

О. Ф. Сенюк¹, О. В. Ковальов¹, Л. А. Паламар¹, М. І. Круль²,
Л. Ф. Горювий², В. М. Шевель³

¹ Інститут проблем безпеки АЕС НАН України, Чорнобиль

² Інститут клітинної біології і генетичної інженерії НАН України, Київ

³ Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ

РАДІОЗАХИСНІ ЕФЕКТИ МЕЛАНІН-ГЛЮКАНОВОГО КОМПЛЕКСУ З *FOMES FOMENTARIUS* ТА ІНДРАЛІНУ ПРИ ОПРОМІНЕННІ МИШЕЙ VALB/C ДОЗОЮ 5,95 Гр/8,5 хв

Порівнюється захисний ефект меланін-глюканового комплексу з *F. fomentarius* (МГК) і радіопротектора російських збройних сил індраліна на моделі гострого зовнішнього радіаційного опромінення дозою 5,95 Гр/8,5 хв. Отримані результати свідчать про наявність у МГК та індраліну одночасно прямих і опосередкованих «ефектом свідка» ДНК-протекторних властивостей, а також вираженої анксиолітичної активності. При цьому для індраліну коефіцієнт захисту становив 0,33, коли у МГК він був у 2,3 рази вищим (0,75).

Ключові слова: іонізуючі випромінювання, гостра дія, коефіцієнт захисту, одониткові розриви ДНК, грибні біополімери, індралін, «ефект свідка», поведінкові реакції.

До радіопротекторів належать речовини (препарати чи рецептури), які за умов профілактичного застосування здатні виявляти захисну дію – зберігають життя опроміненого організму чи послаблюють ступінь важкості променевого ураження з пролонгацією стану дієздатності і термінів життя. Вони не є лікарськими засобами. На відміну від інших радіозахисних засобів для радіопротекторів протипроменевий ефект є визначальним [1]. Головною метою їхнього застосування є упередження виникнення детерміністичних ефектів [2 - 4]. Дія радіопротекторів направлена, перш за все, на захист кісткового мозку та інших гемопоетичних тканин. Найефективніші з них характеризуються захисною активністю, вираженою в одиницях фактора зменшення дози, який у досліджах на лабораторних тваринах свідчить про кратність зниження ступеня ураження від 1,5 до 2,7. Ці субстанції доцільно застосовувати для попередження уражень при опроміненні в «кістковомозковому» діапазоні доз від 1 до 10 Гр [1]. Механізми їх радіозахисної дії залежно від хімічної структури пов'язані з їхньою здатністю знижувати напругу кисню у кровотворних тканинах, перехоплювати вільні радикали чи гальмувати нуклеопротеїдний обмін і процеси мітотичного поділу тощо.

Застосування радіопротекторів в експериментах на великих лабораторних тваринах, а також у клініці супроводжується побічними ефектами, зумовленими дією цих речовин на центральну нервову і серцево-судинну систему, а також на шлунково-кишковий тракт [5]. Сьогодні засоби для протидії наслідкам зовнішнього опромінення поділяють на такі групи [1, 5]:

- 1) власне радіопротектори;
- 2) засоби довготривалого підтримання підвищеної радіорезистентності організму;
- 3) засоби для тимчасового збереження дієздатності опромінених спецконтингентів.

Такого типу препарати, а саме цистамін (препарат РС-1) і індралін (препарат Б-190), а також нейролептик етаперазин застосовувались упродовж ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Цистамін був основним медичним засобом захисту від високоінтенсивного γ - чи γ -нейтронного випромінювання. Одночасно він був спроможний попереджувати розвиток чи послаблювати важкість місцевих променевих уражень шкіри. На жаль, застосування цистаміну супроводжувалось низкою побічних ефектів – диспептичними явищами (дискомфортні відчуття і печія в області епігастру, нудота) і пониженням артеріального тиску. Індралін мав менш виражені побічні ефекти, серед яких було тимчасове підвищення артеріального тиску і зниження частоти серцевих скорочень. Як і інші нейролептики, етаперазин знижував м'язевий тонус і рухову активність, викликав екстрапірамідні порушення, що в кінцевому результаті призводило до зменшення інтенсивності розумової і фізичної працездатності. Побічні ефекти суттєво обмежили застосування етаперазина при ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС [5].

Зауважимо, що високоефективні радіопротектори було знайдено серед різних класів сполук, що мають у своєму складі сульфгідрильні групи, а також серед індоліл-алкіламінів, жирароматичних кетонів, четвертинних амонієвих сполук, імідазолів, дитіазинів, бензотіадіазолів, феніл-

© О. Ф. Сенюк, О. В. Ковальов, Л. А. Паламар,
М. І. Круль, Л. Ф. Горювий, В.М. Шевель, 2014

тіазолів, гормональних препаратів стероїдної природи та їхніх синтетичних аналогів. Широкий спектр указаних речовин дає змогу зробити висновок про відсутність спільної хімічної структури, що беззаперечно визначає радіозахисні властивості речовини.

Піввікове дослідження радіопротекторів призвело до створення лише кількох медичних препаратів – сполук індольного ряду, цистеїна і його похідних. Це так звані класичні синтетичні радіопротектори призначені для використання в армії з метою забезпечення виживання особового складу в умовах опромінення високими дозами на час, необхідний для виконання бойового завдання. Вони застосовуються в різні терміни до опромінення (від 5 хв до 1 год) і є ефективними при використанні в максимальній і субтоксичній дозах. Стан підвищеної радіостійкості організму, індукований цими речовинами, триває від 30 хв – 1 год (у випадку амінотіолів і індолілакліамінів) до 6 год (при застосуванні цистаміну і його похідних).

Під поняттям захисту організму від негативного радіаційного впливу зазвичай мається на увазі захист клітинних структур, зокрема її ДНК-апарату, і опромінюваної клітини в цілому, тому що у свідомості фахівців глибоко укорінилась парадигма, згідно з якою захист від іонізуючої радіації власне клітинних структур сприймається як захист усього багатоклітинного організму. Про її відносну справедливість свідчать аналіз і узагальнення основних результатів наукових досліджень за минулі 25 років після Чорнобильської катастрофи. Вони показали, що незважаючи на те, що зріла нервова тканина традиційно розглядається як винятковий приклад «закритої статичної популяції» з фіксованим постмітотичним станом і тому найбільш «радіостійкою клітинною популяцією» [6], тонкі показники інтегрального функціонування центральної нервової системи (ЦНС) виявляють високу чутливість до дії іонізуючих випромінювань, що проявляється в порушенні показників електроенцефалограми [7], достовірному зростанні ментальних розладів у ліквідаторів [8], а також захворюваності шизофренією [9]. Отже, окрім клітинних параметрів, які поза всілякими сумнівами мають надзвичайно велике значення, для глибокого розуміння механізмів розвитку радіобіологічного ефекту в багатоклітинному і багаторівневому по складності організації організмі ссавців і людини, необхідно приймати до уваги певні ключові позаклітинні фактори, що здійснюють комунікації між опроміненими і неопроміненими структурами організму, інтегральна активність яких може бути зафіксована як «ефект свідка». З іншого боку,

особливої ваги набуває дослідження системних радіаційних ефектів, зокрема поведінкових реакцій, що характеризують інтегральну відповідь ЦНС організму на іонізуючі випромінювання. Цей фізичний фактор є причиною виникнення в біологічних середовищах організму потужного окисного стресу, протидія якому є найважливішим аспектом захисту від дії іонізуючої радіації. Тому дослідникам у цій предметній області доцільно спрямувати зусилля на пошук модифікаторів радіаційних ефектів серед сполук, що здатні контролювати стан системи оксидативного гомеостазу. Перспективними в цьому сенсі є меланіни грибного походження, які легко взаємодіють з вільними радикалами та іншими активними сполуками завдяки наявності в їхніх молекулах неспарених електронів. Їхні окиснювально-відновні властивості обумовлені здатністю існувати в окисненій (хіноновій) та у відновленій (гідрохіноновій) формах, що дозволяє меланінам виступати в біохімічних процесах в якості напівпровідників, обумовлюючи антиоксидантні, радіо- і фотопротекторні та електронно-іонообмінні властивості [10 - 14]. Вони мають велику кількість парамагнітних центрів і є потужними природними антиоксидантами з біопротекторною функцією. У природних умовах ці біополімери виконують роль фотоекрана для живої клітини і нейтралізатора індукованих ультрафіолетом вільних радикалів [15].

Матеріали та методи

Опромінювані тварини. Радіаційні ефекти досліджували на самках Balb/c мишей, яким притаманна висока чутливість до дії радіації ($LD_{50/30} = 5,85$ Гр) [16]. Для дослідів відбирали статевозрілих тварин, вік яких коливався від 4 до 6 міс, маса – від 20 до 23 г. Мишей утримували згідно з рекомендаціями [17] у віварії Інституту проблем безпеки АЕС НАН України, що знаходиться в 30-кілометровій зоні відчуження ЧАЕС у вахтовому місті Чорнобиль.

Методика опромінення мишей Balb/c. Дослідних мишей опромінювали γ -квантами в спеціальному каналі (СК) сховища відпрацьованого ядерного палива (СВЯП) ядерного реактора ВВР-М Інституту ядерних досліджень НАН України. Джерело опромінення – γ -кванти продуктів поділу ^{235}U із середньою енергією γ -квантів продуктів поділу ^{235}U в СК СВЯП для тепловиділяючих збірок (ТВЗ) типу ВВР-М2 740 кеВ для середини висоти ТВЗ. Спеціальний канал сховища складається з центрального каналу (ЦК) й опромінювача висотою 700 мм, (і) розділеного на шість секторів з 18 тепловиділяючими збірками в кожному. Для спускання в

цей канал мишей були виготовленні спеціальні дротяні ємності (рис. 1), які розміщували в ЦК СВЯП з визначеною (максимальною) величиною потужності дози γ -випромінювання.



Рис. 1. Ємності для переміщення мишей у СВЯП.

Зріз центрального каналу, який має висоту 4 м, знаходиться над рівнем води, але під кришкою СВЯП. Поглинута потужність дози (ППД) γ -випромінювання вимірювалась по висоті та діаметру ЦК за допомогою дозиметра 2712 (Німеччина) з блоком детектування 70108 на базі наперсткової іонізаційної камери. Середня температура в центрі СК не перевищувала 20 °С. Дозу опромінення розраховували виходячи з ППД γ -випромінювання, яка в центрі СК становила 0,7 Гр/хв, та часу опромінення (8,5 хв), вона була оцінена на рівні 5,95 Гр.

Визначення коефіцієнта захисту (КЗ). КЗ є кількісною характеристикою радіозахисного ефекту, передбачає протидію гострому опроміненню високою дозою, зазвичай на рівні ЛД₅₀, і обчислюється як відношення різниці показників пошкодження системи без захисного фактора (E^-) та з ним (E^+) до значення ефекту без захисту за формулою: $KZ = (E^- - E^+)/E^-$.

Здатність модифікувати радіаційні ефекти за допомогою МГК та індраліну досліджували на різних рівнях організму ссавців (мишей лінії Balb/c) через тиждень після процедури опромінення на моделі ушкодження структури клітинної ДНК (молекулярно-генетичний рівень), міжклітинної передачі сигналів від опромінених до неопромінених клітин («ефект свідка») і системному рівні (вплив на поведінкові реакції на моделі оцінки тривожності за допомогою хрестоподібного припіднятого лабіринту).

Отримання біологічного матеріалу. Задіяних у дослідженні Balb/c мишей умертвляли шляхом цервікальної дислокації через тиждень після процедури опромінення з дотриманням міжнародних рекомендацій щодо виконання медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією від 18 березня 1986 р. про захист хребетних тварин, які використовуються

для дослідів чи в інших наукових цілях.

Клітинні суспензії із селезінок та печінок Balb/c мишей дослідних тварин отримували в умовах льодяної бані в кілька кроків – механічне подрібнення тканини органу з промиванням фізіологічним розчином, переміщення біологічного матеріалу у фосфатно-сольовий буфер (рН 7,4) і вилучення клітин із строми органу за допомогою магнітного перемішувача впродовж 2 год; центрифугування клітинних суспензій на градієнтах густини гістопаку (1,076 - 1,078), лімфоцити седиментували з периферичної крові на тих же градієнтах [18, 19]. Для отримання пулу клітин кісткового мозку вміст стегнової кістки за допомогою голки і шприца вимивали середовищем 199 з 50 Од/мл гепарину. Матеріали ресуспендували у вказаному живильному середовищі шляхом пропускання крізь шприц із набором голок із діаметрами, що зменшуються.

Оцінка рівнів одониткових розривів ДНК (ОНР ДНК). ОНР ДНК є одним з головних пострадіаційних структурних ушкоджень ДНК, переважна більшість яких є наслідком пошкодження фосфодиефірного скелета основ і в значній мірі окиснення вуглецевих атомів (C1' та C4') дезоксирибози вільними радикалами. Порівняння ефективності іонізуючих випромінювань з малою лінійною передачею енергії та ОН-радикалів, що утворюються з перекису водню свідчить про те, що обидва ушкоджуючі агенти викликають ОНР з подібними кінцевими групами [20]. Відомо, що при обробці клітин ссавців H₂O₂ співвідношення двониткових розривів (ДНР ДНК) до ОНР становить 1/10 • 10⁴ [21], тоді як при дії іонізуючих випромінювань воно значно більше – 1/20 [22]. Ці спостереження дають змогу припустити, що у формуванні ОНР ДНК в опромінених клітинах визначальне значення мають гідроксильні радикали та інші активні форми кисню. Для обліку рівнів ОНР ДНК був використаний метод розкручування ДНК у лужному середовищі з одночасним міченням флюоресцентним барвником пікогріном (Leiden, Netherland), який зв'язується лише з двонитковою ДНК [23]. Тест базується на більш швидшому розкручуванні ДНК, що містить більшу кількість ОНР. Величину флюоресценції оцінювали впродовж 1 год при 480 нм екситації і 520 нм емісії за допомогою спеціального рідера (Fluoroskan Tecan, Austria). Результати представляли у вигляді коефіцієнта розчеплення подвійної спіралі (КРС), який розраховували на 20-й хвилині розкручування спіралі ДНК (дсДНК) за формулою

$$KPC = \log (\% \text{ дсDNA в пробі} / \% \text{ дсDNA в контролі}).$$

Модифікація радіаційних ефектів. В якості радіозахисних засобів апробували меланін-глюкановий комплекс із трутовика *Fomes fomentarius* та індралін (препарат Б-190 належить до групи біогенних амінів, входить до складу аптечок людей, що працюють на АЕС Російської Федерації, є табельним радіопротектором російської армії). Указані субстанції, розчинені в 0,2 мл фізіологічного розчину, вводили мишам у черевну порожнину за 30 хв до опромінення. При цьому концентрація МГК становила 100 мкг/мл, а індраліну – 750 мкг/мл.

Дослідження поведінкових реакцій. Тривожність є своєрідним повідомленням про реакції ЦНС на стресор, зокрема гостре зовнішнє опромінення високими дозами, а хрестоподібний припіднятий лабіринт (ХПЛ) (рис. 2) – одна з найбільш адекватних, етологічно «багатих» і чутливих моделей тривожності [24], він заснований на тих же природних стимулах, які здатні викликати тривожність і у людей [25]. У ньому використовується баланс між природним страхом тварин перед відкритим простором, висотою, новизною і одночасним прагненням досліджувати невідомі умови. S. Handley і S. Mitthani в 1984 р. [26] уперше описали й застосували чотирипроменевий ХПЛ. Дієвість цього тесту була доведена S. E. File у 1993 р. [27]. Аналогічний пристрій [28] ми використали для оцінки стресової реакції у мишей Balb/c. Наш апарат складався з чотирьох однакових тупикових камер (відсіків), сполучених між собою через центральну платформу. Кожна камера – прямокутник із ребром 15 см, шириною і висотою 7 см, без стелі. Стінки з боку центрального майданчика немає. По дну камери проведено лінії, що роз'єднують кожний відсік з центральним майданчиком. Конструкція опирається на стійку висотою 40 см. Дослідну мишу спочатку садили на центральний майданчик, з якого вона починала обстежувати ХПЛ. Усі рухи тварин фіксувались упродовж 5 хв.

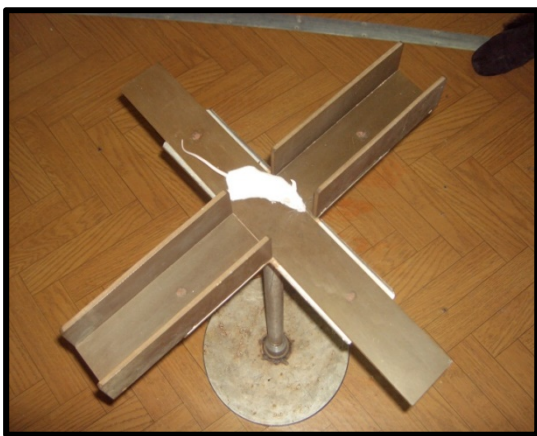


Рис. 2. Хрестоподібний припіднятий лабіринт.

Серед традиційних показників рівня тривожності досліджували три кластери параметрів: загальну рухову активність (кількість виходів у закриті й відкриті рукави, співвідношення виходів у відкриті й закриті рукави, час перебування у відкритих і закритих рукавах у секундах), тривожно-фобічний та емоційний стан (заглядання вниз – звисання, кількість стійок з опорою у відкритих рукавах і центральному майданчику, орієнтовно-дослідницькі реакції (заглядання вниз із закритих рукавів, повторні заходи, кількість виходів на центральний майданчик) [29, 30].

Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики, за достовірні приймали відмінності при $p < 0,05$ [31].

Результати та обговорення

З метою кількісної інтегральної оцінки захисного ефекту МГК та індраліну на мишей Balb/c від гострого опромінення високою дозою на рівні ЛД₅₀ визначали коефіцієнт захисту як відношення різниці показників смертності цих мишей без захисного фактора та з ним. Порівнювали кількість загиблих мишей упродовж одного місяця після опромінення в контрольній (неопромінованій групі) з аналогічним показником у групах, що за 30 хв до опромінення отримали ін'єкцію МГК чи індраліну.

Коефіцієнт захисту було обчислено в модельній системі гострого (упродовж 8,5 хв) загального рівномірного зовнішнього опромінення Balb/c мишей в ізоморфних полях, які отримали загальну дозу зовнішнього опромінення 5,95 Гр, близьку до ЛД_{50/30}. Для індраліну коефіцієнт захисту становив 0,33, коли у МГК він був у 2,3 рази вищим (0,75).

Особливість меланінів, що входять до складу МГК полягає в наявності високої концентрації парамагнітних центрів від $3,5$ до $8,7 \cdot 10^{17}$ спін/г [32] і потужної антиоксидантної активності. Меланіни захищають клітину, зв'язуючи вільні радикали і зменшуючи рівень окиснення поліненасичених жирних кислот, упереджуючи ушкодження клітинних мембран і руйнування низки вітамінів. Результати численних досліджень *in vitro* і на лабораторних тваринах свідчать про наявність у цих речовинах генопротекторних властивостей уже на рівні захисту ДНК [33, 34.]

Індралін є прямим α -адреноміметиком, механізм радіозахисної дії якого пов'язаний зі спазмом судин і циркуляторними змінами кровопостачання в радіочутливих органах і тканинах з наступним розвитком гіпоксії, яка є визначальною для захисту цих тканин. Індралін у порівнянні з іншими класичними радіопротекторами є

малотоксичним засобом, його можна приймати 5 - 6 разів, він забезпечує збереження життя 9 особам з 10, що отримали смертельну дозу. Фактор зменшення дози при застосуванні індраліну за умов γ -нейтронного опромінення досягає 1,3 - 1,5. Препарат приймають у кількості 0,45 г (3 таблетки по 0,15 г) за 5 - 10 хв до передбачуваного опромінення, захисна дія триває протягом години. При цьому можливе підвищення артеріального тиску, падіння пульсу до 38 - 40 ударів на хвилину, а також атріовентрикулярна дисоціація та атріовентрикулярна блокада.

Вищі значення КЗ, обчислені для МГК, найімовірніше пояснити тим, що у використаній моделі антиоксидантна активність МГК виявилась ефективнішою в радіаційному захисті тканин опромінених мишей за індуковану індраліном гіпоксію.

Загальне зовнішнє гостре опромінення дозою близькою до $LD_{50/30}$, через тиждень після експозиції у Balb/c мишей асоціювалось з достовірним збільшенням рівнів ОНР у ДНК різних типів клітин, про що свідчать дані, наведені на рис. 3. При цьому модифікуючий ефект був більш потужним у меланін-глюканового комплексу, ін'єкція якого призводила до достовірного зменшення показників ОНР ДНК у клітинах опромінених тварин у порівнянні з клітинами мишей, яким не вводили МГК перед експозицією. Індраліну також була притаманна подібна здатність, проте його вплив був менш вираженим, достовірне зменшення рівнів ОНР мало місце лише в ДНК спленоцитів і гепатоцитів. Можливо, у цьому випадку має значення висока гетерогенність проліферативного потенціалу клітин у популяціях лімфоцитів периферичної крові й у кістковому мозку.

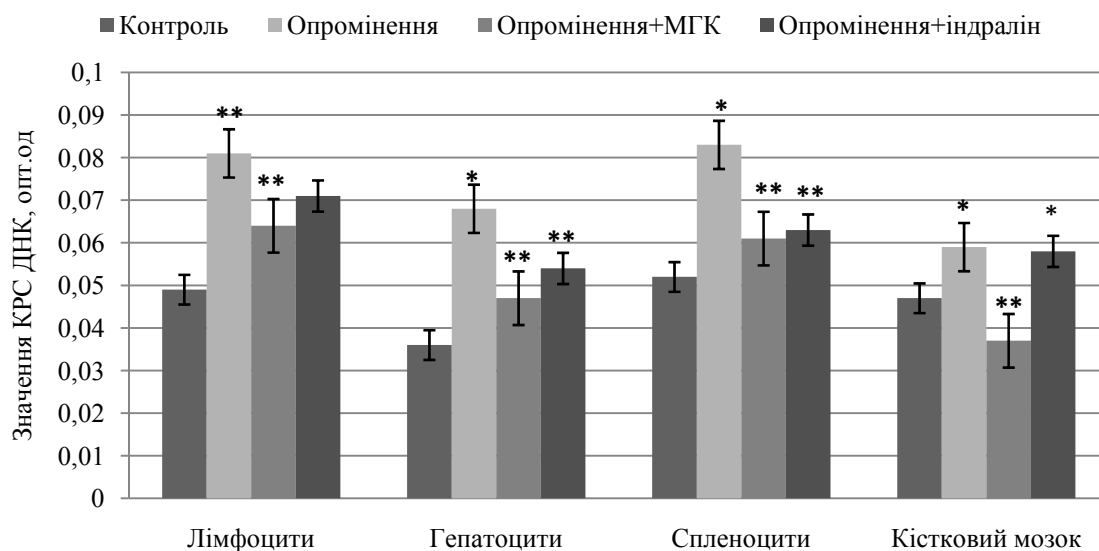


Рис. 3. Рівні ОНР ДНК у різних типах клітин мишей Balb/c через тиждень після процедури зовнішнього загального опромінення дозою, близькою до 5,95 Гр/8,5 хв. * $p < 0,05$ при порівнянні впливу опромінення; ** $p < 0,05$ при порівнянні модифікуючих ефектів МГК та індраліну.

Енергія іонізуючих випромінювань з низькою лінійною передачею енергії, зокрема γ -випромінювання, депонується у воді навколо молекули ДНК з наступною генерацією 2 - 5 пар радикалів у радіусі від 1 до 4 нм. У результаті в ДНК можуть сформуватись множинні одинарні ушкодження, такі як окиснення пуринових і піримідинових основ та ОНР [34, 35].

Кількісний аналіз пошкоджень ДНК в одній клітині ссавців відразу після дії іонізуючих випромінювань із низькою лінійною передачею енергії в дозі 1 Гр показує, що в ній утворюється до 40 ДНР ДНК і міжниткових перехресних зшивок (МПЗ), 150 ДНК-білкових зшивок, близько $2 \cdot 10^3$ модифікацій основ і $3 \cdot 10^3$ апуринових сайтів, пошкоджених залишків дезоксирибози, ОНР і лужно-лабільних сайтів [37, 38]. При цьому ДНР ДНК

і МПЗ повільно й недостатньо ефективно відновлюються, обумовлюючи різні кінцеві ефекти – від радіаційної загибелі клітини до виникнення хромосомних, генних мутацій і неопластичної трансформації [39]. Вважається, що різке зростання ОНР прямо корелює зі збільшенням кількості ДНР, відношення кількості ОНР до ДНР ДНК при дії іонізуючих випромінювань може відповідати значенням від 10 до 50 залежно від умов опромінення клітин і типу випромінювання [20 - 22]. Оскільки найбільш поширені методи визначення ОНР ДНК базуються на розділенні ниток ДНК у лужних умовах, то неможливо визначити співвідношення між різними типами ушкоджень ДНК, і показник ОНР ДНК був нами використаний в якості інтегрального маркера радіаційного ушкодження структури молекул ДНК. Тому виявлений

нами факт зниження рівнів ОНР у ДНК різних видів клітин опромінених мишей, які перед експозицією в радіаційних полях отримали ін'єкцію МГК чи індраліну, дає змогу припускати, що одночасно у цих мишей зменшилась кількість інших радіаційних пошкоджень ДНК, і зробити висновок про подібність радіопротекторного ефекту МГК та індраліну на рівні структури ДНК. Відомо, що опромінені клітини можуть ініціювати

схожі на радіаційні ефекти у сусідніх клітинах, що не підпали під опромінення і є «свідками» завданих іншим клітинам променевого уражень [40 - 42]. На рис. 4 наведено дані про здатність середовища, в якому впродовж 3 год культивували спленоцити опромінених мишей Balb/c, спонукати додаткове утворення ОНР у ДНК клітин селезінок, вилучених з неопромінених мишей цієї ж лінії.

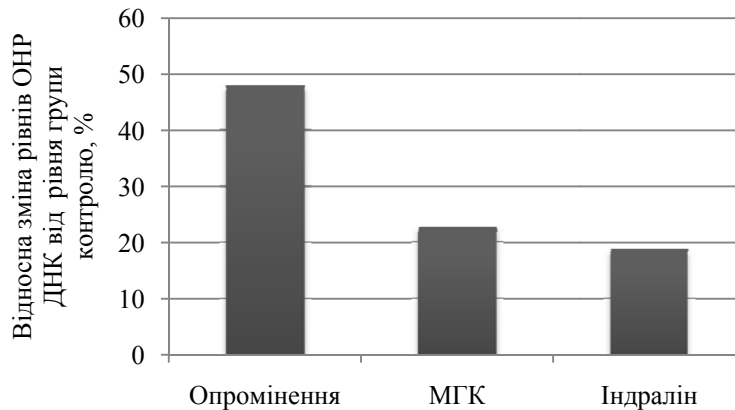


Рис. 4. Вплив МГК та індраліну на «ефект свідка» у мишей Balb/c через тиждень після опромінення дозою 5,95 Гр/8,5 хв.

Порівняння цих даних дає змогу припустити, що й через тиждень після опромінення мишей клітини їхніх тканин демонструють здатність продукувати в живильне середовище неідентифіковані фактори, які можуть потенційно ушкоджувати структуру ДНК. Про це свідчить підвищення рівня ОНР у цій макромолекулі майже на 50%. Одночасно в описаній модельній системі ефективність живильного середовища, яке було отримане після культивування клітин з тканин мишей, яким у черевну порожнину було введено МГК або індралін перед процедурою опромінення, є однозначно нижчою (22,7 і 18,7% відповідно). Наведені дані є свідченням того, що в живому організмі між клітинними популяціями існує активний обмін інформаційними сигналами і ефективними чинниками через міжклітинні біологічні середовища. Саме можливість контролювати дієвість механізмів реалізації «ефекту свідка» за допомогою медичних засобів може бути однією з тих численних передумов, що в цілому сприяють ефективному захисту від іонізуючих випромінювань.

Раніше нами було показано, що іонізуючі випромінювання здатні змінювати показники поведінкових реакцій у дослідних мишей при хронічній експозиції (накопичена доза 0,243 Гр за 187 діб), а також за умов внутрішнього виду опромінення – примусової інкорпорації ^{137}Cs з питною водою (активність в тушці ~ 20 КБк/40 діб) [43].

Ураховуючи наведене і наявність у комплексах біополімерів із шапкових грибів потужних антиоксидантних, генопротекторних і радіосорбційних властивостей, ми припустили можливість наявності в цих субстанціях анксиолітичної активності (здатності зменшувати тривожність). З цією метою вивчали вплив МГК та радіопротектора індраліну на поведінкові реакції у мишей, опромінених дозою 5,95 Гр/8,5 хв, у ХПЛ. Отримані дані наведено на рис. 5, які свідчать, що гостре опромінення мишей Balb/c асоціюється із змінами в кластері показників загальної рухової активності. Так, через тиждень після опромінення загальна рухова активність експонованих мишей залишається в цілому зменшеною на 32%. При цьому співвідношення виходів у закриті рукави до виходів у відкриті збільшується з 3,0 до 4,4. Одночасно на 34% збільшується і час, який опромінені тварини проводять у закритих рукавах (з 194 до 260 с). Ін'єкція МГК чи індраліну за півгодини до процедури опромінення змінює баланс перебування мишей у відкритих/закритих рукавах у бік відкритих рукавів, достовірно збільшуючи час знаходження в них відповідно у 2,5 і 2,4 рази у мишей, які отримали МГК та індралін.

Слід наголосити, що ін'єкційне введення МГК або індраліну також достовірно збільшує і кількість виходів мишей у відкриті рукави і зменшує співвідношення виходів у закриті/відкриті рукави відповідно до 1,2 і 1,4 в групах мишей, яким

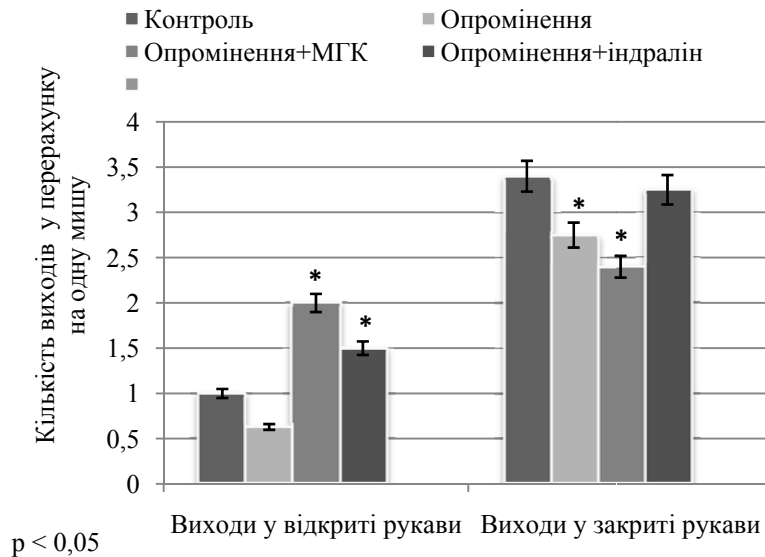


Рис. 5. Показники загальної рухової активності в різних груп мишей Balb/c у зв'язку з гострим опроміненням (5,95 Гр/8,5 хв) та ін'єкцією МГК та індраліну до експозиції.

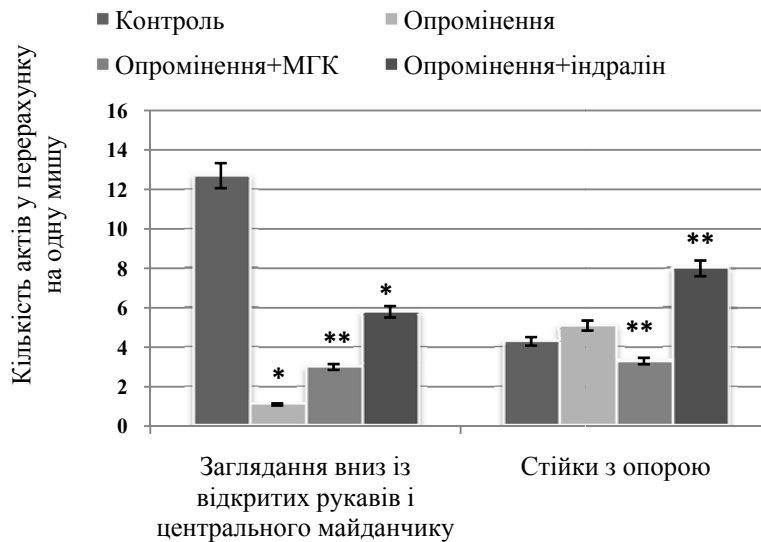


Рис. 6. Вплив на тривожно-фобічний та емоційний стан мишей Balb/c опромінення (5,95 Гр/8,5 хв) та ін'єкції МГК або індраліну. * $p < 0,05$ вплив опромінення; ** $p < 0,05$ вплив МГК і індраліну.

водили МГК або індралін. При цьому кількість виходів у відкриті рукави мишей, які отримали МГК або індралін, достовірно відрізняється не тільки в порівнянні з групою опромінених тварин, але й відносно контрольної групи мишей. Показники тривожно-фобічного емоційного стану досліджуваних груп мишей наведено на рис. 6, з якого видно, що тиждень поспіль гостре опромінення супроводжується достовірно зменшеною кількістю заглядань мишей із відкритих рукавів і центрального майданчика ХПЛ і, найімовірніше, є проявом депресії загальної рухової активності цих мишей. Відомо, що стресові впливи збільшують у ХПЛ кількість стійок з опорою досліджуваних тварин [24, 44].

Підтвердженням саме такого характеру впли-

ву гострого опромінення на мишей Balb/c є збереження у них через тиждень після її здійснення більшої кількості стійок з опорою. Дані, представлені на рис. 6, також свідчать про переважне зменшення патологічних змін у показниках, що описують тривожний стан у досліджуваних мишей, під впливом ін'єкції МГК або індраліну. Проте слід звернути увагу на ту обставину, що в експонованих мишей індралін, на відміну від МГК, з яким автори схильні пов'язувати нормалізацію кількості стійок без опори, збільшує цей показник тривожно-фобічного і емоційного стану. Вплив ін'єкції МГК або індраліну на орієнтовно-дослідницькі реакції у опромінених мишей Balb/c показано на рис. 7, з якого видно, що цей кластер параметрів тривожності, які пов'язані з

руховою активністю, є високочутливим до опромінення дозою 5,95 Гр/8,5 хв. Через тиждень після отримання цієї дози їхні кількісні вирази є достовірно зниженими в порівнянні з аналогічними параметрами мишей групи контролю.

Одночасно в опроміненіх мишей, які отримали ін'єкції МГК або індраліну, має місце достовірно збільшення їхньої величини, а такі показники, як виходи на центральний майданчик, навіть досягають нижньої межі нормального діапазону.

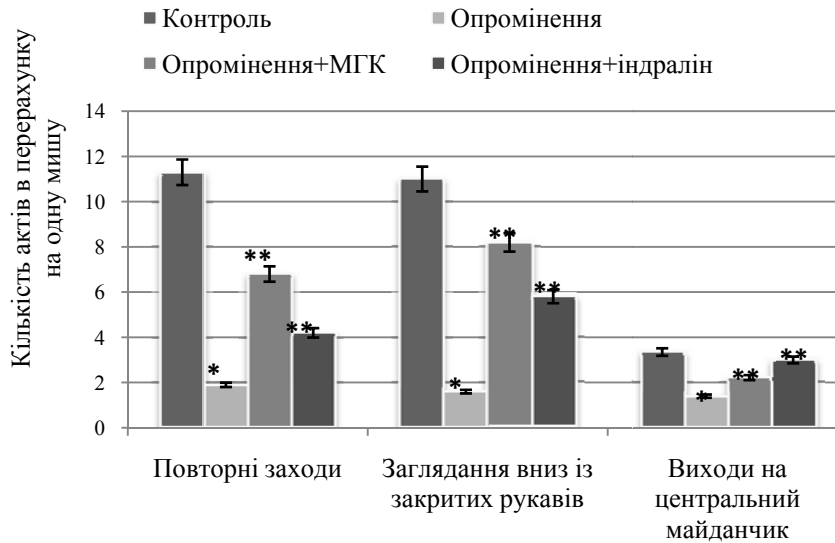


Рис. 7. Показники орієнтовно-дослідницьких реакцій у мишей Balb/c у зв'язку з опроміненням (5,95 Гр/8,5 хв) та ін'єкцією МГК або індраліну. * $p < 0,05$ вплив опромінення; ** $p < 0,05$ вплив МГК і індраліну.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у МГК та індраліну одночасно прямих і опосередкованих «ефектом свідка» ДНК-протекторних властивостей, а також вираженої анксиолітичної активності. Указані ефекти досліджуваних субстанцій роблять свій внесок у феномен стійкості організму до впливу іонізуючих випромінювань, при цьому коефіцієнт захисту у меланін-глюканового комплексу є вищим порівняно з цим показником, вирахованим для індраліну.

Висновки

1. Іонізація викликає не тільки структурну деструкцію біологічно важливих макромолекул, але й змінює метаболізм таким чином, що опромінені клітини набувають здатності генерувати токсичні продукти й посилювати радіаційні ефекти за рахунок негативного впливу на неопромінені клітини.

2. Радіаційний вплив з молекулярного і клітинного рівня поширюється і на системні реакції, негативно впливаючи на показники інтегрального функціонування ЦНС, зокрема поведінкові реакції.

3. Меланін-глюкановий комплекс з *F. fomentarius*, як і відомий радіопротектор індралін, демонструє здатність захищати організм опроміненіх мишей від гострого опромінення, при цьому його коефіцієнт захисту в 2,3 рази є вищим.

4. МГК та індраліну притаманні анксиолітичні властивості.

5. Радіопротекторний вплив МГК, на відміну від індраліну, не прив'язаний до моменту опромінення, може використовуватися без часових обмежень і не має побічних дій, тому МГК можна розглядати як перспективну субстанцію для створення медикаментозних засобів захисту від радіаційного впливу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бебешко В.Г., Базика Д.А. Радіопротектори як засоби мінімізації наслідків Чоробильської катастрофи // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській аварії. - К.: Діа, 2007. - 800 с.
2. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: учебник / Под ред. проф. С. А. Куценко. - С-Пт.: Фолиант, 2004. - 528 с.
3. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бутото Н.И. и др. Медицинские средства противорадиационной защиты. - С-Пт.: Лань, 2001. - 95 с.
4. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Зацепин В.А. Медицинская защита при радиационных авариях: некоторые итоги и уроки Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиозащита. - 2011. - Т. 51, № 1. - С. 70 - 75.
5. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б. и др.

- Медицинские средства профилактики и терапии радиационных повреждений. - С-Пт.: Фолиант, 2011. - 92 с.
6. *Bergonie J., Tribondeau L.* De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle // *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences.* - 1906. - No. 143. - P. 983 - 985.
 7. *Loganovsky K., Yuriyev K.* EEG Patterns in Persons Exposed to Ionizing Radiation as a Result of the Chernobyl Accident // *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* - 2001. - Vol. 13. - P. 441 - 458.
 8. *Lyasko L.I., Tsyb A.F., Diyakova A.M. et al.* The alteration of higher psycical functions and the contens of oligopeptids in Chernobyl NPP accident recovery workers in the long term post-accident period // *Int. J. of Radiation Medicine.* - 2005. - Vol. 7, No. (1 - 4). - P. 89 - 99.
 9. *Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Schizophrenia spectrum disorders in personsexposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident // *Schizophrenia Bulletin.* - 2000. - Vol. 26, No. 4. - P. 751 - 773.
 10. *Лях С.П.* Микробный меланиногенез и его функции. - М.: Наука, 1981. - 274 с.
 11. *Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Филимонова Т.В. и др.* Меланиновые пигменты грибов *Raecilomyces variotii* и *Aspergillus carbonarius* // *Прикладная биохимия и микробиология.* - 2000. - Т. 36, № 2. - С. 153 - 159.
 12. *Бабицкая В.Г., Щерба В.В.* Природа меланиновых пигментов некоторых микро- и макромицетов // Там же. - 2002. - Т. 38, №3. - С. 286 - 291.
 13. *Жеребин Ю.Л., Сава В.М., Богатский А.В.* Антиокислительная активность эномеланинов // *Журн. общ. химии.* - 1981. - Т. 51, № 12. - С. 2767 - 2773.
 14. *Hill H.* The function of melanin or 6 people examine an elephant // *BioEssays.* -1992. - Vol. 14, No. 1. - P. 49 - 56.
 15. *Коржова Л.П., Фролова Е.В., Ромаков Ю.А и др.* Фотодеструкция синтетического ДОФА-меланина // *Биохимия.* - 1989. - Т. 54, № 6. - С. 992 - 998.
 16. *Цубина М.Г.* Биологические характеристики инбредных линий мышей // *Бюллетень МОИП.* - 1961. - Т. 66, № 3. - С. 114 - 133.
 17. *Лоскутова З.Ф.* Виварий. - М.: Медицина, 1986. - 93 с.
 18. *Boyum A.* Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* - 1968. - No. 21 (Suppl. 97). - P. 77 - 89.
 19. *Kravchenko L.P., Petrenko A.Yu., Fuller B.A.* A simple non- enzymatic method for the isolation of high yield of functional rat hepatocytes // *Cell Biology International.* - 2002. - Vol. 26, No. 11. - P. 1003 - 1006.
 20. *Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants / Ed. by H. Sies.* - N.Y.: Academic. - 1991. - 546 p.
 21. *Bradley M.O., Kohn K.W.* Fluid mechanisms of DNA doublestrand filter elution // *Nucleic Acid Res.* - 1979. - Vol. 7, No. 3. - P. 793 - 804.
 22. *Shikazono N., Noguchi M., Fujii K. et al.* The Yield, processing and biological consequences of clustered DNA damage induced by ionizing radiation // *J. Radiat. Res.* - 2009. - Vol. 50. - P. 27 - 36.
 23. *Mendorff-Dreikorn K. El., Chauvin Ch., Slor H. et al.* Assessment of DNA damageand repair in human peripheral blood mononuclear cells using a novel DNA unwinding technique // *Cellular and Molecular Biology.* - 1999. - Vol. 45, No. 2. - P. 211 - 218.
 24. *Rorgers J., Shepherd J.K.* Influence of prior maze experience on behaviour and responce to diazepam in the elevated plus maze and light/dark tests of anxiety in mice // *Psychopharmacol.* - 1993. - Vol. 113. - P. 237 - 242.
 25. *Agular R., Gil L., Flint J. et al.* Learned fear, emotional reactivity and fear of heights: a factor analytic map from a large F2 intercross of Roman rat strains // *Brain Res. Bull.* - 2002. - Vol. 57, No. 1. - P. 17 - 26.
 26. *Pauwells R, Balzarini J., Baba M. et al.* Rapid and automated terazolium-based colorimetric assay for detection of anti-HIV compounds // *J. Virol. Meth.* - 1988. - Vol. 20. - P. 309 - 321.
 27. *Hudson L., Hay F.C.* Practical Immunology. - Oxford, London: Blackwell Scientific Publications, 1989. - 507 p.
 28. *Techniques in HIV research / Ed. by A. Aldovini, B. Walker.* - New York: Stockton Press, 1990. - P. 40 - 46; 87 - 91.
 29. *Кравцова О.Ю., Воронина Т.А., Сариев А.К.* Исследование действия мексидола при «избегаемом» и «неизбегаемом» эмоциональном стрессе у мышей инбредных линий Balb/c и C57bl/6 // *Эксперим. и клин. фармакология.* - 2004. - Т. 67, № 6. - С. 8 - 11.
 30. *Rodgers R.J., Cole J.C.* Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors // *Physiol. Behav.* - 1993. - Vol. 53. - P. 383 - 388.
 31. *Ван-дер-Варден Б.Л., Бартел Л.* Математическая статистика. - М.: Изд-во иностр. лит., 1960. - 436 с.
 32. *Сенок О.Ф., Мышковский Н.М., Ивченко В.Г. и др.* Перспективы использования хитин-меланин-глюкансодержащих материалов в мероприятиях радиационной защиты // *Проблемы Чернобиля.* - 2004. - Вып. 14. - С. 151 - 156.
 33. *Гавриленко Н.В., Кукулянская Т.А., Новиков Д.А. и др.* Генопротекторные свойства меланиновых пигментов различного происхождения // *Сб. тр. БГУ.* - Минск, 1997. - С. 234 - 238.
 34. *Halliwell B., Aruoma O.I.* DNA and Free Radicals. - L.: Horwood, 1993. - 284 p.
 35. *Blaisdell J.O., Harrison L., Wallace S.S.* Base excision repair processing of radiation induced clustered DNA lesions // *Radiat. Prot. Dosimentry.* - 2001. - Vol. 97, No. 1. - P. 25 - 31.
 36. *Hill H.Z., Huselton C., Pitas B.* Ability of melanins to protect against the radiolysis of thymine and thymidine // *Pigment. Cell Res.* - 1987. - Vol. 1, No. 2. - P. 81 - 86.
 37. *Von Sonntag C.* Free-Radical-induced DNA Damage and its Repair. - Heidelberg: Springer. Verlag, 2006. - 465 p.
 38. *Ward J.F.* DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation and reparability // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* - 1988. - Vol. 35 - P. 95 - 125.
 39. *Pfeiffer P., Gottlich, B., Reichenberger S. et al.* DNA Lesions and Repair // *Mut. Res. Rev. Gen. Tox.* - 1996. - Vol. 366, No. 2. - P. 69 - 80.

40. Little M.P., Wakeford R. The bystander effect in C3H10T $\frac{1}{2}$ cells and radon-induced lung cancer // Radiat. Res. -2001. - Vol. 15. - P. 695 - 99.
41. Mothersill C., Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future direction // Radiat. Res. -2001. - Vol. 155. - P. 759 - 67.
42. Senyuk O.F., Gorovoj L.F., Kurchenko V.P. et al. Genome protection properties of melanin-containing complexes from higher basidiomycetes // Current Problems of Radiation Research / Ed. by D. Grodzinsky, A. Dmitriev. - Kyiv, 2007. - P. 224 - 239.
43. Сенюк О.Ф., Горовой В.П., Ковалев В.А. и др. Особенности и возможность химической модификации поведенческих реакций в приподнятом крестообразном лабиринте хронически облученных мышей с различной генетически детерминированной радиочувствительностью // Радиационная биология. Радиозащита. - 2013. - Т. 53, № 2. - С. 170 - 182.
44. Rodgers R.J., Cole J.C. Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors // Physiol. Behav. - 1993. - Vol. 53. - P. 383 - 388.

О. Ф. Сенюк¹, В. А. Ковалев¹, Л. А. Паламар¹, Н. И. Круль², Л. Ф. Горовой², В. М. Шевель³

¹ Институт проблем безопасности АЭС НАН Украины, Чернобыль

² Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, Киев

³ Институт ядерных исследований НАН Украины, Киев

РАДИОЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАНИН-ГЛЮКАНОВОГО КОМПЛЕКСА ИЗ *FOMES FOMENTARIUS* И ИНДРАЛИНА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ BALB/C ДОЗОЙ 5,95 Гр/8,5 мин

Сравнивается защитный эффект меланин-глюканового комплекса из *F. fomentarius* (МГК) и радиопротектора российских вооруженных сил индралина на модели острого внешнего радиационного облучения дозой 5,95 Гр/8,5 мин. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в МГК и индралина одновременно прямых и опосредованных «эффектом свидетеля» ДНК-протекторных свойств, а также выраженной анксиолитической активности. При этом для индралина коэффициент защиты составил 0,33, когда в МГК он был в 2,3 раза выше (0,75).

Ключевые слова: ионизирующие излучения, острое воздействие, коэффициент защиты, одностранные разрывы ДНК, грибные биополимеры, индралин, «эффект свидетеля», поведенческие реакции.

O. F. Seniuk¹, V. O. Kovalev¹, L. A. Palamar¹, N. I. Kru², L. F. Gorovoj², V. M. Shevel³

¹ Institute for Safety Problems of NPP, National Academy of Sciences of Ukraine, Chornobyl

² Institute of Cell Biology and Genetic Engineering, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine

RADIOPROTECTIVE EFFECTS OF MELANIN-GLUCAN COMPLEX FROM *FOMES FOMENTARIUS* AND INDRALIN AT IRRADIATION OF MICE BALB/C BY DOSE OF 5,95 Gy/8,5 min

Protective effect of melanin-glucan complex from *F. fomentarius* (MGC) and Russian armed forces radioprotector indralin in the model of acute exposure by dose of 5.95 Gy/8.5min care is compared. Obtained results indicate availability at MGC and indralin both direct and indirect "bystander effect" of DNA-protective properties, as well as severe anxiolytic activity. Thus for indralin protection factor was 0.33 when in MGC it was 2.3 times higher (0.75).

Keywords: ionizing radiation, acute exposure, protection coefficient, DNA single-strand breaks, mushroom biopolymers, indralin, "bystander effect", behavioral responses.

REFERENCES

1. Bebeszko V.G., Bazyka D.A. Radioprotectors as means to minimize the consequences of the Chernobyl disaster // Health Effects of the Chernobyl Accident. - Kyiv: Dia, 2007. - 800 p. (Ukr)
2. Military toxicology, radiobiology and medical protection: Textbook / Ed. by prof. S. A. Kutsenko. - Sant-Peterburg: Foliant, 2004. - 528 p. (Rus)
3. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Butomo N.I. et al. Medical devices anti-radiation protection. - Sant-Peterburg: Lan, 2001. - 95 p. (Rus)
4. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Zatsepin V.A. // Radiats. biologiya. Radioekol. - 2011. - Vol. 51, No. 1. - P. 70 - 75. (Rus)
5. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Nazarov V.B. et al. Medical means of preventing and therapy of radiation damage. - Sant-Peterburg: Foliant, 2011. - 92 p. (Rus)
6. Bergonie J., Tribondeau L. // Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences. - 1906. - No. 143. - P. 983 - 985.
7. Loganovsky K., Yuriyev K. // J. Neuropsychiatry Clin Neurosci. - 2001. - Vol. 13. - P. 441 - 458.
8. Lyasko L.I., Tsyb A.F., Diyakova A.M. et al. // Int. J. of Radiation Medicine. - 2005. - Vol. 7, No. (1 - 4). - P. 89 - 99.
9. Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K. // Schizophrenia Bulletin. - 2000. - Vol. 26, No. 4. - P. 751 - 773.
10. Lyakh S.P. Microbial melaninogenesis and its functions. - Moskva: Nauka, 1981. - 274 p. (Rus)

11. Babitskaya V.G., Shcherba V.V., Filimonova T.V. et al. // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. - 2000. - Vol. 36, No. 2. - P. 153 - 159. (Rus)
12. Babitskaya V.G., Shcherba V.V. // Ibid. - 2002. - Vol. 38, No. 3. - P. 286 - 291. (Rus)
13. Zherebin Yu.L., Sava V.M., Bogatskij A.V. // Zhurn. obshch. khimii. - 1981. - Vol. 51, No. 12. - P. 2767 - 2773. (Rus)
14. Hill H. The function of melanin or 6 people examine an elephant // BioEssays. -1992. - Vol. 14, No. 1. - P. 49 - 56.
15. Korzhova L.P., Frolova E.V., Romakov Yu.A et al. // Биохимия. - 1989. - Vol. 54, No. 6. - P. 992 - 998. (Rus)
16. Tsubina M.G. // Byulleten' MOIP. - 1961. - Vol. 66, No. 3. - P. 114 - 133. (Rus)
17. Loskutova Z.F. Vivarium. - Moscow: Meditsina, 1986. - 93 p. (Rus)
18. Boyum A. // Scan. J. Clin. Lab. Invest. - 1968. - No. 21 (Suppl. 97). - P. 77 - 89.
19. Kravchenko L.P., Petrenko A.Yu., Fuller B.A. // Cell Biology International. - 2002. - Vol. 26, No. 11. - P. 1003 - 1006.
20. Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants / Ed. by H. Sies. - N.Y.: Academic. - 1991. - 546 p.
21. Bradley M.O., Kohn K.W. // Nucleic Acid Res. - 1979. - Vol. 7, No. 3. - P. 793 - 804.
22. Shikazono N., Noguchi M., Fujii K. et al. // J. Radiat. Res. - 2009. - Vol. 50. - P. 27 - 36.
23. Mendorff-Dreikorn K. El., Chauvin Ch., Stor H. et al. // Cellular and Molecular Biology. - 1999. - Vol. 45, No. 2. - P. 211 - 218.
24. Rorgers J., Shepherd J.K. // Psychopharmacol. - 1993. - Vol. 113. - P. 237 - 242.
25. Agular R., Gil L., Flint J. et al. // Brain Res. Bull. - 2002. - Vol. 57, No. 1. - P. 17 - 26.
26. Pauwells R., Balzarini J., Baba M. et al. // J. Virol. Meth. - 1988. - Vol. 20. - P. 309 - 321.
27. Hudson L., Hay F.C. Practical Immunology. - Oxford, London: Blackwell Scientific Publications, 1989. - 507 p.
28. Techniques in HIV research / Ed. by A. Aldovini, B. Walker. - New York: Stockton Press, 1990. - P. 40 - 46; 87 - 91.
29. Kravtsova O.Yu., Voronina T.A., Sariev A.K. // Eksperim. i klin. farmakologiya. - 2004. - Vol. 67, No. 6. - P. 8 - 11. (Rus)
30. Rodgers R.J., Cole J.C. // Physiol. Behav. - 1993. - Vol. 53. - P. 383 - 388.
31. Van-der-Varden B.L., Bartel L. Mathematical statistics. - Moskva: Izd-vo Inostr. lit., 1960. - 436 p. (Rus)
32. Senyuk O.F., Myshkovskij N.M., Ivchenko V.G. et al. // Problemy Chornobylya. Iss. 14. - 2004. - P. 151 - 156. (Rus)
33. Gavrylenko N.V., Kukulyanskaya T.A., Novykov D.A. et al. // Proc. of BGU. - Minsk, 1997. - P. 234 - 238. (Rus)
34. Halliwell B., Aruoma O.I. DNA and Free Radicals. - L.: Horwood, 1993. - 284 p.
35. Blaisdell J.O., Harrison L., Wallace S.S. // Radiat. Prot. Dosimetry. - 2001. - Vol. 97, No. 1. - P. 25 - 31.
36. Hill H.Z., Huselton C., Pitas B. // Pigment. Cell Res. - 1987. - Vol. 1, No. 2. - P. 81 - 86.
37. Von Sonntag C. Free-Radical-induced DNA Damage and its Repair. - Heidelberg: Springer. Verlag, 2006. - 465 p.
38. Ward J.F. // Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. - 1988. - Vol. 35 - P. 95 - 125.
39. Pfeiffer P., Gottlich, B., Reichenberger S. et al. // Mut. Res. Rev. Gen. Tox. - 1996. - Vol. 366, No. 2. - P. 69 - 80.
40. Little M.P., Wakeford R. // Radiat. Res. -2001. - Vol. 15. - P. 695 - 99.
41. Mothersill C., Seymour C. // Radiat. Res. -2001. - Vol. 155. - P. 759 - 67.
42. Senyuk O.F., Gorovoj L.F., Kurchenko V.P. et al. Genome protection properties of melanin-containing complexes from higher basidiomycetes // Curent Problems of Radiation Research / Ed. by D. Grodzinsky, A. Dmitriev. - Kyiv, 2007. - P. 224 - 239.
43. Senyuk O.F., Gorovoj V.P., Kovalev V.A. et al. // Radiats. biol. Radioekol. - 2013. - Vol. 53, No. 2. - P. 170 - 182. (Rus)
44. Rodgers R.J., Cole J.C. // Physiol. Behav. - 1993. - Vol. 53. - P. 383 - 388.

Надійшла 22.05.2014
Received 22.05.2014