



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 189 232** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/415, A 61 P 43/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000118409/14, 10.07.2000

(24) Дата начала действия патента: 10.07.2000

(46) Дата публикации: 20.09.2002

(56) Ссылки: RU 2141826 C1, 27.11.1999. RU 2025126 C1, 30.12.1994. RU 2132681 C1, 10.07.1999. RU 2138255 C1, 27.09.1999. RU 2145869 C1, 27.02.2000. ЛОГИНОВА Н.С. Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез. Вестник РАМН, №3, 1996.

(98) Адрес для переписки:
634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СМУ,
отдел И.С., Г.Д.Цесарской

(71) Заявитель:
Сибирский медицинский университет

(72) Изобретатель: Новицкий В.В.,
Хлусова М.Ю., Терновая С.В., Саратиков А.С.

(73) Патентообладатель:
Научно-исследовательский институт
фармакологии Томского научного центра
РАМН,
Сибирский медицинский университет

(54) АНТИМУТАГЕННОЕ СРЕДСТВО

(57)
Изобретение относится к медицине, а
именно к фармакологии, и касается
применения йодантипирина в качестве

средства, снижающего мутагенный эффект
циклофосфана. Применение предложенного
препарата позволяет обеспечить
антимутагенный эффект. 17 табл.

RU
2 1 8 9 2 3 2
C 2

RU
2 1 8 9 2 3 2
C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 189 232** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/415, A 61 P 43/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000118409/14, 10.07.2000

(24) Effective date for property rights: 10.07.2000

(46) Date of publication: 20.09.2002

(98) Mail address:
634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, SMU,
otdel I.S., G.D.Tsesarskoj

(71) Applicant:
Sibirskij meditsinskij universitet

(72) Inventor: Novitskij V.V.,
Khlusova M.Ju., Ternovaja S.V., Saratikov A.S.

(73) Proprietor:
Nauchno-issledovatel'skij institut
farmakologii Tomskogo nauchnogo tsentra
RAMN,
Sibirskij meditsinskij universitet

(54) **ANTIMUTAGENIC AGENT**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmacology.
SUBSTANCE: invention relates to the use of
iodoantipyrene as an agent decreasing the

mutagenic effect of cyclophosphane. Using of
said preparation ensures to provide an
antimutagenic effect. EFFECT: valuable
property of agent. 1 cl, 17 tbl

RU 2 1 8 9 2 3 2 C 2

RU ? 1 8 9 2 3 2 C 2

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии, и касается средств, обладающих антимуtagenным действием.

Профилактика мутагенных последствий является одной из наиболее актуальных проблем медицины. Ее реализация предусматривает как мероприятия, направленные на ограничение контакта человека с мутагенами, так и разработку средств защиты наследственности от мутагенных воздействий (1).

Индукция мутаций - сложный, многоэтапный процесс, составляющими которого является поступление, распределение, биопревращение и выведение генетически активного агента, его накопление в области клетки и молекулы-мишени, взаимодействие с ДНК и влияние на репарационные и репликационные системы. Влияние на любой из перечисленных этапов образования мутаций может модифицировать действие мутагена. На этой основе созданы практически все существующие к настоящему времени классификации антимуtagenов (2). Антимуtagenные свойства выявлены у многих природных и синтетических соединений: витаминов, аминокислот, естественных метаболитов, пищевых добавок, лекарств и других веществ органической и неорганической природы.

Однако большинство работ по изучению антимуtagenеза выполнено *in vitro*, чаще на микроорганизмах, что значительно снижает прогностическую ценность этих сведений, затрудняет трактовку экспериментальных данных и их экстраполяцию на человека.

В последнее десятилетие стремительно возрос интерес к проблеме антимуtagenеза и интенсифицировались исследования в данной области. В проведенных работах установлена зависимость выраженности антимуtagenного эффекта от схемы использования антимуtagenа, от специфичности действующего мутагенного фактора.

Изыскание антимуtagenов в каждом конкретном случае является самостоятельной фармакологической задачей.

Наиболее близким к предлагаемому антимуtagenному средству (прототипом) является интерферон. Установлено, что γ -интерферон снижает на 1/3 суммарный уровень хромосомных aberrаций, индуцированных в клетках костного мозга мышей через 24 ч после введения 20 мг/кг циклофосфана (3).

Попытки найти более сильные антимуtagenные средства в условиях воздействия широко используемого в онкологической практике препарата циклофосфана привели к тому, что у препарата с уже известными свойствами йодантипирина в вышеуказанных условиях были обнаружены антимуtagenные свойства.

Одно из направлений поиска новых антимуtagenных средств - изучение препаратов с уже известными эффектами в качестве препаратов, обладающих антимуtagenным действием.

Задачей, решаемой предлагаемым изобретением, является расширение арсенала средств с антимуtagenным действием.

Поставленная задача достигается тем, что

в качестве антимуtagenного средства используют йодантипирин.

Использование йодантипирина в качестве антимуtagenного средства стало возможным благодаря проведенным экспериментальным исследованиям защитного действия йодантипирина на геном клеток костного мозга мышей линии СВА/Calas в условиях введения наиболее распространенного индуктора мутагенеза - циклофосфана. Проведенные исследования выявили новое (антимуtagenное) свойство йодантипирина.

Известно, что йодантипирин (1-фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон) является активным индуктором β -интерферона "позднего типа", обладает противовоспалительными, антивирусными и иммуномодулирующими свойствами наряду с отсутствием эмбриотоксического, иммунотоксического и аллергенного действия. Наибольшая активность препарата проявляется в отношении неполомиелитных энтеровирусов Коксаки и Есно, вирусов везикулярного стоматита, клещевого энцефалита, гриппа и парагриппа. Рекомендуется для лечения и профилактики клещевого энцефалита, гриппа, при комплексной терапии урогенитального хламидиоза (4, 5).

Эксперименты проводили на 230 мышах-самцах линии СВА/Calas в возрасте 2 мес массой 18-20 г (питомник "Рассвет", Томск, сертификат имеется). В качестве индуктора мутагенеза использовали циклофосфан (ЦФ) (Саранский комбинат "Биохимия"), который *ex tempore* растворяли в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия и вводили внутривентриально однократно в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг, 40 мг/кг и 1/2 МПД (125 мг/кг), рассчитанной методом графического пробит-анализа (6) при наблюдении за животными в течение 30 дней. Йодантипирин (ЙА) (АООТ, Асфарма) в дозе 150 мг/кг растворяли в 1% крахмальном геле и вводили внутривентриально в объеме 0,2 мл через зонд трехкратно за 2 сут до введения мутагена, сочетая последнее введение модификатора с инъекцией ЦФ (2).

Животных забивали под эфирным наркозом дислокацией шейных позвонков. Материал для исследования забивали через 6 и 24 ч, а также на 2, 3, 4, 5, 7, 10-е сут после сочетанного введения препаратов. Сравнение показателей подопытных животных проводили с соответствующими значениями у интактных мышей (фон), а также у животных, получивших только ЦФ (позитивный контроль).

Препараты метафазных хромосом клеток костного мозга готовили общепринятым сушевоздушным способом, как описано ранее (7), с использованием колхицина из расчета 2,5 мг/кг с целью накопления метафаз. При цитогенетическом анализе (10x10, микроскоп Биолам И) учитывали клетки со структурными нарушениями хромосом (одиночные и парные фрагменты, хромосомные обмены, клетки со множественными повреждениями хромосом - более 5 хромосомных aberrаций в клетке), регистрировали метафазы с изменением числа хромосом. Гены регистрировали, но в качестве aberrаций не учитывали. На каждое животное анализировали по 50 метафазных пластинок с хорошим разбросом хромосом, в каждой группе исследовали 5-6 животных,

фоновая группа составляла 10 особей.

Определение общего количества клеток (ОКК) костного мозга, подсчет миелограмм (8), оценку числа эритроцитов с микроядрами в периферической крови (9) осуществляли общепринятыми методами. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, используя пакет статических программ Statgrafics.

Установлено, что ЙА обладает выраженным антимиутагенным эффектом при всех используемых дозах ЦФ. Максимальное снижение (на 55,2%) числа клеток с цитогенетическими нарушениями через 24 ч опыта отмечалось при введении ЦФ в дозе 10 мг/кг (табл. 3). На 41,3% этот показатель уменьшался при дозе ЦФ 20 мг/кг и на 38,75% - при дозе ЦФ 40 мг/кг (табл. 4 и 5 соответственно). При этом необходимо подчеркнуть, что введение ЙА приводило к падению уровня цитогенетически неполноценных клеток (до значений фона) уже к 48 ч эксперимента. В то же время при использовании одного ЦФ количество клеток с цитогенетическими нарушениями оставалось достоверно выше фона (табл. 3, 4, 5).

Для предварительной оценки доли "выхода" aberrаций в клетках различных ростков костного мозга проводили анализ миелограмм. Так, при введении ЦФ в дозе 10 мг/кг угнетение костномозгового кроветворения не наблюдалось, ОКК находилось в пределах фона в течение всего периода наблюдения (табл. 2). При этом снижение абсолютного содержания эритроидных клеток в костном мозге компенсировалось раздражением гранулоцитарного ростка гемопоэза. Можно предположить, что зарегистрированные aberrации в клетках костного мозга в этом случае являются результатом митотической активности элементов миелоидного ряда (табл. 10). Косвенным подтверждением сказанному может служить отсутствие повышенного "выхода" эритроцитов с микроядрами в периферическую кровь (табл. 1).

Введение ЦФ мышам в дозе 20 мг/кг приводило к снижению ОКК через 24 и 48 ч опыта на 26,6 и 23,9% соответственно (табл. 2). Использование ЙА в этом случае позволяет предотвратить падение ОКК за счет повышения (по сравнению с одним ЦФ) митотической активности и количества элементов эритро- и гранулоцитопоэза (табл. 8, 9).

Введение ЦФ в дозе 40 мг/кг приводило к нарастающему угнетению костномозгового кроветворения (через 24 ч ОКК уменьшалось на 23% и через 48 ч - на 48% от исходного уровня) - (табл. 2). Введение ЙА в этом случае не изменяло направленность процесса, но оказывало антимиутагенное защитное влияние на клетки костного мозга. Через 48 ч эксперимента ОКК достоверно ($p < 0,01$) на 21% превышало аналогичный показатель при введении одного ЦФ, в основном, в результате более высокого уровня лимфоидных элементов (табл. 2, 6, 7).

В специальной серии экспериментов было проведено исследование на мышах СВА/Calas действия ЙА на геном клеток костного мозга в условиях цитостатической миелодепрессии, вызванной введением ЦФ в 1/2 МПД (125 мг/кг).

Проведенное исследование показало, что введение ЦФ в 1/2 МПД (125 мг/кг) приводило к глубокому угнетению костномозгового кроветворения (табл. 13). Уже через 24 ч эксперимента общее количество миелокарицитов составляло лишь 30% от исходных значений. В этот период выявлялось максимальное число клеток с цитогенетическими нарушениями в костном мозге ($45,00 \pm 4,08\%$; $p < 0,001$). Клетки с изменениями структуры хромосом составляли при этом $38,80 \pm 4,27\%$ ($p < 0,001$), среди них $21,20 \pm 3,44\%$ приходилось на метафазы со множественными разрывами хромосомом; количество клеток с изменением числа хромосом (метафазы с 38, 39, 41, 42 хромосомами, полиплоиды) достигало $6,80 \pm 1,50\%$ ($p < 0,001$) - (табл. 17). Полученные данные согласуются с результатами, полученными ранее (7, 10).

Максимум снижения общего числа миелокарицитов отмечался на 3-и сут исследования (в среднем на 88% от исходного уровня) - (табл. 13). Количество клеток с цитогенетическими нарушениями в костном мозге в этом случае подсчитать оказалось практически невозможным вследствие значительной гипоплазии костного мозга. С 4-х сут исследования отмечалось восстановление общего количества миелокарицитов, что сопровождалось резким (более чем в 10 раз) увеличением числа митозов клеток миелоидного и эритроидного рядов костного мозга ($0,31 \pm 0,07 \cdot 10^6$ /бедро и $0,33 \pm 0,06 \cdot 10^6$ /бедро соответственно) - (табл. 14). К 7-м сут эксперимента общее число миелокарицитов составляло 74% от исходных значений (табл. 13), полностью нормализовалось содержание незрелых и зрелых нейтрофильных гранулоцитов, но сохранялось выраженное угнетение эритроидного ростка кроветворения (табл. 14). Наряду с этим в костном мозге отмечался повторный пик увеличения цитогенетически неполноценных клеток - до $8,80 \pm 2,40\%$ ($p < 0,001$) (табл. 17). Выход aberrантных клеток в этом случае был связан, по-видимому, с активацией пролиферации родоначальных кроветворных клеток в постцитостатический период (11).

В связи с тем, что клетки миелоидного ряда на 7-е сут эксперимента составляли преобладающее большинство нуклеаров костного мозга и число их митозов ($0,10 \pm 0,01 \cdot 10^6$ /бедро) в 3 раза превышало количество митозов эритрокарицитов ($0,03 \pm 0,001 \cdot 10^6$ /бедро), логично утверждать, что зарегистрированные aberrации в указанный срок исследования были результатом митотической активности элементов миелоидного, а не эритроидного ряда (табл. 14). Косвенным подтверждением сказанному может служить отсутствие повышенного "выхода" эритроцитов с микроядрами в периферическую кровь после второго пика увеличения числа клеток с цитогенетическими нарушениями в костном мозге в условиях воздействия ЦФ в 1/2 МПД (табл. 12).

При сочетанном введении ЦФ и ЙА в костном мозге мышей имело место заметное изменение динамики количества клеток с цитогенетическими нарушениями. При незначительной разнице в числе aberrантных

метафаз через 24 ч эксперимента отмечалось статистически значимое снижение данного показателя, через 6 ч на 4-е сут исследования - почти на 70 и 74% соответственно (табл. 17). При этом через 24 ч после совместного использования ЙА и ЦФ регистрировалось снижение частоты повреждений хромосом на одну клетку. Так, число клеток со множественными разрывами составляло $13,20 \pm 3,87\%$, что на 37,7% ниже соответствующего значения при введении одного мутагена. К 5-м сут эксперимента число клеток с цитогенетическими нарушениями у животных этой группы уже не отличалось от исходного уровня (табл. 17).

Анализ миелограмм показал, что увеличение ОКК у мышей после сочетанного введения ЦФ и ЙА было обусловлено активацией практически всех ростков гемопоэза (табл. 16). При этом число митозов в клетках миелоидного и эритроидного рядов было достоверно ($p < 0,05$; $< 0,001$) выше аналогичных значений при действии одного цитостатика. Важным следует признать установленный факт отсутствия повторного пика увеличения количества клеток с цитогенетическими нарушениями в костном мозге у животных, получавших ЙА на фоне действия цитостатика. Уровень аберрантных клеток на 7-е сут исследования у животных этой группы не отличался от исходного (табл. 17). Следует указать также, что содержание эритроцитов с микроядрами в периферической крови у мышей, получавших ЦФ, превышало их средний уровень в крови со 2-х до 5-х сут включительно, варьируя в пределах 3,45-3,90% (табл. 12). Применение ЙА приводило в этом случае к достоверному уменьшению данного показателя. Необходимо подчеркнуть, что введение ЙА интактным животным не выявило его влияние на спонтанный мутагенез (табл. 17). При этом, однако, в первые 24 ч снижалась клеточность практически всех ростков костного мозга (табл. 15).

Таким образом, установлено, что ЙА снижает мутагенный эффект ЦФ на кроветворные клетки костного мозга в период постцитостатической регенерации кроветворной ткани. Это приводит, в свою очередь, к ускорению темпов восстановления клеточности костного мозга. Исходя из кинетики восстановления гемопоэза после воздействия цитостатиков (11), можно предположить, что эффект препарата реализуется по крайней мере на уровне кроветворных прекурсоров. При этом механизм антимуtagenного эффекта связан, по-видимому, с индукцией интерферона, обладающего тормозящим влиянием на

пролиферацию кроветворных клеток-предшественников (12) и стимулирующим эффектом на эксцизионную репарацию ДНК (13), что может иметь защитный эффект в условиях применения ЦФ в высоких дозах.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о возможности использования йодантипирина в качестве антимутагена и расширения области применения этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнев А. Д., Середенин С.Б. Современные принципы охраны наследственности человека. - Росс. Науион. конгресс "Человек и лекарство". - Москва, 21-25 апр. 1998.-С.331.
2. Середенин С. Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. - М.: ВИНТИ.-1992.-160 с.
3. Ингель Ф.И., Сахарова Т.А., Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А.//Вестник Росс. Акад. Мед. наук.-1993.- 3.-С.20-23.
4. Яворовская В. Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В., Евстропов А.Н., Соляник Р. Г., Аносова Г.В., Прищеп Т.П., Гриценко Л.Н.//Вопр. вирусологии.-1994.- 3.-С.136-138.
5. Яворовская В. Е., Гриценко Л.Н., Петров С.А., Евстропов А.Н.//Вопр. вирусологии.-1994.- 4.-С.184-187.
6. Litchfield G., Wilcokon F.G.//Pharma col. Expte. Jherap.-1949.-Т.96. -С.99-113.
7. Хлусова М.Ю., Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д.//Эксперим. и клинич. фармакология.-1992.-Т.55.- 2.-с.49-52.
8. Гольдберг Е. Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии.-Томск, 1992.
9. Schlegel R., Mac Gregor G.T.//Mutat Res.-1983.-113.- 6.-P.481-487.
10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзинуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях.-Томск, 1999.
11. Кинетические аспекты гемопоэза/Под ред. Г.И.Козинца, Е.Д.Гольдберга. -Томск, 1982.
12. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В. и др. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса.-Томск, 1992.
13. Якубовская Е.Л., Македонов Г.Л., Засухина Г.Д.//Докл. АН СССР.-1987. -Т.294.- 5.-С.1240-1242.

Формула изобретения:

Применение йодантипирина в качестве средства, снижающего мутагенный эффект циклофосфана.

Таблица 1

Динамика количества эритроцитов с микроядрами в периферической крови (%) у мышей СВА после воздействия циклофосфана совместно с йодантипирином;

$X \pm m$; R_k, R_d

Фармакологические препараты	Сроки исследования, сут		
	1/4	1	2
ЦФ 40 мг/кг	2,10 ± 0,06	2,60 ± 0,06 $R_k \leq 0,001$	2,50 ± 0,08 $R_k \leq 0,005$
ЦФ 40 мг/кг + ЙА	2,05 ± 0,09	2,30 ± 0,09 $R_k \leq 0,05$	2,15 ± 0,06 $R_d \leq 0,005$
ЦФ 20 мг/кг	2,05 ± 0,09	2,30 ± 0,09 $R_k \leq 0,05$	2,25 ± 0,08 $R_k \leq 0,05$
ЦФ 20 мг/кг + ЙА	1,95 ± 0,09	2,15 ± 0,06	2,00 ± 0,08
ЦФ 10 мг/кг	2,00 ± 0,08	2,25 ± 0,11	2,20 ± 0,09
ЦФ 10 мг/кг + ЙА	1,95 ± 0,09	2,05 ± 0,09	1,90 ± 0,10
контроль	1,90 ± 0,07		

Примечание. Здесь и далее R_k - сравнение с контролем, R_d - сравнение с циклофосфаном.

Таблица 2

Динамика ОКК в костном мозге ($\times 10^6$ / бедро) у мышей СВА, получавших циклофосфан совместно с йодантипирином; $\bar{X} \pm m$; Pк, Pц

Фармакологические препараты	Сроки исследования, сут		
	1/4	1	2
ЦФ 40 мг/кг	16,32 ± 0,31	12,47 ± 0,23 Pк ≤ 0,001	8,37 ± 0,42 Pк ≤ 0,001
ЦФ 40 мг/кг + ЙА	15,95 ± 0,63	13,67 ± 0,59 Pк ≤ 0,01	10,15 ± 0,27 Pк ≤ 0,001 Pц ≤ 0,01
ЦФ 20 мг/кг	16,00 ± 0,63	11,90 ± 0,26 Pк ≤ 0,001	12,50 ± 0,38 Pк ≤ 0,001
ЦФ 20 мг/кг + ЙА	17,17 ± 0,41	14,76 ± 0,70 Pц ≤ 0,005	14,39 ± 0,74
ЦФ 10 мг/кг	15,70 ± 0,78	15,33 ± 0,32	17,39 ± 0,61
ЦФ 10 мг/кг + ЙА	16,08 ± 0,58	15,72 ± 0,48	17,60 ± 0,20
контроль	16,23 ± 0,58		

Таблица 3

Динамика количества клеток костного мозга с цитогенетическими нарушениями (%) у мышей СВА, получавших циклофосфан в дозе 10 мг/кг совместно с йодантипирином;
 $\bar{X} \pm m$; P_k ; P_c

Клетки с цитогенетическими нарушениями	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	контроль
клетки с изменением структуры хромосом	ЦФ $2,00 \pm 0,63$ $P_k \leq 0,05$	$8,80 \pm 0,80$ $P_k \leq 0,001$	$1,60 \pm 0,75$	$0,62 \pm 0,27$
	ЦФ+ЙА $0,80 \pm 0,49$	$3,20 \pm 1,36$ $P_k \leq 0,05$	$0,40 \pm 0,40$	
клетки с хроматидными разрывами	ЦФ $2,00 \pm 0,63$ $P_k \leq 0,05$	$8,40 \pm 0,75$ $P_k \leq 0,001$	$1,20 \pm 0,49$	$0,62 \pm 0,27$
	ЦФ+ЙА $0,40 \pm 0,40$	$2,80 \pm 1,36$ $P_k \leq 0,05$	$0,40 \pm 0,40$	
клетки с изменением числа хромосом	ЦФ $1,60 \pm 0,40$	$2,80 \pm 1,02$ $P_k \leq 0,05$	$2,40 \pm 0,40$ $P_k \leq 0,001$	$0,77 \pm 0,28$
	ЦФ+ЙА $0,80 \pm 0,49$	$2,00 \pm 0,63$	$1,60 \pm 0,40$	
всего клеток с цитогенетическими нарушениями	ЦФ $3,60 \pm 0,75$ $P_k \leq 0,05$	$11,60 \pm 1,72$ $P_k \leq 0,001$	$3,60 \pm 0,75$ $P_k \leq 0,05$	$1,54 \pm 0,46$
	ЦФ+ЙА $1,60 \pm 0,40$	$5,20 \pm 0,49$ $P_k \leq 0,005$	$2,00 \pm 0,63$	

Таблица 4

Динамика количества клеток костного мозга с цитогенетическими нарушениями (%) у мышей СВА, получавших циклофосфан в дозе 20 мг/кг совместно с йодантипирином;

$\bar{X} \pm m$; R_k, P_c

Клетки с цитогенетическими нарушениями	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	контроль
клетки с изменением структуры хромосом	ЦФ	16,00 ± 1,09 $R_k \leq 0,001$	4,00 ± 0,00	0,62 ± 0,27
	ЦФ+ЙА	8,80 ± 1,62 $R_k \leq 0,001$ $P_c \leq 0,001$	0,80 ± 0,49	
клетки с хроматидными разрывами	ЦФ	14,00 ± 1,09	4,00 ± 0,00	0,62 ± 0,27
	ЦФ+ЙА	6,80 ± 1,01	0,80 ± 0,49	
клетки с изменением числа хромосом	ЦФ	2,20 ± 0,80	1,60 ± 0,40	0,77 ± 0,28
	ЦФ+ЙА	2,40 ± 0,40	1,60 ± 0,40	
всего клеток с цитогенетическими нарушениями	ЦФ	18,40 ± 1,60	5,60 ± 0,40	1,54 ± 0,46
	ЦФ+ЙА	10,80 ± 1,96 $P_c \leq 0,01$	2,40 ± 0,40	

Таблица 5

Динамика количества клеток костного мозга с цитогенетическими нарушениями (%) у мышей СВА, получавших циклофосфан в дозе 40 мг/кг совместно с йодантипирином;
 $X \pm m$; R_k, P_c

Клетки с цитогенетическими нарушениями	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	контроль
клетки с изменением структуры хромосом	ЦФ	29,60 ± 1,94 $R_k \leq 0,001$	3,46 ± 1,55 $R_k \leq 0,005$	0,62 ± 0,27
	ЦФ+ЙА	18,40 ± 1,93 $R_k \leq 0,001$	1,20 ± 0,80	
клетки с хроматидными разрывами	ЦФ	23,60 ± 1,16 $R_k \leq 0,001$	3,58 ± 1,60 $R_k \leq 0,01$	0,62 ± 0,27
	ЦФ+ЙА	11,20 ± 1,36 $R_k \leq 0,001$	0,40 ± 0,40	
клетки с изменением числа хромосом	ЦФ	3,20 ± 0,49 $R_k \leq 0,001$	2,00 ± 0,63	0,77 ± 0,28
	ЦФ+ЙА	2,40 ± 0,40 $R_k \leq 0,01$	1,20 ± 0,49	
всего клеток с цитогенетическими нарушениями	ЦФ	32,00 ± 1,67 $R_k \leq 0,001$	6,00 ± 2,00 $R_k \leq 0,001$	1,54 ± 0,46
	ЦФ+ЙА	19,60 ± 2,14 $R_k \leq 0,001$	2,40 ± 0,98	

Таблица 6

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедро) у мышей СВА получающих циклофосфан в дозе 40 мг/кг ;

X \pm m; P_k, P_d

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут				Контроль
	1/4	1	2		
Недифференцированные бласты	0,05 \pm 0,01 P _k \leq 0,01	0,05 \pm 0,01 P _k \leq 0,01	0,03 \pm 0,01 P _k \leq 0,001		0,07 \pm 0,03
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,62 \pm 0,05 P _k \leq 0,01	2,14 \pm 0,04	1,77 \pm 0,08		1,90 \pm 0,15
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	3,79 \pm 0,08 P _k \leq 0,05	2,92 \pm 0,09	1,83 \pm 0,10 P _k \leq 0,001		3,14 \pm 0,20
Эозинофилы	0,21 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01 P _k \leq 0,05		0,21 \pm 0,03
Митозы Миелоидного Ростка	0,43 \pm 0,01 P _k \leq 0,001	0,28 \pm 0,01	0,23 \pm 0,02		0,29 \pm 0,02
Лимфоидные Клетки	4,77 \pm 0,07	3,40 \pm 0,05 P _k \leq 0,001	2,35 \pm 0,06 P _k \leq 0,001		4,80 \pm 0,23
Плазматические Клетки	0,06 \pm 0,01 P _k \leq 0,05	0,05 \pm 0,01 P _k \leq 0,01	0,02 \pm 0,01 P _k \leq 0,001		0,09 \pm 0,01

Продолжение табл. 6

Моноциты Макрофаги	0,30±0,01	0,24±0,01 Pк≤0,01	0,16±0,01 Pк≤0,001	0,32±0,02
Мегакариоциты	0,08±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01 Pк≤0,01	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	3,31±0,09 Pк≤0,001	2,72±0,11 Pк≤0,001	1,59±0,06 Pк≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,46±0,03 Pк≤0,001	0,29±0,02	0,17±0,01 Pк≤0,01	0,28±0,02
Регулярные Клетки	0,19±0,02	0,16±0,01	0,13±0,01	0,19±0,02

Таблица 7

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедра) у мышей СВА получавших циклофосфан в дозе 40 мг/кг совместно с йодантипиринном; $\bar{X} \pm m; P_k, P_{\alpha}$

Клетки костного Мозга	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	контроль
Недифференцированные бласты	0,06 \pm 0,01 $P_k \leq 0,05$	0,05 \pm 0,01 $P_k \leq 0,01$	0,04 \pm 0,01 $P_k \leq 0,001$	0,07 \pm 0,03
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,50 \pm 0,07 $P_k \leq 0,01$	2,29 \pm 0,01 $P_{\alpha} \leq 0,01$	1,77 \pm 0,04	1,90 \pm 0,15
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	3,12 \pm 0,14 $P_{\alpha} \leq 0,01$	3,72 \pm 0,11 $P_{\alpha} \leq 0,001$	1,54 \pm 0,08 $P_k \leq 0,001$	3,14 \pm 0,20
Эозинофилы	0,23 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01 $P_k \leq 0,05$ $P_{\alpha} \leq 0,001$	0,15 \pm 0,02	0,21 \pm 0,03
Митозы Миелоидного Роста	0,33 \pm 0,01 $P_{\alpha} \leq 0,001$	0,33 \pm 0,01 $P_{\alpha} \leq 0,01$	0,25 \pm 0,01	0,29 \pm 0,02
Лимфоидные Клетки	6,05 \pm 0,14 $P_k \leq 0,01$ $P_{\alpha} \leq 0,001$	4,20 \pm 0,06 $P_{\alpha} \leq 0,001$	4,25 \pm 0,07 $P_k \leq 0,001$	4,80 \pm 0,23
Плазматические Клетки	0,05 \pm 0,01 $P_k \leq 0,01$	0,03 \pm 0,01 $P_k \leq 0,001$	0,03 \pm 0,01 $P_k \leq 0,001$	0,09 \pm 0,01

Продолжение табл. 7

Моноциты Макрофаги	0,29±0,02	0,29±0,01 Pц≤0,01	0,22±0,02 Pк≤0,01 Pц≤0,05	0,32±0,02
Мегакарициты	0,04±0,01 Pк≤0,05 Pц≤0,001	0,04±0,01	0,03±0,01 Pк≤0,01	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	2,77±0,14 Pк≤0,001 Pц≤0,01	2,08±0,07 Pк≤0,001 Pц≤0,001	1,61±0,08 Pк≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,29±0,01 Pц≤0,01	0,22±0,01 Pц≤0,01	0,15±0,01 Pк≤0,001	0,28±0,02
Ретикулярные Клетки	0,20±0,01	0,19±0,01	0,14±0,01	0,19±0,02

Таблица 8

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6/\text{бедра}$) у мышей СВА получавших циклофосфан в дозе 20 мг/кг ;

$\bar{X} \pm m; P_k, P_c$

Клетки костного Мозга	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	контроль
Недифференцированные бласты	0,05±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,04±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,04±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,07±0,03
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,54±0,05 $P_k \leq 0,01$	2,12±0,05	2,31±0,04	1,90±0,15
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	3,43±0,17	2,81±0,08	3,15±0,12	3,14±0,20
Эозинофилы	0,21±0,01	0,15±0,01	0,16±0,01	0,21±0,03
Митозы Миелоидного Роста	0,29±0,01	0,22±0,01 $P_k \leq 0,05$	0,25±0,01	0,29±0,02
Лимфоидные Клетки	6,12±0,17 $P_k \leq 0,001$	3,92±0,04 $P_k \leq 0,01$	3,56±0,08 $P_k \leq 0,005$	4,80±0,23
Плазматические Клетки	0,04±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,04±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,03±0,01 $P_k \leq 0,001$	0,09±0,01

Продолжение табл. 8

Моноциты Макрофаги	0,22±0,01 P _к ≤0,01	0,19±0,01 P _к ≤0,01	0,22±0,01 P _к ≤0,01	0,32±0,02
Мегакариоциты	0,04±0,01	0,04±0,01 P _к ≤0,05	0,04±0,01 P _к ≤0,05	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	2,98±0,04 P _к ≤0,001	1,94±0,03 P _к ≤0,001	2,12±0,01 P _к ≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,29±0,02	0,19±0,01 P _к ≤0,05	0,23±0,01	0,28±0,02
Ретикулярные Клетки	0,19±0,01	0,14±0,01	0,18±0,01	0,19±0,02

Таблица 9

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедра) у мышей СВА получавших циклофосфан в дозе 20 мг/кг совместно с йодантипирином; X \pm m; P_K, P_ц

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут				Контроль
	1/4	1	2		
Недифференцированные бласты	0,04 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01		0,07 \pm 0,03
	P _K \leq 0,001	P _K \leq 0,001	P _K \leq 0,001		
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,95 \pm 0,12	2,67 \pm 0,06	2,50 \pm 0,07		1,90 \pm 0,15
	P _K \leq 0,001	P _K \leq 0,005	P _K \leq 0,01		
	P _ц \leq 0,01	P _ц \leq 0,001	P _ц \leq 0,05		
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	4,13 \pm 0,09	3,53 \pm 0,05	3,92 \pm 0,06		3,14 \pm 0,20
	P _K \leq 0,005		P _K \leq 0,01		
	P _ц \leq 0,01	P _ц \leq 0,001	P _ц \leq 0,001		
Эозинофилы	0,21 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01		0,21 \pm 0,03
		P _ц \leq 0,01			
Митозы Миелоидного Роста	0,34 \pm 0,01	0,31 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01		0,29 \pm 0,02
	P _ц \leq 0,05	P _ц \leq 0,001	P _ц \leq 0,001		
Лимфоидные Клетки	5,89 \pm 0,16	4,06 \pm 0,12	3,99 \pm 0,02		4,80 \pm 0,23
	P _K \leq 0,01	P _ц \leq 0,005	P _K \leq 0,05		
Плазматические Клетки	0,04 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01		0,09 \pm 0,01
	P _K \leq 0,001	P _K \leq 0,001	P _K \leq 0,001		

Продолжение табл. 9

Моноциты Макрофаги	0,29±0,01 Pц≤0,001	0,26±0,01 Pц≤0,005	0,24±0,01 Pк≤0,01	0,32±0,02
Мегакариоциты	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	3,19±0,06 Pк≤0,001 Pц≤0,01	2,75±0,08 Pк≤0,001 Pц≤0,001	2,79±0,08 Pк≤0,001 Pц≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,35±0,01 Pц≤0,05	0,29±0,01 Pц≤0,001	0,30±0,01 Pц≤0,001	0,28±0,02
Ретикулярные Клетки	0,22±0,01	0,18±0,01	0,17±0,01	0,19±0,02

Таблица 10

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедро) у мышей СВА получающих циклофосфан в дозе 10 мг/кг ;

X±m; Pк, Pц

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут			
	1/4	1	2	Контроль
Недифференцированные бласты	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,05	0,07±0,03
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,58±0,03 Pк≤0,01	2,74±0,05 Pк≤0,001	2,68±0,06 Pк≤0,001	1,90±0,15
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	4,25±0,04 Pк≤0,001	4,16±0,07 Pк≤0,005	4,87±0,11 Pк≤0,001	3,14±0,20
Эозинофилы	0,19±0,01	0,17±0,01	0,19±0,01	0,21±0,03
Митозы Миелоидного Роста	0,34±0,01	0,26±0,01	0,29±0,01	0,29±0,02
Лимфоидные Клетки	4,73±0,05	4,53±0,05	5,15±0,09	4,80±0,23
Плазматические Клетки	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,001	0,09±0,01

Продолжение табл. 10

Моноциты Макрофаги	0,20±0,01 P _к ≤0,001	0,22±0,01 P _к ≤0,01	0,26±0,01	0,32±0,02
Мегакарициты	0,04±0,01 P _к ≤0,05	0,05±0,01	0,04±0,01	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	2,81±0,06 P _к ≤0,001	2,72±0,09 P _к ≤0,001	2,22±0,04 P _к ≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,32±0,01	0,21±0,01	0,28±0,01	0,28±0,02
Ретикулярные Клетки	0,16±0,01	0,19±0,01	0,23±0,01	0,19±0,02

Таблица 11

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедро) у мышей СВА получавших циклофосфан в дозе 10 мг/кг совместно с йодантипирином; $\bar{X} \pm m; P_k, P_{\Sigma}$

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут				Контроль
	1/4	1	2		
Нелифференцированные бласты	0,04±0,01 P _k ≤0,001	0,04±0,01 P _k ≤0,001	0,04±0,01 P _k ≤0,001	0,07±0,03	0,07±0,03
Незрелые Нейтрофильные Гранулоциты	2,97±0,03 P _k ≤0,001 P _Σ ≤0,001	2,80±0,11 P _k ≤0,001	2,92±0,08 P _k ≤0,001 P _Σ ≤0,05	1,90±0,15	1,90±0,15
Зрелые Нейтрофильные Гранулоциты	3,74±0,03 P _Σ ≤0,001	3,99±0,14 P _Σ ≤0,01	5,01±0,10 P _k ≤0,001	3,14±0,20	3,14±0,20
Эозинофилы	0,17±0,01	0,21±0,01 P _Σ ≤0,01	0,16±0,02	0,21±0,03	0,21±0,03
Митозы Миелоидного Роста	0,32±0,01	0,30±0,01 P _Σ ≤0,01	0,36±0,01 P _k ≤0,05 P _Σ ≤0,001	0,29±0,02	0,29±0,02
Лимфоидные Клетки	4,95±0,06 P _Σ ≤0,05	4,57±0,07	5,39±0,04 P _Σ ≤0,05	4,80±0,23	4,80±0,23
Плазматические Клетки	0,05±0,01 P _k ≤0,01	0,05±0,01 P _k ≤0,01	0,04±0,01 P _k ≤0,001	0,09±0,01	0,09±0,01

Продолжение табл. 11

Моноциты Макрофаги	0,27±0,0 Pц≤0,01	0,26±0,01 Pц≤0,01	0,34±0,01 Pц≤0,01	0,32±0,02
Мегакариоциты	0,05±0,01 Pц≤0,05	0,04±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01
Эритроидные Клетки	2,85±0,07 Pк≤0,001	2,89±0,08 Pк≤0,001	3,18±0,04 Pк≤0,001	4,71±0,24
Митозы Эритроидного Ростка	0,29±0,01 Pц≤0,05	0,28±0,02 Pц≤0,01	0,33±0,01 Pц≤0,01	0,28±0,02
Ретикулярные Клетки	0,20±0,01 Pц≤0,01	0,26±0,01 Pк≤0,05 Pц≤0,005	0,22±0,01	0,19±0,02

Таблица 12
 Динамика количества эритроцитов с микродрами в периферической крови (%о) у мышей СВА
 после воздействия циклофосфана (1/2 МПД) совместно с йодантипирином (150мг/кг);
 $\bar{X} \pm m$; Pк, Pц

Фармакологические препараты	Сроки исследования, сут									
	1/4	1	2	3	4	5	7	10	Контроль	
Цф	1,95±0,09	3,90±0,37 Pк≤0,001	3,45±0,17 Pк≤0,001	3,65±0,26 Pк≤0,001	3,50±0,14 Pк≤0,001	3,45±0,25 Pк≤0,001	2,25±0,19	2,20±0,20	1,90±0,07	
Цф+Йа	1,70±0,09	2,65±0,23 Pк≤0,001 Pц≤0,05	2,20±0,15 Pк≤0,05 Pц≤0,001	2,65±0,06 Pк≤0,001 Pц≤0,005	2,90±0,17 Pк≤0,001 Pц≤0,05	2,70±0,14 Pк≤0,001 Pц≤0,05	1,75±0,18	2,25±0,19	1,90±0,07	
Йа	1,95±0,09	1,75±0,08 Pц≤0,001	1,85±0,13 Pц≤0,01	2,00±0,16 Pц≤0,001	2,00±0,09 Pц≤0,001	2,25±0,11 Pк≤0,01 Pц≤0,05	2,10±0,06	2,00±0,11	1,90±0,07	

Таблица 13
Динамика ОКК в костном мозге ($\times 10^6$ /бедро) у мышей СВА, получавших циклофосфан в 1/2 МПД совместно с йодантипирином ;
 $X \pm m$; R_k , R_{α}

Фармакологические препараты	Сроки исследования, сут										Контроль
	1/4	1	2	3	4	5	7	10			
Цф	12,73 \pm 0,75 $R_k \leq 0,01$	4,76 \pm 0,39 $R_k < 0,001$	2,70 \pm 0,06 $R_k \leq 0,001$	1,93 \pm 0,14 $R_k \leq 0,001$	8,41 \pm 0,36 $R_k \leq 0,001$	10,38 \pm 0,54 $R_k \leq 0,001$	12,03 \pm 0,17 $R_k \leq 0,001$	9,60 \pm 0,69 $R_k \leq 0,001$	16,23 \pm 0,58		
Цф + Йа	13,45 \pm 0,44 $R_k \leq 0,01$	5,23 \pm 0,48 $R_k \leq 0,001$	3,18 \pm 0,19 $R_k \leq 0,001$ $R_{\alpha} \leq 0,05$	2,23 \pm 0,09 $R_k \leq 0,001$	13,02 \pm 0,50 $R_k \leq < 0,01$ $R_{\alpha} \leq 0,001$	11,25 \pm 0,65 $R_k \leq 0,001$	14,45 \pm 0,70 $R_{\alpha} \leq 0,05$	15,87 \pm 0,39 $R_k \leq 0,001$ $R_{\alpha} \leq 0,05$	16,23 \pm 0,58		
Йа	11,88 \pm 0,42 $R_k \leq 0,001$	12,45 \pm 0,56 $R_k \leq 0,01$ $R_{\alpha} \leq 0,001$	15,78 \pm 0,53 $R_{\alpha} \leq 0,001$	16,25 \pm 0,53 $R_{\alpha} \leq 0,001$	15,21 \pm 0,53 $R_k \leq 0,001$ $R_{\alpha} \leq 0,001$	15,05 \pm 0,54 $R_{\alpha} \leq < 0,001$	15,20 \pm 0,68 $R_{\alpha} \leq 0,05$	16,03 \pm 0,68 $R_{\alpha} \leq 0,001$	16,23 \pm 0,58		

Таблица 14

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедро) у мышей СВА после введения циклофосфана в 1/2 МПД;

$\bar{X} \pm m$; Pк, Pц

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут									
	1/4	1	2	4	5	7	10	Контроль		
Недифференцированные бласты	0,05±0,01 Pк≤0,05	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,0±0,01 Pк≤0,001	0,09±0,02	0,05±0,01 Pк≤0,01	0,07±0,01 Pк≤0,001	0,07±0,03		
Незрелые нейтрофильные гранулоциты	1,25±0,09 Pк≤0,01	0,19±0,03 Pк≤0,001	0,14±0,01 Pк≤0,001	2,69±0,15 Pк≤0,005	2,69±0,01 Pк≤0,005	2,00±0,03	1,46±0,12	1,90±0,15		
Зрелые нейтрофильные гранулоциты	2,19±0,17 Pк≤0,001	0,06±0,01 Pк≤0,01	0,52±0,11 Pк≤0,001	0,38±0,06 Pк≤0,001	1,08±0,06 Pк≤0,001	4,29±0,06 Pк≤0,001	3,30±0,25	3,14±0,20		
Эозинофилы	0,13±0,02	0,06±0,01 Pк≤0,005	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,16±0,04	0,24±0,03	0,13±0,01	0,08±0,01	0,21±0,03		
Митозы миелоидного ряда	0,15±0,02 Pк≤0,01	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,31±0,07	0,17±0,01 Pк≤0,001	0,10±0,01 Pк≤0,001	0,09±0,01 Pк≤0,001	0,29±0,02		
Лимфоидные клетки	5,07±0,02	1,47±0,10 Pк≤0,001	1,11±0,05 Pк≤0,001	1,73±0,19 Pк≤0,001	2,60±0,16 Pк≤0,001	4,28±0,09	3,19±0,35 Pк≤0,001	0,07±0,004		
Моноциты Макрофаги	0,18±0,01 Pк≤0,001	0,07±0,01 Pк≤0,001	0,08±0,01 Pк≤0,001	0,13±0,03	0,24±0,03 Pк≤0,05	0,14±0,01 Pк≤0,001	0,10±0,01 Pк≤0,001	0,32±0,02		

Продолжение табл. 14

Плазматические клетки	0,05±0,01 Pк≤0,01	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,01	0,08±0,02 Pк≤0,001	0,05±0,02 Pк≤0,002	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,09±0,01
Мегакарициты	0,04±0,01	0,03±0,02 Pк≤0,05	0,03±0,01 Pк≤0,01	0,05±0,01	0,05±0,02	0,04±0,01	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,06±0,01
Эритроидные клетки	3,36±0,24 Pк≤0,005	0,77±0,10 Pк≤0,001	0,41±0,10 Pк≤0,001	2,26±0,18 Pк≤0,001	2,84±0,25 Pк≤0,001	0,79±0,04 Pк≤0,001	1,21±0,18 Pк≤0,001	4,71±0,24
Митозы эритроидного ряда	0,13±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,33±0,06	0,14±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,001	0,28±0,02
Ретикулярные клетки	0,12±0,01 Pк≤0,05	0,09±0,01 Pк≤0,01	0,09±0,01 Pк≤0,01	0,26±0,04	0,23±0,03	0,15±0,01	0,09±0,01 Pк≤0,005	0,19±0,02

Таблица 15

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ / бедро) у мышей СВА после введения йодантипирина (150 мг/кг);
 $X \pm m$; R_k , $R_{ц}$

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут									
	1/4	1	2	3	4	5	7	10	Контроль	
Недифференцированные бласты	0,06±0,02 $R_k \leq 0,05$	0,06±0,01 $R_{ц} \leq 0,001$	0,08±0,02 $R_{ц} \leq 0,001$	0,07±0,01	0,04±0,01 $R_k \leq 0,001$	0,07±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,07±0,03	
Незрелые нейтрофильные гранулоциты	1,60±0,09 $R_{ц} \leq 0,05$	1,50±0,07 $R_{ц} \leq 0,001$	1,90±0,09 $R_{ц} \leq 0,001$	2,43±0,11 $R_k \leq 0,05$	1,97±0,15 $R_{ц} \leq 0,005$	1,71±0,19 $R_{ц} \leq 0,001$	2,19±0,25	2,07±0,18 $R_{ц} \leq 0,05$	1,90±0,15	
Зрелые нейтрофильные гранулоциты	2,56±0,15	3,18±0,23 $R_{ц} \leq 0,05$	3,59±0,20 $R_{ц} \leq 0,001$	4,26±0,19 $R_k \leq 0,005$	3,72±0,34 $R_{ц} \leq 0,001$	2,92±0,23 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	2,90±0,17 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	3,06±0,34	3,14±0,20	
Эозинофилы	0,37±0,04 $R_k \leq 0,01$ $R_{ц} \leq 0,001$	0,41±0,06 $R_k \leq 0,005$ $R_{ц} \leq 0,001$	0,43±0,04 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	0,66±0,08 $R_k \leq 0,001$	0,34±0,04 $R_k \leq 0,05$ $R_{ц} \leq 0,005$	0,45±0,06 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,05$	0,35±0,06 $R_k \leq 0,05$ $R_{ц} \leq 0,01$	0,17±0,03 $R_{ц} \leq 0,05$	0,21±0,03	
Митозы миелоидного ряда	0,18±0,01 $R_k \leq 0,001$	0,17±0,01 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	0,26±0,01 $R_{ц} \leq 0,001$	0,21±0,02 $R_k \leq 0,05$	0,34±0,03	0,27±0,02	0,23±0,04	0,22±0,03	0,29±0,02	
Лимфоидные клетки	3,10±0,19 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	3,27±0,12 $R_k \leq 0,001$ $R_{ц} \leq 0,001$	4,05±0,15 $R_k \leq 0,05$ $R_{ц} \leq 0,001$	3,95±0,32	5,09±0,21 $R_{ц} \leq 0,001$	4,65±0,20 $R_{ц} \leq 0,001$	4,32±0,26	5,11±0,47 $R_{ц} \leq 0,01$	4,80±0,23	

Продолжение табл. 15

Моноциты Макрофаги	0,20±0,02 Pк≤0,001	0,20±0,01 Pк≤0,001 Pц≤0,001	0,23±0,03 Pк ≤ 0,01 Pц≤0,001	0,25±0,03	0,21±0,04 Pк≤0,001	0,31±0,03	0,27±0,03 Pц≤0,001	0,26±0,02 Pц≤0,001	0,32±0,02
Плазматические клетки	0,05±0,01 Pк≤0,01	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,05±0,01 Pк≤0,005	0,07±0,01	0,06±0,01 Pк≤0,001	0,08±0,01	0,08±0,01 Pц≤0,005	0,06±0,02	0,09±0,01
Мегакарициты	0,03±0,01 Pк≤0,01	0,03±0,01 Pк≤0,01	0,05±0,01 Pц≤0,05	0,07±0,02	0,06±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01
Эритроидные клетки	3,52±0,11 Pк≤0,005	3,27±0,12 Pк≤0,001 Pц≤0,001	4,71±0,27 Pк ≤ 0,05 Pц≤0,001	3,84±0,10	2,91±0,20 Pк≤0,001 Pц ≤ 0,04	4,05±0,28	4,32±0,24 Pц≤0,001	5,03±0,70 Pц≤0,001	4,71±0,24
Митозы эритроидного ряда	0,14±0,01 Pк≤0,01	0,14±0,01 Pк≤0,001 Pц≤0,001	0,24±0,04 Pц ≤ 0,05	0,19±0,01 Pк ≤ 0,05	0,28±0,03	0,22±0,02	0,21±0,04 Pц≤0,001	0,20±0,04 Pц≤0,001	0,28±0,02
Ретикулярные клетки	0,14±0,02	0,13±0,01 Pц≤0,01	0,16±0,01 Pц≤0,001	0,18±0,01	0,24±0,02	0,17±0,02	0,16±0,01 Pц≤0,001	0,14±0,03 Pц≤0,001	0,19±0,02

Таблица 16

Динамика абсолютного содержания клеточных элементов отдельных ростков костного мозга ($\times 10^6$ /бедра) у мышей СВА после введения циклофосфана (1/2 МПД) совместно с йодантипирином (150 мг/кг);
 $X \pm m$; Pк, Pц

Клетки костного мозга	Сроки исследования, сут									
	1/4	1	2	3	4	5	7	10	Контроль	
Недифференцированные бласты	0,05±0,01 Pк≤0,01	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,02±0,01 Pк≤0,001	0,04±0,01 Pк≤0,001	0,07±0,01 Pк≤0,01	0,07±0,01	0,06±0,01 Pк≤0,01	0,07±0,03	
Незрелые нейтрофильные гранулоциты	1,50±0,08	0,40±0,03 Pк≤0,001 Pц≤0,001	0,36±0,04 Pк≤0,001 Pц≤0,001	0,33±0,08 Pк≤0,001	3,42±0,27 Pк≤0,001 Pц ≤ 0,05	3,23±0,35 Pк≤0,001	2,17±0,10	2,02±0,05 Pц≤0,01	1,90±0,15	
Зрелые нейтрофильные гранулоциты	2,16±0,03 Pк≤0,01	1,96±0,45 Pк≤0,01	0,59±0,12 Pк≤0,001	0,27±0,07 Pк≤0,001	0,26±0,07 Pк≤0,01	0,23±0,07 Pк≤0,001 Pц≤0,001	4,89±0,34 Pк≤0,001	3,41±0,33	3,14±0,20	
Эозинофилы	0,14±0,02	0,04±0,01 Pк≤0,01	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,17±0,03	0,14±0,05	0,16±0,03	0,16±0,02 Pц≤0,01	0,21±0,03	
Митозы миелоидного ряда	0,17±0,02 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,03±0,01 Pк≤0,001	0,45±0,05 Pк≤0,005	0,15±0,03 Pк≤0,001	0,14±0,01 Pк≤0,001 Pц≤0,05	0,18±0,01 Pк≤0,001 Pц≤0,001	0,29±0,02	
Лимфоидные клетки	5,20±0,24	1,59±0,16 Pк≤0,001	1,45±0,09 Pк≤0,001 Pц≤0,01	1,08±0,13 Pк≤0,001	4,04±0,36	3,38±0,30 Pк≤0,01 Pц≤0,05	5,63±0,33 Pк≤0,01 Pц≤0,05	3,58±0,11	4,80±0,23	

Продолжение табл. 16

Моноциты Макрофаги	0,18±0,01 Рк≤0,001	0,05±0,01 Рк≤0,001	0,05±0,01 Рк≤0,001 Рц≤0,05	0,07±0,02 Рк≤0,001	0,23±0,02 Рк≤0,001 Рц≤0,01	0,14±0,02 Рк≤0,001 Рц≤0,05	0,17±0,01 Рк≤0,001	0,14±0,01 Рк≤0,001 Рц≤0,05	0,32±0,02
Плазматические клетки	0,06±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01 Рк≤0,001	0,02±0,01 Рк≤0,001	0,06±0,01 Рк≤0,001	0,06±0,01	0,04±0,01 Рк≤0,001	0,04±0,01 Рк≤0,001	0,09±0,01
Мегакарициты	0,05±0,01	0,03±0,02	0,02±0,01 Рк≤0,01	0,02±0,01 Рк≤0,001	0,05±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01	0,06±0,01
Эритроидные клетки	3,76±0,18 Рк≤0,05	0,75±0,06 Рк≤0,001	0,51±0,05 Рк≤0,001	0,34±0,04 Рк≤0,001	3,34±0,17 Рк≤0,001 Рц≤0,005	3,39±0,32 Рк≤0,01	1,25±0,18 Рк≤0,001 Рц≤0,05	1,38±0,15 Рк≤0,001	4,71±0,24
Митозы эритроидного ряда	0,13±0,02	0,02±0,01 Рк≤0,001	0,03±0,01 Рк≤0,001	0,02±0,01 Рк≤0,001	0,36±0,04	0,12±0,03 Рк≤0,001	0,08±0,01 Рк≤0,001 Рц≤0,001	0,06±0,01 Рк≤0,001	0,28±0,02
Репикулярные клетки	0,11±0,01 Рк≤0,05	0,04±0,02 Рк≤0,001 Рц≤0,01	0,08±0,02 Рк≤0,01	0,09±0,01 Рк≤0,01	0,25±0,01 Рк≤0,05	0,18±0,02	0,13±0,01	0,13±0,01	0,19±0,02

Таблица 17

Динамика количества клеток костного мозга с цитогенетическими нарушениями (%) у мышей СВА, получающих циклофосфан в 1/2 МПД совместно с йодантипирином;

X ± m; Pк, Pц

Клетки с цитогенетическими нарушениями		Сроки исследования, сут								
		1/4	1	4	5	7	10	контроль		
Клетки с изменением структуры хромосом	Цф	15,60 ± 1,90 Pк ≤ 0,001	38,80 ± 4,27 Pк ≤ 0,001	7,60 ± 0,98 Pк ≤ 0,001	3,60 ± 0,40 Pк ≤ 0,001	5,60 ± 1,60 Pк ≤ 0,001	1,20 ± 0,49	0,62 ± 0,26		
	Цф + Йа	4,80 ± 1,01 Pк ≤ 0,001 Pц ≤ 0,001	39,00 ± 0,95 Pк ≤ 0,001	2,00 ± 0,89 Pц ≤ 0,005	0,80 ± 0,80 Pц ≤ 0,01	0,80 ± 0,49 Pц ≤ 0,05	1,20 ± 0,49	0,62 ± 0,26		
	Йа	0,40 ± 0,40 Pц ≤ 0,001	1,20 ± 0,49 Pц ≤ 0,001	0,40 ± 0,40 Pц ≤ 0,001	0,80 ± 0,49 Pц ≤ 0,01	1,20 ± 0,49 Pц ≤ 0,05	1,20 ± 0,49	0,62 ± 0,26		
Клетки с хроматидными разрывами	Цф	12,00 ± 2,00 Pк ≤ 0,001	14,80 ± 2,60 Pк ≤ 0,001	6,80 ± 0,49 Pк ≤ 0,001	2,00 ± 0,60 Pк ≤ 0,05	4,80 ± 1,50 Pк ≤ 0,001	1,20 ± 0,49	0,62 ± 0,26		
	Цф + Йа	4,80 ± 1,01 Pк ≤ 0,001 Pц ≤ 0,01	24,00 ± 2,51 Pк ≤ 0,001 Pц ≤ 0,05	2,00 ± 0,89 Pк ≤ 0,005 Pц ≤ 0,005	0,80 ± 0,80 Pц ≤ 0,01	0,80 ± 0,49 Pц ≤ 0,05	1,20 ± 0,49	0,62 ± 0,26		
	Йа	0,40 ± 0,40 Pц ≤ 0,001	1,20 ± 0,49 Pц ≤ 0,001	0,40 ± 0,40 Pц ≤ 0,001	0,80 ± 0,49 Pц ≤ 0,01	0,80 ± 0,49 Pц ≤ 0,05	0,80 ± 0,49	0,62 ± 0,26		

Продолжение табл. 17

Клетки с	Цф	2,60 ± 1,50	6,80 ± 1,50 Pк ≤ 0,001	5,60 ± 0,98 Pк ≤ 0,001	3,60 ± 1,17 Pк ≤ 0,01	3,60 ± 1,70 Pк ≤ 0,05	1,20 ± 0,49	0,77 ± 0,28
Изменени ем числа хромосом	Цф + Йа	2,80 ± 0,49 Pк ≤ 0,01	4,80 ± 1,20 Pк ≤ 0,001	2,40 ± 0,98 Pк ≤ 0,05	0,80 ± 0,49	1,20 ± 0,49	0,40 ± 0,40	0,77 ± 0,28
	Йа	1,60 ± 0,75	1,20 ± 0,40 Pц ≤ 0,01	1,20 ± 0,49 Pц ≤ 0,005	1,60 ± 0,75	1,20 ± 0,49	1,20 ± 0,49	0,77 ± 0,28
Общее количество клеток с цитогенети ческими нарушения ми	Цф	18,00 ± 2,70 Pк ≤ 0,001	45,00 ± 4,08 Pк ≤ 0,001	12,80 ± 0,80 Pк ≤ 0,001	7,20 ± 1,20 Pк ≤ 0,001	8,80 ± 2,40 Pк ≤ 0,001	2,40 ± 0,40	1,54 ± 0,46
	Цф + Йа	7,57 ± 1,01 Pц ≤ 0,01	43,20 ± 1,53 Pк ≤ 0,001	4,40 ± 0,40 Pк ≤ 0,001 Pц ≤ 0,001	1,60 ± 0,75 Pц ≤ 0,01	2,00 ± 0,90 Pц ≤ 0,05	1,20 ± 0,49	1,54 ± 0,46
	Йа	1,60 ± 0,75 Pц ≤ 0,001	1,60 ± 0,80 Pц ≤ 0,001	1,60 ± 0,75 Pц ≤ 0,001	2,40 ± 0,75 Pц ≤ 0,01	2,40 ± 0,75 Pц ≤ 0,05	2,40 ± 0,75	1,54 ± 0,46