



© С. В. Мыльников,
Н. В. Павлова, Л. В. Барабанова

Санкт-Петербургский государственный университет

АНТИМУТАГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ЭПИТАЛОНА У МЫШЕЙ, *MUS MUSCULUS*, РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ОКРАСКЕ ШЕРСТИ

✿ Синтетический пептид эпиталон проявляет дифференциальную антимутагенную активность при введении циклофосфана мышам с разной окраской шерсти. Протекторное действие обнаружено у мышей альбиносов и не обнаружено у серых беспородных мышей. Эти особенности могут быть обусловлены различным нейро-гуморальным статусом и стрессоустойчивостью.

✿ **Ключевые слова:** мутагенез; пептиды; циклофосфан; стресс.

Оценка мутагенных свойств лекарственных препаратов является обязательной составной частью доклинического изучения безопасности лекарств.

Для всесторонней характеристики генотоксичности лекарств оценивают их мутагенное (индукция генных мутаций), кластогенное (индукция хромосомных aberrаций), повреждающее ДНК действие в соматических и половых клетках с использованием трех-четырёх обязательных тестов (Дурнев, Середенин, 1998).

В качестве наиболее близкой к человеку физиологической модели мутагенеза и канцерогенеза в генотоксикологии применяют грызунов, главным образом мышей и крыс. Исследования по химическому мутагенезу показали, что химические мутагены индуцируют у грызунов генетические нарушения различного спектра, при этом крысы и мыши в основном одинаково отвечают на воздействие мутагеном (Малашенко, 1968).

Среди краткосрочных методов тестирования *in vivo*, применяемых для оценки генотоксичности химических соединений, широкое применение нашли микроядерный тест и тест на индукцию аномалий головок спермиев (АГС) у мышей.

Метод изучения генотоксичности веществ по критерию индукции аномалий головок спермиев (АГС) был предложен в 1975 году (Wyrobek, Bruce, 1975). Тест считают простым и достаточно надежным методом изучения мутагенеза и антимутагенеза в половых клетках млекопитающих (Померанцева и др., 1980; Шеридан, 1987). Отмечена положительная корреляция между способностью мутагена индуцировать АГС и его канцерогенностью (Wyrobek et al., 1983). Известно также, что мутагены, индуцирующие доминантные летальные мутации, наследуемые транслокации и мутации в специфических локусах, вызывают аномалии в строении сперматозоидов (Wyrobek et al., 1984).

В силу того, что остается неясной связь между изменениями формы головок сперматозоидов и мутациями в них, тест является непрямым методом оценки мутагенного эффекта исследуемых веществ, иллюстрирующим изменения морфологии мужских половых клеток, а не видимые нарушения ДНК. В качестве причин появления аномальных головок спермиев рассматривают токсическое или мутагенное действие на соматические клетки семенных канальцев, а также точковые мутации и небольшие делеции в самих сперматозоидах (Wyrobek, Bruce, 1975). Достоверное повышение частоты аномальных спермиев указывает на то, что исследуемое соединение или его метаболиты способны индуцировать генетические нарушения в половых клетках.

Микроядерный тест (МЯ-тест) был предложен в начале семидесятых годов (Matter, Schmid, 1971; Heddle, 1973; Schmid, 1975). Было показано, что МЯ-тест по чувствительности не уступает тесту по изучению хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных, являясь одновременно гораздо менее трудоемким (Ильинских и др., 1992; Mavournin et al., 1990). Тест применяется уже на первом этапе скрининга потенциальных мутагенов и канцерогенов (Adler, 1991; Auletta et al., 1993; Ингель, 2006а, б).

Поступила в редакцию 01.06.2011.
Принята к публикации 01.09.2011.

МЯ-тест является прямым методом оценки кластогенного или анеугенного действия исследуемого вещества (Hayashi, Sofuni, 1984). В первом случае формируются мелкие МЯ, состоящие из ацентрических фрагментов хромосом, являющихся результатом делеций (Schmid, 1975), во втором случае — более крупные, образованные одиночными хромосомами или группами хромосом, отставшими в анафазе из-за дефектов веретена деления (Ren et al., 1991). Они образуются на постмитотической стадии (после телофазы).

Этот материал попадает лишь в одну из дочерних клеток, формируя одно или несколько микроядер, имеющих собственную оболочку и обособленных от ядра. Они представляют собой дискретные тельца круглой или овальной формы, по размеру не превышающие $1/4$ – $1/5$ ядра (Schiffmann, De Boni, 1991; Muller, Streffer, 1995). МЯ при окрашивании ДНК-специфичными красителями имеют цвет, схожий с цветом ядра (Schiffman, De Boni, 1991).

Статистически значимое повышение частоты клеток с микроядрами свидетельствует о генотоксическом эффекте исследуемого вещества.

В данной работе изучен антимутагенный эффект синтетического пептида эпиталона, охарактеризованного нами ранее в качестве геропротектора (Мыльников, Любимова, 2000; Хавинсон, Мыльников, 2000в).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили домовые мыши *Mus musculus L.* В опытах использовали половозрелых беспородных самцов 3-месячного возраста с белой (альбиносы) и серой (дикий тип) окраской шерсти из питомника «Рапполово» РАМН и вивария НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях, в полипропиленовых клетках. Эксперименты ставили через неделю после прохождения животными периода адаптации к новым условиям содержания. Белые мыши были использованы в опытах, проводимых в зимне-весенний период, а серые мыши — в летне-осенний период. Всего было использовано 20 белых и 36 серых беспородных самцов.

Положительным контролем в экспериментах по оценке генетической активности эпиталона служил циклофосфан. Циклофосфан (ЦФ) является производным азотистого иприта и относится к мутагенам непрямого действия. Он претерпевает метаболическую активацию, которая катализируется системой микросомальных монооксигеназ различных тканей, в основном, клеток печени (Torkelson et al., 1974; Grochow, Colvin, 1983; Domeyer, Sladek, 1980).

Эпиталон и ЦФ растворяли в 0,9%-м растворе NaCl непосредственно перед использованием и вводили однократно животным в дневное время суток (12.00–14.00 ч). ЦФ инъецировали внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг, эпиталон — подкожно в дозе 5 мкг/кг. Дозу ЦФ и эпиталона рассчитали, исходя из литературных данных (Мусатов и др., 1997).

Негативным контролем служили мыши, получавшие внутрибрюшинно инъекцию 0,9%-м NaCl в объеме 0,2 мл. Четвертую экспериментальную группу составили животные, которым вводили ЦФ в комбинации с эпиталоном в тех же дозах.

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТА НА ИНДУКЦИЮ АНОМАЛИЙ ГОЛОВОК СПЕРМИЕВ

Животных рандомизировали на четыре группы по 5 белых самцов или 2–5 серых самцов и осуществляли воздействие тестируемыми веществами в концентрациях, указанных выше. Тест проводили по известной методике (Лежачихин и др., 1983).

Клеточный материал фиксировали на 17-е сутки после введения тестируемых веществ. Таким образом, в анализ попадали клетки, воздействие на которые осуществлялось на стадии сперматид (Oud, Reutlinger, 1981). У животных, забитых с помощью цервикальной дислокации, выделяли каудальные отделы обоих эпидидимисов, содержащих зрелые сперматозоиды. Затем их помещали на 30 мин в 0,9%-й раствор NaCl при 30°C. Получали суспензию клеток, 2–3 капли которой наносили на предметное стекло и равномерно распределяли и высушивали на воздухе, после чего в течение 20–25 мин окрашивали 2%-м ацеторсеином. Зашифрованные цитологические препараты анализировали под микроскопом «Биолам» при увеличении 900×.

К классу аномальных спермиев относили клетки, имеющие удлинённые или укороченные крючки; аморфные, нитевидные или банановидные головки; две головки. В каждом варианте опыта анализировали по 500–600 сперматозоидов от одного животного, согласно рекомендациям Бобринева и Ревасовой (1985).

Было проанализировано 4 повторности эксперимента: одна повторность с использованием белых мышей и три повторности с использованием серых мышей.

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТА НА ИНДУКЦИЮ МИКРОЯДЕР В ЭРИТРОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Животных рандомизировали на 4 группы, содержащие то же количество самцов, что и в тесте на АГС, и проводили обработку тестируемыми веществами в тех же дозах, которые применяли в предыдущем тесте. На вторые сутки после введения тестируемых веществ животным готовили гематологические препараты по общепринятой методике (Ильинских и др., 1992). Время фиксации клеточного материала определено в методике, исходя из параметров формирования клеток крови в костном мозге и времени выхода молодых эритроцитов в кровотоки. Это позволяет наблюдать эффект исследуемых веществ в эритроцитах крови, воздействие на которые осуществлялось на стадии оксифильного эритробласта в костном мозге.

Таблица 1

Частота аномальных головок спермиев в различных вариантах эксперимента

Вариант эксперимента	Всего проанализировано			частота (%)
	животных	клеток	препаратов	
Белые беспородные мыши				
контроль	4	2176	10	$8,8 \pm 2,18$
эпиталон	4	2163	10	$12,0 \pm 2,1$
циклофосфан	5	2966	10	$13,4 \pm 0,58$
эпиталон + циклофосфан	5	3016	10	$20,4 \pm 2,19^{**}$
Серые беспородные мыши				
контроль	5	3274	15	$4,2 \pm 0,39$
эпиталон	10	6624	30	$4,5 \pm 0,39$
циклофосфан	7	4732	21	$13,7 \pm 0,27^{***}$
эпиталон + циклофосфан	7	4489	21	$3,0 \pm 0,17$
** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ по сравнению с контролем. В варианте белых беспородных мышей использован параметрический дисперсионный анализ и метод Тьюки для множественных сравнений. В варианте серых беспородных мышей — критерий Краскелла—Уоллиса и метод Дунна для множественных сравнений.				

Таблица 2

Частота микроядер в эритроцитах крови в различных вариантах эксперимента

Вариант	Всего проанализировано			частота (%)
	животных	клеток	препаратов	
Белые беспородные мыши				
контроль	5	20000	10	$2,3 \pm 0,50$
эпиталон	5	20000	10	$3,2 \pm 0,28$
циклофосфан	5	20000	10	$5,6 \pm 0,89^{**}$
эпиталон + циклофосфан	5	20000	10	$6,6 \pm 0,74^{***}$
Серые беспородные мыши				
контроль	5	20000	10	$2,1 \pm 0,16$
эпиталон	10	40000	20	$1,5 \pm 0,17$
циклофосфан	9	36000	18	$4,8 \pm 0,32^{***}$
эпиталон + циклофосфан	12	48000	24	$1,6 \pm 0,13$
** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ по сравнению с контролем. В варианте белых беспородных мышей использован параметрический дисперсионный анализ и метод Тьюки. В варианте серых беспородных мышей — дисперсионный анализ и метод Бонферрони с логарифмированием исходных данных.				

У мышей брали кровь из хвостовой вены. Каплю крови наносили на сухое предметное стекло. При помощи шлифовальных стекол делали мазки крови, которые высушивали в течение суток на воздухе. После этого мазки фиксировали в метаноле в течение 10 мин и окрашивали красителем Гимза, разведенным в соотношении 1:5 в бидистиллированной воде при pH 7,0.

Зашифрованные гематологические препараты анализировали под микроскопом «Биолам» при увеличении 900×. На одно животное учитывали не менее 4000 эритроцитов и регистрировали эритроциты с микроядрами. Количество

клеток с МЯ пересчитывали на 1000 проанализированных клеток. Всего было проанализировано 4 повторности эксперимента: одна — с использованием белых мышей и три повторности — с использованием серых мышей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из результатов, представленных в таблицах 1 и 2, использованные животные различаются по спонтанному уровню частоты аномальных спермиев. У белых беспородных мышей этот показатель превыша-

Таблица 3

Результаты трехфакторного дисперсионного анализа частоты аномальных спермиев

Факторы	SS	v	MS	F	P
Основные					
Эпиталон	0,236316	1	0,236316	0,02	0,9018
Циклофосфан	688,796	1	688,796	44,54	<0,0001
Цвет	1361,66	1	1361,66	88,05	<0,0001
Взаимодействия					
Эпиталон — Циклофосфан	284,018	1	284,018	18,37	<0,0001
Эпиталон — Цвет	711,105	1	711,105	45,98	<0,0001
Циклофосфан — Цвет	56,7199	1	56,7199	3,67	0,0579
Неконтролируемые	1855,78	120	15,4648		

Таблица 3

Результаты трехфакторного дисперсионного анализа частоты аномальных спермиев

Факторы	SS	v	MS	F	P
Основные					
Эпиталон	1,21629	1	1,21629	5,56	0,0203
Циклофосфан	10,4905	1	10,4905	47,91	<0,0001
Цвет	7,59657	1	7,59657	34,70	<0,0001
Взаимодействия					
Эпиталон — Циклофосфан	2,27333	1	2,27333	10,38	0,0017
Эпиталон — Цвет	8,38921	1	8,38921	38,32	<0,0001
Циклофосфан — Цвет	1,17347	1	1,17347	5,36	0,0226
Неконтролируемые	22,9888	105	0,218941		

ет таковой у серых беспородных мышей в два раза. Соответственно, влияние циклофосфана на этот показатель выявлено только у серых беспородных мышей. Эпиталон не изменяет этот показатель в обоих вариантах. Совместное действие эпиталона и циклофосфана снижает частоту аномальных спермиев до спонтанного уровня у серых беспородных мышей и увеличивает этот уровень у белых беспородных мышей, по сравнению с контролем.

Спонтанная частота микроядер у белых и серых мышей не различается. В обоих вариантах опыта циклофосфан увеличивает частоту микроядер ($p < 0,01$). Эпиталон снижает частоту микроядер до контрольного уровня только у серых беспородных мышей. У белых беспородных мышей совместное действие эпиталона и циклофосфана не снижает генетического эффекта последнего.

Результаты трехфакторного дисперсионного анализа, представленные в таблицах 3 и 4, демонстрируют, что для обоих показателей (АГС и МЯ) эпиталон сам по себе не оказывает значимого влияния на частоты изучаемых показателей. Достоверно влияние как на частоту аномальных спермиев, так и на частоту микроядер оказывают циклофосфан и цвет шерсти. Также выявлено достоверное взаимодействие факторов «эпиталон» — «циклофосфан» и «эпиталон» — «цвет» (но не «циклофосфан» — «цвет»).

Как следует из рисунка 1, циклофосфан увеличивает частоту обоих показателей (АС и МЯ), а их уровень у белых мышей выше, по сравнению с серыми. Сходно также выглядят и графики взаимодействий факторов Эпиталон — Циклофосфан, Эпиталон — Цвет, Циклофосфан — Цвет (рисунок 2). Таким образом, можно утверждать, что данные, полученные для обоих показателей (АС и МЯ) хорошо воспроизводятся.

Тот же вывод следует из сопоставления результатов двухфакторного дисперсионного анализа (табл. 5). У белых беспородных мышей только циклофосфан оказывает достоверное влияние на частоту АС и МЯ. Взаимодействие факторов статистически незначимо.

У серых беспородных мышей выявлено статистически значимое влияние как эпиталона, так и циклофосфана. Взаимодействие факторов также достоверно.

Влияние различных факторов и их взаимодействий иллюстрируют рисунки 3 и 4. Графики средних значений и графики взаимодействий факторов выглядят сходно, а выводы о статистической значимости влияния фактора воспроизводятся для обоих показателей генетической активности (АС и МЯ).

Основной вывод из этих данных состоит в том, что эпиталон проявляет свое протекторное действие только

Таблица 5

Сводная таблица результатов двухфакторного дисперсионного анализа частоты АС и МкЯ

Факторы	SS	v	MS	F	P		SS	v	MS	F	P
	спермии						микроядра				
Белые беспородные мыши											
Основные											
Эпиталон	254,975	1	254,975	7,17	0,0111		8,55625	1	8,55625	2,01	0,1654
Циклофосфан	423,085	1	423,085	11,90	0,0014		113,906	1	113,906	26,69	<0.001
Взаимодействие											
Эпиталон — Циклофосфан	36,6914	1	36,6914	1,03	0,3165		0,00625	1	0,00625	0,00	0,9697
Неконтролируемые	1279,9	36	35,5529				153,625	36	4,26736		
Серые беспородные мыши											
Основные											
Эпиталон	549,287	1	549,287	218,51	<0,001		9,94461	1	9,94461	52,20	<0.001
Циклофосфан	330,726	1	330,726	131,56	<0,001		3,31805	1	3,31805	17,42	0,0001
Взаимодействие											
Эпиталон — Циклофосфан	614,557	1	614,557	244,47	<0,001		2,30625	1	2,30625	12,11	0,0009
Неконтролируемые	208,647	83	2,51382				12,954	68	0,1905		

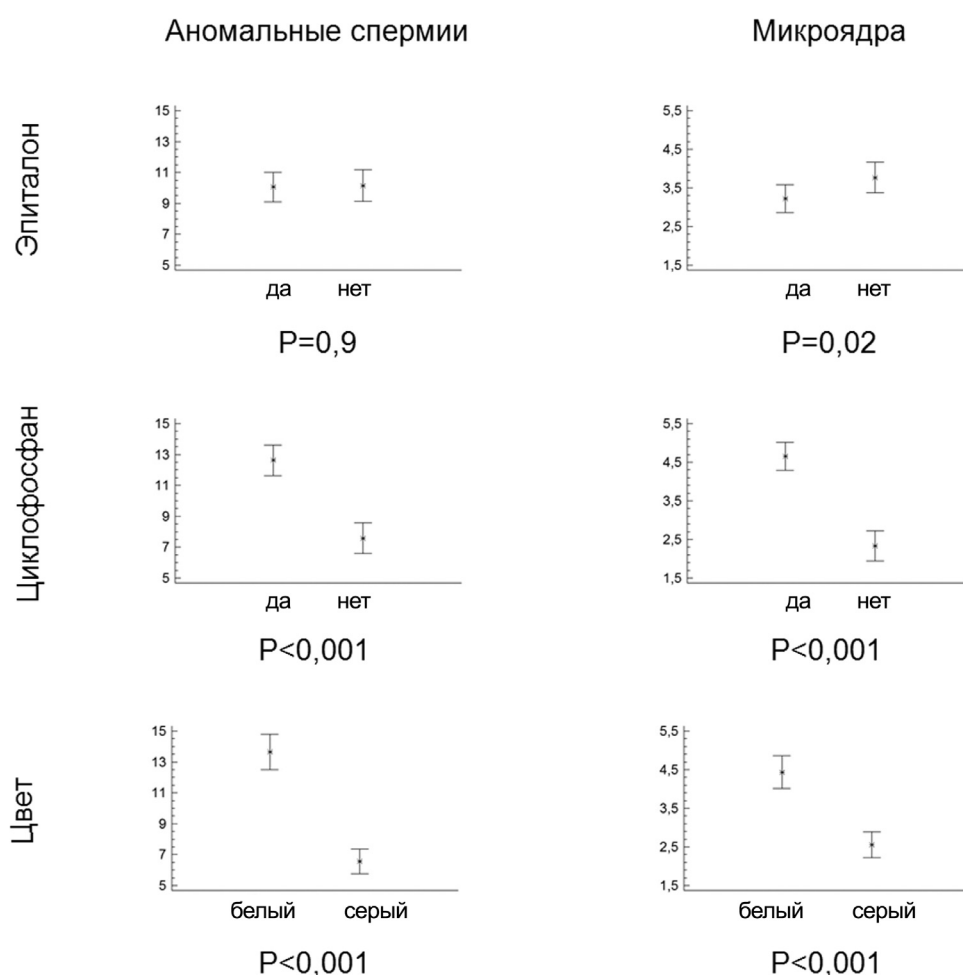


Рис. 1. Средние значения частоты АС и МЯ ($m \pm 99\%$, ДИ), построенные по результатам трехфакторного дисперсионного анализа. Обозначения на оси X: ДА — присутствие препарата, НЕТ — отсутствие

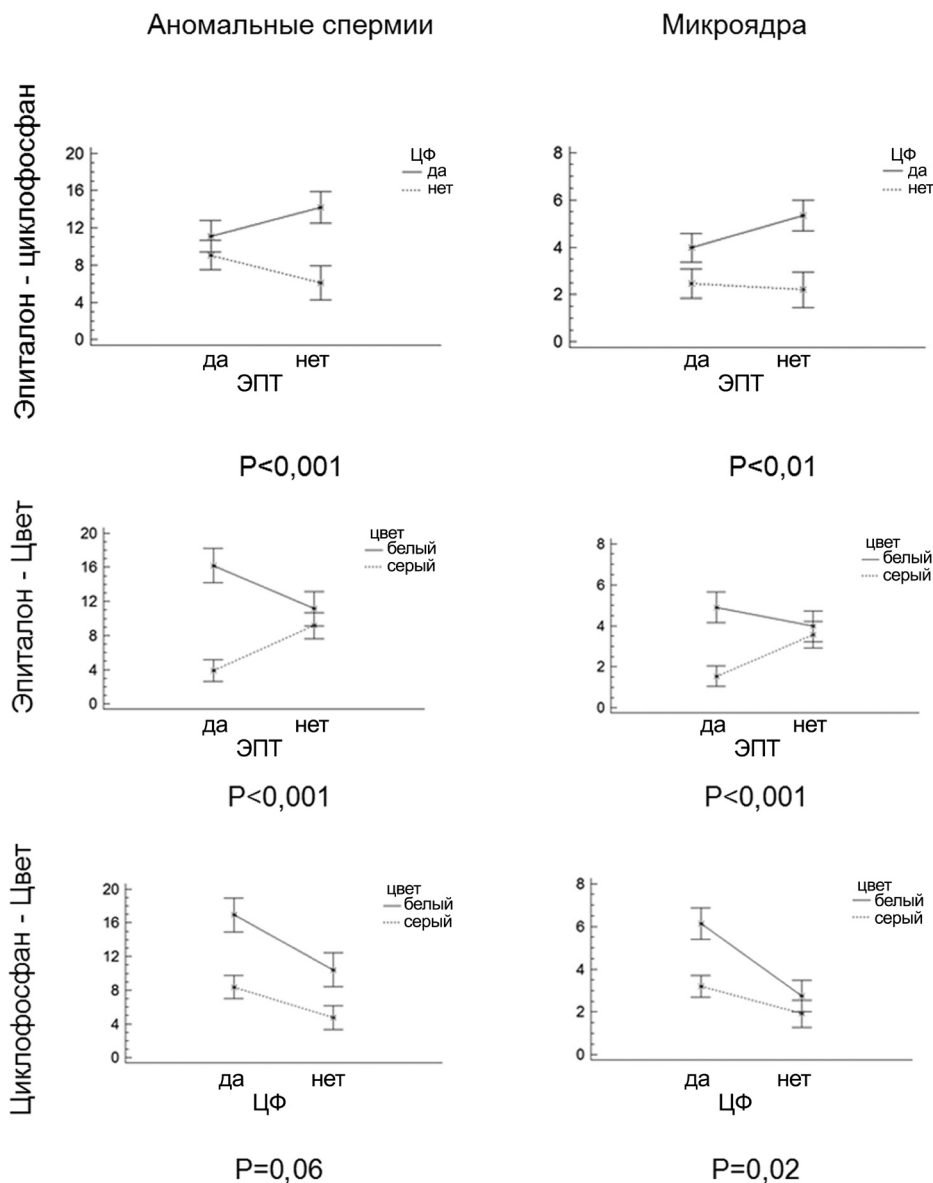


Рис. 2. Графики взаимодействий факторов ($m \pm 99\%$, ДИ), построенные по результатам трехфакторного дисперсионного анализа. Обозначения на оси X: ЭПТ — эпителин, ЦФ — циклофосфан. ДА — присутствие препарата, НЕТ — отсутствие

у серых беспородных мышей. На рисунке 4 видно, что в присутствии эпителина частота АС и МЯ снижена. При наличии эпителина и циклофосфана частота АС и МЯ не отличается от контрольной. У белых беспородных мышей сверхаддитивный эффект совместного действия эпителина и циклофосфана отсутствует как для АС, так и для МкЯ. Соответственно протекторный эффект эпителина для них не выявлен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных данных следует, что нами обнаружена дифференциальная чувствительность различающихся по окраске животных к воздействию тестируемых веществ ЦФ и эпителина. Мыши-альбиносы и серые мыши

различаются также по частоте возникновения аномалий спермиев при введении им физиологического раствора.

Обнаруженные эффекты ЦФ и эпителина сходны в обоих тестах по критериям индукции генетических нарушений и связаны с фактором окраски мышей.

Эпителин в обоих тестах с использованием серых мышей проявил выраженную антимуtagenную активность снижая уровень АС и МЯ до контрольного при совместном введении с циклофосфаном.

В то же время у белых беспородных мышей эпителин повысил частоту АГС и МЯ. В комбинации с ЦФ пептид также увеличил уровень АГС и МЯ. Указанные факты позволяют характеризовать эпителин в данном случае как фактор, модифицирующий мутационный процесс в соматических и половых клетках у белых мышей.

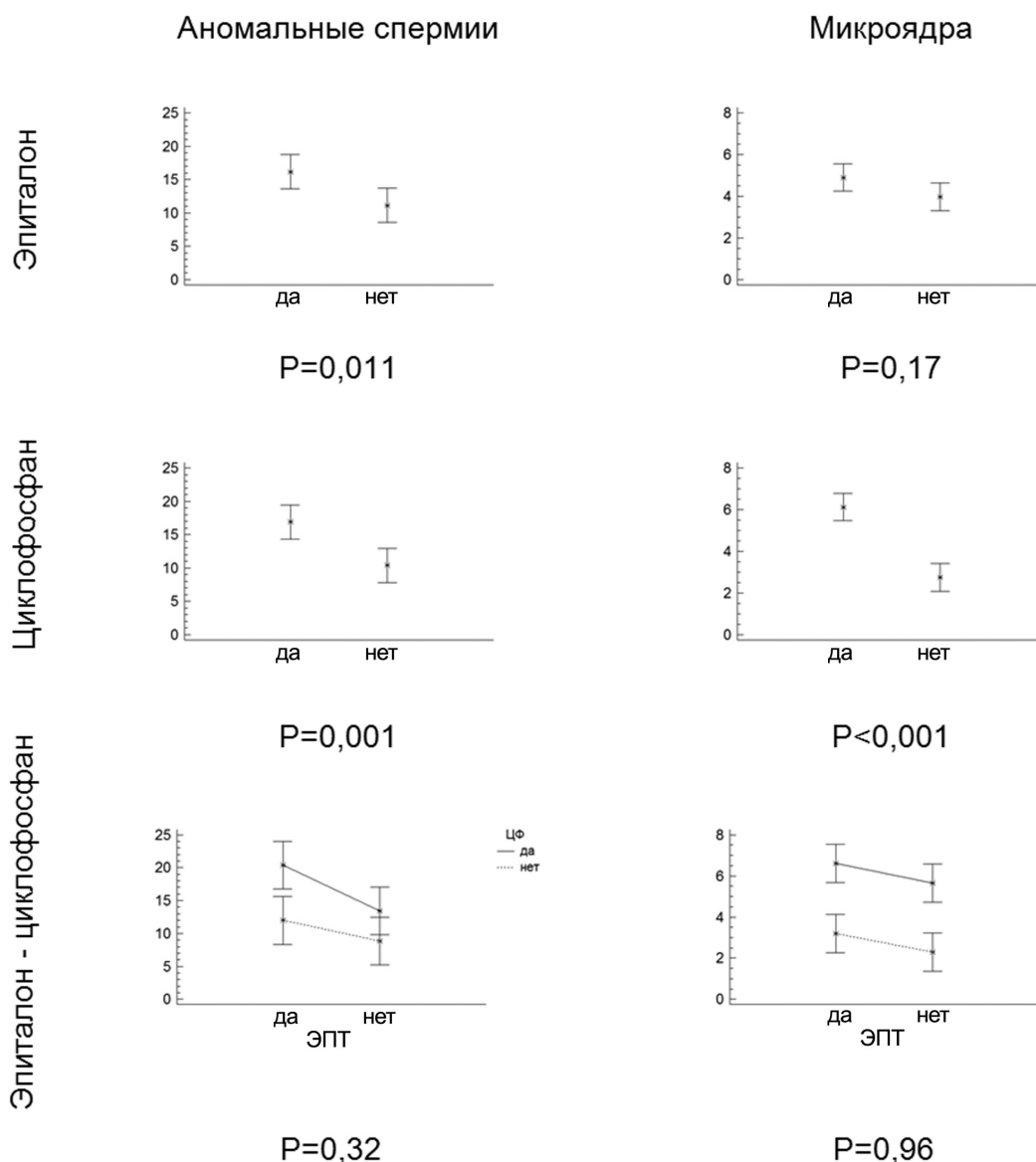


Рис. 3. Графики средних значений и взаимодействий факторов ($m \pm 99\%$, ДИ), полученных в ходе двухфакторного дисперсионного анализа частоты АС и МЯ у белых беспородных мышей. Обозначения на оси X: ЭПТ — эпиталон, ЦФ — циклофосфан. ДА — присутствие препарата, НЕТ — отсутствие

Обнаруженные эффекты эпиталона и ЦФ, возможно, следует связать с рядом особенностей подопытных животных:

- наличие или отсутствие синтеза меланина;
- связь эпиталона и эпифизарных гормонов индольной и пептидной природы;
- суточный и сезонный ритм функциональной активности эпифиза.
- различный нейробиохимический статус белых и серых мышей, определяющий возбудимость нервной системы и стрессореактивность при воздействии исследуемыми препаратами.

Меланин как Fe^{3+} -содержащий металлопротеин является важным компонентом системы антиоксидантной

защиты. Он способен связывать свободные радикалы, образующиеся под действием ультрафиолетового излучения и других факторов (Constantinescu, 1995). Показано, что индукция тиминовых димеров в клетках кожи человека и связанный с ней репарационный процесс зависит от генетически детерминированного типа пигментации кожи (Potten et al, 1993). Применение средств для загара моделирует более сильную пигментацию, что способствует защите кожи от первичных повреждений ДНК.

Известно, что под влиянием ультрафиолетового излучения образуется пероксид водорода H_2O_2 — предшественник гидроксильного радикала, мощного повреждающего агента, способного атаковать ДНК и другие

Индольный гормон эпифиза мелатонин является антагонистом меланотропина, стимулирующего меланогенез через активацию фермента тирозиназы, которая запускает процесс биосинтеза меланина из аминокислоты тирозина. MSH способствует дисперсии гранул меланина в клетках и пигментации (Weatherhead, Logan, 1981; Sugden, Rowe, 1992; Filadelfi, Castrucci, 1994; Karlsson et al., 2000). Мелатонин вызывает агрегацию меланосом и удаление защитного «меланинового экрана» кожи. Концентрация меланина в осенне-зимний период в плазме крови повышена (Анисимов, Рейтер, 1990), что связано с сезонной активностью эпифиза. Вследствие этого мелатонин вызывает побледнение кожных покровов.

Показано, что мелатонин ингибирует меланогенез на посттирозином уровне, не изменяя активности самой тирозиназы (Logan, Weatherhead, 1980), но, возможно, блокируя ее синтез *de novo* (Valverde et al., 1995).

Также обнаружено, что активность тирозиназы ингибируется продуктами реакции — индольными предшественниками меланина, а также триптофаном (Miranda et al., 1979). Триптофан, в свою очередь, является аминокислотой, из которой синтезируются индольные гормоны эпифиза серотонин (5-гидрокситриптофан) и мелатонин (5-метокситриптофан) (Анисимов, Рейтер, 1990). Очевидно, существуют общие этапы метаболизма меланина и производных серотонина, опосредованные индольными предшественниками.

Известно, что мелатонин обладает антимутагенной (Мусатов, 1998; Koratkar et al., 1992; Tan et al., 1993; Susa et al., 1997) и, при определенных условиях, антиканцерогенной активностью (Мусатов, 1998; Blask et al., 1991, 1993; Kothari et al., 1995; Lemus-Wilson et al., 1995). Причем эта активность четко зависит от времени суток и сезона года, что связано с ритмом эндогенной продукции мелатонина эпифизом. Так, в светлое время суток, когда содержание мелатонина в крови очень низкое, воздействие мутагена обладает большим повреждающим эффектом (Tan et al., 1994). Антимутагенный эффект мелатонина не обнаружен в отношении воздействия антибиотика ММС (митомизин С). Показано, что мелатонин в этом случае усиливает его мутагенность (Мусатов, 1998).

Установлено, что мелатонин (Чернышева, 1995), эпителин (Слепушкин и др., 1990) и эпителин (Гончарова и др., 2001) ингибируют продукцию кортикостероидов надпочечниками, стимулируя таким образом иммунную систему при действии стресс-факторов. Иммунодепрессия, вызываемая глюкокортикоидами, влияет на количество клеток с цитогенетическими аномалиями (Керкис, Скорова, 1971; Ильинских с соавт., 1988; Henderson et al., 1993). Показано наличие коррелятивной связи между серотонином и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой в условиях эмоционального стресса (Попова и др., 1980).

Установлено, что стресс при определенных условиях обладает собственным мутагенным эффектом (Керкис, 1977; Бородин, 1987; Ильинских и др., 1990). Показано, что эмоциональный стресс является модификатором воздействия ЦФ (Ингель и др., 1993), усиливая его мутагенность.

Известно также, что одним из механизмов индукции цитогенетических аномалий при стрессе является запуск процессов ПОЛ и продукция свободных радикалов (Бондаренко и др., 1985; Adachi et al., 1993).

Реактивность системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники определяет параметры стрессореактивности животных (Маркель, Бородин, 1982). Стрессореактивность генетически детерминирована (Belyaev, 1979; Беляев, Бородин, 1982; Hoffman, Parsons, 1992) и связана с возбудимостью нервной системы. Был обнаружен существенный вклад возбудимости нервной системы в стресс-индуцированный мутагенез (Ширяева и др., 1984; 1992; Быковская и др., 1994; Быковская, 1996). Крысы с низким порогом возбудимости более стрессореактивны: даже однократная невротизация вызывает у них индукцию хромосомных нарушений в костном мозге, а при сочетанном воздействии с ЦФ высоковозбудимые крысы отличаются наибольшей чувствительностью к повреждающему эффекту ЦФ.

Отсюда следует, что, возбудимость нервной системы определяется генетически обусловленным нейробиохимическим статусом.

Таким образом, мы подошли к предположению, что мыши-альбиносы и мыши с серой окраской шерсти, которые были использованы в наших экспериментах, обладают различной стрессореактивностью. Очевидно, параметры стрессореактивности лежат в основе различной чувствительности белых и серых мышей к действию ЦФ. На нейробиохимическом уровне между этими группами мышей, вероятно, существуют определенные различия, влияющие на возбудимость нервной системы. Это, в свою очередь, может быть связано с синтезом меланина и уровнем секреции эпифизарных гормонов.

Интересен тот факт, что со стимулирующим меланогенез воздействием гормона гипофиза α -MSH связано его влияние на продукцию феромонов (Чернышева, 1995), а феромоны являются стресс-фактором, способным индуцировать мутации в половых клетках мышей (Цапыгина, 1981; Арефьев и др., 1986; Даев, 1994).

На основании обнаруженных антиоксидантных (Хавинсон, Мыльников, 2000а, б, в; Анисимов и др., 2000), противоопухолевых (Анисимов и др., 2000; Анисимов и др., 2002а), иммуномодулирующих (Казакова и др., 2002; Хавинсон и др., 2002 г), антимутагенных (Розенфельд и др., 2002) свойств эпителина можно было предполагать, что эффект воздействия эпителина на мышей будет носить протекторный характер как при отдельном введении пептида, так и при комбинированном с ЦФ воздействии.

Однако в наших экспериментах мы обнаружили специфичность свойств эпиталона у животных, различающихся по окраске шерсти.

Поскольку влияние эпиталона на процесс мутагенеза реализуется через связь с другими эпифизарными факторами, у белых и серых мышей эти взаимодействия приводят к противоположным эффектам.

По-видимому, введение эпиталона в наших экспериментах мышам в дневное время суток способствовало увеличению ночного уровня серотонина с его превращением в мелатонин или другие производные.

Серые мыши обладают нормальным метаболизмом меланина, поэтому изменения в секреции эпифизарных факторов отразились на количестве индольных предшественников, возможно, общих для меланина и мелатонина. Можно полагать, что у серых мышей при действии ЦФ и эпиталона антимутагенный эффект пептида был реализован посредством мелатонина, действующего как антиоксидант и ингибитор иммунодепрессивного влияния глюкокортикоидов. Мелатонин ингибирует активность ферментов фазы I метаболизма ксенобиотиков (ЦФ) и стимулирует активность глутатиона и глутатионпероксидазы, участвующих в инактивации мутагенов (Kothari, Subramanian, 1992). Эпиталон, таким образом, стимулировал систему антиоксидантной защиты в ответ на индукцию ЦФ и стрессом (инъекции препаратов) процессов ПОЛ и образования свободных радикалов.

Белые мыши, вероятно, более возбудимы и более стрессореактивны, что внесло определенный вклад в индукцию АТС и МЯ при введении тестируемых веществ.

Отсутствие синтеза меланина в коже, радужке, пигментированном эпителии сетчатки у мышей-альбиносов влияет на общую чувствительность их к окислительным повреждениям. Кроме того, отсутствие взаимовлияния эпифизарных факторов и меланина в среднем мозге у альбиносов свидетельствует о нарушении определенного соответствия в уровне индольных предшественников.

Так как белых мышей мы использовали в зимне-весенний период, концентрация мелатонина в крови у них была повышена. Это могло отразиться на эффекте эпиталона, который при введении мышам в утренние часы способствовал не только увеличению ночного уровня мелатонина в эпифизе, но и проявлению негативных свойств этого гормона, связанных с индукцией генетических повреждений. Было обнаружено, что хроническое введение мышам линии СВА эпиталона и мелатонина в физиологических дозах привело к повышенной по сравнению с контрольными животными индукции злокачественных новообразований разной локализации (Анисимов и др., 2000).

С другой стороны, возможно влияние на уровень регистрируемых нарушений повышенной концентрации серотонина с его превращением не в мелатонин, а в 5-метокситриптофол и 5-метокситриптамиин и далее в 5-МИУК.

Можно также предполагать, что производные серотонина у мышей альбиносов преимущественно проявляют не протекторный эффект, а мутагенный, в связи с изменением суточной секреции эпифизом этих факторов.

У белых мышей возможна более высокая активность метаболизирующих ксенобиотики ферментов фазы I, что выразилось в повышенной частоте АТС и МЯ, индуцированных действием ЦФ.

Подтверждением высказанных нами предположений о генотипически обусловленном эффекте ЦФ и эпиталона могло бы служить использование в экспериментах подобного рода линейных мышей или крыс с заведомо различным нейрогуморальным статусом и активностью ферментов биотрансформации промутагенов.

Литература

1. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Д., 1990. Функция эпифиза при раке и старении // *Вопр онкол.* Т. 36. № 3. С. 259–268.
2. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю., Забежинский М. А., Зимица О. А., Попович И. Г., Штылик А. В., Малинин В. В. и др., 2000 Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни у мышей // *Успехи геронтологии.* Вып. 4. С. 88–96.
3. Анисимов С. В., Бохелер К. Р., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., 2002 Изучение действия пептидов виллона и эпиталона на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов // *Бюлл экспер биол мед.* Т. 133. № 3. С. 340–347.
4. Арефьев А. А., Даев Е. В., Кайданов Л. З., Лопатина Н. Г., Новиков С. Н., 1986. Аномальный сперматогенез у лабораторных мышей после воздействия летучими соединениями, содержащимися в моче половозрелых самцов // *Доклады академии наук СССР.* Т. 291. № 5. С. 1257–1259.
5. Беляев Д. К., Бородин П. М., 1982. Влияние стресса на наследственную изменчивость и его роль в эволюции // *Эволюционная генетика.* Л.: Изд-во ЛГУ. С. 35–59.
6. Бобринев Е. В., Ревазова Ю. А., 1985. Статистический анализ и планирование экспериментов в тесте на индукцию аномальных спермиев у мышей // *Генетика.* Т. 21. № 1. С. 54–59.
7. Бондаренко Н. А., Девяткина Т. А., Воскресенский О. Н., 1985. Влияние хронического эмоционального стресса на состояние перекисного окисления липидов в тканях и крови эмоциональных и неэмоциональных крыс // *Бюлл экспер биол мед.* Т. 115. № 7. С. 12–14.
8. Бородин П. М., 1987 Стресс и генетическая изменчивость // *Генетика.* Т. 23. № 6. С. 1003–1010.

9. Быковская Н. В., Дюжикова Н. А., Вайдо А. И., Шварцман П. Я., 1994 Частота хромосомных аберраций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Генетика. Т. 30. С. 1224–1228.
10. Быковская Н. В., 1996 Цитогенетический эффект стресса и циклофосфана в клетках костного мозга крыс, различающихся по стрессореактивности: автореф. дисс. канд. биол. наук. СПб, 21С.
11. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А., 2001 Регулирующее влияние эпителиа на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 131. № 4. С. 466–468.
12. Даев Е. В., 1994 Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домовых мыши (*Mus musculus* L.) // Генетика. Т. 30. № 6. С. 1105–1112.
13. Дурнев А. Д., Середенин С. Б., 1998 Мутагены (Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). М.: Медицина, 328 с.
14. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н., Некрасов В. Н., 1988 Использование микроядерного теста в скрининге и мониторинге мутагенов // Цитология и генетика. Т. 22. № 1. С. 67–72.
15. Ильинских Н. Н., Медведев М. А., Бессуднова С. С., Ильинских И. Н., 1990 Мутагенез при различных функциональных состояниях организма. Томск: Изд-во Томского ун-та. 228 С.
16. Ильинских Н. Н., Новицкий В. В., Ванчугова Н. Н., Ильинских И. Н., 1992 Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. Томск: Изд-во Томского ун-та, 272 с.
17. Ингель Ф. И., Геворкян Н. М., Илюшина Н. А., Лейтина Б. И., Прихожан Л. М., Переверзева Э. Л., Ревазова Ю. А., 1993 Длительный психоэмоциональный стресс как индуктор мутаций у млекопитающих и модификатор мутагенеза // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 116. № 9. С. 307–309.
18. Ингель Ф. И., 2006а. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть 1. Пролиферация клеток. // Экологическая генетика Т. 4. вып. 3. С. 7–19.
19. Ингель Ф. И., 2006б. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть 2. Факторы среды и индивидуальные особенности в системе нестабильности генома человека. Дополнительные возможности теста. Методика проведения экспериментов и цитогенетического анализа // Экологическая генетика. Т. 4. вып. 4. С. 38–53.
20. Казакова Т. Б., Барабанова С. В., Хавинсон В. Х., Глушихина М. С., Пархоменко Е. П., Малинин В. В., Корнева Е. А., 2002. Экспрессия гена интерлейкина-2 в спленоцитах при применении коротких пептидов *in vitro* // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 133. № 6. С. 707–709.
21. Керкис Ю. Я., Скорова С. В., 1971. Мутагенный эффект иммунологического стресса при тканевой несовместимости у мышей // Генетика. Т. 7. № 11. С. 70–74.
22. Керкис Ю. Л., 1977. Некоторые аспекты изучения мутагенных эффектов загрязнения среды обитания людей // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. М.: Наука, С. 37–41.
23. Лекавичус Р. К., Журков В. С., Ревазова Ю. А., 1983. Аномалии головок спермиев как тест-метод для оценки активности мутагенов среды. Вильнюс: Макскас, 12 с.
24. Малащенко А. М., 1968. Химический мутагенез у лабораторных млекопитающих // Генетика. Т. 4. № 4. С. 158–164.
25. Маркель А. Л., Бородин П. М., 1982. Проблемы генетики стресса. Сообщение V. генетика реактивности коры надпочечников при эмоциональном стрессе у крыс // Генетика. Т. 18. № 8. С. 1326–1333.
26. Мусатов С. А., 1998. Влияние мелатонина на химический мутагенез и канцерогенез. Автореф. дисс. канд. биол. наук. СПб. 21 с.
27. Мусатов С. А., Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С., Анисимов В. Н., 1997. Влияние мелатонина на мутагенность и противоопухолевый эффект цитостатиков у мышей // Вопросы онкологии. Т. 43. № 6. С. 623–627.
28. Мыльников С. В., Любимова Н. Е. 2000. Влияние пептидов эпифиза на темп старения и состояние антиоксидантной защиты у *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтологии. Вып. 4. С. 84–87.
29. Померанцева М. Д., Рамаяя Л. К., Вилкина Г. А., 1980. Сравнительная эффективность использования разных тестов для определения мутагенности некоторых факторов у млекопитающих. Сообщение II. Частота аномальных головок спермиев у мышей, подвергшихся воздействию различных факторов // Генетика. Т. 16. № 6. С. 1397–1403.
30. Попова Н. К., Войтенко Н. Н., Павлова С. И., 1980. Генетика и фенотипика гормональных характеристик животных. Сообщение VII. Коррелятивная связь между серотонином мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой в условиях эмоционального стресса у домашних и диких животных // Генетика. Т. 16. № 10. С. 1865–1870.
31. Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С., Попович И. Г., Забежинский М. А., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., 2002. Влияние эпителиа на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 133. № 3. С. 320–322.

32. Слепушкин В. Д., Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. и др., 1990. Эпифиз, иммунитет и рак: теоретические и клинические аспекты. Томск: Изд-во Томского ун-та. 148 с.
33. Хавинсон В. Х., Мыльников С. В., 2000а. Влияние тетрапептида эпифиза на состояние антиоксидантной защиты у *Drosophila melanogaster* // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 129. № 4. С. 420–422.
34. Хавинсон В. Х., Мыльников С. В., 2000б. Влияние эпифиза на возрастную динамику ПОЖ у *Drosophila melanogaster* // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 130. № 11. С. 585–588.
35. Хавинсон В. Х., Мыльников С. В. 2000 г. Увеличение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при воздействии пептида эпифиза // Докл. Акад. Наук. Т. 373: 707–709.
36. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Тимофеева Н. М., Егорова В. В., Никитина А. А., 2002. Влияние эпифиза на активность ферментов желудочно-кишечного тракта молодых и старых крыс // Бюлл. экспер. биол. мед. Т. 133. № 3. С. 377–379.
37. Цапыгина Р. И., Даев Е. В., Новиков С. Н., 1981. Действие экскреторных метаболитов самцов домовых мышей на процесс клеточного деления в генеративной ткани молодых животных при однократном и многократном воздействии // Исследования по генетике. № 9. Л.: Изд-во ЛГУ. С. 17–23.
38. Чернышева М. П., 1995. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб.: Глаголь. 296 С.
39. Шеридан В., 1977. Млекопитающие в качестве систем для обнаружения мутагенной активности загрязнителей окружающей среды // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. М.: Наука. С. 95–101.
40. Ширяева Н. В., Вайдо А. И., Гарина И. А., 1984. Влияние иммобилизационного стресса на функцию коры надпочечников у крыс, характеризующихся разными пороговыми возбудимости нервной системы // Стресс, адаптация и функциональные нарушения: Тез. Всесоюз. симпозиума. С. 252–253.
41. Ширяева Н. В., Вайдо А. И., Лопатина Н. Г., Кулагин Д. А., Глуценко Т. С., Таранова Н. П., 1992. Дифференциальная чувствительность к невротизирующему воздействию линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высш. нервн. деятельности. Т. 42, вып. 1. С. 137–143.
42. Adachi S., Kawamura K., Takemoto K., 1993. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to physiological stress // Cancer Res. Vol. 53. N. 18. P. 4153–4155.
43. Adler I. D., Klisch U., van Hummelen P., Kirsh-Volders M., 1991. Mouse micronucleus test with known suspect spindle poisons: results from two laboratories // Mutagenesis. Vol. 6. N. 1. P. 47–53.
44. Auletta A. E., Dearfield K. L., Cimino M. C., 1993. Mutagenicity test schemes and guidelines: U. S. EPA Office of Pollution Prevention and Toxics and Office of Pesticide Programs // Environm. Mol. Mutagen. Vol. 21. N 1. P. 38–45.
45. Belyaev D. K., 1979. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication // J Hered. 1979 Vol. 70. N. 5. P. 301–308.
46. Blask D. E., Pelletier D. B., Hill S. M. et al., 1991. Pineal melatonin inhibition of tumor promotion in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis: potential involvement of autoestrogenic mechanisms *in vivo* // J. Cancer Res. Clin. Oncol. Vol. 117. N 6. P. 526–532.
47. Blask D. E., 1993. Melatonin in oncology // Melatonin. Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications / eds. H. S. Yu, R. J. Reiter, Boca Raton, FL: CRC Press. P. 447–475.
48. Constantinescu C. S., 1995. Melanin, melatonin, melanocyte-stimulating hormone, and the susceptibility to autoimmune demyelination: a rationale for light therapy in multiple sclerosis // Med. Hypotheses. Vol. 45. N 5. P. 455–458.
49. Domeyer B. E., Sladek N. E., 1980. Kinetics of cyclophosphamide biotransformation *in vivo* // Cancer Res. Vol. 40. N 1. P. 174–180.
50. Filadelfi A. M., Castrucci A. M., 1994. Melatonin desensitizing effects on the *in vitro* responses to MCH, alpha-MSH, isoproterenol and melatonin in pigment cells of a fish (*S. marmoratus*), a toad (*B. ictericus*), a frog (*R. pipiens*), and a lizard (*A. carolinensis*), exposed to varying photoperiodic regimens // Comp. Biochem. Physiol. Vol. 109. N 4. P. 1027–1037.
51. Grochow I. B., Colvin M., 1983. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide // Pharmacokinet. Anticancer Agents Humans. Amsterdam. P. 135–154.
52. Hayashi M., Sofuni T., 1984. Mechanism of micronuclei formation in mouse bone marrow // Mutat. Res. Vol. 130, N. 5. P. 113–121.
53. Heddle J. A., 1973 A rapid *in vivo* test for chromosomal damage // Mutat Res. Vol. 2. P. 187–190.
54. Henderson L., Fedik J., Windebank S., Smith M., 1993. Induction of micronuclei in rat bone marrow and peripheral blood following acute and subchronic administration of azathioprine // Mutat. Res. Vol. 291. N. 1. P. 79–85.
55. Hoffman A. A., Parsons P. A., 1992. Evolutionary genetics and environmental stress. N. Y.: Oxford University Press. 284 P.
56. Karlsson A. M., Lerner M. R., Unett D. et al., 2000. Melatonin-induced organelle movement in melanophores is coupled to tyrosine phosphorylation of a high molecular weight protein // Cell Signal. Vol. 12, N 7. P. 469–474.
57. Kastin A. J., Kuzemchak B., Tompkins R. G. et al., 1976. Melanin in the rat brain // Brain Res Bull. Vol. 1, N 6. P. 567–572.

58. *Koratkar R., Vasudha A., Ramesh G. et al.*, 1992. Effect of melatonin on cis-platinum induced genetic damage to the bone marrow cells of mice // *Med. Sci. Res.* Vol. 20, N. 5. P. 179–180.
59. *Kothari L., Subramanian A. A.*, 1992. A possible modulatory influence of melatonin on representative phase I and II drug metabolizing enzymes in 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced rat mammary tumorigenesis // *Anticancer Drugs.* Vol. 3, N 6 P. 623–628.
60. *Kothari A., Borges A., Kothari L. S.*, 1995. Chemoprevention by melatonin and combined melatonin tamoxifen therapy of second generation nitrosomethylurea induced mammary tumors in rats // *Eur. J. Cancer Prev.* Vol. 4, N 6. P. 497–500.
61. *Lemus-Wilson A., Kelly P. A., Blask D. E.*, 1995. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture // *Br. J. of Cancer.* Vol. 72, N. 6. P. 1435–1440.
62. *Logan A., Weatherhead B.*, 1980. Post-tyrosinase inhibition of melanogenesis by melatonin in hair follicles in vitro // *J. Invest. Dermatol.* Vol. 74, N 1. P. 47–50.
63. *Matter B., Schmid W.*, 1971. Trenimon-induced chromosomal damage in bone-marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test. // *Mutat Res.* Vol. 12, N. 4. P. 417–425
64. *Mavournin K. N., Blakey D. H., Cimino M. S. et al.*, 1990. The *in vivo* micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood // *Mutat. Res.* Vol. 239, N 1. P. 29–80.
65. *Miranda, M., Urbani, G., Di Vito, L., Botti, D.*, 1979. Inhibition of tyrosinase by indole compounds and reaction products. Protection by albumin // *Biochim Biophys Acta* Vol. 585 N. 3 P. 398–404.
66. *Muller W.-U., Streffer C., Wuttke K.*, 1995. Micronucleus determination as a means to assess radiation exposure // *Stem. Cells.* V. 13 (SUPPL. 1) P. 199–206.
67. *Oud J. L., Reutlinger A. H.*, 1981. Chromosome behaviour during early meiotic prophase of mouse primary spermatocytes // *Chromosoma.* Vol. 83 (3). P. 395–407.
68. *Potten C. S., Chadwick C. A., Cohen A. J. et al.*, 1993. DNA damage in UV-irradiated human skin *in vivo*: automated direct measurement by image analysis (thymine dimers) compared with indirect measurement (unscheduled DNA synthesis) and protection by 5-methoxypsoralen // *Int. J. Radiat. Biol.* Vol. 63, N 3. P. 313–324.
69. *Ren L., Yang J., Zhang H.*, 1991. Use of the cytokinesis-block micronucleus method in mouse splenocytes // *Mutat. Res.* Vol. 262. N. 2. P. 119–124.
70. *Schiffmann D., De Boni*, 1991. Dislocation of chromatin elements in prophase induced by diethylstilbestrol: A novel mechanism by which micronuclei can arise // *Mutation Research* Vol. 246. N 1. P. 113–122.
71. *Schmid W.*, 1975 The micronucleus test // *Mutat Res.* Vol. 31. N. 1. P. 9–15.
72. *Sugden D., Rowe S. J.*, 1992. Protein kinase C activation antagonizes melatonin-induced pigment aggregation in *Xenopus laevis* melanophores // *J. Cell. Biol.* Vol. 119, N. 6. P. 1515–1521.
73. *Susa N., Ueno S., Furukawa Y., Ueda J., Sugiyama M.*, 1997. Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)-induced DNA single-strand breaks, cytotoxicity, and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 144, N. 2. P. 377–384.
74. *Tan D. X., Pöeggeler B., Reiter R. J., Chen L. D., Chen S., Manchester L. C., Barlow-Walden L. R.*, 1993. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adducts formation induced by the chemical carcinogen safrole *in vivo* // *Cancer Lett.* Vol. 70, N. 1–2. P. 65–71.
75. *Tan D. X., Reiter R. J., Chen L. D., Poeggeler B., Manchester L. C., Barlow-Walden L. R.*, 1994. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole // *Carcinogenesis.* Vol. 15, N. 2. P. 215–218.
76. *Torkelson H. R., Labudde J. A., Weikel J. H.*, 1974. The metabolic fate of cyclophosphamide // *Drug metab. rev.* Vol. 3, N. 1. P. 131–165.
77. *Valverde P., Benedito E., Solano F., Oaknin S., Lozano J. A., Garcia-Borron J. C.*, 1995. Melatonin antagonizes alpha-melanocyte-stimulating hormone enhancement of melanogenesis in mouse melanoma cells by blocking the hormone-induced accumulation of the c locus tyrosinase // *Eur. J. Biochem.* Vol. 232, N. 1. P. 257–263.
78. *Weatherhead B., Logan A.*, 1981. Interaction of alpha-melanocyte-stimulating hormone, melatonin, cyclic AMP and cyclic GMP in the control of melanogenesis in hair follicle melanocytes *in vitro* // *J. Endocrinol.* Vol. 90, N 1. P. 89–96.
79. *Wyrobek A. J., Bruce W. R.*, 1975. Chemical induction of sperm abnormalities in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 72, N 11. P. 4425–4429.
80. *Wyrobek A. J., Gordon L. A., Burkhart J. G., Francis M. W., Kapp R. W., Letz G., Mailing H. V., Topham J. C., Whorton M. D.*, 1983. An evaluation of the mouse sperm morphology test and other tests in non-human mammals: A report of the United States Environmental Protection Agency Gen Tox Program // *Mutat. Res.* Vol. 115, N 1 P. 1–7.
81. *Wyrobek A. J., Watchmaker G., Gordon L.*, 1984. Sperm morphology testing in mice / In: Kilbey B. J., Legator M., Nicholson W., Ramel C. (Eds.). *Handbook of mutagenicity test procedures.* Amsterdam, N. Y., Oxford: Elsevier Science Publisher, P. 739–750.

ANTI-MUTAGENIC ACTION OF SYNTHETIC "EPITALON" PEPTIDE IN MICE WITH DIFFERENT BODY COLOUR

Mylnikov S. V., Pavlova N. V., Barabanova L. V.

✿ **SUMMARY:** Epitalon demonstrate differences in antimutagenic activity after cyclophosphamide injection in mice. We demonstrated protection effects in white mice, but not in grey ones. Those effects may be explained by different neuro-humoral status and stress-resistance of the animals.

✿ **KEY WORDS:** mutagenesis; peptides; cyclophosphamide; stress.

✿ **Информация об авторах**

Мыльников Сергей Владимирович — кандидат биологических наук, доцент. Кафедра генетики и селекции. Санкт-Петербургский государственный университет.
Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: Sorex.araneus@gmail.com.

Павлова Наталья Валерьевна — магистр биологии. Санкт-Петербургский государственный университет.
Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия.
E-mail:

Барабанова Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, доцент. Кафедра генетики и селекции. Санкт-Петербургский государственный университет.
Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: lbarabanova@mail.ru.

Mylnikov Sergey Vladimirovich — PhD, associate professor, department of genetics, St.-Petersburg State University.
Universitetskaia nab. 7/9 199034, St.-Petersburg, Russia.
E-mail: Sorex.araneus@gmail.com.

Pavlova Natalia Valerievna — Master in Biology.
St.-Petersburg State University.
Universitetskaia nab. 7/9 199034, St.-Petersburg, Russia.
E-mail:

Barabanova Larissa Vladimirovna — PhD, associate professor, department of genetics.
St.-Petersburg State University.
Universitetskaia nab. 7/9 199034, St.-Petersburg, Russia.
E-mail: lbarabanova@mail.ru.