

І. П. Дрозд, О. А. Сова, А. І. Липська

*Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ***ДИНАМІКА НАКОПИЧЕННЯ ^{131}I ТА ФОРМУВАННЯ ДОЗ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ
ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА ТРИВАЛОГО ПЕРОРАЛЬНОГО НАДХОДЖЕННЯ**

Досліджували особливості кінетики ^{131}I та дозоутворення в органах і тканинах лабораторних щурів лінії Вістар за тривалого надходження до організму. Запропоновано методичний підхід до ідентифікації змінних параметрів, що дозволяють описати функцію накопичення ізотопу у щитоподібній залозі (ЩЗ). Розкрито особливості формування поглинених доз із урахуванням безпосереднього опромінення радіонуклідами, що надходять до органа чи тканини, та додаткового γ -опромінення радіонуклідами, що містяться в критичних органах: ЩЗ і гіподермі. Показано, що доза додаткового опромінення деяких органів, які безпосередньо прилягають до ЩЗ, може на 1 - 2 порядки величини перевищувати таку від безпосереднього внутрішнього опромінення і суттєво впливати на функціонування кровотворної та імунної систем.

Ключові слова: ізотоп ^{131}I , накопичення в організмі, дозоутворення, щитоподібна залоза, гіподерма, тимус, Т-лімфоцити.

Постановка проблеми. Очевидно, що процес формування поглинених доз в органах і тканинах лабораторних тварин цілком залежить від процесів накопичення у них радію, а точність розрахунку доз – від коректності математичного описування інтегрального процесу накопичення.

Експериментальні дослідження, де вивчали процеси накопичення йоду органами та тканинами щурів, проводились у 50 - 60-х роках минулого століття, а їхні результати найповніше представлені у збірнику [1]. Так, у статті “Кінетика накоплення в щитовидній залозі ^{131}I ” із цього збірника І. Я. Василенко зі співавторами повідомляє, що за тривалого надходження ізотопу до ЩЗ орган поступово втрачає свою йодфіксуючу функцію, очевидно внаслідок радіаційного ураження тканини залози. Після досягнення в органі поглиненої дози 20 - 33 Гр (залежно від активності, яку щоденно вводили тваринам) йодфіксує функція ЩЗ починає стрімко падати. Це ж підтверджують М. І. Кондратьєв та співавтори у статті “Накопление и выведение йода щитовидной железой” із цього ж збірника. Деякі автори (Ю. О. Классовський та ін.) при цьому вважають, що на процеси утримання йоду впливає також морфофункціональний стан тканини ЩЗ.

Нам не відомі публікації, де процес накопичення йоду в залозі був би не тільки описаний, але й належним чином проаналізований з кількісними характеристиками всіх складових – учасників процесу. Водночас лише повне розуміння динамічних процесів, що відбуваються за тривалого надходження радіонуклідів до органа дає змогу виконувати прогностичні розрахунки накопичення ізотопу, формування поглинених доз, а інколи й прогноз фізіологічного стану самого органа. Першу спробу такого аналізу нами було

здійснено за результатами експериментального дослідження кінетики ^{131}I за одноразового надходження до організму [2]. Нами було встановлено, що ефективний період напіввиведення йоду із ЩЗ (T_{ef}) є дозозалежний і зростає за показниковою функцією до досягнення дози 34 ± 2 Гр, а надалі зменшується за експоненційною функцією. Зростання (T_{ef}) можна пояснити поступовим розвитком ятрогенного гіпотиреозу, зумовленого помірним радіаційним ураженням тканини ЩЗ, унаслідок чого відбувається зниження продукції тиреоїдних гормонів і, відповідно, зменшення виходу йоду в кров'яне русло. Подальше зменшення (T_{ef}) зі зростанням дози пояснюється прогресуючою деструкцією тканини ЩЗ і втратою здатності утримувати йод. Логічно припустити, що дозозалежна деструкція тканини ЩЗ впливатиме також на масу органа та коефіцієнт депонування в ньому радіоактивного ізотопу.

Таким чином, процес накопичення йоду у ЩЗ за його тривалого внутрішнього надходження має описуватись трьома змінними дозозалежними величинами: ефективним періодом напіввиведення ізотопу, масою органа та коефіцієнтом депонування у ЩЗ.

Очевидно, для коректного визначення невідомих змінних чинників слід проводити дослід зі сталим надходженням ізотопу, тобто щоденно до організму має надходити одна й та ж активність.

Важливим елементом процесу дозоутворення є урахування додаткового опромінення органів кровотворної та імунної систем радіонуклідами, що депонуються в критичних органах: ЩЗ та гіподермі. Розрахункову модель додаткового опромінення запропоновано в [3].

© І. П. Дрозд, О. А. Сова, А. І. Липська, 2015

Матеріали та методи

Досліджували процеси біокінетики та дозотворення в органах і тканинах щурів за тривалого (сталого) перорального надходження ¹³¹I. Тваринам, масою 240 ± 30 г, протягом 15 діб щоденно перорально через зонд вводили розчин натрію йодиду в дистильованій воді активністю 29,3 кБк. Тварин умертвляли (по 5 на кожну точку) через 1, 2, 3, 7 та 15 діб після початку експерименту з дотриманням вимог ст. 26 Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Методом γ-спектрометрії визначали вміст ізотопу в усіх органах і тканинах. Статистичну обробку результатів виконували, використовуючи програмний пакет Microsoft Excel 2010.

Поглинену дозу в органі чи тканині розраховували за виразами

$$D(t) = 1,6 \cdot 10^{-13} \cdot N_t \cdot E_{\text{еф}}/m;$$

$$N_t = \int_0^t Q(t)dt,$$

де N_t – кількість радіоактивних розпадів в органі за час, розп.; $E_{\text{еф}}$ – ефективна енергія для органа при поглинанні ¹³¹I, МеВ/розп.; m – маса органа, кг; $Q(t)$ – функція зміни активності в органі; $1,6 \cdot 10^{-13}$ – узгоджувачий коефіцієнт, Дж/МеВ.

Результати досліджень

Накопичення ¹³¹I в органах і тканинах тварин, крім ЩЗ, у процесі експерименту демонструє рис. 1. Найбільший питомий вміст ізотопу спостерігали у стінці шлунку та гіподермі; дещо менший – у крові, нирках, кістковому мозку, тимусі, печінці і легенях; найменший – у м’язо-

вій тканині. Кожному органу були притаманні індивідуальні особливості накопичення, водночас можна говорити про деякі загальні закономірності. Так, у всіх органах і тканинах на друготретню добу відбувались перехідні процеси перерозподілу ізотопу, що проявлялись у короткотерміновому порушенні загальних закономірностей накопичення – аномальному зменшенні чи збільшенні концентрації. Після третьої доби встановлювалась характерна для кожного органа динаміка накопичення, що дозволяє описати процес математичними засобами. Функції накопичення ізотопу, отримані за результатами математичної інтерпретації експериментальних даних, наведено в табл. 1.

Аналізуючи табл. 1, бачимо, що за функцією накопичення ¹³¹I органи і тканини умовно можна розділити на 3 групи. У кров’яному руслі, нирках, печінці, легенях і селезінці ізотоп накопичується за логарифмічною залежністю; у сім’яниках, тимусі та гіподермі відбувається експоненційне накопичення; у м’язах, кістковій тканині та стінці кишкового після 3-ї доби встановлюється рівноважна концентрація. У стінці шлунку до 3-ї доби спостерігали логарифмічне накопичення; після 3-ї доби – експоненційне зменшення концентрації. Окремо зупинимось на динаміці накопичення ізотопу в кістковому мозку. Після 3-ї доби спостерігали експоненційне зменшення концентрації, однак період напівзменшення становить 144 доби. Отже, зважаючи на короткий період напіврозпаду ізотопу (8,04 доби), концентрацію радіоїоду у кістковому мозку після 3-ї доби можна вважати квазірівноважною.

Таблиця 1. Функціональні залежності накопичення ¹³¹I в органах і тканинах від терміну сталого перорального надходження до організму 29,3 кБк/добу ізотопу*

Орган чи тканина	Функція накопичення	Коефіцієнт детермінації (R ²)
Кров	$q = 12,216 \cdot \ln(t) + 45,102$	0,973
М’язи	$q = \text{const} = 10,8 \pm 0,3$	-
Кісткова тканина	$q = \text{const} = 19,0 \pm 1,0$	-
Нирки	$q = 12,946 \cdot \ln(t) + 38,685$	0,987
Печінка	$q = 12,059 \cdot \ln(t) + 27,131$	0,995
Легені	$q = 5,477 \cdot \ln(t) + 38,2$	0,997
Селезінка	$q = 4,63 \cdot \ln(t) + 22,98$	0,965
Сім’яники	$q = 19,811 \cdot \exp(0,0334 \cdot t)$	1
Кістковий мозок	$q = 65,746 \cdot \exp(-0,005 \cdot t)$	1
Тимус	$q = 18,905 \cdot \exp(0,0807 \cdot t)$	1
Стінка шлунку	до 3 доби: $q = 116,28 \cdot \ln(t) + 142,12$; після 3 доби: $q = 65,746 \cdot \exp(-0,005 \cdot t)$	0,999
Стінка кишківника	$q = \text{const} = 40,6 \pm 0,6$	-
Гіподерма	$q = 42,164 \cdot \exp(0,0899 \cdot t)$	0,998

* Термін надходження ізотопу виражено в добах.

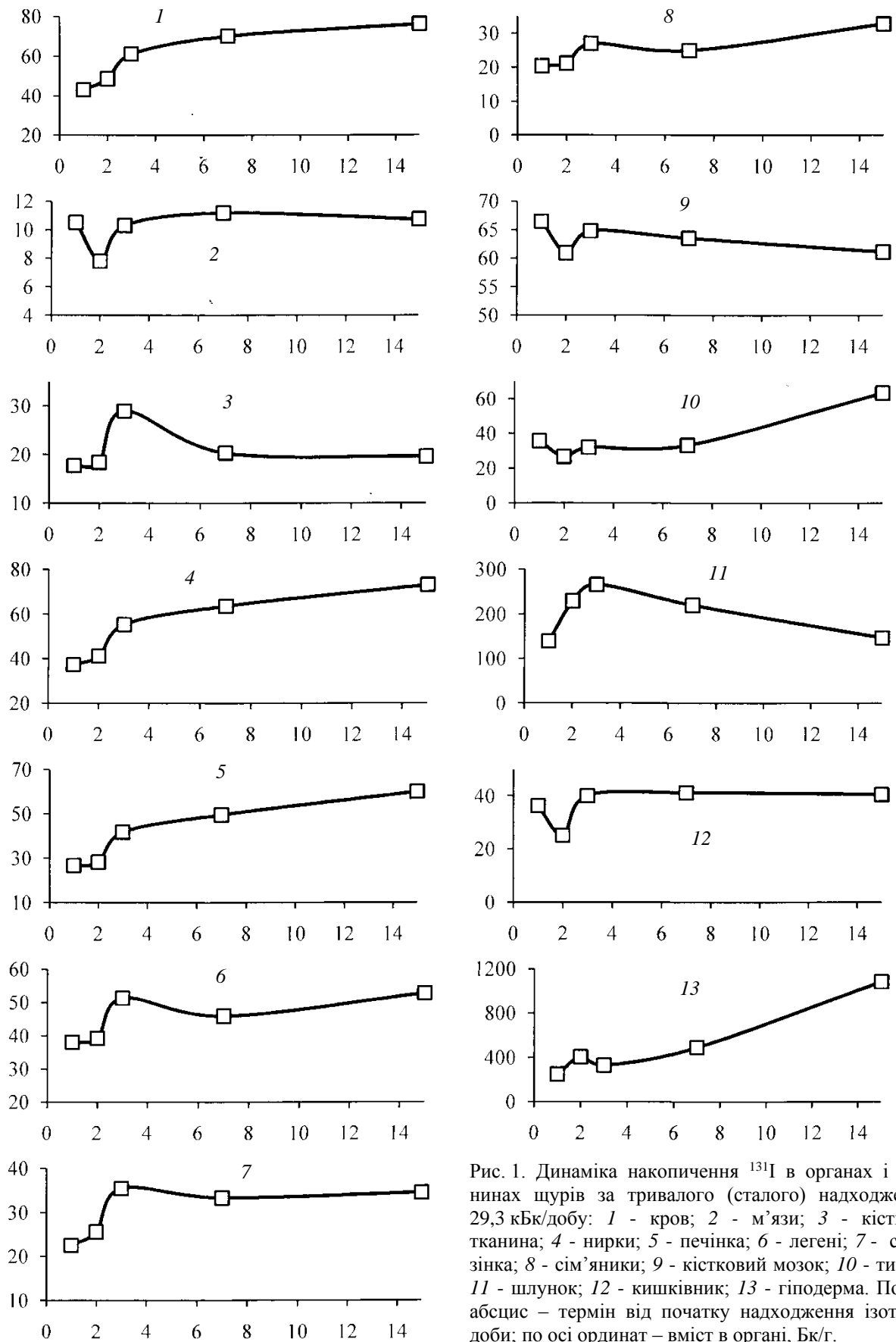


Рис. 1. Динаміка накопичення ^{131}I в органах і тканинах шурів за тривалого (сталого) надходження 29,3 кБк/добу: 1 - кров; 2 - м'язи; 3 - кісткова тканина; 4 - нирки; 5 - печінка; 6 - легені; 7 - селезінка; 8 - сім'яники; 9 - кістковий мозок; 10 - тимус; 11 - шлунок; 12 - кишківник; 13 - гіподерма. По осі абсцис – термін від початку надходження ізотопу, доби; по осі ординат – вміст в органі, Бк/г.

Накопичення у ЩЗ. Зважаючи на тропність йоду до ЩЗ і малу масу останньої, питомий вміст ізотопу в тиреоїдній тканині перевищує такий в інших органах на 4-5 порядків величини (рис. 2).

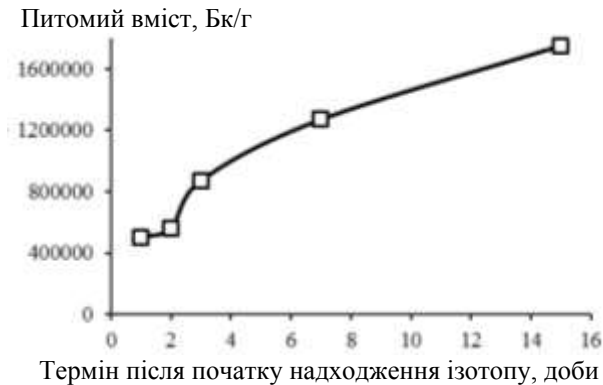


Рис. 2. Динаміка накопичення ^{131}I у ЩЗ за щоденного перорального надходження до організму 29,3 кБк ізотопу.

Порівнюючи динаміку абсолютного накопичення ізотопу в органах і тканинах, ми дійшли висновку, що другим за величиною депо накопичення йоду в організмі є гіподерма. За звичайних умов функціонування організму у ній може накопичуватись понад 1/2 ізотопу, що депонується у ЩЗ. Гіподерма є буферним (компенсаторним) депо, про що свідчить "перетікання" до неї, за необхідності, ізотопу із ЩЗ та інших органів (рис. 3). При цьому аномального відтоку ізотопу з організму не відбувається, про що свідчить плавне сумарне накопичення у двох основних критичних органах (див. рис. 3, в). Підтвердження цьому ми отримали, досліджуючи процес часткового блокування ЩЗ стабільним йодом [4]. За блокування надходження радіоактивного йоду ізотоп не виводився з організму, а депонувався в гіподермі.

Аналіз процесу накопичення ^{131}I у ЩЗ. Ми вище вказували, що накопичення йоду у ЩЗ може бути описане трьома дозозалежними змінними величинами: ефективним періодом напіввиведення ізотопу, масою органа та коефіцієнтом депонування у ЩЗ. Отримавши експериментально інтегральну функцію накопичення ізотопу (див. рис. 3, а), необхідно таким чином підібрати ці змінні величини, щоб розраховані значення вмісту ізотопу в будь-який термін експерименту відповідали експериментально отриманим. Очевидно, для отримання точного розв'язку нашої задачі необхідно скласти і розв'язати систему трьох диференціальних рівнянь із трьома невідомими. Пошук розв'язку при цьому становитиме досить непросту задачу. Ми пропонуємо значно простіший спосіб знаходження розв'язку.

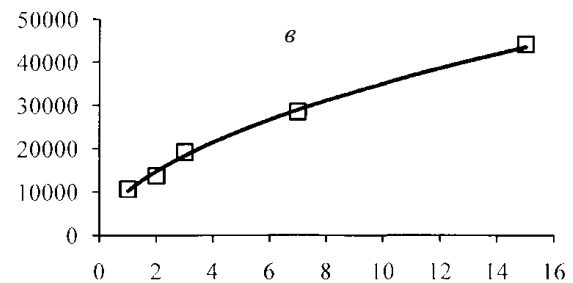
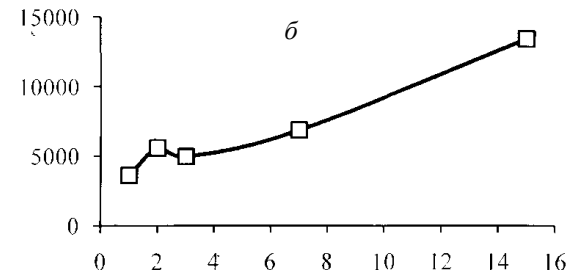
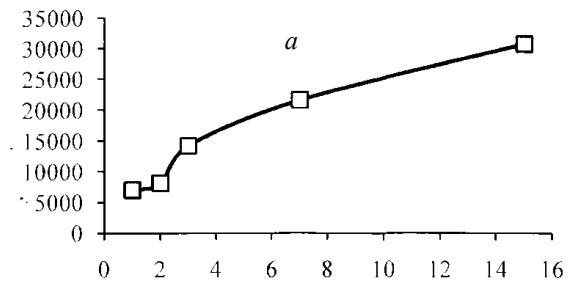


Рис. 3. Перерозподіл ^{131}I в основних депо організму за тривалого надходження: а - ЩЗ; б - гіподерма; в - ЩЗ + гіподерма. По осі абсцис – термін після початку надходження ізотопу; по осі ординат – абсолютна активність в органі чи тканині, Бк.

1. Завдяки проведенню експерименту зі сталим надходженням ізотопу для сталих значень невідомих параметрів його очікуваний вміст у ЩЗ легко прораховується.

2. Із проведених раніше експериментів з одноразовим надходженням радіойоду ми отримали функцію залежності T_{ef} від поглиненої у ЩЗ дози D , тобто невідомих функцій у нас залишилось 2.

3. Якщо замість експериментально отриманої функції абсолютного накопичення використати функцію питомого вмісту у ЩЗ (див. рис. 2), ми тимчасово виключимо з розгляду ще одну невідому функцію – дозозалежну зміну маси ЩЗ.

4. Для кожної експериментальної точки, розрахувавши значення поглиненої дози і підставивши значення $T_{ef}(D)$, підбираємо значення коефіцієнта депонування йоду у ЩЗ (k_{th}) доти, поки не отримаємо експериментально отриманого значення питомого вмісту ізотопу.

5. Будуємо і математично інтерпретуємо залежність k_{th} від дози - $k_{th}(D)$.

6. Повертаємось до експериментально отриманої функції абсолютного накопичення йоду у ЩЗ (див. рис. 3, а).

7. Знаючи функціональні залежності $T_{ef}(D)$ і $k_{th}(D)$, для кожної експериментальної точки підбираємо значення маси ЩЗ m_{th} доти, поки не отримаємо експериментально отриманого значення абсолютного вмісту ізотопу.

8. Будуємо і математично інтерпретуємо залежність m_{th} від дози - $m_{th}(D)$.

Застосувавши запропонований спосіб, ми отримали для наших умов опромінення функціональні залежності змінних фізіологічних параметрів накопичення від поглиненої у ЩЗ дози:

$$T_{ef} = 2,71109 \cdot D^{0,16168} \text{ (за } D \leq 34 \text{ Гр);}$$

$$T_{ef} = 5,206 \cdot \exp(-0,00243 \cdot D) \text{ (за } D > 34 \text{ Гр);}$$

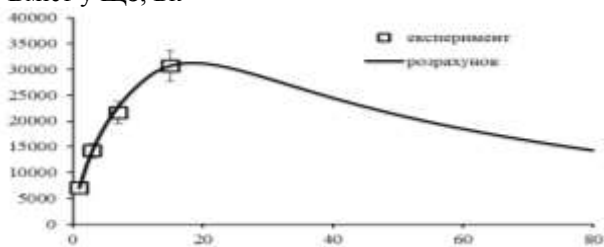
$$k_{th} = 0,2285 \cdot D^{-0,059};$$

$$m_{th} = 0,0008463 \cdot \ln(D) + 0,0148 \text{ (за } D \leq 34 \text{ Гр);}$$

$$m_{th} = 0,019345 \cdot \exp(-0,002433 \cdot D) \text{ (за } D > 34 \text{ Гр),}$$

де T_{ef} виражено у добах; k_{th} - у %; m_{th} - у г; D - у Гр.

Вміст у ЩЗ, Бк



Термін від початку надходження ізотопу, доби

Рис. 4. Довготерміновий прогноз накопичення ^{131}I у ЩЗ за сталого щоденного перорального надходження 29,3 кБк ізотопу.

На рис. 4 відображено прогнозні розрахунки динаміки абсолютного вмісту ^{131}I у ЩЗ за щоденного впродовж 80 діб перорального надходження ізотопу.

Як бачимо, незважаючи на стале надходження ізотопу, його максимальний вміст досягається приблизно на 20-ту добу від початку введення; надалі абсолютний вміст експоненційно зменшується. Дана крива є результуючою функцією, що визначається визначеними нами трьома змінними параметрами накопичення. Зауважимо, що при цьому зменшення питомого вмісту ізотопу не спостерігатиметься.

Особливості дозоутворення. Із різних органів і тканин найбільшого додаткового γ -опромінення за рахунок радіонуклідів, що містяться у ЩЗ, зазнає тимус – орган лімфопоезу ссавців, в якому відбувається дозрівання, диференціація та імунологічне «навчання» Т-лімфоцитів, що відповідають за імунітет. Причиною цього є його невеликі розміри та те, що орган безпосередньо прилягає до ЩЗ. Органи і тканини можуть зазнавати додаткового опромінення також від радіонуклідів, що акумулюються в гіподермі. Розрахункова модель та робочі формули додаткового опромінення наведено в роботі [3]. У табл. 2 наведено результати розрахунків додаткового опромінення тимуса. Як бачимо, додатковим опроміненням від гіподерми можна знехтувати, тоді як опромінення від ЩЗ є значним і може викликати суттєві негативні гематологічні й імунологічні ефекти [3].

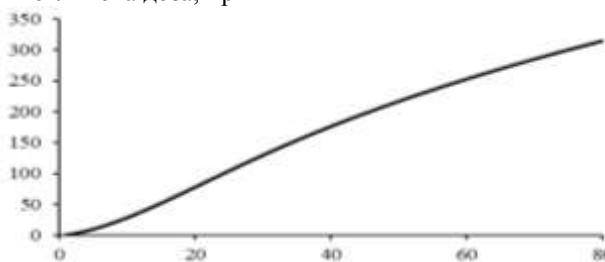
Таблиця 2. Формування дози додаткового γ -опромінення тимуса, Гр

Час від початку надходження ізотопу, доби	Опромінення від ЩЗ			
	максимальне	мінімальне	середньоінтегральне	Опромінення від шкіри
1	0,0181	0,0012	0,0047	$3,7 \cdot 10^{-7}$
2	0,0492	0,0033	0,0128	$1,5 \cdot 10^{-6}$
3	0,0914	0,0062	0,0238	$3,0 \cdot 10^{-6}$
7	0,3475	0,0236	0,0907	$1,68 \cdot 10^{-5}$
15	1,1122	0,0757	0,2902	$11,78 \cdot 10^{-5}$

На рис. 5 відображено результат прогнозного розрахунку формування поглиненої дози у ЩЗ за тривалого сталого надходження ізотопу. Зі зростанням радіаційного ураження тканини ЩЗ поступово змінюється і питомий вміст радіойоду в органі, що призводить до зміни динаміки накопичення дози – від експоненційної до логарифмічної.

Аналізуючи тренди зміни фізіологічних параметрів та динаміку накопичення дози, ми дійшли висновку, що повна деструкція тканини ЩЗ відбудеться за досягнення поглиненої дози приблизно 1000 Гр.

Поглинена доза, Гр



Термін від початку надходження ізотопу, доби

Рис. 5. Формування поглиненої у ЩЗ дози за сталого впродовж 80 діб перорального надходження 29,3 кБк ^{131}I .

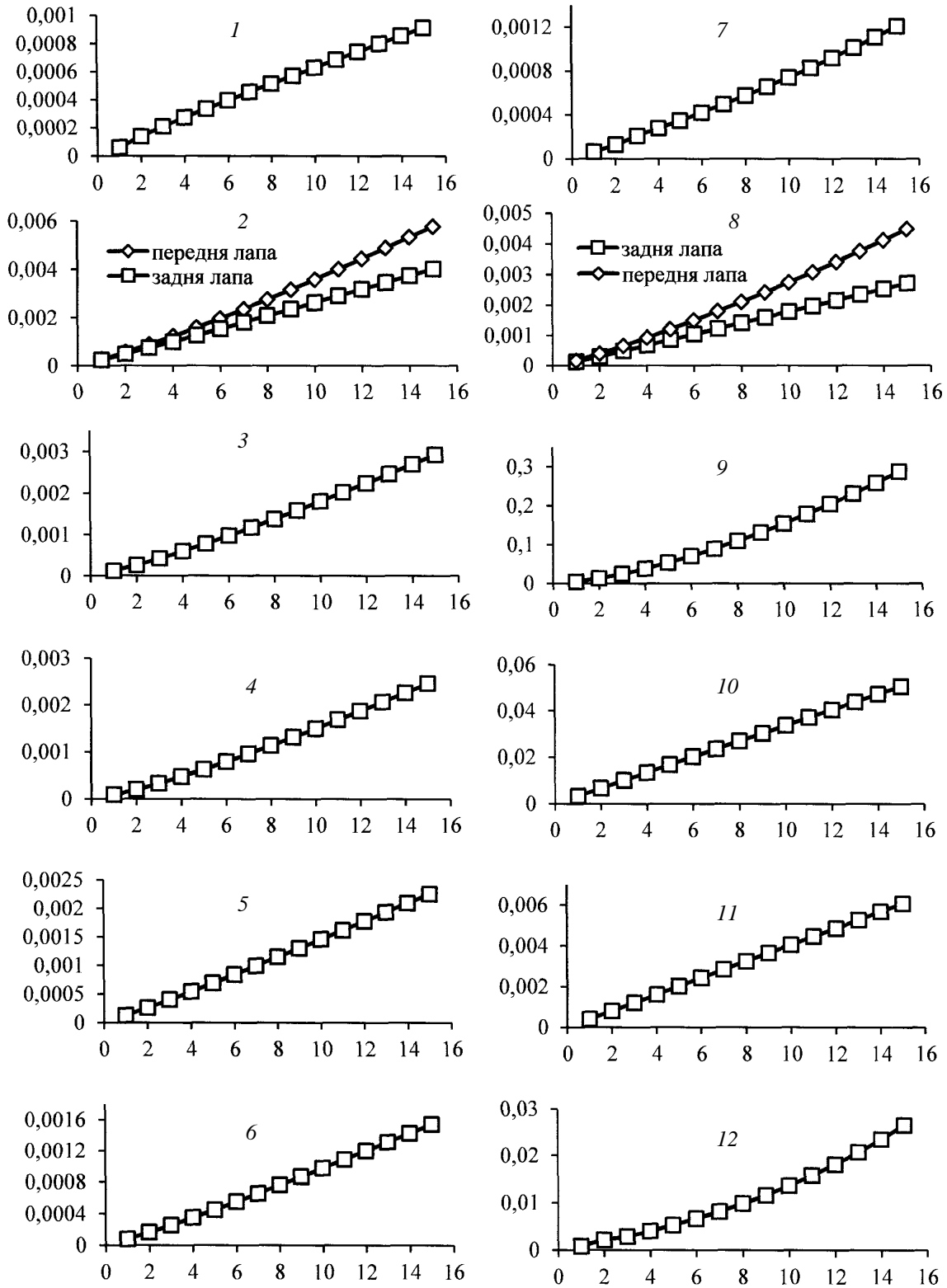


Рис. 6. Формування поглинених доз в органах і тканинах щурів упродовж експерименту за щоденного перорального надходження 29,3 кБк/тварину ізотопу: 1 - м'язи; 2 - кісткова тканина; 3 - нирки; 4 - печінка; 5 - легені; 6 - селезінка; 7 - сім'яники; 8 - кістковий мозок; 9 - тимус; 10 - шлунок; 11 - кишківник; 12 - гіподерма. По осі абсцис – термін від початку надходження ізотопу, доби; по осі ординат – поглинена доза, Гр.

На рис. 6 наведено динаміку формування поглинених доз в інших органах і тканинах з урахуванням додаткового опромінення.

Як бачимо, значного опромінення, крім ЩЗ, зазнає лише тимус. За наших умов експерименту

на 15-ту добу середньоінтегральна доза опромінення органа становить 0,29 Гр, тоді як максимальна сягає 1,1 Гр (див. табл. 2), що може викликати помітні гематологічні та імунологічні ефекти.

Висновки

1. За тривалого надходження до організму щурів ^{131}I :

накопичення в ЩЗ визначається трьома взаємно пов'язаними змінними величинами – ефективним періодом напіввиведення, коефіцієнтом депонування йоду та масою ЩЗ, що змінюються, залежно від поглиненої дози;

установлено, що резервним (буферним) депо йоду, з якого може поповнюватись його дефіцит у ЩЗ, є гіподерма;

накопичення йоду в різних органах після 3-ї доби характеризується логарифмічною чи експоненційною залежністю від часу надходження, а в деяких органах установлюється рівновага між надходженням та виведенням;

дози опромінення тимуса на 2 порядки, шлунку та гіподерми на 3 порядки, інших органів на

4 порядки, а м'язової тканини на 5 порядків менші, ніж ЩЗ;

2. При розрахунку доз на органи і тканини необхідно враховувати додаткове γ -опромінення йодом, що міститься у ЩЗ та гіподермі, оскільки доза за рахунок цього опромінення може на 1 - 2 порядки перевищувати таку за рахунок радіонуклідів, що містяться безпосередньо в органі і суттєво впливати на стан кровотворної та імунної систем.

3. Отримані внаслідок проведення експерименту зі сталим надходженням йоду функціональні залежності біокінетичних параметрів від дози опромінення ЩЗ можна використовувати при проведенні аналізу процесів накопичення йоду та дозоутворення за тривалого надходження йоду за реальних умов щоденного зменшення активності, що надходить до організму тварин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода: сб. работ / Под ред. Л. А. Ильина, Ю. И. Москалева.* - М.: Медицина, 1970. - 240 с.
2. *Дрозд І.П., Липська А.І., Бездробна Л.К. та ін. Дослідження кінетики ^{131}I в організмі щурів за одноразового надходження // Ядерна фізика та енергетика.* - 2012. - Т. 13, № 3. - С. 283 - 288.
3. *Сова О.А., Дрозд І.П. Дозоутворення та гематологічні ефекти за тривалого внутрішнього опромінення щурів ізотопом ^{131}I // Ядерна фізика та енергетика.* - 2014. - Т. 15, № 4. - С. 359 - 369.
4. *Дрозд І.П., Сова О.А., Шитюк В.А. Дозоутворення у лабораторних щурів за перорального надходження ^{131}I з блокуванням та без блокування щитоподібної залози стабільним йодом // Наукові праці Чорноморського державного університету ім. Петра Могили.* - Вип. 198. - Т. 210. - Техногенна безпека. - Миколаїв: Вид-во ЧДУ ім. Петра Могили, 2013. - С. 23 - 30.

И. П. Дрозд, Е. А. Сова, А. И. Липская

Институт ядерных исследований НАН Украины, Киев

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ^{131}I И ФОРМИРОВАНИЕ ДОЗ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ

Исследовали особенности кинетики ^{131}I и дозообразование в органах и тканях лабораторных крыс линии Вистар при длительном поступлении в организм. Предложен методический подход к идентификации переменных параметров, позволяющих описать функцию накопления изотопа в щитовидной железе (ЩЖ). Раскрыты особенности формирования поглощенных доз с учетом непосредственного облучения радионуклидами, поступающими в орган или ткань, и дополнительного γ -облучения радионуклидами, содержащимися в критических органах: ЩЖ и гиподерме. Показано, что доза дополнительного облучения некоторых органов, непосредственно прилегающих к ЩЖ, может на 1 - 2 порядка величины превышать дозу от непосредственного внутреннего облучения и существенно влиять на функционирование кровотворной и иммунной систем.

Ключевые слова: изотоп ^{131}I , накопление в организме, дозообразование, щитовидная железа, гиподерма, тимус, Т-лимфоциты.

I. P. Drozd, O. A. Sova, A. I. Lypska

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

DYNAMICS OF ^{131}I ACCUMULATION AND FORMATION OF DOSES IN ORGANS AND TISSUES OF THE LABORATORY RATS BY PROLONGED ORAL INTAKE

The kinetics of ^{131}I and dose formation in organs and tissues of laboratory Wistar rats with prolonged exposure to was investigated. The methodical approach to the identification of variables that allow to describe the function of uptake in the thyroid (TG) was proposed. Some aspects of the absorbed doses formation, taking into account direct

exposure radionuclides entering the organ or tissue, and an additional γ -radiation radionuclides in critical organs: TG and hypodermis was discloses. It is shown that the dose of additional irradiation of certain organs, directly adjacent to the TG, can by 1 - 2 orders of magnitude greater than the dose from internal radiation and significantly affect the functioning of the hematopoietic and immune systems.

Keywords: ¹³¹I-isotope, accumulation in the body, dose formation, thyroid, hypodermis, thymus, T-cells.

REFERENCES

1. *Distribution, kinetics exchange and biological effects of radioactive iodine isotopes: collection of papers / Ed. L. A. Ilyin, Yu. I. Moskalyov. - Moskva: Medicine, 1970. - 240 p. (Rus)*
2. *Drozd I.P., Lyps'ka A.I., Bezdrobna L.K. et al. // Nucl. Phys. At. Energy. - 2012. - Vol. 13, No. 3. - P. 283 - 288. (Ukr)*
3. *Sova O.A., Drozd I.P. // Nucl. Phys. At. Energy. - 2014. - Vol. 15, No. 4. - P. 359 - 369. (Ukr)*
4. *Drozd I.P., Sova O.A., Shytyuk V.A. // Proceedings of Petro Mohyla Black Sea State University. - Iss. 198 - Vol. 210. - Technological safety. - Nikolaev: Petro Mohyla Black Sea State University, 2013. - P. 23 - 30. (Ukr)*

Надійшла 10.02.2015

Received 10.02.2015