивний приріст середньої маси щурів аж до 30-ї доби. Водночас зниження маси тіла тварин, які гинули, до 15-ї доби тільки при опроміненні вірогідно гальмувалося у терміни спостереження (3, 7, 10-та доба), які збігалися, що вказує на виражену стимуляцію життєвих процесів у особин, що гинуть, яким увели розчин фулерену.

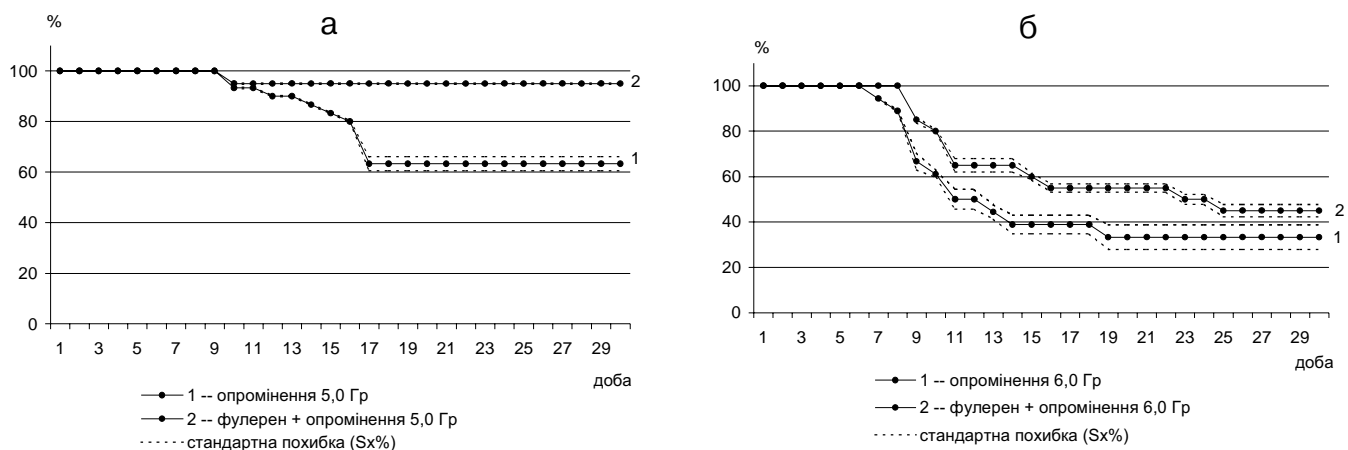


Рис. 1. Вживаність щурів у дослідах з рентгенівським опроміненням: а — у дозі 5,0 Гр; б — у дозі 6,0 Гр і введенням розчину гідратованого фулерену

Fig. 1. Survival of the rats in experiments with x-rays: а – 5.0 Gy; б – 6.0 Gy and administration of hydrated fullerene solution

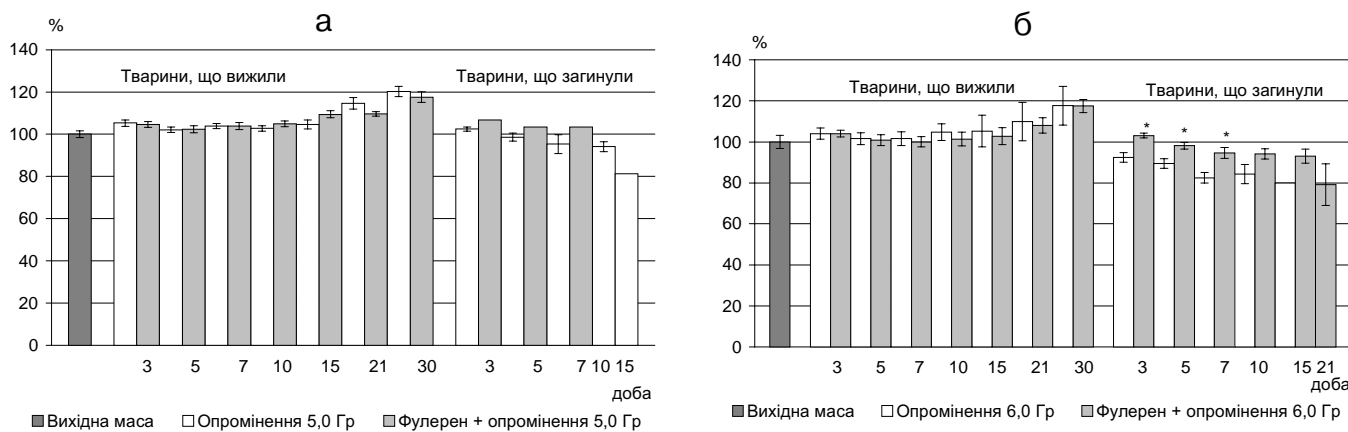


Рис. 2. Зміна маси тіла щурів у дослідах з рентгенівським опроміненням: а — у дозі 5,0 Гр; б — у дозі 6,0 Гр і введенням розчину гідратованого фулерену

Fig. 2. Changes of the body mass of the rats in experiments with x-rays: а – 5.0 Gy; б – 6.0 Gy and administration of hydrated fullerene solution

Таким чином, незважаючи на низьку концентрацію гідратованого фулерену у водному розчині, його введення спричиняє помітну протипроменеву (профілактично-лікувальну) дію на опромінені щурів. Це підтверджує гіпотезу [6] про можливий каталітичний вплив фулеренових похідних на молекули води, що веде до утворення активних міметичних структур, які беруть участь у протипроменевих реакціях. Отримані нами дані дають перспективу до подальших досліджень механізму радіопротекторної та лікувальної дії розчинів гідратованого фулерену і вказують на необхідність урахування можливої участі у протипроменевих реакціях організму структурованих молекул води, що виникають при контакті з іншими, крім фулеренів, частками алотропних форм вуглецю, такими, як ультрадисперсні алмази (УДА), мож-

ливо, нанотрубки та інші. До речі, подібний радіозахисний ефект малих концентрацій УДА в опромінені щурів спостерігали у праці [10].

## ВИСНОВКИ

1. Низькі концентрації гідратованого водного розчину фулерену, що вводиться перорально щурам щодня по  $5,0 \times 10^{-6}$  мг/кг 5 разів до та 10 разів — після рентгенівського опромінення у дозі 5,0 і 6,0 Гр, збільшує термін виживаності та середню тривалість життя загиблих тварин.

2. У опромінені щурів введення гідратованого фулерену практично не впливає на динаміку змін середньої маси тіла тих, що вижили до 30-ї доби, та істотно затримує зниження цього показника в загиблих.

---

3. Застосовані у дослідах з рентгенівським опроміненням і введенням розчину гідратованого фулерену інтегральні показники виживаності дозволяють більш чітко виявити закономірності змін у стані тварин.

4. Отримані дані вказують на важливу роль структурованої води в радіобіологічних реакціях.

## Література

1. Сидоров Л.Н. и др. Фуллерены: Учеб. пособие. — М.: Экзамен, 2005. — 688 с.
2. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. — СПб: ООО «Издательство Росток», 2006. — 336 с.
3. Trajkovic S., Dobrii S., Jievic V. et al. // *Colloids Surf. B: Biointerface*. — 2007. — Vol. 58. — Н. 39–43.
4. Andrievsky G.V. et al. // *J. Chem. Commun.* — 1995. — Vol. 12. — P. 1281–1282.
5. Quick K.L. et al. // *Neurobiol. Aging*. — 2008. — Vol. 29. — P. 117–128.
6. Bensasson R.V., Brettreich M., Frederiksen J. et al. // *Free Rad. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 29. — P. 26–33.
7. Andrievsky G.V., Bruskov V.I., Tykhomirov A.A., Gudkov S.V. Peculiarities of the antioxidant and radioprotective effects of hydrated C60 fullerene nanostructures in vitro and in vivo [Electronic resource]. — Mode of access: [elsevier.com/locate/j.freeradbiomed](http://elsevier.com/locate/j.freeradbiomed). 2009.06.016.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. Ю.А. Данилова / Под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 460 с.
9. Campbell M.J., Machin D. *Medical statistics: a commonsense approach* / M.J. Campbell, D. Machin. // Chichester: John Wiley & Sons Ltd. — 1993. — 190 p.
10. Мамотюк Є.М., Гусакова В.А., Узленкова Н.Є. та ін. // УРЖ. — 2009. — Т. XVII, вип 1. — С. 65–71.

Надходження до редакції 10.11.2009.

Прийнято 25.11. 2009.

Адреса для листування:

Мамотюк Євгеній Михайлович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна