

УДК 575: 577.121.9  
AGRIS F30

https://doi.org/10.33619/2414-2948/89/03

## ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «БЕТАМИД»

- ©**Петровский Д. В.**, ORCID: 0000-0002-0623-0363, SPIN-код: 3606-0482, канд. биол. наук, Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН; Институт систематики и экологии животных СО РАН, г. Новосибирск, Россия, dm\_petr@bionet.nsc.ru
- ©**Гуляева Е. П.**, ORCID: 0009-0009-5898-3664, SPIN-код: 3606-0482, Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия, glenap@mail.ru
- ©**Толстикова Т. Г.**, SPIN-код: 6239-3080, д-р биол. наук, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, Россия, tg\_tolstikova@mail.ru
- ©**Хоцкина А. С.**, ORCID: 0000-0002-0623-0363, SPIN-код: 3606-0482, Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия, dotcenko@bionet.nsc.ru
- ©**Завьялов Е. Л.**, ORCID: 0000-0002-9412-3874, SPIN-код: 5251-0923, канд. биол. наук, Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН; Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Россия, zavjalov@bionet.nsc.ru

## STUDY OF THE MUTAGENIC EFFECT OF THE BETAMIDE DRUG

- ©**Petrovskii D.**, ORCID: 0000-0002-0623-0363, SPIN-code: 3606-0482, Ph.D., Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Institute of Systematics and Ecology of Animals, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, dm\_petr@bionet.nsc.ru
- ©**Gulyaeva E.**, ORCID: 0009-0009-5898-3664, SPIN-code: 3606-0482, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, glenap@mail.ru
- ©**Tolstikova T.**, SPIN-code: 6239-3080, Dr. habil., Vorozhtzov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia, tg\_tolstikova@mail.ru
- ©**Khotskina A.**, ORCID: 0000-0001-5379-9977, SPIN-code: 7405-1738, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, dotcenko@bionet.nsc.ru
- ©**Zavjalov E.**, ORCID: 0000-0002-9412-3874, SPIN-code: 5251-0923, Ph.D., Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, zavjalov@bionet.nsc.ru

*Аннотация.* Тестируемый препарат «Бетамид» (далее Бетамид) — амид бетулоновой кислоты, полученный в результате химической модификации тритерпеноида бетулина, выделенного из коры березы. Препарат обладает антиоксидантной, гепатопротекторной, противовоспалительной, антиметастатической и противоопухолевой активностью. Препарат предполагается использовать в терапии онкологических заболеваний. Экспериментальные исследования проведены на самцах и самках мышей линии C57/BL/6, свободных от

специфических патогенов (SPF). Препарат вводился однократно внутривентрикулярно в дозах 2000 мг/кг, 1000 мг/кг и 500 мг/кг. Оказалось, что максимальная доза 2000 мг/кг у самцов вызывает снижение митотической активности клеток костного мозга. Установлено, что препарат ни в одной исследованной дозе не обладает способностью индуцировать мутации в соматических клетках. Максимальная исследованная доза вызывает небольшой антимуtagenный эффект. У самцов он выражается в сниженной доле клеток с множественными абберациями. Для самок, получавших Бетамид в дозе 2000 мг/кг, отмечалось достоверное снижение общего количества клеток с нарушениями по сравнению с контролем.

*Abstract.* The tested Betamide drug is an amide of betulonic acid, obtained as a result of chemical modification of the triterpenoid betulin isolated from birch bark. The drug has antioxidant, hepatoprotective, anti-inflammatory, antimetastatic and antitumor activity. The drug is supposed to be used in the treatment of cancer. Experimental studies were carried out on male and female C57/BL/6 mice free from specific pathogens (SPF). The drug was administered once intragastrically at doses of 2000 mg/kg, 1000 mg/kg and 500 mg/kg. It turned out that the maximum dose of 2000 mg/kg in males causes a decrease in the mitotic activity of bone marrow cells. It has been established that the drug in none of the studied doses has the ability to induce mutations in somatic cells. The maximum dose studied produced a small antimutagenic effect. In males, it is expressed in a reduced proportion of cells with multiple aberrations. For females treated with Betamide at a dose of 2000 mg/kg, there was a significant decrease in the total number of cells with disorders compared to the control.

*Ключевые слова:* амиды, мутагенность, лабораторные млекопитающие.

*Keywords:* amides, mutagenicity, laboratory mammals.

### *Введение*

Растительные метаболиты тритерпеноидного типа являются естественными модуляторами сигнальных сетей клеток, что обеспечивает их высокую биологическую активность, в том числе противоопухолевую, антимагастатическую, противовирусную, противовоспалительную, антиоксидантную. В результате химической модификации тритерпеноида бетулина, выделенного из коры березы, в НИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН был получен амид бетулоновой кислоты — Бетамид, который способен быстро проникать в опухолевые клетки и медленно выходить из них [1]. Бетамид представляет собой кристаллическое белое вещество с антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что позволяет защищать внутренние органы от действия цитостатиков, направленных на лечение онкологических заболеваний, а также стимулировать регенерацию печени.

В настоящей работе приведены результаты исследования цитогенетической активности Бетамида в клетках костного мозга мышей.

### *Материал и методы исследования*

Животные для оценки влияния Бетамида на хромосомные абберации в клетках костного мозга проводили на мышах линии C57BL/6 свободных от специфических патогенов (SPF). Самцы и самки, были получены из Центра генетических ресурсов лабораторных животных Института цитологии и генетики СО РАН (RFMEFI62119X0023). Возраст животных на

момент проведения исследования составлял 9–10 недель, масса самцов: 24–30 г, самок — 19–23 г. В каждой исследуемой группы было 6 животных.

Животные в период проведения исследования содержались в барьерных помещениях Центра коллективного пользования «SPF-виварий» ИЦиГ СО РАН. В комнате содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: избыточное давление 30–40 Па, 15–20 кратный обмен воздуха в течение часа, температура окружающего воздуха 22 °С ( $\pm 2$  °С), относительная влажность 40–50%, шум не более 85 дБ, фотопериод 12С : 12Т. В период проведения экспериментов мыши содержались в индивидуально вентилируемых клетках системы OptiMice, на подстилке из автоклавированных березовые обеспыленных опилок. Корм и вода предоставлялись без ограничения. Для кормления животных во время эксперимента использовали автоклавированный полнорационный гранулированный корм для грызунов «Sniff» (производство Германия).

Исследуемый препарат Бетамид (n-[3-оксо-20(29)лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислота) произведен ФГБУН НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, вводили самцам в трех дозах: 2000, 1000 и 500 мг/кг. Максимальная доза вводилась самцам двух групп, которые различались периодом забора материала: через 24 и 48 часов после введения. Для самок была использована одна только доза препарата — 2000 мг/кг. Тестируемый препарат вводили однократно в виде суспензии в 1% растворе Твина-80 внутрижелудочно с использованием зонда. Контрольным группам вводили 1% водный раствор Твина-80.

После введения препарата животных помещали по одному в чистую клетку. Через 22–24 часа после введения препарата животным из групп первого периода забора костного мозга и через 45–47 часов животным из групп второго периода забора материала вводили внутривентрикулярно водный раствор колхицина в дозе 4 мг/кг с целью подавления формирования ахроматинового веретена клеточного деления и накопления метафазного материала. Через 3–3,5 часа после введения колхицина животные подверглись эвтаназии путем краниоцервикальной дислокации. Затем у мышей выделяли обе бедренные кости и при помощи шприца вымывали из них костный мозг. Цитогенетические препараты готовили стандартным суховоздушным способом по Престону [2].

Для каждого животного в среднем было проанализировано 190 метафаз. Анализ хромосомных aberrаций проводили на зашифрованных препаратах. Требования к отбору метафаз и классификация типов aberrаций изложены в методических рекомендациях ИМГ АМН СССР [3]. Учитывали следующие показатели: количество клеток с одиночными aberrациями, количество aberrаций (число одиночных фрагментов, парных фрагментов, хромосомных обменов), количество клеток с множественными aberrациями. При наличии в клетке 2 и более aberrаций их регистрировали как клетки с множественными aberrациями. Для анализа митотической активности определяли митотический индекс, подсчитывая число митозов на 1000 ядер. Микроскопический анализ препаратов проводили с использованием микроскопа Axio Imager (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Сравнение митотической активности между группами проводили по t-критерию Стьюдента. Оценку результатов цитогенетического анализа проводили путем сопоставления долей клеток с хромосомными aberrациями в контрольных и опытных сериях эксперимента. Основным показателем цитогенетического действия являлся % клеток с aberrациями хромосом. Этот показатель рассчитывали индивидуально для каждого животного, разделив суммарное количество клеток с aberrациями, выявленных во всех метафазах, на общее количество исследованных метафаз и умножив на 100%. В таблицах представлены среднегрупповые значения и стандартная ошибка (SE). Сравнение частот клеток с aberrациями хромосом проводили методом  $\chi^2$ . Доказательством цитогенетической

активности исследуемого препарата считали статистически значимое превышение доли аберрантных клеток в опыте по сравнению с негативным контролем.

### Результаты и обсуждение

Введение самцам Бетамида в дозах 500, 1000 мг/кг не вызывало изменения митотической активности в клетках костного мозга мышей (Таблица 1). Введение препарата в дозе 2000 мг/кг приводило к некоторому снижению количества митозов у самцов, которое было практически достоверным при взятии образцов костного мозга через сутки после введения препарата и менее достоверным через двое суток. Введение препарата в дозе 2000 мг/кг самкам не приводило к снижению количества делящихся клеток (Таблица 1).

Таким образом, однократное введение Бетамида не оказывало значимого влияния на митотическую активность в костном мозге самок. У самцов пероральное введение Бетамида в больших дозах может вызывать снижение доли делящихся клеток в костном мозге.

Наиболее часто встречающимся повреждением было наличие одиночных и парных фрагментов. Хромосомные и хроматидные обмены встречались гораздо реже (Таблица 2). У самцов и самок из контрольной группы, получавших 1% раствор Твин-80, суммарное количество поврежденных клеток было одинаковым и составляло 2,5% (Таблица 3).

Таблица 1  
 КОЛИЧЕСТВО МИТОЗОВ НА 1000 ЯДЕР ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ДЕКСТРАЗИДА

Группа	Пол	среднее ± SE (n)	Отличие от контроля
Контроль (1,0% раствор Твин-80)	самцы	61,4±3,4(6)	—
Контроль (1,0% раствор Твин-80)	самки	52,1±6,9(6)	t=1,21, p=0,254
Бетамид 500 мг/кг	самцы	53,6±7,2(6)	t=0,99, p=0,348
Бетамид 1000 мг/кг	самцы	57,3±3,0(6)	t=0,90, p=0,387
Бетамид 2000 мг/кг	самцы	42,0±9,1(5)	t=2,16, p=0,059
Бетамид 2000 мг/кг (24 ч после введения препарата)	самки	56,0±8,8(6)	t=-0,34, p=0,738
Бетамид 2000 мг/кг (48 ч после введения препарата)	самцы	44,7±8,3(6)	t=1,86, p=0,092

Среднее значение ± стандартная ошибка, n — количество животных, t — значение t-критерия Стьюдента, p — уровень значимости

Отличие между самцами и самками в этой группе наблюдалось только по количеству множественных аберраций. Самки из этой группы имели достоверно меньше таких поврежденных клеток — p=0,038 по сравнению с самцами (Таблица 3). Введение Бетамида ни в одной дозе не приводило к увеличению нарушений. Введение максимальной дозы 2000 мг/кг приводило к некоторому снижению количества аберраций. Для самок выявленные отличия были достоверны для общего количества поврежденных клеток (p=0,028) и на уровне тенденции ( $\chi^2=3,81$ , p=0,051) для количества клеток с одиночными фрагментами (Таблица 2). Снижение количества нарушений у самцов, получавших Бетамид в дозе 2000 мг/кг, наблюдалось только в группе, в которой забор цитогенетического материала проводился через 48 часов после введения препарата. Это снижение было достоверным для количества клеток с множественными аберрациями (p=0,005) (Таблица 3) и на уровне тенденции ( $\chi^2=3,46$ , p=0,063) для количества клеток с парными фрагментами (Таблица 2).

Таблица 2

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ПРИ  
 ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ БЕТАМИДА

Группа	Количество исследованных метафаз	Количество аберраций					Количество клеток с нарушениями	
		Количество клеток с хромосомными обменами	Одиночные фрагменты	Парные фрагменты	Хроматидные обмены	Количество клеток с множественными аберрациями		
Контроль (1,0% раствор Твин-80), самцы	1037	0	36	5	0	9	0	26
Контроль (1,0% раствор Твин-80), самки	1258	2	30	2	0	3	0	31
Бетамид 500 мг/кг, самцы	929	1	25	2	0	3	0	25
Бетамид 1000 мг/кг, самцы	1562	0	44	4	0	6	0	39
Бетамид 2000 мг/кг (24 часа), самцы	719	0	28	3	0	5	0	23
Бетамид 2000 мг/кг (24 часа), самки	1439	1	21	1	0	4	0	19
Бетамид 2000 мг/кг (48 часов), самцы	895	0	17	0	1	0	0	18

Таблица 3

АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВА ВСЕХ ПОВРЕЖДЕННЫХ КЛЕТОК

Группа	Процент поврежденных клеток	Отличие от контроля	Процент клеток с множественными аберрациями	Отличие от контроля
Контроль (1,0% раствор твина-80), самцы	2,93±0,61	—	0,66±0,57	—
Контроль (1,0% раствор твина-80), самки	2,45±0,67	$\chi^2=0,00$ p= 0,948 по сравнению с самцами	0,21±0,10	$\chi^2=4,33$ p= <b>0,038</b> по сравнению с самцами
Бетамид 500 мг/кг, самцы	3,73±1,09	$\chi^2=0,07$ p= 0,798	0,71±0,62	$\chi^2=2,40$ p= 0,121
Бетамид 1000 мг/кг, самцы	2,33±0,64	$\chi^2=0,00$ p= 0,987	0,37±0,08	$\chi^2=2,54$ p= 0,111
Бетамид 2000 мг/кг (24 ч), самцы	2,48±1,30	$\chi^2=0,75$ p= 0,387	0,35±0,25	$\chi^2=0,16$ p= 0,689
Бетамид 2000 мг/кг (24 ч), самки	1,35±0,54	$\chi^2=4,83$ p= <b>0,028</b>	0,26±0,14	$\chi^2=0,04$ p= 0,841
Бетамид 2000 мг/кг (48 ч), самцы	1,34±0,45	$\chi^2=0,53$ p=0,466	0,00±0,00	$\chi^2=7,80$ p= <b>0,005</b>

Заключение

Введение Бетамида в дозе 2000 мг/кг самцам вызывает некоторое снижение митотической активности клеток костного мозга. Это снижение проявлялось на уровне тенденции как в группе с взятием проб образцов костного мозга через сутки после введения

препарата, так и в группе взятия проб через двое суток. Этот эффект нельзя рассматривать как недостоверный, поскольку действие препарата однонаправленно в обеих группах и при объединении выборок уровень значимости превышает порог достоверности ( $p < 0,05$ ). Именно воздействием на митотическую активность наиболее часто объясняют противораковые эффекты различных производных, полученных из коры березы [4, 5].

Проведенное исследование показало полное отсутствие мутагенных эффектов Бетамида в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг при пероральном введении. Максимальная доза Бетамида 2000 мг/кг обладает некоторым стабилизирующим действием на кариотип. Этот эффект проявляется по-разному у самцов и самок. У самцов, получавших Бетамид в дозе 2000 мг/кг, наблюдалось меньшее количество клеток с множественными аберрациями и количества клеток с парными фрагментами, причем эти отличия наблюдались только в группе, в которой забор цитогенетического материала проводился через 48 часов после введения препарата. У самок же взятие цитогенетического материала проводилось только через 24 часа, и для этой группы были выявлены достоверные отличия от контроля для общего количества поврежденных клеток, а для количества клеток с одиночными фрагментами эти отличия выявлялись на уровне тенденции.

Несомненно, полного сравнения с самцами по различию времени воздействия препарата провести невозможно, тем не менее можно предположить, что у самок воздействие препарата проявляется раньше, чем у самцов. Подобное временное различие между воздействием препаратов на самцов и самок показано и для других препаратов [6]. Антимутагенный эффект большой дозы Бетамида, конечно, проявляется с низкой статистической значимостью, но это может быть следствием низкого уровня аберраций в контроле и проявлением антимутагенного эффекта, зарегистрированного для тритерпенов, полученных из березы [7–10].

#### *Список литературы:*

1. Сорокина И. В., Жукова Н. А., Толстикова Т. Г., Попов С. А., Шульц Э. Э. Бетамид - средство с противоопухолевой активностью, снижающее гепато- и нефротоксические эффекты цитостатической полихимиотерапии // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. №1. С. 103-104.
2. Preston R. J., Dean B. J., Galloway S., Holden, H., McFee A. F., Shelby M. Mammalian In Vivo Cytogenetic Assays: Analysis of Chromosome Aberrations in Bone Marrow Cells // Mutation Research/Genetic Toxicology. 1987. V. 189. №2. P. 157-165. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(87\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0165-1218(87)90021-8)
3. Метод учета хромосомных аберраций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М., 1974. 32 с.
4. Chintharlapalli S., Papineni S., Ramaiah S. K., Safe S. Betulinic acid inhibits prostate cancer growth through inhibition of specificity protein transcription factors // Cancer research. 2007. V. 67. №6. P. 2816-2823. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3735>
5. Zhao J., Li R., Pawlak A., Henklewska M., Sysak A., Wen L., Obmińska-Mrukowicz B. Antitumor activity of betulinic acid and betulin in canine cancer cell lines // in Vivo. 2018. V. 32. №5. P. 1081-1088. <https://doi.org/10.21873/invivo.11349>
6. Rasgele P. G., Kaymak F. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of natamycin in mice bone marrow cells // Pakistan Journal of Zoology. 2013. V. 45. №4.
7. Zhanataev A. K., Presnova G. A., Chistyakov A. N., Durnev A. D. Effect of Betula bark extract on spontaneous and induced mutagenesis in mice // Bulletin of experimental biology and medicine. 2004. V. 138. P. 475-478. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0074-z>

8. Frolova T. S., Kukina T. P., Sinitsyna O. I. Genotoxic and mutagenic properties of synthetic betulinic acid and betulonic acid // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2015. V. 41. P. 409-413. <https://doi.org/10.1134/S1068162015040056>

9. Acésio N. O., Oliveira P. F. D., Mastrocola D. F. P., Lima I. M. D. S., Munari C. C., Sato V. L. Souza A. A. S. Flauzino L. G. B. Cunha W. R. Tavares D. C. Modulatory effect of betulinic acid on the genotoxicity induced by different mutagens in V79 cells // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016. V. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8942730>

10. Oliveira V. C., Naves M. P. C., de Moraes C. R., Constante S. A. R., Orsolin P. C., Alves B. S., Spanó M. A. Betulinic acid modulates urethane-induced genotoxicity and mutagenicity in mice and *Drosophila melanogaster* // *Food and Chemical Toxicology*. 2020. V. 138. P. 111228. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111228>

#### References:

1. Sorokina, I. V., Zhukova, N. A., Tolstikova, T. G., Popov, S. A., & Shul'ts, E. E. (2016). Betamid - sredstvo s protivoopukholevoi aktivnost'yu, snizhayushchee gepato- i nefrotoksicheskie efekty tsitostaticheskoi polikhimioterapii. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 15(1), 103-104. (in Russian)

2. Preston, R. J., Dean, B. J., Galloway, S., Holden, H., McFee, A. F., & Shelby, M. (1987). Mammalian in vivo cytogenetic assays analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 189(2), 157-165. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(87\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0165-1218(87)90021-8)

3. Metod ucheta khromosomnykh aberratsii kak biologicheskii indikator vliyaniya faktorov vneshnei sredy na cheloveka (1974). Moscow. (in Russian)

4. Chintharlapalli, S., Papineni, S., Ramaiah, S. K., & Safe, S. (2007). Betulinic acid inhibits prostate cancer growth through inhibition of specificity protein transcription factors. *Cancer research*, 67(6), 2816-2823. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3735>

5. Zhao, J., Li, R., Pawlak, A., Henklewska, M., Sysak, A., Wen, L., ... & Obmińska-Mrukowicz, B. (2018). Antitumor activity of betulinic acid and betulin in canine cancer cell lines. *in vivo*, 32(5), 1081-1088. <https://doi.org/10.21873/invivo.11349>

6. Rasgele, P. G., & Kaymak, F. (2013). Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of natamycin in mice bone marrow cells. *Pakistan Journal of Zoology*, 45(4).

7. Zhanataev, A. K., Presnova, G. A., Chistyakov, A. N., & Durnev, A. D. (2004). Effect of Betula bark extract on spontaneous and induced mutagenesis in mice. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 138, 475-478. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0074-z>

8. Frolova, T. S., Kukina, T. P., & Sinitsyna, O. I. (2015). Genotoxic and mutagenic properties of synthetic betulinic acid and betulonic acid. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 41, 409-413. <https://doi.org/10.1134/S1068162015040056>

9. Acésio, N. O., Oliveira, P. F. D., Mastrocola, D. F. P., Lima, I. M. D. S., Munari, C. C., Sato, V. L. F. L., ... & Tavares, D. C. (2016). Modulatory effect of betulinic acid on the genotoxicity induced by different mutagens in V79 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8942730>

10. Oliveira, V. C., Naves, M. P. C., de Moraes, C. R., Constante, S. A. R., Orsolin, P. C., Alves, B. S., ... & Spanó, M. A. (2020). Betulinic acid modulates urethane-induced genotoxicity and mutagenicity in mice and *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 138, 111228. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111228>

Работа поступила  
в редакцию 15.03.2023 г.

Принята к публикации  
21.03.2023 г.

---

*Ссылка для цитирования:*

Петровский Д. В., Гуляева Е. П., Толстикова Т. Г., Хоцкина А. С., Завьялов Е. Л. Исследование мутагенного действия препарата «Бетамид» // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. №4. С. 30-37. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89/03>

*Cite as (APA):*

Petrovskii, D., Gulyaeva, E., Tolstikova, T., Khotskina, A., & Zavjalov, E. (2023). Study of the Mutagenic Effect of the Betamide Drug. *Bulletin of Science and Practice*, 9(4), 30-37. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89/03>