

А.Н. Гребенюк, В.Н. Быков, В.А. Мясников,
Н.В. Аксенова, В.В. Зацепин

Экспериментальная оценка токсичности и радиозащитной эффективности β -эстрадиола и цистамина при их изолированном и совместном применении

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена экспериментальная оценка токсичности и радиозащитной эффективности β -эстрадиола и цистамина при их изолированном и совместном применении. Исследования выполнены на 180 самцах мышей-гибридов F_1 (СВА $\times$ С57В1). Установлено, что при внутримышечном введении β -эстрадиола в дозах 20, 40 и 100 мг/кг видимых клинических проявлений интоксикации в течение всего периода наблюдения выявлено не было. При введении цистамина в оптимальной радиозащитной дозе 225 мг/кг у всех мышей наблюдалась атаксия, адинамия, снижалось пищевое и питьевое поведение, груминг. При последовательном применении β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 112,5 мг/кг токсических эффектов не наблюдалось.

Выявлено, что совместное профилактическое применение β -эстрадиола и цистамина способствовало увеличению их радиозащитной эффективности. При введении β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг за 5 сут. до облучения фактор изменения дозы составил 1,26, при введении цистамина в дозе 225 мг/кг за 20 мин до облучения – 1,39, при последовательном применении обоих препаратов – 1,49. При снижении дозы цистамина в 2 раза токсические эффекты при совместном применении обоих препаратов не наблюдались, а фактор изменения дозы комбинации β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 112,5 мг/кг составил 1,34.

Ключевые слова: облучение, радиозащитная эффективность, β -эстрадиол, цистамин, радиопротектор, выживаемость, токсичность, мыши.

Введение. Обострение радиозэкологической ситуации в мире как результат техногенных аварий на ядерных объектах ставит задачи в поиске и оценке новых, а также повышении эффективности уже известных средств медицинской противорадиационной защиты [4, 10, 14].

Известно, что фактор изменения дозы (ФИД) наиболее мощных из известных радиопротекторов (цистамин, препарат Б-190) достигает величины 1,3–1,5 [1, 3, 5]. Преодолению этого порога путем увеличения дозы вводимых препаратов препятствует ряд факторов, в частности их малая терапевтическая широта и, как следствие, достаточно высокая токсичность в оптимальных радиозащитных дозах [1, 11, 12]. Этих недостатков практически лишены средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма, однако при остром облучении они менее эффективны, чем радиопротекторы [4, 13]. Одними из наиболее эффективных представителей данной группы препаратов являются эстрогенные гормоны [1, 15]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что эстрогены обладают радиозащитным действием при пролонгированном облучении, способны предотвращать депрессию миелопоэза и ускорять восстановление клеток периферической крови при фракционированном облучении, эффективны как средства терапии острой лучевой болезни [7, 9].

Показано, что одним из возможных путей увеличения значения ФИД, а также снижения токсических эффектов радиопротекторов является применение смеси из двух или нескольких радиозащитных средств с принципиально разными механизмами защитного действия [2, 3, 5]. Однако данные о противолучевой эффективности совместного применения радиопротекторов и эстрогенных гормональных препаратов в доступной литературе отсутствуют.

Цель исследования. Экспериментальная оценка токсичности и радиозащитной эффективности изолированного и совместного профилактического применения β -эстрадиола и цистамина при остром рентгеновском облучении.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 180 самцах мышей-гибридов F_1 (СВА $\times$ С57В1), полученных из питомника РАМН «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.).

Животных содержали в условиях вивария, не более 20 особей в одной клетке. Кормление животных осуществляли 1 раз в сутки с 10.00 до 13.00 ч, доступ к стандартному гранулированному корму и воде у животных был постоянно. При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использовани-

ем животных, в том числе по гуманному отношению к ним. На проведение исследования было получено разрешение локального независимого комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 98 от 15.12.2009 г.).

Известно, что проблема токсичности противолучевых препаратов имеет не меньшую актуальность, чем проблема повышения их защитной эффективности [3, 12]. В связи с этим исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе исследовали токсичность изучаемых препаратов при изолированном и совместном введении белым беспородным мышам-самцам. На втором – проводилась оценка противолучевой эффективности совместного профилактического применения β -эстрадиола и цистамина при остром рентгеновском облучении. Доза и характер введения β -эстрадиола определялись результатами предварительных исследований [7].

В качестве радиозащитных средств в работе использовали β -эстрадиол и цистамин.

β -эстрадиол представляет собой белое порошкообразное мелкокристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, в связи с чем в качестве растворителя использовали 4% водный раствор Твин-80. Так как рабочие растворы β -эстрадиола являются быстрооседающей суспензией, их готовили *ex tempore*, в течение эксперимента постоянно перемешивали и взбалтывали перед набором в шприц. Для оценки токсичности препарат вводили внутримышечно в дозах 20, 40, 100 мг/кг. Для оценки радиозащитной эффективности β -эстрадиол вводили внутримышечно за 5 сут. до радиационного воздействия в дозе 40 мг/кг. Объем вводимого препарата составил 0,1 мл на 20 г массы тела животного.

Цистамин – радиопротектор из группы аминокислот. По данным литературы [3, 12], оптимальная радиозащитная доза цистамина для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 225 мг/кг (4,5 мг/особь) хлористоводородной соли. Цистамин, растворенный в физиологическом растворе, вводили внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела животного в дозах 112,5 и 225 мг/кг однократно за 20–30 мин до облучения.

Животным контрольных групп в те же сроки и по той же схеме вводили соответствующие растворители. Токсичность изучаемых препаратов при их изолированном и совместном введении изучали по показателям двигательной активности, пищевого и питьевого поведения.

Оценку радиозащитной эффективности препаратов проводили путём изучения 30-суточной выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших от облучения мышей. Для этого мышей подвергали общему равномерному рентгеновскому облучению на установке «РУМ-17» при напряжении 180 кВ, силе тока 14 мА, фильтре 0,5 мм Cu + 1,0 мм Al, при направлении облучения спина – грудь, кожно-фокусном расстоянии 50 см, мощности экспозиционной дозы 0,281 мА/кг (52 Р/мин). Дозиметрический

контроль проводили с помощью индивидуального дозиметра «ИД-11» с последующей оценкой показаний прибора на аппарате «ГО-32».

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Средняя величина относительных показателей и её ошибка определялись с помощью таблиц В.С. Генеса [4]. Достоверность различий средних значений показателя выживаемости оценивали с использованием точного метода Фишера, значений показателя СПЖ – по t-критерию Стьюдента. Вероятность ошибки $p < 0,05$ и менее считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных. ФИД препарата рассчитывали методом пробит-анализа по Финни.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что внутримышечное введение β -эстрадиола в дозах 20, 40 и 100 мг/кг не вызывало видимых клинических проявлений интоксикации в течение 15-суточного наблюдения. Дальнейшее увеличение дозы препарата было невозможно в силу достижения предела растворимости.

Внутрибрюшинное введение цистамина в дозе 225 мг/кг способствовало развитию ряда токсических проявлений, выявляемых уже через 0,5–1 мин наблюдения. У всех мышей наблюдалась атаксия, адинамия, снижалось пищевое и питьевое поведение, груминг. Данная симптоматика регистрировалась на протяжении 40 мин – 1 ч после введения препарата, затем состояние животных постепенно нормализовалось и к окончанию первых суток наблюдения токсические проявления не обнаруживались. Введение цистамина в дозе 112,5 мг/кг не вызывало регистрируемых визуально признаков острого отравления.

При оценке токсичности комбинации препаратов установлено, что совместное применение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 225 мг/кг вызывало развитие проявлений острой интоксикации, сходных с изолированным применением радиопротектора в аналогичной дозе. У всех животных наблюдались снижение двигательной активности, расстройства питьевого и пищевого поведения. Введение мышам β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 112,5 мг/кг не вызывало признаков острого отравления. В течение 15-суточного наблюдения как в группах биологического контроля и контроля растворителей, так и в группах животных, которым изучаемые препараты были введены изолированно или совместно, гибели не наблюдалось.

Ранее нами [7] показано, что β -эстрадиол оказывал максимально выраженный противолучевой эффект при профилактическом применении за 5 сут. до облучения в дозе 40 мг/кг. Результаты влияния β -эстрадиола и цистамина на выживаемость мышей-самцов, подвергнутых острому рентгеновскому облучению представлены в таблице 1.

Установлено, что последовательное увеличение дозы рентгеновского излучения приводило к сниже-

Таблица 1

Влияние β -эстрадиола и цистамина на выживаемость мышей-самцов гибридов F_1 (СВА $\times$ С57В1), подвергнутых острому рентгеновскому облучению ($M \pm m$, $n=12$)

Доза облучения, Гр	Условия эксперимента	Выживаемость, %	СПЖ, сут
7,0	Облучение	42 $\pm$ 15	19,5 $\pm$ 1,31
	β -эстрадиол 40 мг/кг + облучение	81 $\pm$ 12	24,5 $\pm$ 2,38
	Цистамин 225 мг/кг + облучение	92 $\pm$ 11#	25,0 $\pm$ 0,0*
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 112,5 мг/кг + облучение	92 $\pm$ 11#	22,0 $\pm$ 0,0
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг + облучение	95 $\pm$ 5#	30,0 $\pm$ 0,0
8,0	Облучение	25 $\pm$ 13	16,3 $\pm$ 1,69
	β -эстрадиол 40 мг/кг + облучение	58 $\pm$ 15	16,3 $\pm$ 2,78
	Цистамин 225 мг/кг + облучение	66 $\pm$ 15#	18,5 $\pm$ 2,71
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 112,5 мг/кг + облучение	58 $\pm$ 15	17,8 $\pm$ 1,56
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг + облучение	92 $\pm$ 11#	20,0 $\pm$ 0,0*
9,0	Облучение	17 $\pm$ 11	10,8 $\pm$ 1,89
	β -эстрадиол 40 мг/кг + облучение	42 $\pm$ 15	10,0 $\pm$ 0,96
	Цистамин 225 мг/кг + облучение	58 $\pm$ 15#	12,8 $\pm$ 1,09
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 112,5 мг/кг + облучение	50 $\pm$ 15#	12,7 $\pm$ 1,06
	β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг + облучение	83 $\pm$ 11#	14,5 $\pm$ 1,67*

Примечание: # – различие с группой «облучение» по точному критерию Фишера; * – по t критерию Стьюдента, $p \leq 0,05$.

нию выживаемости экспериментальных животных. Расчетное значение $СД_{50/30}$ для облученных незащищенных мышей составило 6,5 $\pm$ 0,61 Гр.

Применение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг за 5 сут. до облучения способствовало росту выживаемости защищенных мышей: на 58% при облучении в дозе 7,0 Гр, на 25% при облучении в дозе 8,0 Гр и на 8% при облучении в дозе 9,0 Гр. При этом расчетное значение $СД_{50/30}$ составило 8,6 $\pm$ 0,71 Гр.

Профилактическое применение цистамина в оптимальной радиозащитной дозе 225 мг/кг способствовало значимому увеличению выживаемости защищенных животных по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) во всем диапазоне исследованных доз излучения. Так, при облучении в дозе 7,0 Гр выживаемость увеличилась на 50%, в дозе 8,0 Гр – на 41%, в дозе 9,0 Гр – на 41%. Расчетное значение $СД_{50/30}$ для облученных защищенных цистамином мышей составило 9,0 $\pm$ 0,84 Гр.

Совместное профилактическое введение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг за 5 сут. до радиационного воздействия и цистамина в дозе 225 мг/кг за 30 мин до облучения позволяло защитить часть мышей, подвергнутых действию рентгеновского излучения, от лучевой гибели. Так, при облучении в дозе 7,0 Гр выживаемость мышей по сравнению с группой контроля увеличилась на 58%, в дозе 8,0 Гр – на 67% и в дозе 9,0 Гр – на 66% соответственно. Расчетное значение $СД_{50/30}$ при совместном использовании β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 225 мг/кг для профилактики лучевой гибели облученных мышей составило 9,9 $\pm$ 0,94 Гр.

Последовательное применение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 112,5 мг/кг также способствовало достоверному росту выживаемости защищенных мышей: на 50% при облучении в дозе 7,0 Гр, на 33% при облучении в дозе 8,0 Гр и на 33% при облучении в дозе 9,0 Гр. Расчетное значение $СД_{50/30}$ этой комбинации препаратов составило 8,8 $\pm$ 0,80 Гр, что находилось на уровне величины данного показателя при изолированном применении цистамина в оптимальной радиозащитной дозе. Однако введение изучаемой комбинации, в отличие от цистамина в дозе 225 мг/кг, не вызывало симптомов острой интоксикации.

Следует отметить, что профилактическое применение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг, как и комбинации β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 112,5 мг/кг, не оказывало значимого влияния на СПЖ погибших от облучения мышей. При этом применение цистамина в дозе 225 мг/кг с последующим облучением в дозе 7,0 Гр, а также совместное профилактическое введение β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 225 мг/кг с последующим облучением в дозах 8 или 9 Гр способствовало росту СПЖ животных, подвергнутых рентгеновскому облучению.

Полученные данные позволили рассчитать показатели радиозащитной эффективности препаратов при монопрофилактике и совместном применении β -эстрадиола и радиопротектора (табл. 2).

Установлено, что введение всех изучаемых препаратов и их комбинаций вызывало значимое увеличение показателей $СД_{50/30}$ облученных мышей и ФИД. Максимальное значение $СД_{50/30}$ наблюдалось при

Таблица 2

Значения $CD_{50/30}$ и фактора изменения дозы β -эстрадиола, цистамина и их комбинаций при остром рентгеновском облучении

Схема профилактики	$CD_{50/30}$, Гр	ФИД
Контроль (без лечения)	$6,5 \pm 0,61$	–
β -эстрадиол 40 мг/кг	$8,6 \pm 0,71^*$	$1,26 \pm 0,12$
Цистамин 225 мг/кг	$9,0 \pm 0,84^*$	$1,39 \pm 0,11$
β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 112,5 мг/кг	$8,8 \pm 0,80^*$	$1,34 \pm 0,10$
β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг	$9,9 \pm 0,94^{**}$	$1,49 \pm 0,12$

Примечание: * – различие с группой «облучение», $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ (по точному критерию Фишера).

применении комбинации β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг, а ФИД этой схемы составил 1,49.

При снижении дозы радиопротектора в комбинации до половины от оптимальной значения ФИД были сопоставимы с изолированным применением цистамина в дозе 225 мг/кг. Однако при этой схеме профилактики не отмечалось характерных для радиопротектора признаков токсичных проявлений.

М.В. Васиным [1] показано, что основными механизмами радиопротекторного действия цистамина является его способность выступать в роли «перехватчиков» свободных радикалов окислительного типа, а также непосредственно воздействовать на возбуждённые молекулы биосубстрата и гасить их колебания ещё до того, как их структура претерпит необратимые изменения. Кроме того, установлено, что цистамин способен снижать внутриклеточное напряжение кислорода в кроветворных клетках путем стимуляции процессов его утилизации в митохондриях, а также временно ингибировать митотическую активность клеток радиочувствительных тканей, в результате чего создаются благоприятные условия для пострадикационной репарации повреждённых в момент облучения молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты [8]. Однако эти же механизмы определяют и токсичность данного препарата при его применении в оптимальных радиозащитных дозах [3, 12].

Механизмы противолучевого действия эстрогенных гормонов реализуются иными путями [1, 7, 9]. Прежде всего, это значимая перестройка кроветворения, которая является результатом стимуляции секреции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора клетками костного мозга. Кроме того, в основе радиозащитного действия эстрогенов лежит их способность модифицировать иммунный статус, активировать синтез дезоксирибонуклеиновой, рибонуклеиновой кислот и белков, что способствует более полной репарации радиационно-индуцированных повреждений. При этом реализация противолучевых эффектов эстрогенов при приме-

нии их в оптимальных радиозащитных дозах не приводит к возникновению токсических эффектов.

Полученные данные подтверждают и дополняют ранее проведенные исследования, свидетельствующие о повышении радиозащитной эффективности при сочетанном применении противолучевых препаратов, механизмы защитной активности которых реализуются различными путями [2, 3, 5]. Показано, что наибольшим значением ФИД обладала комбинация β -эстрадиол 40 мг/кг + цистамин 225 мг/кг, но при этом регистрировались все токсические эффекты, характерные для цистамина. Снижение дозы радиопротектора в этой комбинации до половинной от оптимальной радиозащитной вызывало лишь незначительное уменьшение ее противолучевой эффективности (ФИД=1,34), но полностью отменяло все проявления токсичности цистамина. При этом значение показателя ФИД изученной комбинации препаратов было значительно выше в сравнении с таковым у животных, защищенных только лишь β -эстрадиолом (ФИД=1,26), и находилось на том же уровне, что и при применении цистамина в варианте монопрофилактики (ФИД=1,39).

Выводы

1. Внутримышечное введение β -эстрадиола в дозах 20, 40 и 100 мг/кг изолированно или совместно с внутрибрюшинным введением цистамина в дозе 112,5 мг/кг не вызывает видимых клинических проявлений интоксикации в течение всего периода наблюдения. Введение цистамина в дозе 225 мг/кг способствует развитию ряда токсических проявлений, характеризующихся нарушением двигательной активности, питьевого и пищевого поведения мышей.

2. Совместное профилактическое применение β -эстрадиола и цистамина в оптимальных дозах способствует увеличению их радиозащитной эффективности как в сравнении с группой контроля, так и с группами, которым препараты вводились в варианте монопрофилактики.

3. При совместном профилактическом применении β -эстрадиола в дозе 40 мг/кг и цистамина в дозе 112,5 мг/кг токсические эффекты, характерные для цистамина, не проявляются, а радиозащитная эффективность сохраняется на том же уровне, что и при изолированном введении цистамина в оптимальной дозе.

Литература

- Васин, М.В. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М., 2010. – 180 с.
- Васин, М.В. Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадикационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни / М.В. Васин [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 2. – С. 247–251.
- Владимиров, В.Г. Радиозащитные рецептуры. Оптимизация состава и механизм действия / В.Г. Владимиров, Г.А. Поддубский, Г.И. Разоренов. – Л., 1988. – 144 с.
- Генес, В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований / В.С. Генес. – М.: Наука, 1967. – 190 с.

5. Гребенюк, А.Н. Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 β на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей / А.Н. Гребенюк [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 4. – С. 475–480.
6. Гребенюк, А.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, В.Б. Назаров, Т.Н. Власенко // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 2. – С. 13–17.
7. Гребенюк, А.Н. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности β -эстрадиола по показателям выживаемости и костномозгового кроветворения мышей, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения / А.Н. Гребенюк // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, № 2. – С. 175–181.
8. Кузурман, П.А. О механизме «двойного» радиозащитного действия некоторых серосодержащих веществ / П.А. Кузурман, В.А. Шарпаты // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, № 1. – С. 20–22.
9. Шлякова, Т.Г. Индометовен как средство лечения острой лучевой болезни / Т.Г. Шлякова, П.П. Михайлов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 48, № 3. – С. 438–443.
10. Chin, F. Scenario of a dirty bomb in an urban environment and acute management of radiation poisoning and injuries / F. Chin // Singapore med. – 2007. – Vol. 48, № 10. – P. 950–957.
11. Gudkov, A.V. Radioprotection: smart games with death / A.V. Gudkov, E.A. Komarova // J. clin. invest. – 2010. – Vol. 120, № 7. – P. 2270–2273.
12. Kuna, P. Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats / P. Kuna [et al.] // J. appl. biomed. – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 43–49.
13. Lukashin, B. Radioprotective effect of heparin / B. Lukashin, A. Grebenyuk, V. Zatsepin // Kontakt. – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 478–483.
14. Pellmar, T.C. Radiological/Nuclear threat countermeasures working group. Priority list of research areas for radiological nuclear threat countermeasures / T.C. Pellmar, S. Rockwell // Radiat. Res. – 2005. – Vol. 163. – P. 115–123.
15. Seed, T.M. Radiation protectants: current status and future prospects / T.M. Seed // Health phys. – 2005. – Vol. 89, № 5. – P. 531–545.

A.N. Grebenyuk, V.N. Bykov, V.A. Myasnikov, N.V. Aksenova, V.V. Zatsepin

Experimental evaluation of the toxicity and radioprotective effectiveness of β -estradiol and cystamine in their isolated and combined application

Abstract. Present the experimental evaluation of the toxicity and radioprotective effectiveness of β -estradiol and cystamine in their isolated and combined application. The studies were performed on 180 male mice-hybrids F₁ (CBA $\times$ C57Bl). Found that intramuscular injection β -estradiol at doses of 20, 40 and 100 mg/kg of visible clinical signs of intoxication during the study period were found. With the introduction of cystamine in the optimum radioprotective dose of 225 mg/kg was observed in all mice, ataxia, weakness, decreased food and drinking behavior, grooming. The sequential use of β -estradiol at a dose of 40 mg/kg and cystamine at a dose of 112,5 mg/kg toxic effects were not observed.

It was revealed that the combined prophylactic use of β -estradiol and cystamine to an increase in their radioprotective efficacy. With the introduction of β -estradiol at a dose of 40 mg/kg for 5 days before irradiation dose reduction factor was 1,26, with the introduction of cystamine in a dose of 225 mg/kg for 20 min prior to irradiation – 1,39, with sequential use of two drugs – 1,49. At lower doses of cystamine to 2 times the toxic effects when combined with the use of both drugs were not observed, and dose reduction factor combination β -estradiol 40 mg/kg cystamine + 112,5 mg/kg was 1,34.

Key word: radiation, radioprotective efficacy, β -estradiol, cystamine, radioprotector, survival rate, toxicity, mice.

Контактный телефон: 8 (812) 329-71-60; e-mail: myasnikov.vadim@gmail.com