

X-46

ISSN 0023-1134

# ХИМИКО- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МОСКВА · ФОЛИУМ · 1998

Издательство  
Фармацевтическая  
литература  
АПССР

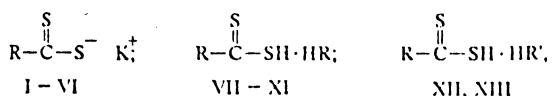
Э. А. Тарахтий, Л. П. Сидорова, О. А. Жигальский, О. Н. Чупахин

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

Неорганические соли дитиокарбаминовой кислоты (*N*-диметиламинодитиокарбамат 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].

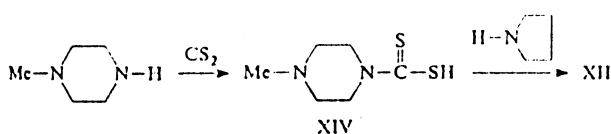
В настоящей работе проведен поиск новых потенциальных радиопротекторов среди производных дитиокарбаминовой кислоты, а также изучены их гипотермические свойства и способность снижать потребление кислорода с целью изучения связи процессов жизнедеятельности организма и радиозащитного действия веществ.

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

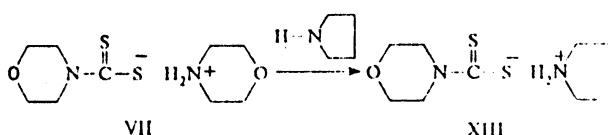


где R = морфолино (I, VII, XIII), пирролидино (II, VIII), циклогексиламино (III, IX), пирролидин (IV, X), гексаметиленимино (V, XI), метилипирразино (VI, XII); R' = пирролидино (XII, XIII).

Соединения I–XI получены взаимодействием соответствующих аминов с сероуглеродом в спиртово-щелочной (I–VI) или спиртовой (VII–XI) среде. Пирролидиновая соль *N*-метилипирразинодитиокарбоновой кислоты XII получена из соответствующей кислоты XIV:



Пирролидиновая соль морфолинодитиокарбоновой 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 морфолинодитиокарбоновых 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 пирролидиновой и калиевой солей *N*-метилипирразинодитиокарбоновой кислоты (VI, XII) — выживает 80–90 % мышей. Активны также калиевая и гексаметилиенимиловая соль циклогексиламинодитиокарбоновой 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 °C), 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 пирразин (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 гексаметилиениминофрагмент (XI), значительно (до 40 %) снижают 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 сформирован наилуче скоррелированные радиозащитный и гипотермический эффекты, а второй — острая токсичность и потребление кислорода, табл. 3).

Исследуемые вещества в факторном пространстве образуют отделенные 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  $\Delta O_2$  — максимальная величина снижения потребле-

Таблица 1

## Острая токсичность и противолучевая активность соединений I – XIII

Соединение	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг	Доза, мг/кг	Время введение до облучения, мин	Доза облучения, Гр	Выживаемость, %	Соединение	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг	Доза, мг/кг	Время введение 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*						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	7,9	10,0
				8,0	27,2				30		47,6*
			30	7,4	0				90		0
			120	8,0	0				184	15	0
III	368,0	110	15	7,4	92,9*	XI	159,2	120	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*
				8,0	28,6*				45		38,0*
			130	10	57,1*				30		100,0*
IV	< 297,0	148	15	8,1	15,0	XII	316,5	142	7,4	7,4	96,4*
				45	42,8*					7,7	82,1*
				30	5,0					8,0	78,5*
V	171,1	79	15	8,1	23,8*	XIII	352,0	124	60	7,1	80,0*
				30	4,8					7,4	78,6*
			19	30	0					7,4	92,4*
VI	131,1	56	15	7,4	90,0*	XIII	352,0	124	15	7,4	88,9*
				30	87,5*				120	7,4	100,0*
				60	90,0*					7,7	71,4*
					41,2*					7,4	85,7*
			30	7,7	84,2*					30	100,0*
				120	28,6					60	28,6
				30	92,8*					30	92,9*
					8,4					15	50,0*
					8,7					30	85,7*
			14	30	92,9*					60	0
VII	588,4	243	10	8,0	66,7*	Контроль			30	8,3	35,7*
				45	92,8*					7,1	30,8
				10	9,5					7,4	12,2
				45	61,9*					7,7	5,7
			90		23,8*					7,9	3,1
				180	9,5					8,0	0,9
			626**	60	35,7*					8,1	0
VIII	159,0	69	10	7,9	5,0						

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

\*\* Перорально введение.

ния кислорода,  $\Delta t$  °C — максимальная величина понижения температуры тела, РЗА — радиозащитная активность,  $1/2 \text{ LD}_{16}$  — используемая доза вещества). Факторный анализ позволяет выявить связи между структурой веществ и активностью. Наиболее эффективными оказались соединения группы а и б. Наибольший вклад в радиозащитный эффект исследуемых соединений вносит гипотермическое действие, в меньшей степени влияет способность понижать потребление кислорода. Так, в группе а наблюдается прямая связь радиозащитного и гипотермического эффектов и степень 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 д, где достаточно выраженным (35 %) уменьшением потребления кислорода радиозащитный и гипотермический эффекты незначительны. Низкую противолучевую активность соединений группы с можно связать с малой действенной дозой, обусловленной их высокой острой токсичностью.

Таблица 2

Влияние обладающих радиозащитным действием солей дитиокарбаминовых кислот на потребление кислорода ( $O_2$ ) в % и температуру (T) в °C 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
	T	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
	T	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
	T	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
	T	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
	T	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*
	T	39,1 ± 0,2	36,6 ± 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
	T	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
	T	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 активию пролиферирующую кроветворную ткань.

Установлено, что соединение XII увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей. Так, при облучении в дозе 7,7 Гр погибают 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 кнейтрофилам (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 встречаются гипохроматозных и лизированных.

Таким образом, в ряду изученных соединений интерес представляют несимметричные органические соли — N-метилипперазинодитиокарбонат пиуроли-

Таблица 4  
Средние величины показателей испытуемых веществ в группах a — d

Группа	Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
a	$\Delta O_2$ , %	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
	$\Delta t$ , °C	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
	$\Delta t$ , °C	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
	$\Delta t$ , °C	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
	$\Delta t$ , °C	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

диина (XII) и морфолинодигидрокарбонат пирролидина (XIII). Эти соединения обладают высокой радиозащитной активностью, гипотермическим действием и способностью защищать кроветворную ткань (XII) при умеренной токсичности.

### Экспериментальная химическая часть

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

**Морфолинодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (I).** К раствору 7 г (0,125 моль) KOH 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, исключившим количеством спирта, сушат на воздухе. Кристаллизуют из этанола. Выход 82 %. Т. пл. > 300 °C.  $C_5H_8KNOS_2$ .

**Пиридинодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (II).** Получают аналогично I из 8,5 г (0,1 моль) пиридинина, 7 г KOH и 9,5 г CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из смеси хлороформа — этанола, 10 : 1. Выход 75 %. Т. пл. > 250 °C.  $C_6H_{10}KNS_2 \cdot 0,5H_2O$ .

**Циклогексиламинодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (III).** Получают аналогично I из циклогексиламина, KOH и CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из воды. Выход 78 %. Т. пл. 243 – 245 °C.  $C_7H_{12}KNS_2$ .

**Пирролидинодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (IV).** Получают аналогично I из пирролидина, KOH и CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из этанола. Выход 90 %. Т. пл. > 300 °C.  $C_5H_8KN_2S_2$ .

**Гексаметилиениминодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (V).** Получают аналогично I из гексаметилиенимина, KOH и CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из хлороформа. Продукт гигроскопичен. Выход 84 %. Т. пл. 208 – 210 °C.  $C_7H_{12}KNS_2$ .

**N-Метилиниперазинодигидрокарбоновая кислота, калиевая соль (VI).** Получают аналогично I из N-метилиниперазина, KOH и CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из смеси хлороформа — изопропилового спирта, 7 : 1. Выход 68 %. Т. пл. > 250 °C.  $C_6H_{11}KN_2S_2$ .

**Морфолинодигидрокарбоновая кислота, морфолиновая 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. Наблюдающееся сильное разогревание реакционной массы (треск в кочбе) 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 °C.  $C_9H_{18}N_2OS_2$ .

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

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

**Циклогексиламинодигидрокарбоновая кислота, циклогексиламмониевая соль (IX).** Получают аналогично VII из циклогексиламина и CS<sub>2</sub>. Кристаллизуют из водного этанола (1 : 1). Выход 73 %. Т. пл. 176 – 178 °C.  $C_{13}H_{24}N_2S_2$ .

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

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

**N-Метилиниперазинодигидрокарбоновая кислота (XIV).** К раствору 10 г (0,1 моль) N-метилниперазина 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 °C (из воды).

**N-Метилиниперазинодигидрокарбоновая кислота, пирролидиновая соль (XII).** Сuspendируют 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 °C.  $C_{10}H_{21}N_3S_2$ .

**Морфолинодигидрокарбоновая кислота, пирролидиновая соль (XIII).** Сuspendируют 2,5 г (0,01 моль) морфолиновой 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 °C (из изопропилового спирта).  $C_9H_{18}N_2OS_2$ .

### Экспериментальная биологическая часть

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

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

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

до облучения в дозе, равной 1/2ЛД<sub>16</sub>, 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. Мыши 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.

Кроветворную 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 внутрибрюшинно вещество XII в дозе, равной 1/2ЛД<sub>16</sub>, что составляет 0,57 ммол/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 мышь забивали дислокаций 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. Н. Либикова, *Тез. докл. 1-го Радиобиологического съезда*, Т. 3, Пущино (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. Полубесский, 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. Н. Н. Трегубенко, Э. А. Тарахтий, М. В. Чибиряк и др., *Радиобиология*, 24(6), 838–846 (1984).

Поступила 25.06.96.