

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕМАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИКАРБАМИНА В РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ И ДОЗАХ В УСЛОВИЯХ ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Аннотация. Изучено влияние дикарбамина на лейкоцитарный состав периферической крови мышей в условиях экспериментального костномозгового синдрома в различных режимах введения и дозах. Установлено, что исследуемый препарат в диапазоне доз от 5,0 до 50,0 мг/кг проявлял гематопротекторный эффект в виде уменьшения глубины падения лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов и ускорения процесса восстановления количества лейкоцитарных клеток до исходного уровня. Наиболее оптимальная доза дикарбамина – 15 мг/кг, путь введения – пероральный.

Ключевые слова: дикарбамин, мыши, облучение, лейкоцитарный состав периферической крови.

Abstract. The article investigates dicarbamin influence on leukocytes formula of mice peripheral blood under circumstances of experimental bone marrow syndrome in various dosing regimens. The authors prove that the present drug in dosing interval from 5,0 to 50,0 mg/kg displays hepatoprotective effect by decreasing leukocytes falling depth by means of segmented neutrophiles and lymphocytes and restoring leukocytes recovery process to initial level. The most optimal dicarbamin dose is 15,0 mg/kg and the most optimal introduction way is oral.

Key words: dicarbamin, mice, irradiation, leukocytes formula of peripheral blood.

Введение

В связи с активным развитием и широким применением ядерной энергии во всем мире одной из основных проблем является обеспечение радиационной безопасности населения [1, 2]. Реальной угрозой непредвиденного облучения человека могут стать радиационные аварии, сопровождающиеся выбросами радиоактивных веществ в окружающую среду, последняя из которых произошла 12 марта 2011 г. в результате землетрясения в Японии [3, 4], а также возможные террористические акты с использованием радиоактивных веществ [1]. Кроме того, все большее распространение ядерные технологии получают в медицине. Одним из основных методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия [5], побочные эффекты которой порой не позволяют довести до конца курс лучевого лечения [6]. Применение радиомодифицирующих агентов, снижающих токсические эффекты облучения, позволяет усилить лучевое воздействие на опухолевые ткани и увеличить эффективность лучевой терапии [7]. Существующие сегодня единичные радиопротекторы нельзя признать идеальными ввиду их недостаточной эффективности либо высокой токсичности [8]. Поиск лекарственных препаратов для профилактики и терапии радиационных повреждений, одним из которых является костномозговой синдром, является актуальной задачей фармакологии [5]. С этой точки зрения научный интерес для нас представляет препарат дикарбамин (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, ОАО «Валента Фарм», Россия). Дикарбамин малотоксичен и не проявляет каких-либо по-

бочных эффектов, что является несомненным преимуществом при выборе препарата сопровождения [9]. В ряде предыдущих исследований были установлены гемато- и миелопротективные эффекты дикарбамина при цитостатическом воздействии [10, 11], в настоящее время дикарбамин широко применяется в качестве препарата сопровождения химиотерапии для уменьшения ее миелосупрессивных эффектов [9] и представляется реальным кандидатом на роль радиогемато- и радиомиелопротектора [6, 9, 10].

1. Материалы и методы исследования

Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Пензенского государственного университета. Изучение дозовой зависимости гематопротекторных свойств дикарбамина в условиях экспериментального костномозгового синдрома проводили на аутбредных белых мышах-самцах массой 18–20 г ($n = 270$). Животных содержали на стандартном пищевом рационе вивария со свободным доступом к воде. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS N 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.), и Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 и одобрены локальным этическим комитетом. С учетом цели исследования было сформировано 18 групп животных. Группа 1 ($n = 15$) являлась интактной, группы 2–18 ($n = 15$) – опытными, которые подвергались однократному воздействию ионизирующей радиации с помощью аппарата АГАТ-«С» разовой очаговой дозой 5 Гр при мощности дозы 0,33 Гр/мин, расстояние от источника ионизации до ионизируемой поверхности составляло 90 см, процентная доза равнялась 94 %, а максимальная доза ионизации составила 5,31 Гр.

Препарат дикарбамин вводили животным в четырех дозах (0,5; 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг) в профилактическом и лечебном режимах, внутривенно и внутрь. Профилактический режим состоял в трехкратном введении препарата – за 3-е суток, 2-е суток и за 1 ч до облучения, лечебный режим включал введение препарата дважды – через 1 ч и 24 ч после облучения.

Содержание лейкоцитов крови и лейкоформула изучались по унифицированным методикам у животных до облучения, а затем на 3-и сутки после облучения и в дальнейшем еженедельно в течение 45 суток (8 контрольных точек). Для определения содержания лейкоцитов крови и лейкоформулы в каждой контрольной точке (–3, 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45 дни после облучения), забиралась кровь из хвостовой вены мышей. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы STATISTICA 6.0 (StatSoft – Russia, 1999), BIO-STAT (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык – «Практика, 1998). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Оценка равенства дисперсий производилась с помощью критерия Левена. Определялись основные статистические характеристики: среднее, стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью t -критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации (t -критерий с раздельными оценками дисперсий) в случае неравенства

дисперсий и с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Таблица 1

Схема экспериментов по изучению влияния
дикарбамина на морфологический состав периферической
крови мышей при воздействии ионизирующей радиации

Опытные группы	Количество мышей	Режим введения
1. Контроль	15	Ионизирующая радиация + физиологический раствор в объеме 0,2 мл внутривентриально
Профилактический – внутривентриально		
2. Опыт 1–5	75	Дозы: 0,05; 0,5; 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг (за 3-е, 2-е суток, за 1 ч до облучения)
Профилактический – внутрь		
3. Опыт 6–9	60	0,5; 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг (за 3-е, 2-е суток, за 1 ч до облучения)
Лечебный – внутривентриально		
4. Опыт 10–13	60	0,5; 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг дважды (через 1 и 24 ч после облучения)
Лечебный – внутрь		
5. Опыт 14–17	60	0,5; 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг дважды (через 1 и 24 ч после облучения)

2. Результаты исследования

Введение дикарбамина в дозе 0,05 мг/кг в профилактическом внутривентриальном режиме не предупреждало изменений лейкоцитарного состава периферической крови мышей, поэтому в дальнейших исследованиях данная доза препарата не использовалась.

Профилактическое внутривентриальное введение препарата в дозе 0,5 мг/кг не предотвращало падения показателей лейкоцитарного состава периферической крови, однако в сравнении с контрольной группой наблюдалось более быстрое восстановление уровня клеток.

В ранний период после профилактического внутривентриального введения дикарбамина в дозе 5,0 мг/кг степень лейкопении была менее выражена в группах облученных мышей, получавших препарат, чем в контрольной группе, затем наблюдалось ускоренное восстановление количества лейкоцитов до исходного уровня (табл. 2). Уровень сегментоядерных нейтрофилов на протяжении большей части эксперимента был выше контрольных цифр ($p_2 < 0,001$). Количество палочкоядерных нейтрофилов на 3, 10, 17-е сутки опыта статистически значимо не отличалось от исходных данных, затем наблюдался абортный подъем показателя на 24-е сутки до $0,67 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ с последующим его снижением на 38-е сутки до уровня контрольных данных. В последней контрольной точке уровень палочкоядерных нейтрофилов не отличался от значения показателя у интактных животных ($p_1 = 0,056$). Абсолютное содержание лимфоцитов в группе мышей на фоне дикарбамина на всем протяжении исследования было значимо выше, чем в группе облученных животных, получавших физиологический раствор.

Таблица 2

Лейкоцитарный состав периферической крови
мышей на фоне профилактического внутрибрюшинного
введения дикарбамина в дозе 5,0 мг/кг, $M(s)$

Показатель ($\times 10^9/\text{л}$)	Сутки после облучения							
	–3	3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	6,24 (2,17)	1,3 (0,11)*#	1,3 (0,11)*#	3,6 (0,3)*#	3,95 (0,11)*	3,8 (0,11)*	4,15 (0,11)*	1,3 (0,11)*#
Палочко- ядерные	0,31 (0,17)	0,21 (0,04)#	0,21 (0,02)#	0,32 (0,04)	0,67 (0,09)*	0,27 (0,04)	0,17 (0,04)	0,20 (0,04)*
Сегменто- ядерные	3,14 (1,12)	0,20 (0,04)*#	0,05 (0,02)*	0,43 (0,05)*#	0,55 (0,09)*#	0,68 (0,05)*#	1,00 (0,06)*#	0,19 (0,03)*#
Моноциты	0,34 (0,18)	0,14 (0,03)#	0,08 (0,02)*#	0,36 (0,06)#	0,79 (0,09)*#	0,84 (0,05)*#	0,37 (0,04)*	0,10 (0,03)*#
Лимфоциты	2,35 (0,98)	0,75 (0,06)*#	0,96 (0,08)*#	2,34 (0,22)#	1,90 (0,19)*	2,01 (0,12)	2,61 (0,14)*	0,80 (0,06)*#

Примечание. * $p < 0,001$ – при сравнении с группой интактных животных;
$p_2 < 0,001$ – при сравнении с контрольной группой.

При внутрибрюшинном (в/бр) профилактическом введении препарата в дозах 15,0; 50,0 мг/кг различия между величинами большинства исследуемых показателей (за исключением моноцитов) в большинстве контрольных точек были статистически незначимы (рис. 1). В то же время при использовании дикарбамина в аналогичном режиме введения в дозе 5,0 мг/кг в большинстве контрольных точек был обнаружен статистически значимо меньший эффект.

На фоне перорального профилактического введения препарата в дозах 5,0; 15,0; 50,0 мг/кг различия между величинами большинства исследуемых показателей (за исключением моноцитов) в большинстве контрольных точек были статистически незначимы (рис. 2).

При сравнении величин большинства показателей на фоне дозы 5,0 мг/кг при профилактическом (табл. 3) и лечебном (табл. 4) внутрибрюшинном и пероральном введении обнаружен статистически значимо больший эффект исследуемого препарата при пероральном введении.

При сравнении величин большинства показателей на фоне дозы 15,0 мг/кг как при профилактическом (табл. 5), так и при лечебном режимах внутрибрюшинном и пероральном введении различия оказались статистически незначимы.

Выводы

1. Дикарбамин в различных режимах введения и дозах вызывал у экспериментальных животных гематопротекторный эффект по целому ряду исследуемых показателей лейкоцитарного состава периферической крови.

2. Дикарбамин как при профилактическом, так и лечебном режимах введения в условиях экспериментального костномозгового синдрома в значительной степени предотвращал снижение числа лейкоцитов у мышей за счет сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови и ускорял процесс восстановления количества лейкоцитарных клеток до исходного уровня.

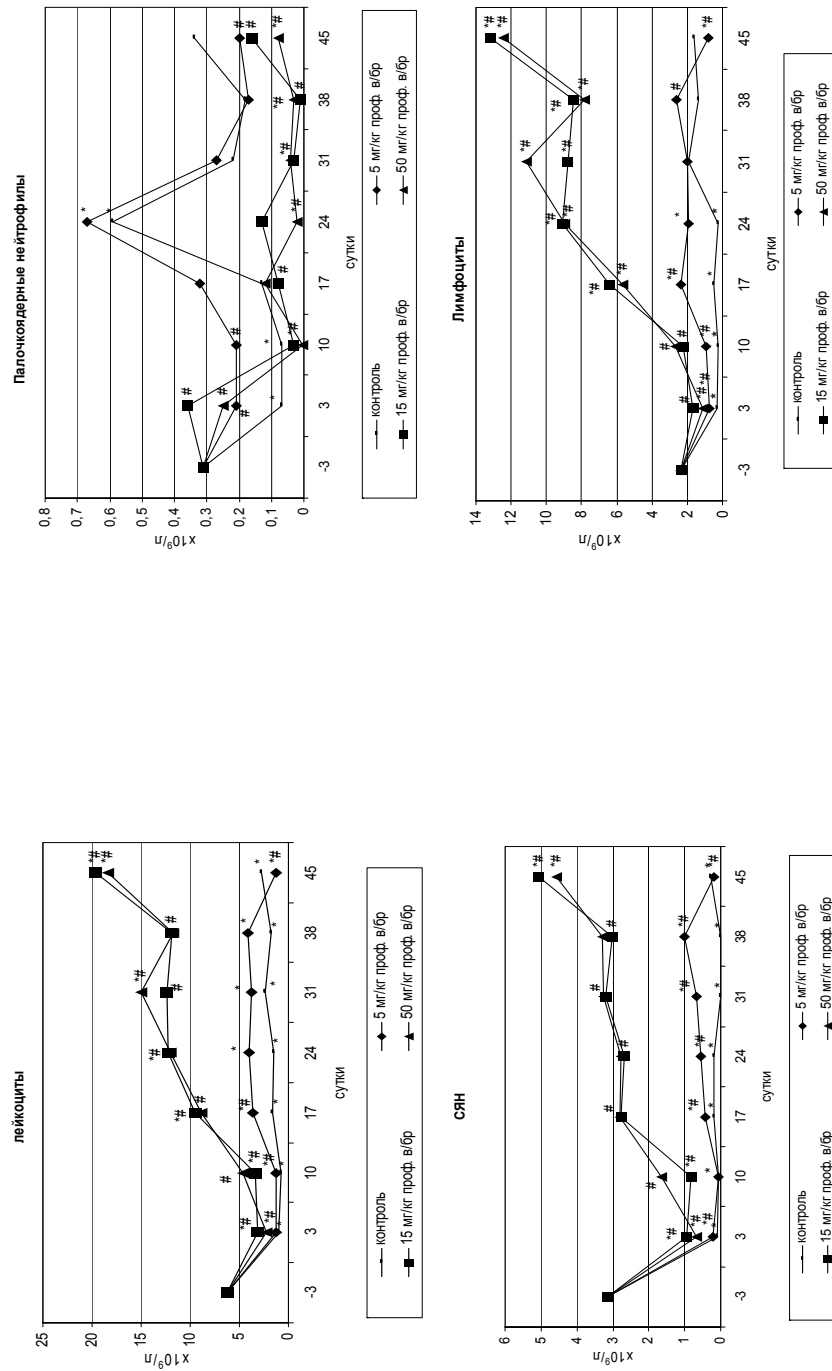


Рис. 1. Пострадиационная динамика лейкоцитарного состава крови мышей на фоне профилактического внутрибрюшинного введения дикарбамина в различных дозах

Примечание. * $p_1 < 0,001$ – при сравнении с группой интактных животных; # $p_2 < 0,001$ – при сравнении с контрольными данными.

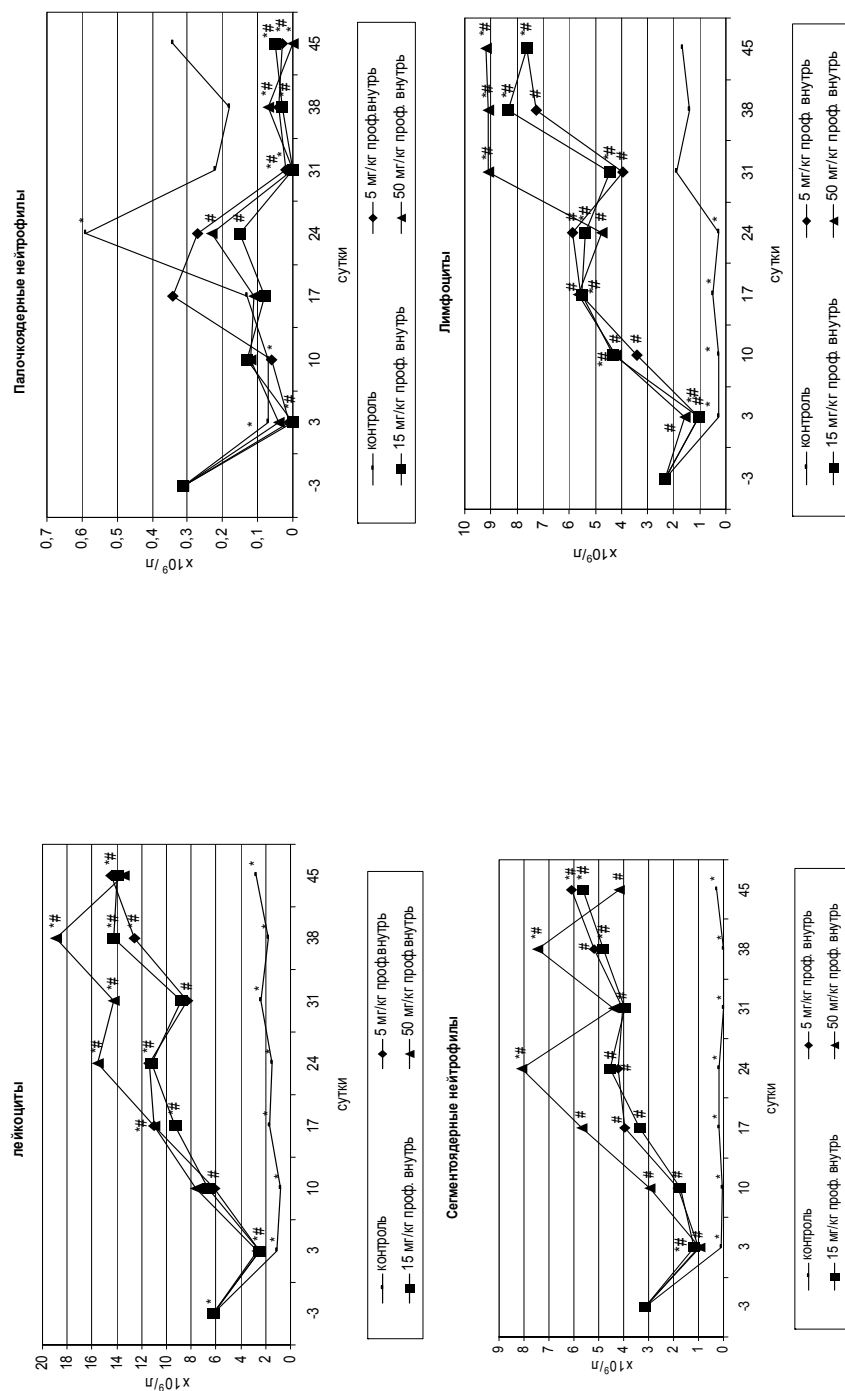


Рис. 2. Пострадиационная динамика лейкоцитарного состава крови мышей на фоне профилактического перорального введения препарата дикарбамина в различных дозах

Примечание. * $p_1 < 0,001$ – при сравнении с группой интактных животных; # $p_2 < 0,001$ – при сравнении с контрольными данными.

Таблица 3

Лейкоцитарный состав периферической крови мышей
на фоне профилактического внутрибрюшинного и перорального
введения дикарбамина в дозе 5,0 мг/кг, $M(s)$

Показатель ($\times 10^9/\text{л}$)	Режим введения	Сутки после облучения						
		3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	в/бр	1,3 (0,11)	1,3 (0,11)	3,6 (0,3)	3,95 (0,11)	3,8 (0,11)	4,15 (0,11)	1,3 (0,11)
	внутри	2,50 (1,11)	6,15 (2,32)	10,97 (3,24)	11,43 (3,54)	8,34 (2,05)	12,58 (3,48)	14,48 (2,27)
p		0,003	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Палочко- ядерные	в/бр	0,31 (0,17)	0,21 (0,04)	0,21 (0,02)	0,32 (0,04)	0,67 (0,09)	0,27 (0,04)	0,17 (0,04)
	внутри	0,01 (0,01)	0,06 (0,02)	0,34 (0,14)	0,27 (0,14)	0,02 (0,02)	0,04 (0,02)	0,03 (0,02)
p		< 0,001	< 0,001	0,669	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Сегменто- ядерные	в/бр	3,14 (1,12)	0,20 (0,04)	0,05 (0,02)	0,43 (0,05)	0,55 (0,09)	0,68 (0,05)	1,00 (0,06)
	внутри	1,01 (0,37)	1,84 (0,56)	3,96 (0,32)	4,21 (1,02)	4,06 (1,04)	5,20 (1,35)	6,11 (1,85)
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Моноциты	в/бр	0,14 (0,03)	0,08 (0,02)	0,36 (0,06)	0,79 (0,09)	0,84 (0,05)	0,37 (0,04)	0,10 (0,03)
	внутри	0,45 (0,27)	0,84 (0,31)	1,13 (0,53)	1,00 (0,48)	0,31 (0,20)	0,09 (0,04)	0,56 (0,29)
p		0,002	< 0,001	< 0,001	0,191	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Лимфоциты	в/бр	0,75 (0,06)	0,96 (0,08)	2,34 (0,22)	1,90 (0,19)	2,01 (0,12)	2,61 (0,14)	0,80 (0,06)
	внутри	1,03 (0,50)	3,41 (0,67)	5,54 (1,24)	5,86 (0,97)	3,95 (1,02)	7,25 (3,12)	7,62 (1,62)
p		0,096	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 4

Лейкоцитарный состав периферической крови
мышей на фоне лечебного внутрибрюшинного и перорального
введения дикарбамина в дозе 5,0 мг/кг, $M(s)$

Показатель ($\times 10^9/\text{л}$)	Способ введения	Сутки после облучения						
		3	10	17	24	31	38	45
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоциты	в/бр	0,70 (0,11)	1,65 (0,11)	1,65 (0,11)	3,4 (0,11)	2,6 (0,11)	3,75 (0,11)	0,78 (0,14)
	внутри	2,68 (1,12)	5,72 (2,13)	10,19 (2,94)	10,3 (3,1)	7,56 (1,85)	11,48 (3,38)	13,05 (1,63)
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Палочко- ядерные	в/бр	0,17 (0,03)	0,15 (0,03)	0,03 (0,01)	0,37 (0,01)	0,13 (0,02)	0,15 (0,04)	0,07 (0,02)
	внутри	0,01 (0,01)	0,03 (0,01)	0,21 (0,10)	0,25 (0,12)	0,02 (0,02)	0,04 (0,02)	0
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,006	< 0,001	< 0,001	

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сегменто- ядерные	в/бр	0,27 (0,05)	0,19 (0,02)	0,12 (0,02)	0,51 (0,04)	0,21 (0,03)	0,26 (0,05)	0,13 (0,03)
	внутри	0,83 (0,26)	2,14 (0,67)	4,21 (0,38)	4,1 (1,00)	3,31 (0,84)	4,48 (1,21)	5,14 (1,75)
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Моноциты	в/бр	0,02 (0,007)	0,15 (0,02)	0,07 (0,01)	0,27 (0,04)	0,21 (0,03)	0,36 (0,04)	0,06 (0,01)
	внутри	0,13 (0,08)	0,44 (0,2)	0,9 (0,34)	1,0 (0,46)	0,25 (0,12)	0,04 (0,02)	0,15 (0,05)
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Лимфоциты	в/бр	0,25 (0,06)	1,20 (0,06)	1,43 (0,07)	2,24 (0,07)	2,05 (0,09)	2,96 (0,10)	0,51 (0,10)
	внутри	1,7 (0,93)	3,26 (0,87)	4,39 (1,12)	4,8 (1,36)	3,98 (1,04)	6,92 (2,98)	7,7 (2,39)
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 5

Лейкоцитарный состав периферической крови
мышей на фоне профилактического внутрибрюшинного
и перорального введения дикарбамина в дозе 15,0 мг/кг, *M(s)*

Показатель ($\times 10^9/\text{л}$)	Способ введения	Сутки после облучения						
		3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	в/бр	3,18 (0,20)	3,34 (0,20)	9,48 (1,91)	12,22 (2,56)	12,41 (5,42)	11,85 (4,56)	19,66 (3,51)
	внутри	2,51 (0,77)	6,68 (1,76)	9,32 (1,27)	11,2 (2,09)	8,77 (1,32)	14,23 (3,73)	13,93 (2,36)
<i>p</i>		0,160	< 0,001	0,828	0,342	0,054	0,218	< 0,001
Палочко- ядерные	в/бр	0,36 (0,08)	0,03 (0,02)	0,08 (0,05)	0,13 (0,10)	0,03 (0,05)	0,01 (0,03)	0,16 (0,05)
	внутри	0	0,13 (0,06)	0,08 (0,05)	0,15 (0,08)	0	0,03 (0,01)	0,05 (0,03)
<i>p</i>			< 0,001	1,0	0,627		0,061	< 0,001
Сегменто- ядерные	в/б	0,93 (0,14)	0,83 (0,20)	2,76 (0,97)	2,68 (0,80)	3,20 (2,03)	3,01 (1,36)	5,05 (0,75)
	внутри	1,20 (0,48)	1,74 (0,81)	3,36 (1,41)	4,54 (0,76)	3,96 (0,97)	4,82 (0,85)	5,62 (2,70)
<i>p</i>		0,105	0,003	0,282	< 0,001	0,300	0,002	0,528
Моноциты	в/бр	0,25 (0,07)	0,21 (0,10)	0,23 (0,12)	0,30 (0,16)	0,36 (0,18)	0,32 (0,13)	1,29 (0,48)
	внутри	0,20 (0,06)	0,48 (0,20)	0,86 (0,35)	0,93 (0,33)	0,37 (0,18)	0,98 (0,34)	0,63 (0,32)
<i>p</i>		0,104	0,001	< 0,001	< 0,001	0,903	< 0,001	0,002
Лимфоциты	в/бр	1,66 (0,27)	2,27 (0,31)	6,42 (1,17)	9,10 (1,79)	8,78 (3,73)	8,49 (3,37)	13,16 (3,31)
	внутри	1,03 (0,32)	4,31 (1,54)	5,51 (1,93)	5,37 (1,59)	4,42 (1,53)	8,35 (1,04)	7,61 (3,46)
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	0,219	< 0,001	0,003	0,901	0,002

3. Пероральный путь введения обеспечивал развитие статистически значимо более выраженного гематопротекторного эффекта дикарбамина по сравнению с внутривенным.

4. Эффективным диапазоном доз дикарбамина является интервал от 5,0 до 50,0 мг/кг как при профилактическом, так и лечебном режимах перорального и внутривенного введения. Доза дикарбамина 15 мг/кг наиболее оптимальна ввиду достижения на ее фоне более значимого гематопротекторного эффекта относительно дозы 5,0 мг/кг и отсутствия различий по большинству исследуемых показателей на фоне дозы 50 мг/кг.

Список литературы

1. **Ильин, Н. В.** Непосредственные медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР / Н. В. Ильин, В. Ю. Соловьев // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 6. – С. 37–48.
2. **Игумнов, С. А.** Интеллектуальное развитие лиц, подвергшихся антенатальному облучению: десятилетнее проспективное исследование / С. А. Игумнов и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 29–35.
3. **Белоусов, А. В.** Влияние магнитного поля на пространственное распределение дозы при облучении пучками фотонов и электронов / А. В. Белоусов и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 2. – С. 73–80.
4. **Окладникова, Н. Д.** Детерминированные эффекты профессионального облучения у работников первого атомного предприятия (медико-дозиметрическая база данных) / Н. Д. Окладникова и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 6. – С. 84–93.
5. **Акимов, А. А.** Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей / А. А. Акимов, Н. В. Ильин // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 647–655.
6. **Небольсин, В. Е.** Механизмы протективного действия «Дикарбамина» в отношении системы крови при цитостатическом воздействии / В. Е. Небольсин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 312–316.
7. **Будагов, Р. С.** Эффективность применения препарата на основе *Lactobacillus acidophilus* для защиты от миелотоксического действия ионизирующей радиации и противоопухолевых цитостатиков / Р. С. Будагов и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 59–63.
8. **Райхлин, Н. Т.** Защита препаратом дикарбамина гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза, развивающегося в экспериментальных условиях под воздействием циклофосфана (морфологическое исследование) / Н. Т. Райхлин и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 36–37.
9. **Бычков, М. Б.** Окончательные результаты кооперативных исследований препарата дикарбамина в качестве гематопротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных / М. Б. Бычков и др. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 627–633.
10. **Трещалин, И. Д.** Модификация миелосупрессивного действия противоопухолевых цитостатиков с помощью перорального гематокорректора дикарбамина (экспериментальное исследование) / И. Д. Трещалин и др. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 769–774.
11. **Небольсин, В. Е.** Способ индукции дифференцировки клеток путем введения препарата дикарбамина из нового класса пептидомиметиков / В. Е. Небольсин и др. // Этюды химиотерапии (пять лет спустя) / под ред. В. А. Горбуновой. – М. : ЛитТерра, 2006. – С. 279–297.

Зиновьев Александр Иванович

врач радиологического отделения
областного онкологического диспансера

E-mail: alivzi@yandex.ru

Zinovyev Alexander Ivanovich

Radiological practitioner
of the regional oncologic dispensary

Моисеева Инесса Яковлевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой общей
и клинической фармакологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Moiseeva Inessa Yakovlevna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of general
and clinical pharmacology,
Medical Institute, Penza State University

Небольсин Владимир Евгеньевич

генеральный директор
ООО «Фарминтерпрайсез»

E-mail: nve1970@mail.ru

Nebolsin Vladimir Evgenyevich

CEO, "Farminterprises" Ltd.

УДК 616.31-085

Зиновьев, А. И.

**Сравнительная оценка гематопротекторной эффективности дикар-
бамина в различных режимах и дозах в условиях лучевого повреждения
костного мозга мышей / А. И. Зиновьев, И. Я. Моисеева, В. Е. Небольсин //**
Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские
науки. – 2011. – № 1 (17). – С. 28–37.