



© А. Д. Дурнев,
Н. О. Даугель-Дауге,
А. К. Жанатаев, А. С. Лапицкая,
С. Б. Середенин

КОМУТАГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВАЛОКОРДИНА

ВВЕДЕНИЕ

ФГБУ «НИИ фармакологии
имени В. В. Закусова» РАМН

✿ Методом учета хромосомных аберраций изучено влияние препарата валокордин на спонтанный и индуцированный кластогенез в клетках костного мозга мышей. Валокордин не проявил цитогенетической активности при исследовании в соответствии с подходами и процедурами оценки мутагенности фармакологических веществ. В экспериментах с предварительной обработкой, а также однократным и 5-кратным совместным введением с мутагеном, валокордин в дозах 0,03, 0,3 и 3 мл/кг на 47–133 % усиливал кластогенные эффекты непрямого алкилирующего Валокордин не оказывал влияния на кластогенные эффекты мутагена-прооксиданта диоксида. Обсуждаются возможные механизмы комутагенного действия валокордина.

✿ **Ключевые слова:** комутаген; генотоксичность; валокордин; циклофосфамид; диоксидин; фенobarбитал; хромосомные аберрации; мыши.

Современные системы генотоксикологического скрининга обеспечивают высокую надежность раннего выявления и предупреждения контакта человека с мутагенами (Дурнев и др., 1998а, 1998b). Вместе с этим вне поля зрения генотоксикологов и гигиенистов остаются соединения, не обладающие собственной мутагенной активностью, но способные усиливать эффекты мутагенов — комутагены. Серьезная опасность комутагенов обусловлена не только их способностью усиливать повреждающее действие мутагенов, присутствующих в среде обитания человека (Дурнев и др., 2003), но и также возможностью влияния на процессы эндогенного мутагенеза.

Просеивание веществ в бесконечном скрининге комутагенов представляется бесперспективным, рациональнее определить первоочередность исследования веществ исходя из возможных механизмов реализации комутагенного эффекта. В этом ключе особое внимание привлекают индукторы и ингибиторы ферментов микросомальной монооксигеназной системы (ММС). Идея о модификации эффектов мутагенов за счет влияния на ММС была сформулирована достаточно давно (Журков и др., 1993), но не получила достаточно экспериментального развития.

К настоящему моменту накоплено существенное количество данных об организации и функционировании ММС и ее ключевого звена системы цитохромов Р-450, а также о субстратах, индукторах и ингибиторах этой системы (URL: <http://www.de-poort.be/cgi-bin/Document.pl?id=125>). Это позволяет целенаправленно ставить задачи по оценке комутагенной активности отдельных соединений. В частности, внимание привлекает широко распространенный препарат безрецептурного отпуска валокордин, содержащий в составе индуктор цитохрома Р450 — фенobarбитал (Петрова, 2008).

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния валокордина на цитогенетические эффекты циклофосамида и диоксида в клетках костного мозга мышей при различных режимах введения препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на самцах мышей гибридах F1 СВАхС57BL/6, в возрасте 8–12 недель, массой 20 ± 1 г. (питомник «Столбовая» РАМН). Мыши содержались в условиях вивария НИИ фармакологии РАМН при 12-часовом световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, данным в руководстве (National Research Council, 2011) и правилам, утвержденным ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии с СОП лаборатории.

Для индукции хромосомных повреждений применяли диоксидин (Фармакон, СПб.) в дозе 200 мг/кг или циклофосфамид (Fluka, Germany) в дозе 20 мг/кг. Мутагены разводили в физиологическом растворе и вводили внутривентально. Выбор доз основывался на предшествующем опыте исследований, в этих дозах мутагены индуцируют хромосомные

Поступила в редакцию 28.05.2012
Принята к публикации 03.07.2012

повреждения в 10–15 % клеток костного мозга, что отвечает задачам по изучению модификации мутагенеза (Дурнев, 2001).

Валокордин (Krewel Meuselbach, Germany) (ВК) разводили 50%-v этанолом и вводили перорально, в объеме не более 0,1 мл на мыш. Для получения дозовой характеристики действия препарат использовали в трех дозах: 0,03; 0,3 и 3 мл/кг. Первая из доз ориентировочно соответствует суточной дозе для человека при перерасчете на единицу массы тела, вторая рассчитана с учетом коэффициентов межвидового переноса доз (Дурнев и др., 2005). Животным контрольной группы вводили эквивалентные количества 50%-го этанола. В предварительно проведенных экспериментах было установлено, что введение 50%-го этанола не оказывает влияния на цитогенетические эффекты циклофосфамида и диоксида.

Эксперименты проводили с введением соединений в трех различных режимах. В первом случае мутаген и ВК вводили однократно совместно, с забоем животных через 24 часа (острый эксперимент). Во втором, мутаген вводили однократно на фоне четырехдневной предобработки ВК, с забоем животных через 24 часа после последнего введения (предобработка). В третьем, мутаген и ВК вводили совместно в течение 5 дней (совместное введение) с забоем через 6 часов после последнего введения. Схема экспериментов подробно обоснована ранее (Дурнев, 2001).

В отдельной серии эксперимента оценивали цитогенетическую активность ВК (дозы: 0,03; 0,3 и 3 мл/кг) при его однократном и пятидневном введении и выведении животных из эксперимента через 24 часа после последнего введения, что соответствует требованиям,

предъявляемым к оценке мутагенности лекарственных средств в цитогенетическом тесте (Дурнев и др., 2005).

Цитогенетическое обследование проводили методом учета хромосомных повреждений в клетках костного мозга мышей (Preston et al., 1987). Микропрепараты готовили стандартным суховоздушным методом. Каждая экспериментальная группа включала 5 мышей, от каждого животного анализировалось по 100 метафазных пластинок. При микроскопическом анализе учитывали одиночные и парные фрагменты хромосом, обмены, ахроматические пробелы хромосом (гепы) и клетки с множественными хромосомными повреждениями (более 5 хромосомных aberrаций в клетке). Статистическую обработку данных проводили с использованием χ^2 -критерия путем сравнения долей aberrантных метафаз в контрольной и экспериментальной группах.

Повышение эффекта мутагена (комутагенный эффект) рассчитывали по формуле:

$$КЭ = ((M_1 - M_2) / M_2) \times 100$$

где КЭ — комутагенный эффект (%), M_1 — процент метафаз с aberrациями при действии мутагена и валокордина, M_2 — процент метафаз с aberrациями при действии мутагена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены результаты оценки цитогенетической активности ВК. Необходимость этого фрагмента исследования вытекала из противоречивости данных, характеризующих цитогенетические эффекты ведущего компонента композиции валокордин—фенобарбитал в соматических клетках млекопитающих (IARC, 2001).

Таблица 1

Результаты исследования цитогенетической активности валокордина в клетках костного мозга самцов мышей F1CBAx57BL/6

Условия эксперимента	Клеток	На 100 клеток					Всего поврежденных метафаз ($M \pm m$ %)	Уровень значимости
		Гепов	Одиночных фрагментов	Парных фрагментов	Обменов	Клеток с МП *		
Контроль (0,1 мл 50 % этанола/мышь)	500	0,2	1,4	0	0	0	$1,6 \pm 0,6$	
Однократное введение								
Валокордин 0,03 мл/кг	500	0,6	1,8	0	0	0	$2,0 \pm 0,6$	>0,05
Валокордин 0,3 мл/кг	500	0,2	1,2	0	0	0	$1,4 \pm 0,5$	>0,05
Валокордин 3 мл/кг	500	0,2	0,8	0	0	0	$2,0 \pm 0,6$	>0,05
Пятикратное введение								
Валокордин 0,03 мл/кг	500	0	1,2	0	0	0	$1,2 \pm 0,5$	>0,05
Валокордин 0,3 мл/кг	500	0,4	1,8	0	0	0	$2,2 \pm 0,7$	>0,05
Валокордин 3 мл/кг	500	0,6	1,2	0	0	0	$1,8 \pm 0,6$	>0,05

* МП — клетки с множественными повреждениями хромосом (более 5 хромосомных aberrаций в клетке)

ВК, вводимый перорально в дозах: 0,03; 0,3 и 3 мг/кг (эквивалентно дозам фенobarбитала 0,5, 5 и 50 мг/кг соответственно), не вызывал значимого увеличения выхода клеток с хромосомными aberrациями ни при однократном, ни при пятикратном пероральном введении. Уровни aberrантных клеток и спектры цитогенетических повреждений практически не различались в опытных и контрольных сериях эксперимента.

Таким образом, согласно данным настоящего исследования, ВК в использованном диапазоне дозировок не проявляет цитогенетической активности при исследовании в строгом соответствии с подходами и процедурами, рекомендованными для оценки цитогенетической активности фармакологических веществ (Дурнев и др., 2005). Полученные результаты, находясь в противоречии с данными недавнего исследования, указывающего на цитогенетическую активность фенobarбитала при его ежедневном пероральном введении мышам в дозе 1,2 мг/кг в течение нескольких периодов продолжительностью от 7 до 120 дней (Biswas et al., 2004). Однако принципы цитогенетического анализа, положенные в основу данной работы, отличаются от типичных, что, в совокупности с отсутствием в указанной публикации детальных данных, характеризующих спектр цитогенетических повреждений, не позволяет расценивать ее результаты как достаточно доказательные.

Вместе с тем противоречивость экспериментальных данных, полученных в различных тестах, не позволяет дать однозначного заключения о генотоксичности фенobarбитала. Так, по данным Нандана (Nandan et al., 1982, 1983) фенobarбитал индуцирует хромосомные транслокации в сперматоцитах и образование анеуплоидных сперматоцитов, а также доминантные летальные мутации у мышей. Фенobarбитал продемонстрировал также анеугенное действие в тесте на *S. Cerevisiae* (Albertini et al., 1985). В двух независимых исследованиях, методом ДНК-комет была показана ДНК-повреждающая активность фенobarбитала в клетках печени *in vivo* (Sasaki et al., 1997; Rothfuss et al., 2010). Вышеуказанное в очередной раз обозначает важность проблемы генотоксикологических исследований — оценки органо- и тканеспецифичности действия.

Результаты экспериментов по оценке влияния ВК на повреждающие эффекты циклофосфамида представлены в таблице 2. Анализ полученных данных демонстрирует дозозависимое, статистически значимое увеличение выхода клеток с хромосомными aberrациями при всех режимах комбинированного введения ВК и циклофосфамида, свидетельствующее о комутагенном действии ВК. Важно при этом отметить, что комутагенные эффекты ВК выявлены в дозе, соответствующей суточной для человека. Наряду с основным показателем «поврежденных метафаз» наблюдалось пропорциональное уве-

личение выхода клеток со всеми типами хромосомных aberrаций и клеток с множественными хромосомными aberrациями, тогда как количество клеток с ахроматическими повреждениями (гепы) оставалось практически неизменным. Особенно отчетливо увеличение выхода хромосомных повреждений и aberrантных метафаз под влиянием ВК выявлено в режимах предобработки и местного введения. В этих случаях отмечалось более чем двукратное увеличение эффекта мутагена. Меньшая выраженность комутагенных эффектов при однократном введении препаратов типична для исследований по модификации эффектов мутагенов и свидетельствует в пользу ранее выдвинутого тезиса о предпочтительности подострых экспериментов в практике генотоксикологических исследований (Дурнев, 2001).

В таблице 3 представлены данные, характеризующие влияние ВК на цитогенетические эффекты диоксида. ВК во всем диапазоне дозировок и режимов введения не изменял проявления цитогенетических эффектов мутагена ни по одному из анализируемых показателей.

Совокупность полученных данных позволяет заключить, что в рамках использованных подходов и дозировок ВК не демонстрирует собственной цитогенетической активности, не оказывает модифицирующего действия на цитогенетическую активность прооксиданта диоксида, не требующего метаболической активации, но при этом усиливает мутагенные эффекты непрямого алкилирующего мутагена циклофосфамида.

Комутагенная активность ВК может быть объяснена способностью фенobarбитала, как одного из компонентов препарата, вызывать индукцию ММС. В пользу этого заключения, во-первых, свидетельствует отсутствие влияния ВК на эффекты мутагена диоксида, не требующего метаболической активации (Дурнев и др., 1998 а), во-вторых, сведения о том, что не прямой алкилирующий мутаген циклофосфамид является субстратом CYP2B6, тогда как фенobarбитал, входящий в состав ВК, является индуктором этого цитохрома (Aiub et al., 2011). Отсюда логично дозозависимое, статистически значимое увеличение выхода клеток с хромосомными aberrациями при всех режимах комбинированного введения ВК и циклофосфамида. Объяснение комутагенной активности ВК через индукцию цитохрома хорошо согласуется с данными ранее проведенных независимых исследований с использованием фенobarбитала *per se*. Препарат существенно увеличивал цитогенетическое действие циклофосфамида у крыс (Журков и др., 1983).

Потенциальная комутагенная опасность содержащих фенobarбитал препаратов (валокордин, корвалол и др.) усугубляется их чрезвычайной популярностью на фармацевтическом рынке. По показателю «объем продаж» среди безрецептурных успокоительных и снотворных лекарств, ВК и близкий по составу корвалол в 2007—

Таблица 2

Цитогенетические эффекты в клетках костного мозга самцов мышей F1CBAxС57BL/6 при сочетанном введении валокордина и циклофосфида

Условия эксперимента	Клеток	На 100 клеток					Всего поврежденных метафаз (M ± m %)	Повышение эффекта мутагена (%)	Уровень значимости
		Гепов	Одиночных фрагментов	Парных фрагментов	Обменов	Клеток с МП*			
Контроль (0,1 мл 50 % этанола/мышь)	500	0,2	1,4	0	0	0	1,6 ± 0,6		
Острый эксперимент									
Циклофосфамид 20 мг/кг	500	1,6	18,0	0,2	1,0	2,0	11,4 ± 1,4		<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	1,6	20,4	0,4	2,2	2,2	15,2 ± 1,6		>0,05**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	1,0	20,6	0	1,6	1,8	16,8 ± 1,7	47	<0,05**
+Валокордин 3 мл/кг	500	1,2	25,2	0,6	3,2	3,0	19,4 ± 1,8	70	<0,001**
Предобработка									
Циклофосфамид 20 мг/кг	500	1,6	18,0	0,2	1,0	2,0	11,4 ± 1,4		<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	1,0	32,0	0,8	1,2	4,2	23,2 ± 1,9	104	<0,001**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	1,4	33,4	0,4	2,6	4,8	24,8 ± 1,9	118	<0,001**
+Валокордин 3 мл/кг	500	0,6	38,2	1,4	3,8	7,2	26,6 ± 2,0	133	<0,001**
Совместное введение									
Циклофосфамид 20 мг/кг	500	1,2	18,6	0,4	2,2	3,6	14,8 ± 1,6		<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	1,4	35,4	0,4	1,8	2,8	26,4 ± 2,0	78	<0,001**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	1,4	30,2	0,2	3,4	5,0	25,8 ± 2,0	74	<0,001**
+Валокордин 3 мл/кг	500	0,8	38,0	0,8	2,8	5,2	30,2 ± 2,1	104	<0,001**

* — при сравнении с контролем; ** — при сравнении с эффектом циклофосфида

2008 гг. делили в России 2 и 3 место, и входили в первую пятерку в странах СНГ и Украине (Петрова, 2008).

Принципиально отметить, что фенотарбидат внедрялся в практику задолго до того, как оценка мутагенности стала обязательным требованием в системе доклинической оценки безопасности лекарств. Сведения об изучении его генотоксичности, имеющиеся в литературе, отрывочны, противоречивы и часто получены за рамками современных стандартов генотоксических исследований, в особенности в отношении выбора доз и тест-систем. Подобная ситуация характерна в отношении целого ряда лекарственных средств и, вероятно, требует специальных усилий по созданию программы, предполагающей тестирование подобных препаратов в соответствии с современными принципами генотоксикологических исследований.

Настоящее и ряд других исследований показывают, что индукторы семейства цитохромов 450 являются потенциальными комутагенами в отношении не прямых мутагенов, что позволяет ставить вопрос о направленном исследовании комутагенной активности этой группы соединений. На современном этапе это становится возможным, т.к. постоянно пополняемые базы данных по субстратам, индукторам и ингибиторам P450 легко доступны (URL: <http://www.de-poort.be/cgi-bin/Document.pl?id=125>).

Представляется, что оценка комутагенности соединений, контакт которых с человеком имеет перманентный характер (лекарственные средства, пищевые добавки, отдельные производственные вредности), в ближайшей перспективе должна стать неотъемлемой составляющей обязательных генотоксических исследований.

Таблица 3

Цитогенетические эффекты в клетках костного мозга самцов мышей F1CBAx57BL/6 при сочетанном введении валокордина и диоксида

Условия эксперимента	Клеток	На 100 клеток					Всего поврежденных метафаз (M ± m %)	Повышение эффекта мутагена (%)	Уровень значимости
		Гепов	Одиночных фрагментов	Парных фрагментов	Обменов	Клеток с МП*			
Контроль (0,1 мл 50 % этанола/мышь)	500	0,2	1,4	0	0	0	1,6 ± 0,6		
Острый эксперимент									
Диоксидин 200 мг/кг	500	1,0	10,4	0,2	1,6	2,4	8,6 ± 1,3	0	<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	1,2	10,0	0,2	1,8	3,0	8,4 ± 1,3	0	>0,05**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	0,4	8,6	0	1,0	1,8	7,2 ± 1,2	0	>0,05**
+Валокордин 3 мл/кг	500	0,6	12,4	0,4	1,6	2,2	10,8 ± 1,4	0	>0,05**
Предобработка									
Диоксидин 200 мг/кг	500	1,0	10,4	0,2	1,6	2,4	8,6 ± 1,3	0	<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	0,2	8,8	1,0	2,0	1,6	7,8 ± 1,2	0	>0,05**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	0,8	10,6	0,4	1,8	3,4	9,2 ± 1,3	0	>0,05**
+Валокордин 3 мл/кг	500	0,8	9,2	0,4	1,0	2,4	9,6 ± 1,3	0	>0,05**
Совместное введение									
Диоксидин 200 мг/кг	500	0,8	12,2	0,4	2,0	3,6	10,8 ± 1,4	0	<0,001*
+Валокордин 0,03 мл/кг	500	1,0	11,8	0,8	1,4	3,2	12,0 ± 1,5	0	>0,05**
+Валокордин 0,3 мл/кг	500	0,4	10,6	0,2	2,2	2,6	8,8 ± 1,3	0	>0,05**
+Валокордин 3 мл/кг	500	0,4	13,6	0,4	2,6	3,2	13,2 ± 1,5	0	>0,05**

* — при сравнении с контролем; ** — при сравнении с эффектом диоксида

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнев А.Д., Середенин С.Б., 1998а. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воз- действий. Москва: Медицина. 328 с.
2. Дурнев А.Д., Ревазова Ю.А., Верстакова О.Л. и др., 1998б. Оценка мутагенности фармакологиче- ских средств. Методические рекомендации // Вестник Фармакологического комитета. № 4. С. 32–39.
3. Дурнев А.Д., 2001. Модификация мутационно- го процесса в клетках человека // Вестник РАМН. № 10. С. 70–76.
4. Дурнев А.Д., Середенин С.Б., 2003. Комутагенез — новое направление исследований в генотоксиколо- гии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. № 6. С. 604–612.
5. Дурнев А.Д., Ревазова Ю.А., Верстакова О.Л. и др., 2005. Методические указания по изучению мутагенных свойств фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ре- дакцией Хабриева Р.У. Москва. С. 100–122.
6. Журков В.С., Меркурьева Р.В., Бурмантова Н.Р. и др., 1983. Влияние фенобарбитала на цитогенетиче- скую активность циклофосамида // Бюллетень экспе- риментальной биологии и медицины. № 4. С. 77–79.
7. Журков В.С., Сычева Л.П., 1993. Роль системы мик- росомальных монооксигеназ в модификации эффекта мутагенов // Вестник РАМН. № 1. С. 41–46.
8. Петрова Е.П., 2008. Рынок безрецептурных ус- покоительных и снотворных средств // Ремедиум. № 10. С. 25–27.

9. Aiub C.A., Gadermaier G., Oliveira I. et al., 2011. N-Nitrosodiethylamine genotoxicity in primary rat hepatocytes: effects of cytochrome P450 induction by phenobarbital // *Toxicology Letters*, Vol. 206 (2). P. 139–143.
10. Albertini S., Friederich U., Gröschel-Stewart U., et al., 1985. Phenobarbital induces aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae* and stimulates the assembly of porcine brain tubulin // *Mutation Research*. Vol. 144 (2). P. 67–71.
11. Biswas S.J., Pathak S., Khuda-Bukhsh A.R., 2004. Assessment of the genotoxic and cytotoxic potential of an anti-epileptic drug, phenobarbital, in mice: a time course study // *Mutation Research*. Vol. 563 (1). P. 1–11.
12. National Research Council, 2011. Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth edition // National Academy Press: Washington D. C. 220 p.
13. IARC, 2001. Phenobarbital and its Sodium Salt (Group 2B) // International Agency for Research on Cancer (IARC) — Summaries and Evaluations. Vol. 79. P. 161–288.
14. Nandan S.D., Rao M.S., 1982. Induction of chromosome aberrations by phenobarbitone in the germ cells of Swiss male mice // *Toxicology Letters*. Vol. 14. P. 1–6.
15. Nandan S.D., Rao M.S., 1983. Evaluation of the mutagenic effects of phenobarbital by dominant lethal assay in Swiss mice // *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 21. P. 335–337.
16. P450 substrates — inhibitors — inducers. URL: <http://www.de-poort.be/cgi-bin/Document.pl?id=125> (дата обращения 16.05.2012).
17. Preston R.J., Dean B.J., Galloway S. et al., 1987. Mammalian *in vivo* cytogenetic assays. Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells // *Mutation Research*. Vol. 189. P. 157–165.
18. Rothfuss A., O'Donovan M., De Boeck M. et al., 2010. Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies // *Mutation Research*. Vol. 70. P. 240–269.
19. Sasaki Y.F., Izumiyama F., Nishidate E. et al., 1997. Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow) // *Mutation Research*. Vol. 391. P. 201–214.

COMUTAGENIC EFFECTS OF VALOCORDIN

Durnev A.D., Dauge-Dauge N.O., Zhanatayev A.K., Lapitskaya A.S., Seredenin S.B.

✿ **SUMMARY:** The chromosome aberration test in bone marrow cells of mice was used to study the influence of valocordin on spontaneous and induced clastogenesis. Valocordin showed no inherent clastogenic activity. In experiments with pretreatment and with single or repeated combined administration, valocordin in doses of 0.03, 0.3 and 3 ml/kg significantly (47–133 %) enhanced the clastogenic activity of cyclophosphamide. There was no effect of valocordin on the cytogenetic activity of dioxidine, a mutagen with a pro-oxidative mode of action. Possible mechanisms of comutagenic activity of valocordin are discussed.

✿ **KEY WORDS:** comutagen; genotoxicity; valocordin; cyclophosphamide; dioxidine; phenobarbital; chromosome aberrations; mice.

✿ Информация об авторах

Дурнев Андрей Дмитриевич — д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, руководитель лабораторий лекарственной токсикологии и фармакологии мутагенеза ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: addurnev@mail.ru.

Даугель-Дауге Наталья Олеговна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: daugel@mail.ru.

Жанатаев Алий Курманович — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: pharmacol@yandex.ru.

Лапцкая Анастасия Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела фармакологической генетики ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: lapitskaia.n@mail.ru.

Середин Сергей Борисович — д.м.н., академик РАН и РАМН, профессор, руководитель отдела фармакологической генетики, директор ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: seredeninpharm@mail.ru.

Durnev Andrey Dmitriyevich — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: addurnev@mail.ru.

Dauge-Dauge Natalya Olegovna — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: daugel@mail.ru.

Zhanatayev Aliy Kurmanovich — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: pharmacol@yandex.ru.

Lapitskaya Anastasiya Sergeyevna — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: lapitskaia.n@mail.ru.

Seredenin Sergey Borisovich — Zakusov State Research Institute of Pharmacology of Russian Academy of Medical Sciences. Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: seredeninpharm@mail.ru.