

Preduzeće za proizvodnju, trgovinu i usluge
AGROSTEMIN
d.o.o., Kralja Milutina 26
11000 Beograd, Srbija

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "BORIS KIDRIČ"
Laboratorija za radiobiologiju



ISPITIVANJE DELOVANJA BIOREGULATORA U SISARA

- *Otpornost na ozračenje* -



Dr. Danilo Gajić

Beograd - Vinča

tel/fax : 381 (11) 268 26 64
mobil : 381 (64) 147 80 08
e-mail : office@agrostemin.com
www.agrostemin.com

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "BORIS KIDRIČ"
LABORATORIJA ZA RADIOBIOLOGIJU
Beograd - Vinča

REALIZOVANI PROJEKTI

ISPITIVANJE DELOVANJA BIOSTIMULATORA U ŽIVOTINJA

U I fazi programom je predviđeno ispitivanje:

- a. mitogeno delovanje biostimulatora (Bioregulatora -Br-) u sistemu izolovanih ćelija periferne krvi;
- b. delovanje biostimulatora na regeneraciju i kinetiku procesa hematopoeze u pacova.

Programom predviđena istraživanja su u potpunosti izvršena i nastavljaju se po programu u sledećoj fazi.

Izveštaj o realizaciji projekta	4
Rezultati istraživanja	7

ISPITIVANJE DELOVANJA BIOREGULATORA U SISARA

Istraživanja su se odvijala po predviđenom planu u dve faze:

- a. Faza - procena zaštitnog efekta Bioregulatora (Br) u subletalno zračenih životinja i procena optimalnog vremena aplikacije Br.
- b. Faza - ispitivanje mogućnosti prenošenja biološke informacije sa Br tretiranih životinja u netretirane.

Planirana istraživanja su u potpunosti izvršena i jednim delom proširena radi boljeg objašnjenja dobivenih rezultata.

Izveštaj o realizaciji projekta sa rezultatima istraživanja	11
Diskusija, Zaključak i komentar Zaključka Instituta za nuklearne nauke "Boris Kidrič" Beograd - Vinča	31

**INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "BORIS KIDRIČ"
LABORATORIJA ZA RADIOBIOLOGIJU
V i n č a**

Izveštaj o realizaciji I faze projekta:

ISPITIVANJE DELOVANJA BIOSTIMULATORA U ŽIVOTINJA

U I fazi programom je predviđeno ispitivanje:

- a) mitogeno delovanje biostimulatora (Bioregulatora -Br-) u sistemu izolovanih ćelija periferne krvi;
- b) delovanje biostimulatora na regeneraciju i kinetiku procesa hematopoeze u pacova.

Programom predviđena istraživanja su u potpunosti izvršena i nastavljaju se po programu u sledećoj fazi.

Rezultati istraživanja prezentirani su na XII Jugoslovenskom simpozijumu o zaštiti od zračenja, koji je održan od 31. maja do 3. juna u Ohridu pod naslovom: "Stimulativno dejstvo Bioregulatora na post-radijacione procese hematopoeze". Rad je štampan u celini u Zborniku radova Simpozijuma, čija je kopija priložena u Izveštaju..... 7

V i n č a
1 9 8 3.

R E P R I N T

IT 3A
 OPW KWAE
 2153/1
 27 05 83
 Izveštaj o realizaciji I faze projekta:

ISPITIVANJE DELOVANJA BIOSTIMULATORA U ŽIVOTINJA

U ovoj fazi, istraživanja su vršena na:

a) limfocitima periferne krvi u *in vitro* sistemu. Limfociti sa izuzetno jednostavnom morfologijom poseduju neverovatan biološki potencijal i predstavljaju idealan model za ispitivanje najkompleksnijih fizioloških procesa. Kako je poznato da fitohemaglutinin -PHA (nespecifičan mitogen) u *in vitro* uslovima stimuliše limfocite na blastnu transformaciju, tj. utiče na bržu sintezu nukleinskih kiselina i proteina kao i na deobu ćelija, "model sistem limfocita" u kulturi poslužio je za procenu mitogeno delovanja Bioregulatora.

Limfociti izolovani iz periferne krvi pacova kultivisani su u osnovnom medijumu uz dodataka Br u dozi od : 60,6, 3, 0,6, 0,006 mikrograma na mililitar kulture. U 72 časovnoj kulturi određivan je procenat blast transformisanih ćelija, a rezultati su poređeni sa rezultatima dobivenim iz kulture bez mitogena (spontana transformacija) kao i kultura sa poznatim mitogenom PHA. Najbolji efekat nađen je u kulturi sa 0,6 mikro grama / ml Br gde je procenat blast transformisanih limfocita 50% veći od spontane blast transformacije. Kada se broj blasta iz kulture sa Br poredi sa visinom stimulacije posle PHA, vidi se da je procenat blast transformisanih limfocita sa Br za 28% manji u odnosu na rezultate sa PHA.

Ovi rezultati ukazuju da Br poseduje mitogeno svojstvo što se ogleda u značajnoj stimulaciji limfocita da se transformišu u blaste, u odnosu na spontane transformacije.

b) Drugi deo ispitivanja je vršen u *in vitro* sistemu, sa ciljem da se prati biološka mitogena aktivnost Br na stalno delećem hematopoetskom tkivu, koje je vrlo pogodno za ovu vrstu eksperimenata, a koje bi predstavljalo potvrdu o mitogenoj aktivnosti ovog preparata u organizmu kao celini.

Delovanje Br ispitivano je na brzinu i način regeneracije hematopoetskog tkiva pacova posle subletalnih doza zračenja. Kao izvor zračenja je služio Co₆₀, a Br je apliciran životinjama neposredno i 10. dana posle zračenja u dozi od 0,1 mg/kg telesne mase. Promene su praćene u krvi, kostnoj srži i slezini, a uzorci su uzimani od 3. do 28. dana. Vršene su kvantitativne i kvalitativne analize i kinetika procesa proliferacije hematopoetskog tkiva.

Broj životinja žrtvovanih u određenim terminima zadovoljava uslove za statističku obradu rezultata. Za izračunavanje značajnosti razlika korišćen je T-test.

R E P R I N T

Životinje zračene i tretirane sa Br pokazale su bržu regeneraciju stalno delećeg hematopoeznog tkiva u odnosu na kontrole. Brža regeneracija se vidi u : značajnom povećanju broja ćelija u kostnoj srži, intenzivnoj eritrocitnoj proliferaciji, značajnom skraćanju vremena obnavljanja ćelijskog ciklusa eritrocitne i granulocitne loze, značajnom povećanju proliferativnog kapaciteta obe loze, porastu retikulocita u perifernoj krvi, ranoj kompenzatornoj eritroaktivaciji u slezini, kao i u porastu telesne mase kod svih tretiranih životinja u odnosu na zračene kontrole.

Rezultati dobiveni iz I faze istraživanja ukazuju da BIOREGULATOR poseduje mitogeno svojstvo, što se ogleda kako u *in vivo* tako i u *in vitro* uslovima. Primenjen u uslovima subletalnog zračenja pokazuje zaštitni efekat, tj. omogućava bržu regeneraciju hematopoetskog tkiva.

Ovi značajni preliminarni rezultati ukazuju na neophodnost daljih istraživanja.

Rezultati ovih istraživanja prezentirani su na *XII Jugoslovenskom simpozijumu o zaštiti od zračenja*, koji je održan od 31. maja do 3. juna u Ohridu pod naslovom: "*Stimulativno dejstvo Bioregulatora na post-radijacione procese hematopoeze*". Rad je štampan u celini u Zborniku radova Simpozijuma, čija je **kopija priložena u IZVEŠTAJU**.

Vinča, 25 maj 1983.

RUKOVODILAC ISTRAŽIVANJA

172 Dobrila Karanović
F A C S I M I L E
Dr Dobrila Karanović



DIREKTOR OOUR-a
Laboratorije za radiobiologiju

Jovan Dragojević
F A C S I M I L E
Jovan Dragojević

R E P R I N T

ЈУГОСЛОВЕНСКО ДРУШТО ЗА ЗАШТИТУ ОД ЗРАЧЕЊА
JUGOSLAVENSKO DRUŠTVO ZA ZAŠTITU OD ZRAČENJA
JUGOSLOVANSKO DRUŠTVO ZA ZAŠČITO PRED SEVANJI
ЈУГОСЛОВЕНСКО ДРУШТВО ЗА ЗАШТИТА ОД ЗРАЧЕЊЕ

ЗБОРНИК НА ТРУДОВИ

XII ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ
ЗА ЗАШТИТА ОД ЗРАЧЕЊА

КНИГА I



ОХРИД,

31 мај - 3 јуни 1983 год.

R E P R I N T

XII JUGOSLOVENSKI SIMPOZIJUM O ZAŠTITI OD ZRAČENJA

Ohrid, 31. maj - 3. jun 1983.

Ninkov Vukosava, Karanović Dobrila, Milić Olivera, Savovski Kiril, Pujić Natalija

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "BORIS KIDRIČ"

Laboratorija za radiobiologiju,

Vinča, poš. fah. 522

**STIMULATIVNO DEJSTVO BIOREGULATORA
NA POSTRADIJACIONE PROCESSE HEMATOPOEZE**

REZIME *Ispitivano je delovanje Bioregulatora na brzinu i način regeneracije hematopoetskog tkiva posle zračenja. Eksperimentalne životinje su pacovi, Wistar soja, zračeni na izvoru Co⁶⁰ dozom od 5 Gy. Bioregulator je apliciran neposredno i 10. dana posle zračenja u dozi od 0,1 mg/kg pacova. Uzorci krvi, kostne srži i slezine su uzimani od 3. do 28. dana a vršene su kvantitativne i kvalitativne analize, praćena je i kinetika procesa proliferacije. Rezultati su pokazali da Bioregulator utiče na regeneraciju hematopoetskog tkiva i stimuliše kinetiku procesa obnavljanja.*

R E P R I N T

**STIMULATIVE EFFECT OF THE BIOREGULATOR
ON THE POSTIRRADIATION PROCESSES OF THE HAEMATOPOIESIS**

The effect of Bioregulator on the rapidity and the mode of regeneration of the haematopoietic tissue after irradiation were studied. The animals - rats, Wistar strain, irradiated on Co⁶⁰ source, with dose of 5 G_{ee} were used. Bioregulator was injected (0,1 mg/kg of the rat) immediately and 10th day after irradiation. Samples of blood, bone marrow and spleen were taken 3rd to 28th day. Quantitative and qualitative analyses were used and the kinetic of the proliferative process was followed. The results were showed that the Bioregulator influence on the regeneration of the haematopoietic tissue and stimulate the kinetic and the turnover time of the cells.

Literatura

1. Gajić, D., Perić, Lj., Petrović, J.: *Fragmenta Herbológica Croatica*. 9, 1, 1972.
2. Karanović, D., Karanović, J.: *Strahlentherapie*, 153, 501, 1977.
3. Astaldi, G., Karanović, D., Paleani-Vettori, P., Karanović, J., Piletić, O.: *Boli. Inst. Sieroter. Milanese*, 53, 5, 599, 1974.
4. Karanović, D., Piletić, O., Maj I., Karanović, J., Astaldi, G.: *Haematologica*, 59, 2, 155, 1977.
5. Karanović, D., Ninkov, V., Pujić N., Astaldi G.: *Acta Biol. Med. Exp.* 6, 105, 1981.
6. Bishum, N., Morton, R., Mc Laverty, B.: *Experientia*, 21, 527, 1965.
7. Lopez, A., Lozzio, B.: *Congr. Inter. Hematol. Sao Paolo Abs. No 91*, 1972.
8. Dustin, P., Stohlman, F.: *Kinetick of cellular proliferation*, p.31. New York, 1959.
9. Ninkov, V.: *Strahlentherapie*, 144, 2, 242, 1972.

Zahvalnica:

Zahvaljujemo Dušanki Stepanović, tehničkom saradniku na stručnoj i savesnoj pomoću

R E P R I N T

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "BORIS KIDRIČ"
LABORATORIJA ZA RADIOBIOLOGIJU
Vinča

Izveštaj o izvršenju projekta:

ISPITIVANJE DELOVANJA BIOREGULATORA U SISARA

Istraživanja su se odvijala po predviđenom planu u dve faze:

- a) Faza - procena zaštitnog efekta Bioregulatora (Br) u subletalno zračenih životinja i procena optimalnog vremena aplikacije Br.
- b) Faza - ispitivanje mogućnosti prenošenja biološke informacije sa Br tretiranih životinja u netretirane.

Planirana istraživanja su u potpunosti izvršena i jednim delom proširena radi boljeg objašnjenja dobivenih rezultata.

S A D R Ź A J

Uvod	12
Materijal i metode	14
Rezultati	15
EFEKAT JEDNE I DVE APLIKACIJE BR POSLE ZRAČENJA SA 5 Gy	15
DELOVANJE BIOREGULATORA NA NORMALNE PROCESSE HEMATOPOEZE	17
EFEKAT BIOREGULATORA KADA_SE APLICIRA PRE ZRAČENJA	19
ZAŠTITNI EFEKAT BR KOD DOZE ZRAČENJA OD 7 Gy	22
PONAŠANJE NEKIH PARAMETARA U RAZLIČITIM USLOVIMA TRETMANA SA BR	27
PRENOŠENJE BIOLOŠKE INFORMACIJE SA BR TRETIRANIH PACOVA	29
Diskusija	31
Zaključak	33
Literatura	35

V i n č a
1 9 8 4.

R E P R I N T

Diskusija

Još 1950-tih godina vršena su istraživanja u cilju da se nađe "pilula" protiv atomske bombe, tj. da se nađu radijacioni protektori koji će biti efikasniji od do tada istraživanih hemijskih zaštitnih agenasa.

Pored mogućih primena u civilnoj i vojnoj zaštiti protektivne supstance mogu biti korisne kao "lek" u radioterapiji i zato su se mnoge laboratorije koje su ispitivale kancer bavile i ovom vrstom istraživanja. Sve ispitivane supstance imale su protektivni efekat samo ako se apliciraju neposredno pre zračenja. Najefikasnije su kada se ubrizgavaju nekoliko minuta pre zračenja a efekat opada i nestaje posle jednog sata (5).

Ova naša istraživanja se odnose na ispitivanja mogućnosti korišćenja BIOREGULATORA - izolovanog iz semena korovskih i kulturnih biljaka - "prirodnog protektora", kao zaštitne supstance koja pokazuje efekat kada se ubrizga 24 do 72 sata pre zračenja i kada se daje neposredno posle zračenja na hematopoezni sistem i opšti oporavak posle zračenja. Procena efikasnosti Br u uslovima zračenja vršena je praćenjem regenerativnih procesa hematopoetskog tkiva. U svim eksperimentima nađen je pozitivan efekat Br na ove procese.

U našem ranijem radu (13) ispitivan je efekat Br apliciranog neposredno posle subletalne doze od 5 Gy i 10. dana posle, u fazi reparacije na ponašanje kinetike, regeneracije hematopoeze. rezultati su pokazali da pored pozitivnog efekta u odnosu na zračene kontrole, kod Br tretiranih životinja neposredno posle prvog i drugog apliciranja postoji manji inhibitorski efekat na hematopoezu.

Ovi rezultati nametnuli su niz pitanja: da li treba koristiti dve aplikacije Br ili je jedna dovoljna da izazove kompletnu regeneraciju u odnosu na zračene kontrole; i da li će se i koliko ispoljiti inhibitorski efekat kod ne zračenih normalnih životinja.

Jednokratna aplikacija Br neposredno posle zračenja dovela je do bržeg oporavka i efekat stimulacije se ispoljio sve do 28. dana posmatranja. Izostala je inhibicija između 10. i 14. dana koja se javila pri dvostrukom ubrizgavanju. U našem prethodnom radu kada je Br injiciran i 10. dana u toku već intenzivne reparacije došlo je do zastoja u procesima repopulacije 14. dana.

Opšta celularnost kostne srži i ponašanje eritrocitne i granulocitne kinetike kod normalnih Br tretiranih pacova ukazuje da neposredno posle davanja inhibicija nestaje. Prvog dana broj ćelija u kostnoj srži pada na oko 50%, trećeg dana je to smanjenje 28%, što sugerira da se inhibicija postepeno povlači i da se stanje normalizuje. Iz ovog proizilazi da i u normalnim uslovima Br remeti "feed-back" odnose i da se normalizacija javlja tek iza 3. dana, što ujedno objašnjava i pozitivan efekat davanja Br pre zračenja prvog a verovatno i do 3. dana.

U eksperimentima gde je Br apliciran pre zračenja (24 časa) postignut je statistički značajan zaštitni efekat (Slika 3) koji se i mogao očekivati. Međutim, kada se posmatra kinetika obnavljanja ćelija srži vidi se da je vreme obnavljanja eritrocitne

i granulocitne populacije isto, bilo da je Br apliciran pre ili posle zračenja. Ovo ukazuju da je stimulacija procesa ista bez obzira na vreme aplikacije. Istovremeno broj ćelija u srži se značajno razlikuje u korist tretmana pre zračenja. Povećana celularnost srži je verovatno posledica zadržavanja matičnog pula ćelija u fazi mirovanja (G_0) tj. u fazi manje osetljivosti na zračenje. Tako, da u ovom slučaju, veći broj ćelija ulazi u deobenu fazu i fazu diferencijacije, što se odražava i u većem broju ćelija, bez obzira na istu brzinu proliferacije u grupi životinja tretiranih sa Br posle zračenja.

Kako posle doze od $5 G_y$ sve životinje prežive period do 30. dana, upotrebili smo dozu od $7 G_y$ posle koje je smrtnost 30 % u našim uslovima i koristili Br posle zračenja u cilju zaštite. Hematopoetska regeneracija i posle ove doze zračenja je značajno uvećana kod Br tretiranih pacova.

Ako pratimo ponašanje kinetike proliferacije u kostnoj srži, kako eritrocitne tako i granulocitne loze, vidi se da bez obzira na visinu doze, broj aplikacija, kao i način aplikacije, Br stimuliše obe loze. Dosadašnji rezultati drugih autora (10, 12, 13) na biljnom i životinjskom materijalu, kao i naši u *in vitro* i u *in vivo* uslovima pokazuju, da Br ima izrazito mitogeno svojstvo. S obzirom na široki spektar njegovog delovanja, tj. pošto ne deluje na neke određene ćelije već na mitotsku aktivnost "svake ćelije" može se smatrati da Br pripada nespecifičnim mitogenima.

U našim eksperimentima je nađeno da je vreme obnavljanja ćelijskog ciklusa skraćeno kod svih životinja koje su tretirane sa Br što sugerira, da je to u prvom redu posledica skraćenja S faze. Značajno je da skraćenje vremena obnavljanja eritrocitnog pula u ovim eksperimentima nije ispod kritične vrednosti tako da obezbeđuje stvaranje i rast normalne fiziološki aktivne ćelije. Prema Lajtha (9) ako je vreme obnavljanja za eritrocitnu lozu manje od 9 sati stvaraju se deficitarne ćelije tj. deficitarna eritropoeza.

U drugom delu istraživanja ispitivana je mogućnost prenošenja informacije za stimulaciju deobene aktivnosti sa jedne jedinice posle tretmana sa Br na drugu. Istraživanja na biljnom materijalu daju puno podataka o indirektnom pozitivnom uticaju Agrostemina na brzinu rasta bolji kvalitet i prinos u ratarskim kulturama (3, 4) kao i o alelopatskom efektu Agrostemina u određenim ekološkim celinama (10).

U cilju ispitivanja indirektnog efekta Bioregulatora u našim eksperimentima kao model - sistem služila je transplantacija ćelija kostne srži. Zračene životinje neposredno posle izlaganja primile su ćelije kostne srži u optimalnoj količini od 5×10^7 ćelija uzete od normalnih pacova donora ili prethodno tretiranih sa Br. Uobičajeno je da se transplantacija ćelija kostne srži vrši posle letalnog zračenja u cilju ispitivanja zaštitnog efekta transplantacije. Međutim, u našem slučaju nismo želeli da ispitamo taj efekat već da dobijemo odgovor da li se informacija sa prethodno tretirane životinje Bioregulatorom prenosi preko ćelija kostne srži u recipijenta. Iz prethodnih rezultata se vidi da normalne životinje aplicirane sa Br 24. sata pokazuju zastoj proliferativnih procesa i da inhibicija prestaje 72. sata. To je bio razlog da su za donore kostne srži korišćene tretirane životinje sa Br 24. i 72. sata

pre žrtvovanja i ne tretirane normalne. Rezultati su pokazali da se visoko značajna razlika javlja kod primaoca srži Br donora 24. sata. Efekat postoji i kod primaoca srži 72. sata pre tretiranih donora, međutim ova razlika u odnosu na efekat normalnog transplantata iznosi svega 15 % za opštu celularnost. Pošto je u sve tri eksperimentalne grupe dat isti broj ćelija u suspenziji očigledno je da se razlika pripisuje prvo razlici u broju unetih matičnih ćelija različitih donora.

Broj matičnih ćelija je 24. sata posle ubrizgavanja Br (Tabela 16) uvećan pošto je inhibirana normalna kinetika procesa obnavljanja ćelija a u momentu kada blok popušta, dok 72. sata veliki broj matičnih ćelija već ulazi u deobenu fazu i diferencijaciju te se njihov opšti broj u suspenziji smanjuje. Međutim, kod primaoca Br 72 srži ako se posmatra apsolutni broj eritrocitnih ćelija, gde se posle zračenja vrši najintenzivnija mitotska aktivnost, vidi se da njihov broj naglo raste i 50% je veći u poređenju sa vrednostima posle unošenja suspenzije normalnih donora.

S druge strane veliki porast broja ćelija (dva i po puta više nego posle normalne suspenzije) i jako ubrzana reparacija eritrocita i granulocitopoeze posle transplantacije ćelija donora Br 24. sat ukazuje da pored većeg broja unetih matičnih ćelija dolazi i do stimulacije deobene reparacione aktivnosti srži.

Svi ovi rezultati ukazuju da je stimulatívno svojstvo Br preneto u suspenziji ćelija kostne srži kao informacija za ubrzane procese proliferacije ćelija.

Poznato je da je za prihvatanje transplantata zračenih primalaca od primarnog značaja stanje mikrosredine koja prihvata transplantat, ali se ne može isključiti ni efekat prethodne informacije koje nose matične ćelije iz donora. U našim radovima iz 1978. i 1980. godine dokazano je da na hemodiferencijaciju matičnih ćelija utiče informacija poneta iz donora ćelija srži i da se ona ne može zanemariti i ako je od primarnog značaja mikrosredina recipijenta koja prihvata transplantirane ćelije (7, 8).

Zaključak

- Bioregulator ima zaštitno svojstvo u subletalno zračenih životinja i može se smatrati potencijalnim prirodnim protektorom.

(Znači: "da bioregulator Agrostemin kada se primeni sa nesmrtonosnom dozom pre i posle zračenja na nivou ćelije ima pozitivnu ulogu na njenu deobu, tj. ima zaštitno dejstvo.")*

- Jednokratna aplikacija Bioregulatora je dovoljna za stimulaciju postradijacionih procesa regeneracije hematopoeze.

*) navedeni komentar zaključaka bio je dat od strane Instituta za nuklearne nauke "Boris Kidrič" Beograd - Vinča u zasebnom dokumentu, izdvojenom iz originala Izveštaja

(Znači: "da bioregulator Agrostemin pri tretiranju životinja neposredno pre i posle ima pozitivan efekat, ako se upotrebi samo jedanput u odnosu na ozračenu kontrolu."))*

Zaštitni efekat Bioregulator poseduje, bez obzira da li se primenjuje pre ili posle zračenja.

- Čelije koje su bile u kontaktu sa Bioregulatorom prenose informaciju u netretiranog primaoca.

(Znači: "da bioregulator Agrostemin deluje direktno i indirektno i da se njegovi efekti prenose od tretirane ćelije na netretiranu."))*

- Bioregulator prema svom načinu može da se uvrsti u nespecifične biljne mitogene.

(Znači: "da bioregulator (Agrostemin) ne deluje na određene ćelije, već da deluje na mitotičku aktivnost svake ćelije."))*

- Neophodna ispitivanja inhibitorno - stimulativnog efekta u *in vivo* sistemu.

(Znači: "pošto su ispitivanja bila na nivou ćelije neophodna su ispitivanja na žive organizme - jedinke."))*

*) navedeni komentar zaključaka bio je dat od strane Instituta za nuklearne nauke "Boris Kidrič" Beograd - Vinča u zasebnom dokumentu, izdvojenom iz originala Izveštaja

Literatura

1. Ninkov, V., Karanović, D., Milić, O., Savovski, K., Pujić, N.: *Stimulativno dejstvo Bioregulatora na post-radijacione procese hematopoeze, Zbornik radova, XII Jugoslovenski simpozijum o zaštiti od zračenja, Ohrid, 243-247, 1983.*
2. Gajić, D., Perić, Lj., Petrović, Lj.: *Dejstvo agrostemina na brzinu biosinteze nukleinskih kiselina u pšeničnom zrnu. Fragm. Herb. Croatica, 11, 1-5, 1972.*
3. Gajić, D., Vrbaški, M. : *Dejstvo agrostemina na slobodne aminokiseline u pšeničnom zrnu, Fragm. Herb. Croatica, 10, 1-5, 1972.*
4. Gajić, D., Vrbaški, M.: *Identification of the effect of bio-regulators from Agrostemma githago upon in heterotrophic feeding, with special respect to agrostemin and allantoin, Fragm. Herb. Croatica, 7, 1-6, 1972.*
5. Alexander, P.: *Atomic radiation and life, Edit. The Whiterfriaro Press Lth, London, 158, 1959.*
6. Bacq,Z.M. and P.Alexander: *Fundaments of Radiobiology, Butter worth, London, 1955.*
7. Ninkov, V., Piletić, O., Mađarac, M.: *Effect of sensibilization of the stem cells in donor on hemodifferentiation in irradiated recipient after transplantation, Haematologica, 63, No, 6., 647-655, 1978.*
8. Ninkov, V., Piletić, O.: *Efekat transplantata ćelija kostne srži pacova u zavisnosti od mikro sredine primaoca tretiranog citostatikom Hematološko-transfuziološki dani, Split, 1980.*
9. Lajtha, L., Oliver, G.R., Gurney, C.W.: *Kinetic model of a bone marrow stem cell population, Brit. J. Haemat. 8, 442-460, 1960.*
10. Gajić, D., Malenčić, S., Vrbaški M.: *Proučavanje mogućnosti kvantitativnog poboljšanja prinosa pšenice pomoću Agrostemina kao alelopatskog faktora, Fragmenta Herbologica Jugoslavica I, 63, 121-141, 1976.*
11. Astaldi, G. Lisiewicz: *Lymphocytes, Edit. Biomed. Edelson, Naples, 1971.*
12. Rusov, Č.: *Godišnji izveštaj, Beograd, 1982.*
13. Ninkov, V., Karanović, D., Savovski, K., Petrović, N., Milić, O., Pujić, N.: *Elaborat "Ispitivanje delovanja biostimulatora u životinja", Beograd, 1983.*
14. Ninkov, V.: *The determination of cell proliferation capacity (a quantitative method), Strahlentherapie, 144, 2, 242, 1972.*
15. Dusstin, P.: *The quantitative estimation of mitotic growth in the bone marrow of the rat by statmokinetic (colhicine) method, Kinetic of cellular proliferacion, F. Stohlman, Grune and Stratton, New York, 50, 1959.*

R E P R I N T

Istraživanja na ovom projektu rađena su u Laboratoriji za radiobiologiju Instituta za nuklearne nauke "Boris Kidrič" u Vinči.

Rad je realizovan u hematološkoj grupi ove laboratorije, rukovodilac istraživanja je *dr Vukosava Ninkov*, naučni savetnik sa saradnicima *dr Dobrila Karanović*, viši naučni saradnik, *dr Nadežda Petrović*, viši naučni saradnik, *mr Natalija Pujić*, asistent i istraživači *Kiril Savovski*, *Nada Radotić* i *Olivera Milić*, i tehnički saradnici *Dušanka Stepanović* i *Desanka Bojović*.

Iz ovog materijala u pripremi je rad pod naslovom "Bioregulator kao protektor" i biće poslat u štampu u časopis *Strahlentherapie* a rezultati će se saopštiti sledeće godine na nekom skupu koji može da prihvati ovu tematiku.

31.X.1984.
Vinča

NOSILAC ISTRAŽIVANJA

Dr Vukosava Ninkov



DIREKTOR OOUR -a

Jovan Dragojević

IZDAVAČ :
Institut za nuklearne nauke "Boris Kidrič"
Poštanski fah 522
Beograd - Vinča

R E P R I N T