

Л. І. Маковецька<sup>1\*</sup>, Е. А. Дьоміна<sup>1</sup>, М. О. Дружина<sup>1</sup>, О. В. Мулярчук<sup>2</sup><sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна<sup>2</sup> Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр крові», Київ, Україна\*Відповідальний автор: [tsigun@ukr.net](mailto:tsigun@ukr.net)**ДОЗОВА ЗАЛЕЖНІСТЬ ІНТЕНСИВНОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ  
У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ УМОВНО ЗДОРОВИХ ДОНОРІВ**

Досліджено характер залежності інтенсивності вільнорадикальних процесів за показниками прооксидантно-антиоксидантного співвідношення (ПАС) та вмісту малонового діальдегіду (МДА) у периферичній крові донорів від дози опромінення *in vitro* (0,5 - 3,0 Гр). Отримані експериментально залежності «доза - ефект» є інтегрованими показниками процесів, що відбуваються після опромінення у крові, апроксимуються моделлю лінійної регресії та характеризуються міжіндивідуальною варіабельністю. Установлено збільшення рівня МДА до 172 % у плазмі крові донорів з підвищенням дози опромінення до 3,0 Гр. Щодо показників ПАС за характером ходу кривих «доза - ефект» умовно здорових донорів можна розділити на дві групи, що характеризуються зростанням чи зниженням інтенсивності вільнорадикальних процесів з дозою.

*Ключові слова:* тестуюче опромінення, периферична кров, вільнорадикальні процеси, крива «доза - ефект».

**1. Вступ**

Серед кількісних закономірностей у радіобіології найбільш суттєвою є залежність величини ефекту від дози опромінення («доза - ефект»). Загалом індуковані іонізуючими випромінюваннями (ІВ) зміни спостерігаються при збільшенні дози. Проте характер залежності «доза - ефект» може бути і простим, і складним. Ця закономірність впродовж багатьох років досліджувалась щодо виходу радіаційно-індукованих аберацій хромосом у соматичних клітинах (лімфоцитах периферичної крові (ЛПК)) людини [1]. Стосовно біохімічних процесів такі дослідження проводилися здебільшого на експериментальних тваринах [2, 3]. Реакцію організму за різними показниками оцінювали залежно від дози опромінення, однак це не супроводжувалося вивченням характеру дозових кривих.

Необхідно зазначити, що крім величини дози на кінцевий ефект впливають й інші фактори: спосіб опромінення – загальне чи локальне, зовнішнє чи внутрішнє; вид опромінення – одноразове, фракціоноване, гостре, хронічне; просторовий фактор – рівномірне чи нерівномірне. Але при інтегруванні цих факторів до одного найбільш універсальним і визначальним є індивідуальна чутливість організму, якій останнім часом приділяється значна увага, зокрема в онкологічній практиці. Тому дослідження характеру залежностей «доза - ефект» на індивідуальному рівні на сьогодні є досить актуальним. Слід зазначити, що питання індивідуальної радіочутливості організму на біохімічному рівні не розглядалося, а

залежність «доза - ефект» визначалась за середньогруповими показниками. Більш того, досліджень щодо визначення та аналізу залежності «доза - ефект» для конкретного біохімічного процесу в периферичній крові людини в доступній нам літературі немає.

Відомо, що ІВ призводить до збільшення утворення активних форм кисню (АФК), що веде до вільнорадикальних пошкоджень ДНК і нестабільності геному. Зокрема, про роль оксидативного статусу у формуванні нестабільності геному свідчать отримані дані зниженого вмісту АФК у ЛПК у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС через багато років після опромінення, порівняно з неопроміненими особами [4].

Є фрагментарні дослідження оксидативного статусу, а саме концентрації АФК, у тому числі супероксидного аніон-радикала, з точки зору оцінки індивідуальної радіочутливості. Відмічено міжіндивідуальну варіабельність швидкості генерування АФК, що підкреслює необхідність персоналізованого підходу. Але не виявлено зв'язку радіочутливості з утворенням мікроядер [5]. У той же час у хворих лімфомаю Ходжкіна, на відміну від умовно здорових донорів, установлено корелятивний зв'язок між концентрацією АФК і радіочутливістю [6]. Такі дані свідчать про актуальність досліджень показників оксидативного стану для визначення індивідуальної радіочутливості, особливо в онкологічних хворих.

Радіаційно-індуковані пошкодження нормальних клітин з оточення пухлини внаслідок терапевтичного опромінення обумовлюють ризик виникнення променевих ускладнень, оскільки

молекулярні, хромосомні та інші аномалії в здорових клітинах онкологічних хворих змінюють їхній функціональний стан, зокрема радіочутливість, а тому є підстави вважати їх лише умовно нормальними [7, 8]. Виникає питання щодо визначення предикторів радіочутливості нормальних клітин онкологічних хворих порівняно з умовно здоровими донорами.

Тому на першому етапі метою нашої роботи було дослідження інтенсивності вільнорадикальних процесів у крові здорових донорів залежно від дози тестуючого опромінення *in vitro*.

## 2. Матеріали та методи дослідження

Пілотне дослідження виконано на зразках периферичної крові 15 умовно здорових осіб (72 спостереження), від яких отримували інформовану згоду відповідно до принципів проведення біомедичних досліджень, що викладені в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Середній вік донорів 30 років. Забір крові та її зберігання (45 - 50 хв при температурі 5 - 10 °С) було виконано згідно з загальноприйнятою технологією в Київському міському центрі крові.

Опромінення зразків крові проводили на рентгенівському апараті «РУМ-17» Національного інституту раку МОЗ України в діапазоні доз 0,5 - 3,0 Гр. Умови опромінення: напруга на трубку 180 кВ, струм 10 мА, фільтр 0,5 мм Cu + 1 мм Al, шкірно-фокусна відстань 50 см, потужність дози опромінення 0,55 Гр/хв.

Інтенсивність вільнорадикальних процесів, що відображає окисдаційний статус системи крові, вивчали за показниками прооксидантно-антиоксидантного співвідношення (ПАС) та вмісту малонового діальдегіду (МДА). ПАС у гемолізаті визначали методом індукованої перексидом водню хемілюмінесценції з деякими модифікаціями на приладі AutoLumat LB 953 (Germany) [9, 10].

Вміст МДА, як кінцевого продукту перексидного окиснення ліпідів (ПОЛ), у плазмі крові обстежених осіб визначали за допомогою методу [11], в основі якого лежить здатність утворювати з 2-тіобарбітуровою кислотою стійкий забарвлений триметиновий комплекс.

Для апроксимації залежності показника від дози опромінення (D) була використана лінійна функція

$$Y = c + \alpha D,$$

де Y – числове значення показника;  $\alpha$ , c – коефіцієнти (параметри);  $\alpha$  – число, яке вказує напрям і середню величину зміни залежної ознаки при зміні факторної на одиницю виміру.

Обчислення параметрів моделі проводили стандартними методами їхнього розрахунку у схемі лінійної регресії за допомогою методу найменших квадратів [12].

Водночас визначали коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) – величину, що характеризує якість регресійної прямої, тобто ступінь відповідності між регресійною моделлю та експериментальними даними. Слід зазначити, що при побудові регресійних залежностей проведено нормування контролю (значення показника у крові без опромінення взято за 100 %).

Статистичну обробку даних виконано з використанням програм MS Excel 2003. Достовірність розбіжностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різницю між одержаними показниками вважали достовірною при  $p < 0,05$  [13].

## 3. Результати та обговорення

На основі літературних даних та власних довготривалих досліджень визначено послідовність вільнорадикальних процесів за дії іонізуючих випромінювань, що свідчить про ушкодження ДНК, хромосомні перебудови в геномі та їхні предиктори [14]. Одними з ключових предикторів (донозологічних показників) майбутніх ризиків є ПАС у периферичній крові (хемілюмінесцентний тест) та рівень МДА в плазмі крові, за яким оцінюють інтенсивність ПОЛ. Порушення ПАС унаслідок утворення вільних радикалів є одним із провідних механізмів формування структурно-функціональних ушкоджень і розвитку оксидативного стресу, який супроводжується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах АФК і вторинних продуктів окиснювальної модифікації біомолекул (білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти).

Результати проведеного дослідження показали, що ПАС у гемолізаті донорів варіювало в межах від  $7263,33 \pm 265,22$  до  $34803 \pm 2866$  імпл/180 с, що свідчить про міжіндивідуальну варіабельність цього показника в донорів. При опроміненні зразків крові в діапазоні доз 0,5 - 3,0 Гр також спостерігали варіабельність даного показника, яка свідчить про індивідуальну променевою реакцію крові обстежених донорів.

Аналіз дозових залежностей показника ПАС виявив у 40 % обстежених донорів зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів із збільшенням дози опромінення, що апроксимується рівнянням  $Y = (93,89 \pm 3,77) - (12,46 \pm 2,23) \cdot D$ ;  $R^2 = 0,91$  (рис. 1). Такий характер дозової залежності може свідчити про високий антиоксидантний статус донорів і, відповідно, підвищену реакцію-відповідь крові на тест-опромінення.

Проте близько 50 % донорів характеризувалися активацією процесів вільнорадикального окиснення і їхня залежність показника ПАС від дози

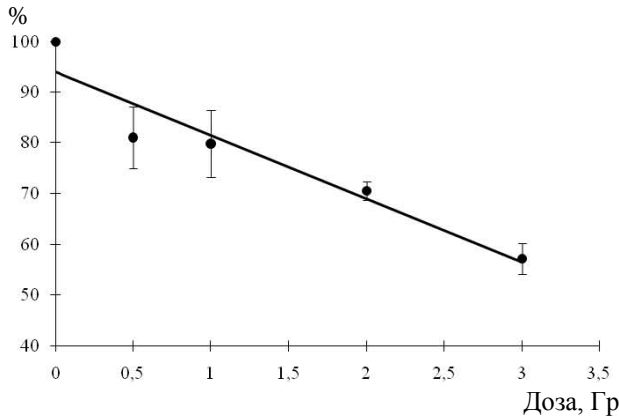


Рис. 1. ПАС у гемолізаті донорів залежно від дози опромінення. Точки – експериментальні дані, лінія – регресійна залежність  $Y = c + \alpha D$ .

За дії радіації утворення АФК різко посилюється як за рахунок радіолізу води та інших молекул, так і в результаті активації метаболізму. Імовірно, резерв антиоксидантної системи крові даних донорів неспроможний контролювати рівновагу та спрямованість прооксидантно-антиоксидантних процесів. Тому в даному випадку ми спостерігали інтенсифікацію прооксидантних процесів із збільшенням радіаційного навантаження.

Розглядаючи кров як цілісну систему, що підтримує свій гомеостаз за екстремальних зовнішніх впливів, такий хід кривих свідчить про кількісно різний захисний потенціал, що в основному проявляється при реакції-відповіді формених елементів крові як автономних форм життя. Саме в клітинах відбувається активне напрацювання захисних метаболітів і їхня кількість збільшується з дозою в досліджуваному діапазоні (див. рис. 1). У другому випадку (див. рис. 2) як набір антиоксидантів, так і можливість індукції напрацювання ферментів антиоксидантного захисту, імовірно, генетично запрограмовані.

Отже, донори за ходом кривих «доза - ефект» можна розподілити на дві групи і охарактеризувати їх у відповідності як з конституційним резервом неферментативних та ферментативних засобів, так і, головне, можливістю швидко й інтенсивно індукувати генерацію ферментів антиоксидантного захисту [15, 16], що можуть перевищувати потреби утримання ПАС у фізіологічних нормах. Крім того, донори можуть відрізнятися за кількістю (відсотком) молодих еритроцитів (ретикулоцитів), що характеризуються високою каталазою активністю.

Однак у 10 % донорів характер дозової залежності виявився більш складним, ніж класична лі-

апроксимується рівнянням  $Y = (104,77 \pm 3,74) + (9,88 \pm 2,22) \cdot D$ ,  $R^2 = 0,87$  (рис. 2).

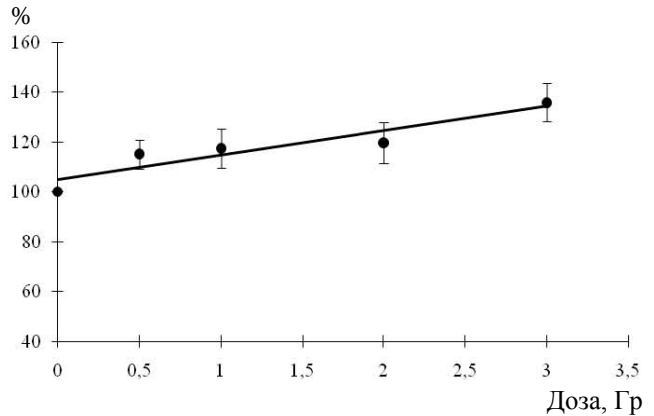


Рис. 2. ПАС у гемолізаті донорів залежно від дози опромінення крові (позначення див. на рис. 1).

нійна залежність. Якщо при опроміненні в дозах 0,5 - 1,0 Гр ми спостерігали підвищення показника ПАС, то застосування більшого радіаційного навантаження призводило до зниження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Складний характер перебігу вільнорадикальних процесів у даному випадку не можна пояснювати лише з позицій антиоксидантного статусу. Вірогідно, на нього впливають інші біохімічні та біофізичні процеси, що опосередковано пов'язані із змінами ПАС. Можливо, такі дані свідчать про індивідуальний поріг запуску реакції-відповіді на опромінення.

Виявлено міжіндивідуальну варіабельність вмісту МДА у плазмі крові донорів від 10,11 до 25,32 мкМ/г білка. За отриманими результатами побудовано дозові залежності вмісту МДА, за якими можна оцінювати реакцію-відповідь на опромінення, враховуючи захисні компенсаторні можливості кожної особи, зокрема її антиоксидантний потенціал. Проте загалом спрямованість даних процесів відбувається в напрямку збільшення вмісту МДА в плазмі крові з підвищенням дози й апроксимується рівнянням  $Y = (95,45 \pm 9,96) + (28,68 \pm 5,90) \cdot D$ ,  $R^2 = 0,89$ , що характеризує лінійну залежність (рис. 3). Це свідчить про істотну інтенсифікацію ПОЛ при опроміненні і, як наслідок, можливе пошкодження клітинних мембран. Одержані результати підтверджуються результатами експериментальної роботи, що виконана в умовах зовнішнього та внутрішнього гамма-опромінення щурів у діапазоні ефективних доз 0,1 - 2,0 Гр [2].

Слід зазначити, що у двох випадках відзначали загальну тенденцію до зниження вмісту МДА в плазмі крові (приклад дозової залежності наведено на рис. 4). Ці дані апроксимуються рівнянням

$Y = (104,83 \pm 16,73) - (17,77 \pm 9,9) \cdot D$ ,  $R^2 = 0,52$ .  
Середнє значення коефіцієнта детермінації свідчить лише про напрямок ходу кривої. При цьому у даного донора відмічено і тенденцію до зни-

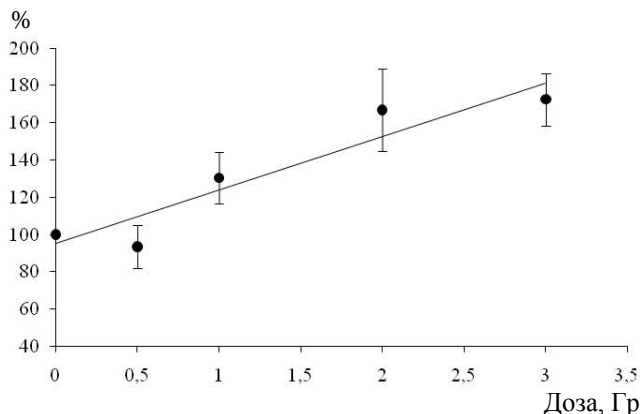


Рис. 3. Вміст МДА в плазмі крові донорів залежно від дози опромінення крові (позначення див. на рис. 1).

Таким чином, дослідження інтенсивності вільнорадикальних процесів за ПАС у гемолізаті та вмістом МДА в плазмі крові показало, що в більшості випадків залежність «доза - ефект» за даними показниками у вибраному діапазоні доз апроксимується лінійним рівнянням регресії  $Y = c + \alpha D$ . Отримані високі коефіцієнти детермінації (0,87 - 0,91) при регресійному аналізі свідчать про відповідність експериментальних даних і застосованих регресійних моделей.

Однак відзначається індивідуальна варіабельність залежностей, що в кінцевому результаті носить різноспрямований характер, оскільки радіаційно-індуковані зміни, які ми спостерігаємо, супроводжуються двома конкуруючими процесами: ініціюючим та компенсуючим порушеннями. Криві «доза - ефект» відтворюють радіаційно-ініційовані зміни, що інтегрують і напрямок, і інтенсивність процесів.

Отримані експериментально залежності «доза - ефект» є інтегрованими показниками процесів, що відбуваються після опромінення у крові і характеризуються індивідуальною варіабельністю. Особливо слід звертати увагу на осіб з підвищеним рівнем прооксидантних процесів, виявленому при додатковому дозовому навантаженні, оскільки їх необхідно віднести до групи ризику розвитку патологічних станів. Ці дані необхідно враховувати як для осіб, які працюють чи планують працювати в радіаційно-небезпечних умовах, так і при призначенні променевої терапії онкохворим, оскільки, незважаючи на конформну стратегію опромінення, частина нормальних

клетин з оточення пухлини зазнає впливу ІВ, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень, зокрема вторинного раку. Тому як професіоналам, так і онкохворим перед призначенням променевої терапії доцільно проводити біохімічні та цитогенетичні дослідження крові за додаткового тестуючого опромінення *in vitro* з метою зменшення розвитку радіаційно-індукованих ускладнень.

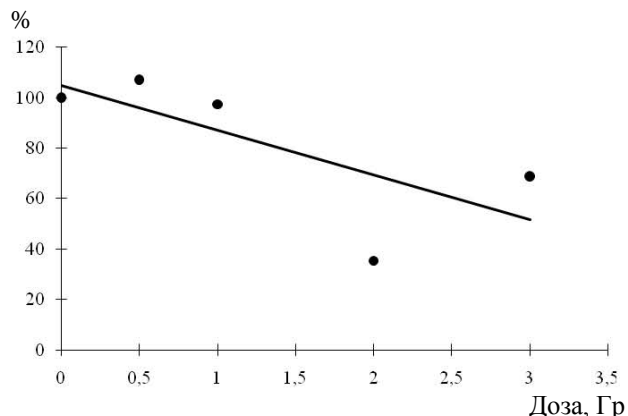


Рис. 4. Дозова залежність вмісту МДА в плазмі крові донора (позначення див. на рис. 1).

клетин з оточення пухлини зазнає впливу ІВ, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень, зокрема вторинного раку. Тому як професіоналам, так і онкохворим перед призначенням променевої терапії доцільно проводити біохімічні та цитогенетичні дослідження крові за додаткового тестуючого опромінення *in vitro* з метою зменшення розвитку радіаційно-індукованих ускладнень.

#### 4. Висновки

1. Уперше за показниками ПАС та рівня МДА встановлено лінійний характер радіаційно-індукованих біохімічних ушкоджень у периферичній крові умовно здорових осіб за умов тестуючого опромінення в діапазоні доз 0,5 - 3,0 Гр.

2. Виявлено міжіндивідуальну варіабельність значень досліджуваних показників.

3. Показано, що рівень МДА з підвищенням дози опромінення до 3 Гр збільшується до 172 %.

4. Зміни ПАС апроксимуються лінійним рівнянням двох видів: з наростанням (до 136 %) значень даного показника в 50 % обстежених осіб та спаданням (до 57 %) у 40 %, що може свідчити про різний захисний потенціал клітин периферичної крові людини та ефективність його реалізації.

5. Попередньо отримані дані варто враховувати при додатковому променевому навантаженні осіб, які працюють у сфері дії іонізуючої радіації, а також при терапевтичному опроміненні онкологічних хворих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Э.А. Демина. *Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика* (К.: Наук. думка, 2016) 196 с.
2. А.І. Липська. Реакція-відповідь при різних режимах опромінення тварин. *Ядерна фізика та енергетика* 20(2) (2007) 105.
3. Л.І. Маковецька, Ю.П. Гриневич, І.П. Дрозд. Перекисні процеси у крові тварин за разового надходження до організму  $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ . *Ядерна фізика та енергетика* 25(3) (2008) 80.
4. И.И. Пелевина и др. Содержание активных форм кислорода у здоровых индивидуумов, лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС, и больных раком предстательной железы. *Радиац. биол. Радиоэкология* 56(5) (2016) 469.
5. И.И. Пелевина и др. Индивидуальная вариабельность иммунологических маркеров радиочувствительности и оксидативного статуса у жителей Москвы. *Радиац. биол. Радиоэкология* 53(6) (2013) 567.
6. И.И. Пелевина и др. Молекулярно-биологические свойства лимфоцитов крови больных лимфомой Ходжкина. Предполагаемые возможности прогнозирования эффективности лечения. *Радиац. биол. Радиоэкология* 52(2) (2012) 142.
7. М.М. Антошина и др. Влияние клеток опухоли на лимфоциты периферической крови (исследование *in vivo* и *in vitro*). *Радиац. биол. Радиоэкология* 58(3) (2018) 238.
8. Е.А. Дьоміна та ін. Біохімічні та цитогенетичні показники лімфоцитів периферичної крові хворих на рак передміхурової залози. *Доповіді НАН України* 4 (2018) 102.
9. Я.И. Серкиз и др. *Хемилюминесценция крови при радиационном воздействии* (К.: Наук. думка, 1989) 176 с.
10. М.О. Дружина та ін. Вільнорадикальні процеси в периферичній крові хворих з передпухлинною патологією молочної залози. *Онкологія* 20(4) (2018) 250.
11. Е.А. Львовская и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопр. мед. хим.* 37(4) (1991) 92.
12. Д.А. Ключин, Ю.И. Петунин. *Доказательная медицина. Применение статистических методов* (Москва: ООО «И.Д. Вильямс», 2008) 320 с.
13. Г.Ф. Лакин. *Биометрия* (Москва: Высш. школа, 1990) 352 с.
14. М.О. Дружина, Е.А. Дьоміна, Л.І. Маковецька. Метаболіти оксидативного стресу як предиктори променевої та канцерогенних ризиків. *Онкологія* 21(2) (2019) 170.
15. Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Усп. биол. химии* 49 (2009) 341.
16. М.О. Дружина та ін. Біохімічні порушення та їх корекція в організмі свавців, які живуть у Чорнобильській зоні відчуження. В кн.: *Чорнобиль. Зона відчуження*. Під ред В. Г. Бар'яхтара (К.: Наук. думка, 2001) 521.

Л. И. Маковецкая<sup>1\*</sup>, Э. А. Демина<sup>1</sup>, Н. А. Дружина<sup>1</sup>, О. В. Мулярчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина*

<sup>2</sup> *Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевский городской центр крови», Киев, Украина*

\*Ответственный автор: tsgun@ukr.net

### ДОЗОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Исследован характер зависимости интенсивности свободнорадикальных процессов по показателям прооксидантно-антиоксидантного соотношения (ПАС) и содержания малонового диальдегида (МДА) в периферической крови доноров от дозы облучения *in vitro* (0,5 - 3,0 Гр). Полученные экспериментально зависимости «доза - эффект» являются интегрированными показателями процессов, происходящих после облучения в крови, аппроксимируются моделью линейной регрессии и характеризуются межиндивидуальной вариабельностью. Установлено увеличение уровня МДА до 172 % в плазме крови доноров с повышением дозы облучения до 3,0 Гр. Относительно показателей ПАС по характеру хода кривых «доза - эффект» условно здоровых доноров можно разделить на две группы, характеризующиеся ростом или снижением интенсивности свободнорадикальных процессов с дозой.

*Ключевые слова:* тестирующее облучение, периферическая кровь, свободнорадикальные процессы, кривая «доза - эффект».

L. I. Makovetska<sup>1,\*</sup>, E. A. Domina<sup>1</sup>, M. O. Druzhyna<sup>1</sup>, O. V. Muliarchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Profit Enterprise "Kyiv Municipal Blood Center", Kyiv, Ukraine

\*Corresponding author: tsigun@ukr.net

## DOSE DEPENDENCE OF THE INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF CONDITIONALLY HEALTHY DONORS

The nature of the dependence of the intensity of free radical processes in the peripheral blood of donors on the dose of radiation in vitro (0.5 - 3.0 Gy) related to the parameters of the prooxidant-antioxidant ratio (PAR) and the content of malonic dialdehyde (MDA) was investigated. The experimentally obtained "dose - effect" dependencies are integrated indicators of processes occurring after irradiation in the blood, they are approximated by the model of linear regression and are characterized by interindividual variability. An increase in the level of MDA up to 172 % in donors' blood plasma with an increase in radiation dose up to 3.0 Gy was found. As for the parameters of PAR, the nature of the course of curves "dose - effect", conditionally healthy donors can be divided into two groups, characterized by the growth or decrease in the intensity of free radical processes with the dose.

**Keywords:** test irradiation, peripheral blood, free radical processes, "dose - effect" curve.

### REFERENCES

1. E.A. Domina. *Radiogenic Cancer: Epidemiology and Primary Prevention* (Kyiv: Naukova Dumka, 2016) 196 p. (Rus)
2. A.I. Lypyska. The reaction-response of the organism at different modes irradiation of the animals. *Yaderna Fizyka ta Energetyka* (Nucl. Phys. At. Energy) 8(2) (2007) 105. (Ukr)
3. L.I. Makovetska, Yu.P. Grinevich, I.P. Drozd. Lipid peroxidation in the rat blood under the single alimentary incorporation of <sup>90</sup>Sr + <sup>90</sup>Y. *Yaderna Fizyka ta Energetyka* (Nucl. Phys. At. Energy) 9(3) (2008) 80. (Ukr)
4. I.I. Pelevina et al. The Content of ROS in Blood Lymphocytes of Healthy Individuals, Individuals Irradiated because of Chernobyl Disaster and Patients with Prostate Cancer. *Radiats. Biol. Radioecol.* 56(5) (2016) 469. (Rus)
5. I.I. Pelevina et al. Individual variability of immunological markers, radiosensitivity and oxidative status in blood lymphocytes of Moscow residents. *Radiats. Biol. Radioecol.* 53(6) (2013) 567. (Rus)
6. I.I. Pelevina et al. Molecular-biological properties of blood lymphocytes of Hodgkin's lymphoma patients. Plausible possibility of treatment effect prognosis. *Radiats. Biol. Radioecol.* 52(2) (2012) 142. (Rus)
7. M.M. Antoshchina et al. The effect of tumor cells on peripheral blood lymphocytes (in vivo and in vitro). *Radiats. Biol. Radioecol.* 58(3) (2018) 238. (Rus)
8. E.A. Domina et al. Biochemical and cytogenetic indices of peripheral blood lymphocytes of patients with prostate cancer. *Dopovidi NAS Ukraine* 4 (2018) 102. (Ukr)
9. Ya.I. Serkiz et al. *The Chemiluminescence Blood at Radiation Exposure* (Kyiv: Naukova Dumka, 1989) 176 p. (Rus)
10. M.O. Druzhyna et al. The free-radical processes in peripheral blood of patients with benign breast disease. *Oncology* 20(4) (2018) 250. (Ukr)
11. E.I. L'vovskaya et al. Spectrophotometric determination of lipid peroxidation terminal products. *Voprosy Med. Khimii* 37(4) (1991) 92. (Rus)
12. D.A. Klyushin, Yu.I. Petunin. *Evidence-Based Medicine. The Use of Statistical Methods* (Moskva: Williams Publishing House, 2008) 320 p. (Rus)
13. G.F. Lakin. *Biometry* (Moskva: Vysshaya Shkola, 1990) 352 p. (Rus)
14. M.O. Druzhyna, E.A. Domina, L.I. Makovetska. Metabolites of oxidative stress as predictors of the radiation and carcinogenic risks. *Oncology* 21(2) (2019) 170. (Ukr)
15. Yu.A. Vladimirov, E.V. Proskurnina. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Advances in Biological Chemistry* 49 (2009) 341. (Rus)
16. M.O. Druzhyna et al. Biochemical disturbances and their correction in the organism of mammals living in the Chernobyl Exclusion Zone. In: *Chernobyl. The Exclusion Zone*. Ed. by V. G. Baryakhtar (Kyiv: Naukova Dumka, 2001) 521 p. (Ukr)

Надійшла 12.06.2019

Received 12.06.2019