Экспериментальная оценка радиомодифицирующих свойств солей кальция

Иванов В.Л., Панфилова В.В., Чибисова О.Ф.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Несмотря на многолетний поиск высокоэффективных средств противолучевой защиты, интерес к ним не снижается, так как опасность для жизни и здоровья людей и животных представляют не только открытые источники ионизирующего излучения, но и продукты питания, загрязнённые радионуклидами природного или искусственного происхождения. Известен ряд публикаций, свидетельствующих о достаточно высокой радиозащитной роли кальция при внешнем остром и хроническом поражении организма, а также при действии инкорпорированных радиоактивных веществ. Как отмечают авторы публикаций, действие радиации, наряду со снижением уровня кальция в крови, вызывает резкое (в 15 раз) увеличение его в структурах тканей, а это свидетельствует не о недостаточности элемента в организме, а о нарушении механизма его обмена. Целью настоящей работы являлось выяснение влияния на радиорезистентность белых беспородных мышей (облучённых в дозе 8 Гр при мощности дозы 2 Гр/мин) вводимых с кормом солей кальция (глюконата и углекислого) как отдельно, так и с включением в рацион витаминов А и Д₂ в виде очищенного для внутреннего применения рыбьего жира. Установлено, что препараты кальция, введённые в корм из расчёта 0,1 г на одно животное в сутки в течение 3-7 суток до и 6-10 суток после гамма-облучения повышают радиорезистентность животных, увеличивая 30-суточную выживаемость животных до 80% (при 31,7% выживаемости в группе облучённого контроля). Включение в рацион рыбьего жира (витамин А составляет 10 МЕ, а витамин Д₂ – 1 МЕ на 1 животное в сутки) дополнительно увеличивает выживаемость к 30 суткам после облучения на 10,5-15,0%, которая составляет 90,5% и 95,0%. Интересно отметить, что отсроченное применение кальция углекислого, начиная с 4 дня после облучения, также статистически значимо повышает выживаемость животных до 80% по отношению к облучённому контролю. Есть основания полагать, что дополнительное включение препаратов кальция в рацион животных в качестве биологического адаптогена способствует корреляции гомеостатических механизмов при радиационном поражении.

Ключевые слова: гамма-излучение, беспородные белые мыши, адаптогены, углекислый кальций, глюконат кальция, витамин А (ретинол), витамин Д₂ (эргокальциферол), кормовой рацион, радиорезистентность, масса тела животных.

Введение

Широкие масштабы мирного использования атомной энергии в медицине, сельском хозяйстве, энергетике, промышленности, исследовании космоса, а также возникновение аварийных ситуаций на атомно-энергетических комплексах представляет потенциальную опасность для жизни людей и сельскохозяйственных животных как в настоящее время, так и в будущем. Поэтому, несмотря на многолетний поиск высокоэффективных средств противолучевой защиты, интерес к ним не снижается, а, наоборот, возрастает. Опасность для жизни и здоровья людей и животных представляют не только открытые источники ионизирующего излучения, но и продукты питания, загрязнённые радионуклидами природного и искусственного происхождения.

Из многочисленных средств противолучевой защиты организма: физико-химических (цистеамин, цистамин, мексамин, цистофос, амитурон и др.), биологических (пересадка костного мозга, гипоксия, препараты элеутерококка, женьшеня, лимонника, витаминно-аминокислотный

Иванов В.Л.* – ст. научн. сотр., к.в.н.; Панфилова В.В. – научн. сотр., к.б.н.; Чибисова О.Ф. – научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-71-38; e-mail: whiskas04@yandex.ru.

комплекс, микроэлементы, вакцины (брюшнотифозная, протейная), продигозан (микробный полисахарид), дедоксинат (деградированная ДНК), индралин, интерлейкин-3 и др., а также комбинированных методов защиты с помощью физических (экранирование отдельных участков тела) и химических средств не всякий препарат, зарекомендовавший себя положительно в опытах на животных, может быть использован в медицинской практике в качестве индивидуального средства защиты людей [1-4]. Как отмечают авторы [1], к препаратам, предназначенным в качестве индивидуальных радиозащитных средств, должны быть предъявлены, как минимум, следующие требования:

- препарат должен быть достаточно эффективным и не вызывать выраженных побочных эффектов;
- действовать быстро и сравнительно продолжительно, как минимум 4-8 часов;
- быть не токсичным, с терапевтическим коэффициентом не менее 3;
- не должен вызывать даже кратковременного снижения, а тем более потери трудоспособности, не ослаблять приобретённые навыки в управлении;
- иметь удобную для приёма лекарственную форму (таблетка, шприц-тюбик, драже, пилюля, капсула);
- не должен оказывать вредного влияния на организм при многократных повторных приёмах, не должен обладать кумулятивным действием;
- не должен снижать устойчивость организма к другим неблагоприятным факторам внешней среды;
- должен быть устойчивым при хранении: защитные и фармакологические его свойства не должны уменьшаться при хранении не менее 3 лет.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области профилактики лучевых поражений в экспериментальных условиях, реальная возможность использования химических средств для защиты человека окончательно не решена. В качестве основной причины, препятствующей практическому применению препаратов, авторы отмечают их высокую токсичность, определяющую малую терапевтическую широту (диапазон между токсичными и эффективными дозами) препаратов. Кратковременность защитного эффекта также следует отнести к существующим недостаткам радиопротекторов. Это фармакологическое свойство затрудняет их использование при пролонгированном облучении.

Препараты биологической защиты, в отличие от радиопротекторов, не обладают специфическим действием, а способны только повышать общую сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам, в том числе к радиационному воздействию. Такого рода вещества (адаптогены) должны быть безвредными для организма, обладать большой широтой терапевтического действия, вызывать минимальные сдвиги в нормальных функциях организма или вовсе их не изменять и проявлять своё адаптогенное действие только на соответствующем фоне. Действие адаптогена должно быть неспецифично в том смысле, что должна повышаться сопротивляемость организма к вредному влиянию широкого набора физических, химических и биологических факторов. Оно должно быть тем более выражено, чем неблагоприятные сдвиги в организме. И, наконец, адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленности предшествующих сдвигов [5].

Анализ многочисленных публикаций по экспериментальной апробации различных фарм- и биопрепаратов в качестве модификаторов лучевого поражения позволил нам остановиться на

адаптогенах, в состав которых входит кальций. Биологическая роль Са в организме весьма значительна. Помимо того, что этот элемент составляет основу скелета (98%), его присутствие обнаруживается в составе всех тканей и крови, значительная его часть входит в комплексы с белками. Концентрация кальция в тканях, особенно в сыворотке крови, стабильна, отклонения содержания Ca^{2+} в крови хотя бы на 2-3 мг в ту или иную сторону приводят к нарушениям, зачастую не совместимым с жизнью [6]. Однако, следует отметить, что избыточное поступление кальция в организм или недостаток его находятся под постоянным контролем костной ткани, обладающей способностью мгновенно поглощать избыток кальция, поступающего в кровь из ЖКТ, тем самым, поддерживать его гомеостатический уровень в крови. Эти процессы происходят при участии паратормона паращитовидной железы и тиреокальцитонина щитовидной железы [6, 7]. Участвуя в физиологических процессах, кальций понижает возбудимость нервной системы, уменьшает способность связывать воду тканевыми коллоидами, понижает клеточную проницаемость, возбуждает деятельность сердца, участвует в процессах свёртывания крови, активирует ферменты актомиозин-АТФазу и лецитиназу, тормозит функции енолазы, дипептидаз и других ферментов [8].

Многочисленные публикации свидетельствуют о достаточно высокой радиозащитной роли кальция при внешнем остром и хроническом поражении организма источниками ионизирующего излучения, а также при действии инкорпорированных радиоактивных веществ [6, 9-14].

С учётом вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось выяснение влияния вводимых с кормом солей кальция в виде глюконата кальция (СКГ) и углекислого кальция (СКУ), как отдельно, так и в сочетании с витаминами А и Д₂ (рыбий жир), на течение и исход лучевой болезни мышей.

Материалы и методы

Эксперимент проведён на 249 беспородных мышках-самках в возрасте 2,5 мес. массой 25,0-27,5 г. Животные содержались в условиях вивария при комфортном тепловом режиме и получали стандартный рацион на основе брикетированного корма. Однократное общее облучение животных гамма-лучами ^{137}Cs проводили на установке «Гамма-Панорама» в дозе 8,0 Гр при мощности дозы 2,0 Гр/мин.

Препараты кальция (глюконат и углекислый) в виде порошка тщательно смешивали с размельчённым и слегка увлажнённым брикетированным кормом из расчёта 0,1 г на одно животное в сутки. Витамин А (ретинол) и Д₂ (эргокальциферол) в виде очищенного для внутреннего применения рыбьего жира (*oleum jecoris depuratum pro usum interno*) вводили *per os* по 1 капле ежедневно в соответствии с временем применения кальциевых препаратов. Суточная доза витамина А приблизительно составляла 10 МЕ (международные единицы), а витамина Д₂ – 1 МЕ на животное.

Из экспериментальных животных было сформировано 7 групп:

- 1 группа (57 особей) – биологический контроль;
- 2 группа (13 особей) – соль кальция углекислого (СКУ) вводили в корм в течение 10 дней (5 дней до и 5 дней после условного дня облучения);
- 3 группа (63 особи) – облучение в дозе 8 Гр;
- 4 группа (45 особей) – СКУ в течение 3-7 дней до и 6-10 дней после облучения;
- 5 группа (20 особей) – СКУ + рыбий жир в течение 4 дней до и 6 дней после облучения;

6 группа (21 особь) – соль кальция глюконата (СКГ) + рыбий жир в течение 4 дней до и 6 дней после облучения;

7 группа (30 особей) – СКУ в течение 6 дней, начиная с 4 дня после облучения.

В динамике эксперимента регистрировали следующие показатели: массу тела животных, как интегрального показателя, отражающего уровень и интенсивность обменных процессов в организме животных, и 30-суточную выживаемость животных, показатели которой достаточны для оценки эффективности действия препаратов в экспериментах на лабораторных животных.

Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики, в частности, альтернативного критерия χ^2 , а также был использован анализ таблиц сопряжённости 2×2 . Проведён сравнительный анализ выживаемости в группах наблюдений $i=4-7$ с данными наблюдений $i=3$, где присутствовал только фактор облучения и отсутствовали препараты кальция и витамины, то есть в качестве контроля использовалась группа 3. Данные наблюдений за определённый период времени представлены в табл. 1, в ней показано отношение шансов (OR) выжить в сериях опытов по отношению к контролю ($i=3$), которое равно $OR=a*d/(b*c)$. Различия признавали значимыми при $p<0,05$ [15, 16].

Таблица 1

Таблица сопряжённости 2×2

	$i>3$	$i=3$ (контроль)	
Выжившие	a	b	a+b
Умершие	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Доверительные 95% пределы для OR определялись из приближения Корнфелда (Cornfield) [16].

Результаты и обсуждение

Динамика массы тела мышей, как интегральный показатель, отражающий уровень и интенсивность обменных процессов в организме подопытных животных в условиях облучения и применения радиомодифицирующих веществ, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика средней массы тела мышей после общего гамма-облучения в дозе 8,0 Гр на фоне применения препаратов Са (% к исходному значению)

№ группы	Число мышей	Время после облучения, сут					
		5	10	15	20	25	30
1	57	110,8	111,6	116,8	121,6	121,8	122,8
2	13	100,0	107,6	109,2	120,4	124,0	128,0
3	63	97,7	98,5	104,4	105,9	107,3	106,8
4	45	98,0	101,6	106,3	109,9	113,4	119,4
5	20	98,9	92,1	95,7	98,9	104,3	107,9
6	21	92,4	90,2	93,8	97,1	101,1	102,4
7	30	108,6	109,8	112,0	113,9	114,2	116,2

Примечание: группа 1 – биологический контроль; группа 2 – СКУ в течение 10 дней (5 дней до и 5 дней после условного дня облучения); группа 3 – облучение в дозе 8 Гр; группа 4 – облучение в дозе 8 Гр + СКУ в течение 3-7 дней до и 6-10 дней после облучения; группа 5 – облучение в дозе 8 Гр + СКУ в течение 4 дней до и 6 дней после облучения + витамины Д и А (рыбий жир); 6 группа – облучение в дозе 8 Гр + СКГ в течение 4 дней до и 6 дней после облучения + витамины Д и А (рыбий жир); 7 группа – облучение в дозе 8 Гр + СКУ в течение 6 дней с 4 дня после облучения.

Результаты исследования показывают, что прирост живой массы мышей в течение 30 суток наблюдения достаточно динамичен. Однако, следует отметить, что применение СКУ (2 группа) к 30 суткам на 5,2% увеличивает прирост живой массы по сравнению с биологическим контролем, а некоторое снижение прироста живой массы в период наблюдения (5 и 6 группа), очевидно, связано с включением в корм рыбьего жира (витаминов А и Д). Однако, как будет отмечено ниже, препарат способствует некоторому повышению выживаемости животных по сравнению с введением в рацион только препаратов кальция.

Основным интегральным показателем эффективности любого противолучевого средства, как радиопротектора, так и лечебного препарата, является показатель выживаемости биообъекта. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Рис. 1. Выживаемость белых мышей в динамике экспериментов. Условия эксперимента представлены в «Примечании» к табл. 2.

На рис. 1 видно, что модель жёсткого лучевого воздействия (доза 8,0 Гр при мощности дозы 2,0 Гр/мин) приводит к более ранней гибели животных (с 3-5 суток после облучения). Применение препарата СКУ (2 группа) не вызывает каких-либо нежелательных эффектов у подопытных животных и сохраняет к 30-м суткам 100%-ую выживаемость. Введение в рацион СКУ, согласно схеме эксперимента (4 группа), на фоне лучевого воздействия увеличивает выживаемость животных на срок 30-е сутки после облучения с 31,7% (3 группа) до 80,0% ($p < 0,01$). Дополнительное включение в рацион, кроме солей кальция, рыбьего жира (группы 6 и 5) увеличивает выживаемость мышей, которая составляет соответственно 90,5% и 95% ($p < 0,01$). Интересно отметить, что отсроченное применение СКУ с кормом, начиная с 4 дня после облучения (7 группа), также достаточно значимо ($p < 0,01$) повышает выживаемость подопытных животных по отношению к облучённому контролю (до 80%). С учётом того, что разгар острой лучевой болезни при данном уровне доз радиации регистрируется через 10-15 суток, представляет интерес анализ «ранней» зависимости от применённых лечебных подходов. Сравнительный статистический анализ выживаемости животных подопытных групп, проведённый на 15-е сутки после облучения, показал высокую значимость различий между группами с применением препаратов (группы 4-7) и облучённым контролем (группа 3). При этом значения критерия χ^2 варьировали

от 10,4 до 15,8 ($p < 0,01$). Следует отметить, что при применении этого альтернативного критерия на 30-е сутки эта разница была ещё более выражена, χ^2 имел значение от 15,5 до 22,7 ($p < 0,01$).

Статистическая обработка с применением анализа таблиц сопряжённости 2×2 на периоды наблюдения (15 и 30 сутки) представлена в табл. 3.

Таблица 3

Значение OR

Номер опыта	Период наблюдения 15 сут (95% ДП)	Период наблюдения 30 сут (95% ДП)
4	5,78 (2,47; 13,92)	8,60 (3,69; 20,53)
5	23,75 (3,80; 382,55)	40,85 (6,44; 663,58)
6	11,88 (2,86; 64,96)	20,42 (4,85; 113,19)
7	5,00 (1,92; 13,63)	8,60 (3,23; 23,93)

Как следует из табл. 3, во всех опытах с применением препаратов кальция и витаминов выживаемость статистически значимо выше, чем в контроле, и эффект применения препаратов достаточно велик.

Заключение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что введение в рацион небольших количеств кальция приводит к повышению радиорезистентности организма. Известно, что под действием радиации, наряду со снижением уровня кальция в плазме крови, отмечается резкое (в 15 раз) увеличение его в структурах тканей [17], а это свидетельствует не о недостаточности кальция в организме, а о нарушении механизмов его обмена. Известные публикации и экспериментальные данные указывают не столько на прямую, сколько на опосредованную роль пищевого кальция в улучшении показателей лучевой патологии у животных, как при действии внешних факторов радиации, так и при действии инкорпорированных радиоактивных веществ [10, 13, 17]. Механизмы действия дополнительных количеств кальция, вводимых с рационом, очевидно, осуществляются через их действие на эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта [10]. А также в механизме радиозащиты важную роль играет система холинэстераза-ацетилхолин, и связанная с ней проницаемость клеточных мембран [18]. Поскольку имеются косвенные данные об активизации под влиянием кальция энтерохромофинных клеток ЖКТ [10], можно предположить, что определённый вклад в радиозащитный эффект вносит серотонин – секрет этих клеток.

Известно, что ионы кальция участвуют в процессах клеточного дыхания. Так, в больших количествах кальций действует как разобщитель процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток, а в малых количествах, напротив, стимулирует дыхательные процессы [19]. Возможно, этот механизм лежит в основе гипоксического состояния клеток при введении дополнительного количества кальция в облучённый организм и формирует радиомодифицирующий эффект.

Таким образом, в системе мер лечебно-профилактического характера, призванных обеспечить защиту организма в условиях внешнего или внутреннего облучения, определённую значимость могут иметь препараты кальция, вводимые в организм через ЖКТ. Эти препараты, на наш взгляд, в большей мере соответствуют тем требованиям [1], которые предъявляются как для индивидуальных, так и для коллективных радиозащитных средств.

Данная работа проводилась по Программе совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на период до 2016 года и в ходе выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015-2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [20].

Литература

1. **Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В.** Радиационная фармакология. М.: Медицина, 1976. 256 с.
2. **Баранов А.Е., Рождественский Л.М.** Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, использованных в эксперименте и клинике //Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48, № 3. С. 287-302.
3. **Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.** Радиобиология человека и животных. М: Высшая школа, 2004. 549 с.
4. **Ярмоненко С.П.** Противолучевая защита организма. М.: Атомиздат, 1969. 264 с.
5. **Брехман И.И.** Элеутерококк. Л.: Наука, 1968.
6. **Книжников В.А.** Кальций и фтор. Радиационно-генетические аспекты. М.: Атомиздат, 1975. 200 с.
7. **Орлов А.Ф.** Тиреокальцитонин – гипокальцемический гормон щитовидной железы //Проблемы эндокринологии. 1969. С. 109-117.
8. **Афонский С.И.** Биохимия животных. М.: Высшая школа, 1964. 630 с.
9. **Comar C.L., Wasserman R.H.** Mineral metabolism. Chapter 23. Strontium. New York: Academic press, 1964. P. 54-57.
10. **Казбекова Д.А., Калистратова В.С., Кулямин В.А.** Радиозащитное действие кальция, вводимого с пищей, при поражении окисью трития //Радиобиология. 1979. Т. XIX, В. 3. С. 402-407.
11. **Белоусова О.И., Гроздовская В.А., Книжников В.А.** Влияние стронция-90 на кроветворение у крыс в условиях повышенного поступления фтора и кальция с диетой //Радиобиология. 1967. № 2. С. 297-300.
12. **Книжников В.А.** Уменьшение накопления стронция-90 в организме с помощью добавления минеральных веществ в воду и пищу //Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1962. С. 158.
13. **Книжников В.А., Гроздовская В.А.** Влияние уровня кальция и фтора в рационе на устойчивость животных к комбинированному поражению внешним гамма-облучением и инкорпорированным стронцием-90 //Вопросы питания. 1968. № 4. С. 24-30.
14. **Перепёлкин С.Р.** Защитное действие пищи и витаминов при лучевых поражениях организма. М.: Медицина, 1965. 81 с.
15. **Жаворонков Л.П.** Основы прикладной медико-биологической статистики: Методическое пособие. Обнинск: ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2012. 60 с.
16. **Breslow N.E., Day N.E.** Statistical methods in cancer research. Vol. I: The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon: IARC, 1980. 338 p.
17. **Гроздов С.П.** Пострадиационные особенности обмена кальция в тканях крыс и их связь с состоянием обмена натрия и фосфора //Радиобиология. 1974. Т. XIV, № 3. С. 342-347.
18. **Кузнецова Н.Е.** Восстановительные процессы при радиационных поражениях. М.: Атомиздат, 1964. С. 137-148.
19. **Волькенштейн М.В.** Биофизика. М.: Наука, 1988. 431 с.
20. **Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко С.Ю.** Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрение их в медицинскую практику //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.

Radiomodifying effects of calcium salts on laboratory mice

Ivanov V.L., Panfilova V.V., Chibisova O.F.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

Study of substances that could protect against radiation effects, lethality and genotoxicity, started in the beginning of the nuclear era. At the present time research and development of new more effective compounds, reducing radiation effects on humans and biota, is continuing. Known radioprotective agents can be divided into radioprotectors including radiomitigators, adaptogens and adsorbents. Adaptogens enhance resistance of a body to radiation, they activate antioxidant, reparation and other protective systems. The most part of adaptogens have low toxicity, due to their properties to activate regulatory systems the adaptogens also activate the protective response to radiation. It is known that calcium-containing salts protect a body during external acute or chronic exposure to radiation, and internal exposure to incorporated radioactive substances. The authors wrote that exposure to radiation causes reduction of calcium level in the blood and together with that calcium level in tissues enhanced sharply (by 15 times). This can be due to disturbance of calcium metabolism in a body. The paper aims to study if calcium salts of carbonic and gluconic acids activate radioresistance of mice exposed to gamma-radiation. The diet of white outbred mice (females) was fortified with calcium salts (0.1 g/animal), or calcium salts and vitamins A and D₂. The mice consumed the food fortified with calcium salt 3-7 days before exposure to radiation (dose – 8 Gy, dose rate – 2 Gy/min) and 6-10 days after exposure. 30-Day survival of animals fed food fortified with calcium salt enhanced by 80%, whilst the survival of mice in the control group consumed food free of calcium salts after exposure to 8 Gy was 31.7%. Adding 10IU of vitamin A and 1IU of vitamin D₂ to food allowed increasing the survival by 10.5 and 15.0% more, and total survival was 90.5 and 95.0%. It is interesting, that survival of mice begun the consumption of food fortified with calcium carbonate in 4 days after irradiation was 80% higher than in mice consumed food without additives. All indications are that calcium salt added to mice diet acts as adaptogen and has beneficial effect on survival of irradiated animals.

Key words: *gamma-radiation, white outbred mice, adaptogens, calcium carbonate, calcium gluconate, vitamin A (retinol), vitamin D₂ (ergocalciferol), feed allowances, radioresistance, animal body mass.*

References

1. **Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V.** Radiation pharmacology. Moscow, Medicine, 1976. 256 p. (In Russian).
2. **Baranov A.E., Rozhdestvenskiy L.M.** Analytical review of schemes of treatment of acute radiation sickness, used in experiment and clinic. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 287-302. (In Russian).
3. **Yarmonenko S.P., Vaynson A.A.** Radiobiology of humans and animals. Moscow, High school, 2004. 549 p. (In Russian).
4. **Yarmonenko S.P.** Antiradiation protection of the body. Moscow, Atomizdat, 1969. 264 p. (In Russian).
5. **Brekhman I.I.** Eleutherococcus. Leningrad, Science, 1968. (In Russian).
6. **Knizhnikov V.A.** Calcium and fluoride. Radiation-genetic aspects. Moscow, Atomizdat, 1975. 200 p. (In Russian).
7. **Orlov A.F.** Thyrocalcitonin – gipocalziemicescoe hormone of the thyroid gland. *Problemy endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 1969, pp. 109-117. (In Russian).
8. **Afonsky S.I.** Biochemistry of animals. Moscow, High school, 1964. 630 p. (In Russian).
9. **Comar C.L., Wasserman R.H.** *Mineral metabolism*. Chapter 23. Strontium. New York, Academic press, 1964, pp. 54-57.

Ivanov V.L.* – Senior Researcher, C. Sc., Vet.; Panfilova V.V. – Researcher, C. Sc., Biol.; Chibisova O.F. – Researcher. A. Tsyb MRRC.
*Contacts: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel: (484) 399-71-38; e-mail: whiskas04@yandex.ru.

10. **Kazbekova D.A., Kalistratova V.S., Kulyamin V.A.** Radioprotective effect of calcium administered with food, with the defeat of the oxide of tritium. *Radiobiologiya – Radiobiology*, 1979, vol. XIX, no. 3, pp. 402-407. (In Russian).
11. **Belousova O.I., Grozdovskaya V.A., Knizhnikov V.A.** The influence of strontium-90 on hematopoiesis in rats under conditions of increased intake of fluoride and calcium with a diet. *Radiobiologiya – Radiobiology*, 1967, no. 2, pp. 297-300. (In Russian).
12. **Knizhnikov V.A.** Reducing the accumulation of strontium-90 in the body by adding minerals to water and food. Collection of abstracts on radiation medicine. Moscow, Medgiz, 1962. 158 p. (In Russian).
13. **Knizhnikov V.A., Grozdovskaya V.A.** Influence of calcium and fluorine level in the diet on the resistance of animals to the combined damage of external gamma radiation and incorporated strontium-90. *Voprosy pitaniya – Nutrition Questions*, 1968, no. 4, pp. 24-30. (In Russian).
14. **Perepelkin S.R.** Protective effect of food and vitamins in radiation lesions of the body. Moscow, Medicine, 1965. 81 p. (In Russian).
15. **Zhavoronkov L.P.** Fundamentals of applied biomedical statistics: a Methodological guide. Obninsk, MRRC, 2012. 60 p. (In Russian).
16. **Breslow N.E., Day N.E.** Statistical methods in cancer research. Vol. I: The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980. 338 p.
17. **Grozdov S.P.** Radiation characteristics of calcium metabolism in tissues of rats and their relationship with the state of the exchange of sodium and phosphorus. *Radiobiologiya – Radiobiology*, 1974, vol. XIV, no. 3, pp. 342-347. (In Russian).
18. **Kuznetsova N.E.** Restorative processes in radiation damage. Moscow, Atomizdat, 1964, pp. 137-148. (In Russian).
19. **Volkenstein V.** Biophysics. Moscow, Nauka, 1988. 431 p. (In Russian).
20. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Synthesis of basic and applied research is the basis for providing high-level scientific results and their introduction into medical practice. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40. (In Russian).