

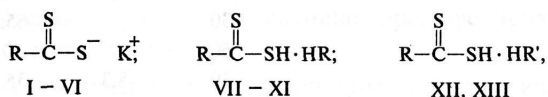
Э. А. Тарахтий, Л. П. Сидорова, О. А. Жигальский, О. Н. Чупахин

**РАДИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СОЛЕЙ  
ДИТИОКАРБАМИНОВЫХ КИСЛОТ**Институт экологии растений и животных УрО РАН;  
Уральский государственный технический университет, Екатеринбург

Неорганические соли дитиокарбаминовой кислоты (N-диметиламидодитиокарбамат натрия, дитиокарбамат аммония, N,N-диметилдитиокарбамат диметиламмония, N,N-диэтилдитиокарбамат натрия, N,N-дипропилдитиокарбамат натрия) обладают противолучевой активностью [1–5]. В механизме действия противолучевых соединений существенную роль играет угнетение окислительных процессов в организме, о чем может свидетельствовать снижение температуры тела и потребления кислорода организмом [6]. После введения радиозащитных веществ наибольшая устойчивость животных наблюдается во время наименьшего потребления кислорода [7].

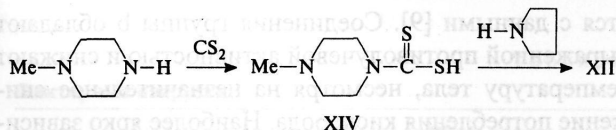
В настоящей работе проведен поиск новых потенциальных радиопротекторов среди производных дитиокарбаминовой кислоты, а также изучены их гипотермические свойства и способность снижать потребление кислорода с целью изучения связи процессов жизнедеятельности организма и радиозащитного действия веществ.

Синтезирован новый ряд калиевых и аммониевых солей N-замещенных дитиокарбаминовых кислот общей формулы

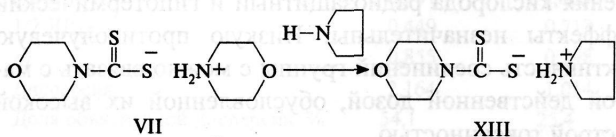


где R = морфолино (I, VII, XIII), пиперидино (II, VIII), циклогексиламино (III, IX), пирролидино (IV, X), гексаметиленимино (V, XI), метилпиперазино (VI, XII); R' = пирролидино (XII, XIII).

Соединения I–XI получены взаимодействием соответствующих аминов с сероуглеродом в спиртовощелочной (I–VI) или спиртовой (VII–XI) среде. Пирролидиниевая соль N-метилпиперазидодитиокарбонной кислоты XII получена из соответствующей кислоты XIV:



Пирролидиниевая соль морфолинодитиокарбонной кислоты XIII получена из соли VII:



Установлено, что 8 из 13 исследованных соединений проявляют радиозащитную активность (I, III, VI, VII, IX, XI, XII, XIII, табл. 1), которая достигает максимума через 10–30 мин после их введения. Соли морфолинодитиокарбонных кислот (I, VII, XIII) защищают 57–93 % и 35–56 % мышей, облученных соответственно минимально летальной и сверхлетальной дозами. Выраженный и длительный радиозащитный эффект наблюдается под влиянием пирролидиниевой и калиевой солей N-метилпиперазидодитиокарбонной кислоты (VI, XII) — выживает 80–90 % мышей. Активны также калиевая и гексаметилениминовая соли циклогексиламинодитиокарбонной кислоты (III, IX).

Оценена способность исследуемых веществ изменять потребление кислорода организмом и температуру тела мышей (табл. 2, в которой представлены только активные вещества).

Все соединения снижают потребление кислорода организмом в разной степени — на 16–71 % через 5–30 мин после их введения.

Если вещества, в состав аниона которых входит морфолин (I, VII, XIII), снижают как потребление кислорода, так и температуру тела (на 7–9 °С), то вещества, содержащие в составе аниона пирролидин (IV, X), снижают потребление кислорода (30–34 %), но их противолучевая активность мало выражена или отсутствует вовсе. Вещества, содержащие в составе аниона пиперазин (VI, XII), проявляя высокий противолучевой эффект, потребление кислорода и температуру тела снижают в меньшей степени. Умеренно активные, но более токсичные аммониевые соли, содержащие циклогексиламино- (IX) или гексаметилениминофрагмент (XI), значительно (до 40 %) понижают потребление кислорода, но на незначительный промежуток времени.

Для выявления связи между эффектами соединений со сходными структурами и установления их вклада в механизм радиозащиты данные биологического эксперимента обработаны с помощью факторного анализа [8]. Выделены два общих фактора, объясняющих 80 % дисперсии эффектов (первый сформировали наиболее тесно скоррелированные радиозащитный и гипотермический эффекты, а второй — острая токсичность и потребление кислорода, табл. 3).

Исследуемые вещества в факторном пространстве образуют отдельные группы (a — I, VII, XIII, b — VI, XII, c — II, V, VIII, IX, XI, d — IV, X), для которых рассчитаны средние значения эффектов (табл. 4, где ΔO<sub>2</sub> — максимальная величина снижения потребле-

## Острая токсичность и противолучевая активность соединений I – XIII

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Доза, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Доза облучения, Гр	Выживаемость, %	Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Доза, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Доза облучения, Гр	Выживаемость, %		
I	485,2	213	15	8,1	76,2*	IX	> 274,5	34	30	7,9	23,8*		
			30		45,0*				120		14,3		
			45		47,6*				15		28,6		
II	115,0	41	15	7,1	50,0	X	319,3	120	15	7,9	78,6*		
				7,4	31,6				15	10,0			
				8,0	27,2				30	47,6*			
			30	7,4	0				90	0			
			120	8,0	0				15	0			
III	368,0	110	15	7,4	92,9*	XI	159,2	169	10	7,9	0		
				7,7	78,6*				30	0			
				8,0	66,7*				120	0			
			30	7,4	85,7*				10	8,1	56,0*		
				7,7	85,7*				30	57,0*			
IV	< 297,0	148	15	8,1	15,0	XII	316,5	142	30	7,1	100,0*		
					42,8*					7,4	96,4*		
					57,1*					7,7	82,1*		
					5,0					8,0	78,5*		
					23,8*					8,2	80,0*		
V	171,1	79	15	8,1	23,8*	XIII	352,0	124	15	7,4	85,7*		
			30		4,8				30		100,0*		
			30		0				60		7,1	78,6*	
VI	131,1	56	15	7,4	90,0*	Контроль			7,7	8,3	35,7*		
			30		87,5*				120		7,4	100,0*	
			60		90,0*				7,7		71,4*		
					41,2*				7,4		100,0*		
					84,2*				30		28,6		
VII	588,4 1565,6**	243	10	8,0	66,7*				30	7,7	28,6		
			45		92,8*				30		7,7	92,9*	
			10		7,7				15		8,0	50,0*	
			45		61,9*				30		35,7*	85,7*	
			90		23,8*				60		92,9*	0	
			180		9,5				30		35,7*	35,7*	
			60		7,8				60		35,7*	8,0	0,9
			10		7,9				10		5,0	8,1	0
			VIII		159,0				69		10	7,9	5,0

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

\*\* Пероральное введение.

ния кислорода,  $\Delta t$  °C — максимальная величина понижения температуры тела, РЗА — радиозащитная активность,  $1/2$  ЛД<sub>16</sub> — используемая доза вещества). Факторный анализ позволил выявить связь между структурой веществ и активностью. Наиболее эффективными оказались соединения групп а и в. Наибольший вклад в радиозащитный эффект исследуемых солей вносит гипотермическое действие, в меньшей степени влияет способность понижать потребление кислорода. Так, в группе а наблюдается прямая связь радиозащитного и гипотермического эффектов и степени снижения потребления кислорода, что согласу-

ется с данными [9]. Соединения группы в обладают выраженной противолучевой активностью и снижают температуру тела, несмотря на незначительное снижение потребления кислорода. Наиболее ярко зависимость между радиозащитной и гипотермической активностью проявляется для веществ группы d, где при достаточно выраженном (35 %) уменьшении потребления кислорода радиозащитный и гипотермический эффекты незначительны. Низкую противолучевую активность соединений группы с можно связать с малой действенной дозой, обусловленной их высокой острой токсичностью.

Влияние обладающих радиозащитным действием солей дитиокарбаминных кислот на потребление кислорода ( $O_2$ ) в % и температуру (Т) в °С тела мышей

Соединение	Показатель	Время, мин								
		0	5	15	30	60	120	180	240	300
I	$O_2$	100,0 ± 8,7	35,8 ± 8,7*	56,8 ± 4,4*	63,8 ± 4,4*	56,8 ± 8,7*	85,2 ± 21,8	91,7 ± 8,7	87,1 ± 18,4	110,2 ± 12,3
	Т	38,5 ± 0,3	35,3 ± 0,7*	34,4 ± 0,8*	31,5 ± 0,7*	29,5 ± 1,5*	29,7 ± 1,7*	31,9 ± 2,1*	31,8 ± 2,8*	32,7 ± 2,7*
VI	$O_2$	100,0 ± 4,1	60,4 ± 3,2*	68,8 ± 6,2	52,0 ± 2,7*	58,3 ± 2,9*	62,5 ± 4,5	93,8 ± 4,7	95,8 ± 3,9	106,3 ± 6,3
	Т	37,8 ± 0,3	37,9 ± 0,7	35,5 ± 0,4*	34,1 ± 0,3*	34,1 ± 0,3*	37,8 ± 0,1	37,9 ± 0,6	37,7 ± 0,4	37,8 ± 0,5
VII	$O_2$	100,0 ± 14,9	21,7 ± 4,6*	33,0 ± 3,1*	47,4 ± 7,3*	45,9 ± 10,7*	55,0 ± 10,4*	68,8 ± 14,6	68,8 ± 7,6	76,5 ± 20,1
	Т	38,5 ± 0,3	35,5 ± 0,5*	33,5 ± 0,5*	31,4 ± 0,8*	30,2 ± 0,7*	29,8 ± 0,6*	33,9 ± 1,1*	36,5 ± 0,1	37,2
IX	$O_2$	100,0 ± 20,0	40,1 ± 9,6*	37,7 ± 2,4*	47,8 ± 2,4*	56,7 ± 4,8*	71,2 ± 7,2	87,3 ± 2,4	99,3 ± 9,6	99,3 ± 9,6
	Т	36,8 ± 0,0	37,0	35,0 ± 0,2	33,8 ± 0,3*	34,0 ± 0,2*	35,1 ± 0,1	36,0 ± 0,5	36,6 ± 0,1	36,9 ± 0,1
XI	$O_2$	100,0 ± 6,4	43,0 ± 4,3*	41,0 ± 4,3*	70,0 ± 8,5	84,0 ± 10,7	99,0 ± 4,3	109,8 ± 6,4	107,1 ± 8,5	118,8 ± 1,7
	Т	38,6 ± 0,4	37,4 ± 0,2	35,2*	34,3 ± 0,4*	36,0 ± 0,4	37,5 ± 0,5	38,1 ± 0,1	37,3	—
XII	$O_2$	100,0 ± 16,7	85,7 ± 9,6	71,4 ± 9,6	78,6 ± 4,2	82,1 ± 17,5	132,1 ± 17,1	128,6 ± 18	171,4 ± 13,5*	175,0 ± 25,0*
	Т	39,1 ± 0,2	35,6 ± 0,2*	34,2 ± 0,3*	33,5 ± 0,2*	33,4 ± 0,3*	36,2 ± 0,1	36,1 ± 0,2	37,1 ± 0,2	37,9 ± 0,2
XIII	$O_2$	100,0 ± 6,2	41,3 ± 4,1*	16,0 ± 9,3*	24,8 ± 8,3*	39,3 ± 15,7*	53,7 ± 14,4	68,2 ± 8,6	103,3 ± 10,5	90,9 ± 2,1
	Т	37,8 ± 0,2	33,6 ± 1,1*	31,2 ± 0,6*	30,1 ± 0,9*	31,1 ± 2,7*	32,4 ± 2,0*	35,1 ± 1,8	37,2 ± 0,2	38,5 ± 0,3
Физиологический раствор	$O_2$	100,0 ± 15,2	93,5 ± 6,9	89,3 ± 9,7	93,5 ± 6,9	87,5 ± 5,0	88,8 ± 7,9	87,0 ± 5,0	91,7 ± 7,1	91,3 ± 2,4
	Т	38,7 ± 0,1	38,5 ± 0,1	38,5 ± 0,1	38,5 ± 0,1	37,8 ± 0,2	37,6 ± 0,2	37,8 ± 0,1	37,1 ± 0,1	37,1 ± 0,1

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Относительная независимость радиопротекторного действия от снижения потребления кислорода организмом для соединений группы b послужила основанием для оценки способности одного из этих соединений (XII) оказывать защитное действие на системном уровне на активно пролиферирующую кроветворную ткань.

Установлено, что соединение XII увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей. Так, при облучении в дозе 7,7 Гр погибает 81 % мышей по типу кишечного синдрома. У защищенных мышей кишечный синдром гибели отмечается при дозе 8,4 Гр, где еще выживает 28 % животных, а 86 % смертность имеет место при дозе 8,7 Гр (все контрольные животные погибают при дозе 8,0 Гр).

У защищенных животных, по сравнению с незащищенными, количество лимфоцитов в 2 раза больше и увеличено число моноцитов, что можно считать благоприятным симптомом [10]. Кроме того, существен-

но снижается величина отношения числа лимфоцитов к нейтрофилам (особенно выраженная при дозе 7,4 Гр, где составляет 8,5 против 15,7 для незащищенного контроля, у интактных мышей — 2,9). Среди клеток крови меньше встречается гипохроматозных и лизированных.

Таким образом, в ряду изученных соединений интерес представляют несимметричные органические соли — N-метилпиперазинодитиокарбонат пирроли-

Таблица 4

Средние величины показателей испытуемых веществ в группах а — d

Группа	Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
а	$\Delta O_2$ , %	75,50	10,19	78,30	64,20	84,00
	РЗА, %	84,90	8,33	85,70	76,20	92,80
	1/2 ЛД <sub>16</sub>	0,76	0,22	0,79	0,53	0,97
	$\Delta t$ , °С	8,47	0,68	8,70	7,70	9,00
b	$\Delta O_2$ , %	38,30	13,72	38,30	28,60	48,00
	РЗА, %	86,40	9,05	86,40	80,00	92,80
	1/2 ЛД <sub>16</sub>	0,41	0,23	0,41	0,24	0,57
	$\Delta t$ , °С	4,8	1,56	4,80	3,70	5,90
c	$\Delta O_2$ , %	56,56	7,42	59,00	43,60	62,30
	РЗА, %	42,08	24,73	27,20	23,80	78,60
	1/2 ЛД <sub>16</sub>	0,28	0,49	0,27	0,25	0,37
	$\Delta t$ , °С	4,04	0,68	4,10	3,00	4,90
d	$\Delta O_2$ , %	65,15	7,14	65,15	60,10	70,20
	РЗА, %	28,55	40,37	28,55	0,01	57,10
	1/2 ЛД <sub>16</sub>	0,60	0,14	0,60	0,50	0,70
	$\Delta t$ , °С	1,56	2,18	1,56	0,01	3,10

Таблица 3

Факторные нагрузки

Эффекты	Общие факторы	
	I	II
$\Delta O_2$	-0,020	0,911
РЗА	0,901	-0,005
1/2 ЛД <sub>16</sub>	0,449	0,718
$\Delta t$	0,855	0,298
Дисперсия	2,164	1,014
Доля объясняемой дисперсии, %	54,1	25,4

диния (XII) и морфолиндитиокарбонат пирролидиния (XIII). Эти соединения обладают высокой радио-защитной активностью, гипотермическим действием и способностью защищать кроветворную ткань (XII) при умеренной токсичности.

#### *Экспериментальная химическая часть*

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

**Морфолиндитиокарбоновая кислота, калиевая соль (I).** К раствору 7 г (0,125 моль) КОН в 40 мл этанола добавляют 8,7 г (0,1 моль) морфолина и при охлаждении в несколько приемов вносят 9,5 г (0,125 моль) сероуглерода (при добавлении каждой порции энергично встряхивают реакционную массу), выдерживают 1 ч. Продукт реакции — массу желтого цвета — отфильтровывают, промывают бензолом, небольшим количеством спирта, сушат на воздухе. Кристаллизуют из этанола. Выход 82 %. Т. пл. > 300 °С.  $C_5H_8KNOS_2$ .

**Пиперидинитиокарбоновая кислота, калиевая соль (II).** Получают аналогично I из 8,5 г (0,1 моль) пиперидина, 7 г КОН и 9,5 г  $CS_2$ . Кристаллизуют из смеси хлороформ — этанол, 10:1. Выход 75 %. Т. пл. > 250 °С.  $C_6H_{10}KNS_2 \cdot 0,5H_2O$ .

**Циклогексиламинитиокарбоновая кислота, калиевая соль (III).** Получают аналогично I из циклогексиламина, КОН и  $CS_2$ . Кристаллизуют из воды. Выход 78 %. Т. пл. 243 – 245 °С.  $C_7H_{12}KNS_2$ .

**Пирролидинитиокарбоновая кислота, калиевая соль (IV).** Получают аналогично I из пирролидина, КОН и  $CS_2$ . Кристаллизуют из этанола. Выход 90 %. Т. пл. > 300 °С.  $C_5H_8KNS_2$ .

**Гексаметилениминодитиокарбоновая кислота, калиевая соль (V).** Получают аналогично I из гексаметиленимина, КОН и  $CS_2$ . Кристаллизуют из хлороформа. Продукт гигроскопичен. Выход 84 %. Т. пл. 208 – 210 °С.  $C_7H_{12}KNS_2$ .

**N-Метилпиперазинитиокарбоновая кислота, калиевая соль (VI).** Получают аналогично I из N-метилпиперазина, КОН и  $CS_2$ . Кристаллизуют из смеси хлороформ — изопропиловый спирт, 7:1. Выход 68 %. Т. пл. > 250 °С.  $C_6H_{11}KN_2S_2$ .

**Морфолиндитиокарбоновая кислота, морфолиниевая соль (VII).** К спиртовому раствору 8,7 г (0,1 моль) морфолина в 30 мл этанола добавляют при охлаждении (осторожно) в несколько приемов 4,2 г (0,06 моль) сероуглерода. Наблюдается сильное разогревание реакционной массы (треск в колбе) и выпадение бесцветного осадка. После выдерживания реакционной массы в течение 1 ч продукт отфильтровывают, промывают бензолом и спиртом. Кристаллизуют из воды. Выход 86 %. Т. пл. 181 – 183 °С.  $C_9H_{18}N_2OS_2$ .

**Пиперидинитиокарбоновая кислота, пиперидиниевая соль (VIII).** Получают аналогично VII из 8,5 г (0,1 моль) пиперидина и 4,2 г (0,06 моль) сероуг-

лерода. Кристаллизуют из воды. Выход 71 %. Т. пл. 170 °С.  $C_{11}H_{22}N_2S_2$ .

**Циклогексиламинитиокарбоновая кислота, циклогексиламмониевая соль (IX).** Получают аналогично VII из циклогексиламина и  $CS_2$ . Кристаллизуют из водного этанола (1:1). Выход 73 %. Т. пл. 176 – 178 °С.  $C_{13}H_{26}N_2S_2$ .

**Пирролидинитиокарбоновая кислота, пирролидиниевая соль (X).** Получают аналогично VII из пирролидина и сероуглерода. Кристаллизуют из воды. Выход 81 %. Т. пл. 149 – 151 °С.  $C_9H_{18}N_2S_2$ .

**Гексаметилениминодитиокарбоновая кислота, гексаметилениминиевая соль (XI).** Получают аналогично VII из гексаметиленимина и сероуглерода. Кристаллизуют из воды. Выход 68 %. Т. пл. 146 – 147 °С.  $C_{13}H_{26}N_2S_2$ .

**N-Метилпиперазинитиокарбоновая кислота (XIV).** К раствору 10 г (0,1 моль) N-метилпиперазина в 40 мл этанола при охлаждении в несколько приемов приливают 6 мл (0,1 моль) сероуглерода при энергичном встряхивании. Сразу же наблюдается разогревание и обильное выпадение желтого продукта. После охлаждения льдом кислоту XIV отфильтровывают, промывают холодной водой. Выход 3,2 г (90 %). Т. пл. бесцветного продукта 188 – 190 °С (из воды).

**N-Метилпиперазинитиокарбоновая кислота, пирролидиниевая соль (XII).** Суспендируют 1,8 г (0,01 моль) кислоты XIV в 25 мл этанола и добавляют 0,9 мл (0,015 моль) пирролидина. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 2,5 ч. Наблюдается постепенное растворение осадка. В конце нагрева проводят горячую фильтрацию раствора. При охлаждении в ледяной бане выпадает бесцветный кристаллический продукт XII. Кристаллизуют из изопропилового спирта. Выход 65 %. Т. пл. 164 – 166 °С.  $C_{10}H_{21}N_3S_2$ .

**Морфолиндитиокарбоновая кислота, пирролидиниевая соль (XIII).** Суспендируют 2,5 г (0,01 моль) морфолиниевой соли VII в 30 мл этанола и добавляют 0,8 мл (0,01 моль) пирролидина. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Наблюдается постепенное растворение осадка. В конце нагрева проводят горячую фильтрацию раствора и частичное упаривание на водяной бане. При охлаждении льдом выпадает бесцветный кристаллический продукт реакции. Выход 58 %. Т. пл. 158 – 159 °С (из изопропилового спирта).  $C_9H_{18}N_2OS_2$ .

#### *Экспериментальная биологическая часть*

Эксперименты проводили на линейных мышцах BALB 3 – 4-месячного возраста. Вещества вводили внутривентриально или перорально.

Острую токсичность ( $LD_{50}$ ) веществ определяли согласно [11].

Противолучевую активность оценивали по проценту выживших на 30 сут мышей, облученных тотально гамма-лучами  $^{137}Cs$  на установке “Игур”. Мощность дозы 1,03 Гр/мин. Вещества вводили за 10 – 180 мин

до облучения в дозе, равной  $1/2LD_{16}$ , или в максимально переносимых дозах (соединения IV и X, кривая токсичности для которых не получена). На каждый временной срок использовали от 7 до 40 мышей. Контрольные животные получали соответствующий растворитель и облучались одновременно с опытными.

Температуру тела измеряли с помощью медицинского электротермометра ТПЭМ-1 до и через 5–300 мин после введения вещества. На каждый временной срок (9 сроков) использовали 5–7 мышей.

Способность солей изменять потребление кислорода организмом определяли согласно [12] с помощью оптико-акустического газоанализатора МН-5130. Мышей помещали на 5 мин в замкнутую систему прибора и через 5 мин фиксировали величину потребления кислорода. Влияние веществ прослеживали в динамике (5–300 мин). Результаты выражали в процентах от исходной величины, принятой за 100. На точку использовали 4–7 мышей.

Кровотворную ткань и периферическую кровь исследовали в группе интактных мышей, в группе животных, облученных в диапазоне доз 6,8–8,0 Гр с интервалом 0,3 Гр, и в группе облученных животных, которым за 30 мин до облучения вводили внутривенно вещество XII в дозе, равной  $1/2LD_{16}$ , что составляет 0,57 ммоль/кг или 142 мг/кг. Через 4 сут после облучения (срок максимального падения клеточности костного мозга) у животных из кончика хвоста брали кровь для подсчета лейкоцитов (в камере Горяева) и определения лейкограммы (мазок окрашивали по Паппенгейму). Далее мышей забивали дислокацией шейных позвонков, извлекали и взвешивали селезенку, тимус, готовили клеточную суспензию селезенки, тимуса, костного мозга бедренной кости, подсчитывали общее число клеток в органе (в

камере Горяева). В каждой экспериментальной группе использовали 7 мышей.

Для каждой экспериментальной точки рассчитаны среднее значение и стандартная ошибка его определения. Средние значения исследуемых показателей сформированы в две матрицы данных, которые исследованы с помощью методов многомерной статистики.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 96–04-48013.

## ЛИТЕРАТУРА

1. M. Shinoda, S. Ohta, Y. Takagi, et al., *Pharm. Soc. Jpn.*, **94**(11), 1419–1424 (1974).
2. З. Бак, *Химическая защита от ионизирующей радиации*, Атомиздат, Москва (1968).
3. Л. А. Тиунов, Г. А. Васильев, Э. А. Вальдштейн, *Противолучевые средства (Справочник)*, Наука, Москва–Ленинград (1964).
4. Л. А. Тиунов, Г. А. Васильев, В. П. Парибок, *Противолучевые средства (Справочник)*, Изд. АН СССР, Москва–± 0,0 Ленинград (1961).
5. M. J. Allalunis-Turner and J. D. Clapman, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **10**(9), 1569–1573 (1984).
6. Ю. Е. Стрельников, Н. И. Либикова, *Тез. докл. 1-го Радиобиологического съезда*, Т. 3, Пушино (1993), сс. 965–966.
7. O. Novak and J. Misustova, *Life Sci. Space Res.*, **12**, 125–128 (1974).
8. К. Иберла, *Факторный анализ*, Статистика, Москва (1980).
9. В. Г. Владимиров, Г. А. Поддубский, Г. И. Разоренов, *Радиозащитные рецепторы. Оптимизация состава и механизмы действия*, Ленинград (1988).
10. Н. И. Машнева, Л. Ф. Родионова, С. Я. Сукальская, *Принципы сравнительной оценки радиационного и химического факторов*, Энергоатомиздат, Москва (1984).
11. D. G. Finney, *Probit Analysis*, Cambridge (1947).
12. И. П. Трегубенко, Э. А. Тарахтий, М. В. Чибиряк и др., *Радиобиология*, **24**(6), 838–846 (1984).

Поступила 25.06.96.