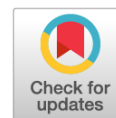


DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen70691>

# Генотоксические свойства гипогликемических лекарств (систематический обзор)



© Н.В. Еремина, А.К. Жанатаев, А.А. Лисицын, А.Д. Дурнев

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

Анализ литературных данных показал, что около половины гипогликемических препаратов не исследованы в отношении их генотоксических свойств в соответствии с рекомендованной методологией, а исследования мутаген-модифицирующей активности противодиабетических средств имеют спорадический характер. На основании доступных опубликованных данных невозможно составить исчерпывающее заключение о наличии или отсутствии генотоксической/антигенотоксической активности у препаратов, используемых для лечения пациентов с диабетом. Имеются свидетельства в пользу антимутагенной активности метформина, в отношении других препаратов исследования мутаген-модифицирующей активности не проводились или представлены единичными работами. Требуется дальнейшее изучение генотоксических свойств гипогликемических препаратов в соответствии с современными подходами и требованиями, а также оценка их мутаген-модифицирующей активности.

**Ключевые слова:** диабет; хромосомные аберрации; микроядра; метод ДНК-комет; повреждения ДНК; генотоксичность; антигенотоксичность.

## Как цитировать:

Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Лисицын А.А., Дурнев А.Д. Генотоксические свойства гипогликемических лекарств (систематический обзор) // Экологическая генетика. 2021. Т. 19. № 3. С. 219–240. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen70691>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen70691>

## Genotoxic properties of hypoglycemic drugs (systematic review)

© Natalya V. Eremina, Aliy K. Zhanataev, Artem A. Lisitsyn, Andrey D. Durnev

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

According to the literature genotoxic properties of about a half of hypoglycemic drugs have not been investigated in accordance with the recommended methodology, and studies of the mutagen-modifying activity of antidiabetic drugs are sporadic. Based on the available published data, it is impossible to conclude about either presence or absence of genotoxic / antigenotoxic potential of antidiabetic drugs. There is evidence of the antimutagenic activity of metformin; in relation to other drugs, studies of mutagen-modifying activity have not been carried out or are represented only by a few articles. Further study of the genotoxic properties of hypoglycemic drugs is required in accordance with modern approaches and requirements, as well as an assessment of their mutagen-modifying activity.

**Keywords:** diabetes; chromosomal aberrations; micronuclei; DNA comet assay; DNA damage; genotoxicity; antigenotoxicity.

**To cite this article:**

Eremina NV, Zhanataev AK, Lisitsyn AA, Durnev AD. Genotoxic properties of hypoglycemic drugs (systematic review). *Ecological genetics*. 2021;19(3):219–240.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen70691>

Received: 07.05.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 24.09.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся эндокринным нарушением обмена веществ, аномально повышенной концентрацией глюкозы в плазме (гипергликемия). При отсутствии лечения СД приводит к хроническим дегенеративным заболеваниям сердца, почек, нервной системы, в том числе глаз. Международная федерация диабета охарактеризовала СД как глобальную эпидемию [1]. Прогнозируется, что к 2030 г. число пациентов только с СД 2-го типа (СД2) увеличится в мире до 439 млн человек [2].

Многочисленные эпидемиологические исследования и метаанализы указывают на связь между СД и онкозаболеваемостью, а также смертностью от рака печени, поджелудочной железы, толстой кишки, почек, эндометрия и молочной железы [3]. Пациенты, сочетающие СД и рак, имеют повышенный риск смертности от любых причин по сравнению с пациентами без СД в анамнезе [4].

Общепризнанной и исчерпывающе обоснованной причиной канцерогенеза является индуцированный мутагенез [5, 6]. Увеличение маркеров генотоксичности у больных СД отмечалось неоднократно. Оно связывается с образованием генотоксических активных форм кислорода (АФК) при окислительном стрессе, развивающимся при гипергликемии [7–11]. Однако нельзя исключить, что вклад в формирование генотоксического эффекта у больных СД могут вносить лекарственные препараты, применяемые для его фармакотерапии. Они могут обладать собственной генотоксической активностью, а также усиливать (комутагены) или ослаблять (антимутагены) действие экзогенных и эндогенных генотоксикантов, в частности АФК [12].

*Цель настоящей работы* — систематизация и анализ результатов исследований генотоксической активности и мутаген-модифицирующих свойств гипогликемических лекарств в экспериментальных эукариотических тест-системах *in vitro* и *in vivo*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили за период с 1 января 1990 г. по 31 марта 2021 г. с использованием базы данных научной литературы MedLine/PubMed (Национальная медицинская библиотека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) и научной электронной библиотеки РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Рассматривались исследования, опубликованные на русском и английском языках, для которых были доступны полнотекстовые версии статей. При необходимости описания исторической картины исследований проводили поиск среди публикаций, вышедших ранее 1990 г., данные исследования упоминались в тексте особо.

Ключевые термины поиска исследований генотоксической активности пероральных гипогликемических препаратов включали международные непатентованные наименования препаратов, составляющих группу А10 «Препараты для лечения сахарного диабета» в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) системой классификации лекарственных препаратов [13], в сочетании с терминами «генотоксичность» или «генотоксичный», «мутаген» или «мутагенный» и соответствующие эквиваленты для англоязычных источников. В обзор включали генотоксикологические исследования, выполненные методами учета хромосомных aberrаций (ХрА) и/или микроядер (МЯ), и/или электрофоретическим методом учета повреждений в отдельных клетках ДНК (метод ДНК-комет):

- проведенные в условиях *in vivo* у млекопитающих или *in vitro* в культурах эукариотических соматических неиммortalизованных клеточных линий;
- выполненные с соблюдением стандартной практики постановки генотоксикологического эксперимента, предполагающей наличие позитивного и негативного контроля, имеющего адекватную статистическую обработку;
- опубликованные в рецензируемых научных журналах на английском или русском языках.

Из полнотекстовых статей была отобрана информация о тест-системах (вид животных, использованные клетки), дизайне экспериментов (дозы, пути и кратность введения, концентрации, время экспозиции и др.), а также собственно результаты исследования.

При отсутствии сведений о генотоксикологических свойствах лекарств в базах Pubmed и РИНЦ проводили дополнительный поиск на официальных сайтах регуляторных агентств — European Medicinal Agency (EMA) и U.S. Food and Drug Administration (FDA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для терапии СД используются препараты нескольких групп; инсулин и его аналоги, стимуляторы секреции инсулина [производные сульфонилмочевины, меглитиниды, аналоги глюкагонподобных пептидов-1 (GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4)], сенситизаторы чувствительности к инсулину, увеличивающие утилизацию глюкозы (бигуаниды, тиазолидиндионы) и препараты с иными механизмами действия [ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) и др.]. Сведения о генотоксической активности большинства этих лекарств разрозненны и не рассматриваются в совокупности с генотоксикологической составляющей этиопатологии СД и его осложнений.

### Инсулин и его аналоги

Инсулин и его аналоги широко используются для лечения больных СД1 и СД2 в случаях, когда не удается

добиться эффекта изменениями образа жизни и назначениями пероральных противодиабетических препаратов, а также при беременности, в постоперационном периоде и при других острых состояниях [14].

В соответствии с текущими регуляторными требованиями проведение исследований генотоксичности препаратов инсулина и его аналогов как биофармацевтических препаратов не требуется в целях регистрации

лекарственных средств (ЛС). В доступной литературе отсутствуют сведения об исследованиях, удовлетворяющих вышеопределенным критериям поиска. Однако имеются исследования, выполненные на клетках иммортализованных линий. Для справки их результаты приведены в табл. 1. В частности, была сделана попытка выяснить возможный вклад инсулина в процесс образования опухолей и повышение

**Таблица 1.** Исследования генотоксических свойств инсулина и его аналогов в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Инсулин человеческий рекомбинантный	Клеточные линии аденокарциномы (MCF-7) и карциномы BT-474 молочной железы человека	10 нМ в течение 24 ч	Уровень повреждений ДНК (метод ДНК-комет), частота МЯ	Значимый эффект в обеих тест-системах для обоих биомаркеров	[18]
	Клеточные линии аденокарциномы толстой кишки человека (HT29), рака толстой кишки человека (Caco-2), первичная линия клеток толстой кишки крысы, лимфоциты человека	В течение 2 ч (HT29 и Caco-2) или 6 дней (HT29; ежедневная замена 50 % среды и добавление свежего инсулина в концентрациях 0,5–1, 1–2 и 10–20 нМ), 30 мин первичной линии клеток толстой кишки (10, 100 и 2000 нМ) и 24 ч для лимфоцитов (10 и 100 нМ)	Уровень повреждений ДНК (метод ДНК-комет), частота МЯ	Значимый дозозависимый эффект во всех исследованных концентрациях и тест-системах	[15]
Инсулин лизпро	По информации производителя, инсулин лизпро не вызывает индукцию МЯ в костном мозге самцов и самок мышей ICR <i>in vivo</i> и индукцию ХрА в клетках яичников китайского хомячка (CHO) (первичные данные не представлены)				[19]
Инсулин аспарт	По информации FDA и EMA, инсулин аспарт не демонстрирует мутагенной активности в тестах по учету ХрА в лимфоцитах периферической крови человека, в тесте по учету МЯ у мышей <i>in vivo</i> (первичные данные не представлены)				[20, 21]
Инсулин глужизин	По информации FDA и EMA, инсулин глужизин не демонстрирует мутагенной активности в тестах по учету ХрА <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (первичные данные не представлены)				[22, 23]
Инсулин гларгин	Клеточные линии аденокарциномы (MCF-7) и карциномы BT-474 молочной железы человека	10 нМ в течение 24 ч	Уровень повреждений ДНК (метод ДНК-комет), частота МЯ	Значимый эффект в обеих тест-системах для обоих биомаркеров	[18]
Инсулин детемир	По информации FDA и EMA, инсулин детемир не демонстрирует мутагенной активности в тестах по учету ХрА в клетках лимфоцитов человека <i>in vitro</i> и в клетках костного мозга мышей CD-1 <i>in vivo</i> вплоть до дозы 7500 нМ/кг (первичные данные не представлены)				[24, 25]
Инсулин деглюдек	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2–6. МЯ — микроядра, ХрА — хромосомные aberrации. Здесь и далее в таблицах серым цветом выделены исследования, в результате которых была показана значимая генотоксическая активность соединения в сравнении с отрицательным контролем.

уровня генотоксических биомаркеров окислительного стресса при СД [15]. Было показано, что минимальной концентрацией инсулина (human insulin; Santa Cruz biotechnology, Heidelberg, Germany), при которой происходит повышение уровней повреждений ДНК и МЯ в лимфоцитах человека *in vitro* после 24-часовой обработки, составляет 10 нМ, в клетках аденокарциномы толстой кишки человека (HT29) — 0,5–1 нМ. В норме концентрация инсулина в крови утром натощак на порядок ниже этих значений (0,04 нМ). Однако при гиперинсулинемии и после еды концентрации могут превышать 1 нМ, а концентрация инсулина в плазме крыс линии ZDF (Zucker diabetic fatty) достигает 1,67 нМ.

Большинство авторов специализированных клинических исследований отмечают повышенный риск возникновения рака у пациентов, применяющих препараты инсулина или его аналоги [17].

С нашей точки зрения, существующая фактологическая база (табл. 1) очевидно недостаточна для обоснованных суждений о генотоксичности препаратов инсулина. Кроме того, остается открытым вопрос, ответственен за описанный выше эффект сам инсулин или дополнительные компоненты его лекарственной формы. Опираясь на общие представления о механизмах индуцированного мутагенеза, следует полагать, что наличие у инсулина собственной генотоксичности маловероятно.

### Пероральные гипогликемические препараты

Сведения о результатах исследований генотоксичности и мутагенности основных классов гипогликемических препаратов представлены в табл. 2–6.

Была проанализирована информация о 32 лекарственных средствах. В 6 случаях (19 %) данных об исследованиях генотоксической активности не было обнаружено, еще для 10 (31 %) препаратов есть сведения только в формате резюме на сайтах ЕМА или FDA (без уточняющих данных о дизайнах экспериментов), и только для 16 препаратов (50 %) присутствуют сведения об *in vivo* (для 13 ЛС, 41 %) или *in vitro* (для 8 ЛС, 25 %) исследованиях.

В соответствии с современными методическими требованиями [26] в тестах *in vitro* и *in vivo* методами ДНК-комет и по учету МЯ и/или ХрА исследована генотоксическая активность всего 3 препаратов. Это метформин, пиоглитазон и ситаглиптин, последний исследован только *in vitro*. Для каждого из них хотя бы в одной из тест-систем продемонстрирован выраженный генотоксический и/или мутагенный эффект (табл. 2–6).

Мутагенный эффект, продемонстрированный *in vivo* в тестах по учету МЯ и/или ХрА, отмечен у производных сульфонилмочевины хлорпропамида [27], толбутамида [28] и гликвидона [29] и производного тиазолидиндиона — пиоглитазона [30, 31]. Генотоксическую активность *in vivo* (метод ДНК-комет) продемонстрировал росиглитазон [32], а *in vitro* ситаглиптин [33].

Результаты исследований, выполненных с помощью методов по учету МЯ и/или ХрА в условиях *in vivo*, были опубликованы для следующих препаратов помимо вышеперечисленных: глибенкламида, хлорпропамида, толбутамида, карбутамида, глипизиды, гликвидона, гликлазида, глимепирида, пиоглитазона, дапаглифлозина, эмпаглифлозина.

Отсутствие эффекта констатировали у глибенкламида, карбутамида, глипизиды, гликвидона, гликлазида, глимепирида, дапаглифлозина и эмпаглифлозина.

С помощью метода ДНК-комет в условиях *in vivo* был отмечен, помимо вышеперечисленных, выраженный генотоксический эффект росиглитазона.

В доступной литературе отсутствуют данные об исследованиях генотоксической активности следующих 6 лекарственных средств: буформина, гемиглиптина, эвоглиптина, гозоглиптина, дулаглутида, ипраглифлозина. Еще для 10 ЛС информация присутствует только в документах регуляторных органов Европы и/или США, без представления первичных данных: саксаглиптина, алоглиптина, эксенатида, лираглутида, ликсисенатида, семаглутида, канаглифлозина, эртуглифлозина, репаглинида. Для всех указано, что цитогенетические исследования проводились в соответствии с современными регуляторными требованиями в условиях *in vitro* и *in vivo* и не обнаружено каких-либо данных, свидетельствующих о наличии у них генотоксических свойств.

**Производные бигуанида.** Метформин — препарат, наиболее часто применяющийся при предиабете, гестационном СД и СД2 в течение уже более 65 лет [34]. Ежегодно по разным оценкам от 70 до 85 % пациентов с СД2 назначают метформин для длительного ежедневного применения [35, 36]. Подобная широчайшая распространенность определяет интерес к оценке генотоксичности этого препарата (табл. 2).

Анализ данных, приведенных в табл. 2, показывает, что метформин, вводимый перорально или внутривенно в диапазоне доз от 95,4 до 2500 мг/кг, не вызывает индукции ХрА или МЯ у лабораторных грызунов. Более того, препарат снижает эти показатели, то есть проявляет антимуtagenные свойства в условиях экспериментального стрептозотоцинового СД у крыс [37]. Аналогичный эффект наблюдается с использованием той же экспериментальной модели диабета после ежедневного 4-недельного перорального введения метформина в дозе 50 мг/кг в комбинации с пиоглитазоном (1 мг/кг) при регистрации МЯ в клетках костного мозга [41].

Данные об отсутствии у метформина генотоксической активности *in vivo* подкреплены большинством результатов, полученных в культурах клеток грызунов и лимфоцитов человека *in vitro* (табл. 2), при использовании препарата в одних экспериментах в концентрациях до 50 мкМ, в других — до 114,4 мкг/мл. На этом фоне особняком стоит исследование, в котором с помощью метода ДНК-комет показана способность метформина

**Таблица 2.** Исследования генотоксических свойств производных бигуанида в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Метформин	Крысы Wistar albino, самцы, контроль или модель стрептозототицинового сахарного диабета (65 мг/кг в/б, однократно)	Однократно, п/о в дозах 100, 500 и 2500 мг/кг	Частота МЯ и ХрА в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта у крыс в контроле, значимое снижение уровня МЯ и ХрА у крыс с сахарным диабетом (в двух высших дозах)	[37]
	Крысы Wistar albino, самцы, контроль или модель стрептозототицинового сахарного диабета (65 мг/кг в/б, однократно)	Ежедневно в течение 4 или 8 нед., п/о в дозах 100 или 500 мг/кг	Частота МЯ и ХрА в клетках костного мозга через 24 ч после последнего введения	Отсутствие эффекта у крыс в контроле, значимое снижение уровня МЯ у крыс с сахарным диабетом (в дозе 500 мг/кг после 4 и 8 нед. введения)	[37]
	Мыши Swiss albino, самки	Однократно, в/б в дозах 95,4, 190,8 и 333,9 мг/кг	Частота МЯ в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта, в высшей дозе — цитотоксичность	[38]
	Клетки яичника китайского хомячка, CHO-K1 <i>in vitro</i>	114,4 и 572 мкг/мл	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет, щелочная версия) и частота ХрА через 24 ч после обработки	Значимое повышение уровня повреждений ДНК в обеих концентрациях (максимально — с меньшей), влияния на уровень ХрА не обнаружено	[38]
	Культура лимфоцитов человека	114,4 мкг/мл в течение 72 ч	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет, щелочная версия) и частота МЯ	Отсутствие эффекта	[39]
	Культура лимфоцитов человека	12,5, 25 и 50 мкМ в течение 72 ч	Частота МЯ и ХрА	Отсутствие эффекта	[40]
	Эпителиальные клетки почек крысы NRK	3, 12 и 48 мкМ в течение 2 и 24 ч совместно с инсулином (10 нМ) или нет	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет, щелочная версия) и частота МЯ	Значимое снижение уровня повреждений ДНК и частоты МЯ в сравнении с обработкой только инсулином	[9]
Буформин	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				

индуцировать повреждения ДНК в p53-дефицитных клетках яичника китайского хомячка CHO-K1 [38]. Однако значимость этих данных невелика, поскольку при регистрации эффекта авторы пользовались невалированными показателями, существенно отличающимися от общепринятых [42]. Это не позволяет расценивать выявленный результат как свидетельство генотоксичности метформина.

В свою очередь, антимуtagenный эффект метформина, выявляемый в экспериментах со стрептозототициновым СД, подкрепляется результатами ряда независимых исследований с химическими мутагенами [43].

Метформин в дозах 62,5, 125 и 250 мг/кг после 7-дневного ежедневного введения значимо дозозависимо снижал частоту полихроматофильных эритроцитов костного мозга самцов мышей Swiss albino через 24, 48

или 72 ч после внутривенного введения цитостатического противоопухолевого препарата адриамицина в дозе 15 мг/кг [44]. Данные исследований *in vitro* также свидетельствуют о защитном действии метформина в отношении индукции ХрА и МЯ после воздействия ионизирующей радиации [45] и фрагментации ДНК (% ДНК в хвосте кометы) после воздействия 1 мМ гидропероксида кумола в культуре лимфоцитов человека [46].

Протективное действие метформина наблюдалось также по снижению мутагенных эффектов других гипогликемических ЛС [47]. Были оценены цитогенетические эффекты ситаглиптина и вилдаглиптина [по 0,04 мг/(кг·день)] отдельно или с метформином (0,2 мг метформина) у беременных самок мышей и их эмбрионов. Оба препарата оказывали мутагенное и токсическое действие на беременных самок и эмбрионы, подобных эффектов не наблюдалось при комбинировании препаратов с метформином.

Стоит отметить принципиальное снижение уровня генотоксических биомаркеров в нескольких клинических исследованиях у пациентов с СД2 на фоне приема метформина [7].

Помимо уже упомянутого антимутагенного действия у метформина отмечено наличие антирадикального [48], репарационного [49] и проапоптотического [50] эффектов, каждый из которых может вносить вклад в выявляемые антимутагенные эффекты.

На этом фоне логичным выглядит наличие у метформина противоопухолевой активности в эксперименте [51], а также отмеченное в ряде метаобзоров снижение риска возникновения рака легких, поджелудочной, предстательной и молочной желез и смертности от рака у пациентов, получающих метформин, в сравнении с пациентами, получающими терапию инсулином или производными сульфонилмочевины [52–55].

Предполагается два пути действия метформина как средства профилактики рака: (1) косвенный путь, связанный с его способностью снижать уровень инсулина,

замедляя пролиферацию опухоли у пациентов с гиперинсулинемией; и (2) прямое действие в тканях-мишенях против дыхательного Комплекса I цепи переноса электронов в митохондриях пренеопластических и неопластических клеток, снижающее потребление энергии клеткой [56]. Оба пути действия включают стимуляцию протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (adenosine monophosphate-activated protein kinase — АМРК) метформином, который ингибирует мишень рапамицина (mTOR) у млекопитающих, уменьшая пролиферацию клеток, вызывая апоптоз и остановку клеточного цикла [57, 58]. Сегодня дополнительно к этим двум возможностям противоопухолевой профилактики вполне уместно предположить антимутагенный путь, например, за счет подавления генотоксичности АФК, возникающих при окислительном стрессе, характерном для СД.

**Производные сульфонилмочевины.** Известно, что применение первого поколения препаратов данной группы (толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид) характеризовалось высоким риском возникновения рака щитовидной железы вследствие их антитиреоидного действия [59]. В настоящее время широко используется второе поколение препаратов сульфонилмочевины — глипизид, глимепирид, гликлазид и гликидон, — обеспечивающие сравнительно лучший гликемический контроль и обладающие меньшим количеством побочных эффектов.

Сведения о результатах исследования генотоксичности производных сульфонилмочевины приведены в табл. 3.

Дополнительно, в качестве справки, следует указать на результаты исследований цитогенетических свойств хлорпропамида и толбутамида, выполненных в 1980-х годах [27, 28], в которых было показано дозозависимое мутагенное действие указанных препаратов при их применении в дозах, на 1–2 порядка превышающих терапевтические дозы для человека. Эти сведения являются убедительным аргументом в пользу

**Таблица 3.** Исследования генотоксических свойств производных сульфонилмочевины в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Глибенкламид	Культура лимфоцитов человека	0,6, 10, 100, 240 и 480 мкМ в течение 72 ч	Частота МЯ	Отсутствие эффекта	[60]
	Китайские хомячки, самцы и самки	Однократно перорально в дозе 10 мг/кг	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта	[27]
	Мыши Swiss albino, самцы	Двукратно с интервалом 24 ч в дозах 4, 8 и 16 мг/кг	Частота МЯ в клетках костного мозга через 6 ч после последнего введения	Отсутствие эффекта	[28]

## Продолжение таблицы 3

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Хлорпропамид	Китайские хомячки, мыши C57BL/6J, самцы и самки	Терапевтическая доза 7,1 мг/кг, а также 71, 177,5, 497 и 710 мг/кг, однократно, перорально	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Значимый дозозависимый эффект в обеих тест-системах	[27]
	Мыши NMRI, C3H, C57BL/6J, китайские хомячки, крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	Двукратно через 24 ч в дозе 355 мг/кг, перорально	МЯ в клетках костного мозга через 6 ч после последнего введения	Значимое повышение уровня МЯ во всех мышинных тест-системах, отсутствие эффекта у крыс и хомячков	[28]
Толбутамид	Китайские хомячки, мыши C57BL/6J, самцы и самки	Терапевтическая доза 28,6 мг/кг, а также 286, 1430 и 2002 мг/кг, однократно, перорально	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Значимый дозозависимый эффект в обеих тест-системах	[27]
	Мыши NMRI, C3H, C57BL/6J, китайские хомячки, крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	Двукратно через 24 ч в дозе 1430 мг/кг, перорально	МЯ в клетках костного мозга через 6 ч после последнего введения	Значимое повышение уровня МЯ только у мышей линии C57BL, в остальных тест-системах отсутствие эффекта	[27]
	Мыши Swiss albino, самцы	Двукратно с интервалом 24 ч в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг	Частота МЯ в клетках костного мозга через 6 ч после последнего введения	Значимое (в двух высших дозах) дозозависимое повышение уровня МЯ	[28]
Карбутамид	Китайские хомячки, самцы и самки	Однократно перорально в дозе 715 мг/кг	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта	[27]
Глипизид	Китайские хомячки, самцы и самки	Однократно перорально в дозе 15 мг/кг	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта	[27]
Гликвидон	Китайские хомячки, самцы и самки	Однократно перорально в дозе 85 мг/кг	СХО в клетках костного мозга через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта	[27]
	Мыши Swiss albino, самцы	Перорально в дозе 30 мг/кг однократно или ежедневно в течение 10 или 20 дней	МЯ в клетках костного мозга через 24 ч после последнего введения	Значимое ( $p < 0,01$ ) дозозависимое повышение уровня клеток с МЯ наблюдали в обоих случаях многократного введения	[29]
	Мыши Swiss albino, самцы	Однократно перорально в дозах 30, 60 и 120 мг/кг	ХрА в клетках костного мозга через 7 дней после введения	Значимое ( $p < 0,01$ ) дозозависимое повышение уровня клеток с ХрА наблюдали для всех доз	[29]



## Окончание таблицы 3

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Гликлазид	Мыши Swiss albino и OF1	Однократно в дозах 1, 2 и 3 г/кг	МЯ в клетках периферической крови через 24 ч после введения	Отсутствие эффекта	[61]
	Культура лимфоцитов человека	5, 25, 50 и 100 мкМ без/с последующим облучением (1,5 Гр через 3 ч)	Частота МЯ через 72 ч экспозиции	Отсутствие эффекта (без облучения), значимое концентрационно-зависимое снижение уровня повреждений, вызванных облучением, во всех концентрациях	[62]
Глимепирид	Крысы Wistar, самцы, модель диабета — в/б введение стрептозотцина (65 мг/кг) и никотинамида (230 мг/кг)	Ежедневно в течение 4 нед. перорально в дозах 0,175, 17,5 и 175 мг/кг	Частота МЯ в клетках костного мозга	Значимое дозозависимое снижение уровня клеток с МЯ по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ )	[63]

уточняющих исследований генотоксичности хлорпропамида и толбутамида на основе современных протоколов. Тем более, что ни для одного из препаратов данной группы не представлено результатов исследований ДНК-повреждающего действия *in vitro* или *in vivo*, а мутагенность производных сульфонилмочевины первого поколения была исследована несколько десятилетий назад [27, 64] и требует переоценки [26].

**Тиазолидиндионы.** В настоящее время в обращении присутствует только пиоглитазон, розиглитазон был отозван из-за повышенного риска инфаркта миокарда, а троглитазон — из-за гепатотоксичности [65, 66] (табл. 4).

В культуре лимфоцитов человека пиоглитазон в концентрациях, превышающих 108 мкМ, продемонстрировал концентрационно-зависимую индукцию МЯ [68].

Значимое дозозависимое повышение уровня повреждений ДНК в лимфоцитах и гепатоцитах крыс было обнаружено при его ежедневном в течение 14 дней пероральном применении в дозах 10, 20 и 40 мг/кг с помощью метода ДНК-комет [30].

Особняком стоят данные, указывающие на дозозависимое снижение МЯ у крыс в клетках костного мозга при ежедневном в течение 4 нед. пероральном применении пиоглитазона в дозах 20, 40 и 80 мг/кг на модели стрептозотцин-никотинамидного СД [67].

Однозначная трактовка приведенных данных затруднена, они требуют проверки в независимых расширенных исследованиях.

**Аналоги GLP-1 и ингибиторы DPP-4.** В доступной литературе отсутствуют первичные результаты исследований генотоксической активности аналогов

**Таблица 4.** Исследования генотоксических свойств тиазолидиндионов в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Росиглитазон	Крысы Sprague-Dawley, самцы	Ежедневно перорально в течение 14 дней в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет) в клетках периферической крови и гепатоцитах	Значимое дозозависимое повышение уровня повреждений ДНК в гепатоцитах по сравнению с контролем во всех дозах ( $p < 0,001$ ), в лимфоцитах — эффект только в двух высших дозах	[32]

## Окончание таблицы 4

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Пиоглитазон	Крысы Sprague-Dawley, самцы	Ежедневно в течение 14 дней перорально в дозах 10, 20 и 40 мг/кг	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет) в клетках периферической крови и гепатоцитах	Значимое дозозависимое повышение уровня повреждений ДНК в лимфоцитах и гепатоцитах по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ )	[30]
	Крысы Wistar albino, самцы, модель диабета — в/б введение стрептозотоцина (65 мг/кг) и никотинамида (230 мг/кг)	Ежедневно в течение 4 нед. перорально в дозах 20, 40 и 80 мг/кг	Частота ХрА и МЯ в клетках костного мозга через 24 ч после последнего введения	Значимое дозозависимое снижение уровня обоих биомаркеров в сравнении с группой диабета, в двух высших дозах — до уровня контроля	[67]
	Культура лимфоцитов человека	100 мкМ с/без предварительной обработки культуры клеток витамином В <sub>12</sub> (13,5 мкг/мл)	Частота ХрА и СХО через 24 ч экспозиции	Значимое повышение уровня обоих биомаркеров ( $p < 0,01$ ); предварительная обработка витамином В <sub>12</sub> снижает генотоксический эффект	[31]
	Культура лимфоцитов человека	4, 12, 36, 108, 324 и 972 мкМ	Уровень МЯ через 72 ч	Значимое концентрационно-зависимое повышение уровня МЯ в концентрациях выше 108 мкМ	[68]

глюкагонподобных пептидов. Информация с сайтов регулирующих агентств отрицает наличие у них генотоксических эффектов (табл. 5). В то же время, в литературе присутствуют указания на возможный канцерогенный потенциал препаратов этой группы [69, 70]. С практической точки зрения отметим, что они находятся в обращении в течение относительно короткого времени, исключая оценку отдаленных эффектов у людей [71]. И это выводит на первый план проведение независимых исследований их генотоксической активности, позволяющее дать прогноз канцерогенности на основе краткосрочных тестов [6, 72], что представляется актуальной задачей современной генотоксикологии.

В доступных источниках отсутствует информация о каких-либо исследованиях генотоксической активности следующих ингибиторов DPP-4: саксаглиптина, алоглиптина, гемиглиптина, эвоглиптина, гозоглиптина. В отношении другого препарата этой группы — ситаглиптина — данные противоречивы. В одном исследовании препарат в концентрациях 250, 500 и 1000 мкг/мл не влиял на частоту ХрА и МЯ после 24 и 48 ч обработки

лимфоцитов человека *in vitro* [77], в другом — вызывал значимое повышение частоты ХрА при использовании в концентрации 1000 мкг/мл через 24 ч и в концентрациях 31,25, 62,5, 125, 500 и 1000 мкг/мл (но не в концентрации 250 мкг/мл) через 48 ч, частоты МЯ — только в высшей концентрации 1000 мкг/мл [33]. В пилотном клиническом исследовании были показаны генотоксические и цитотоксические эффекты ситаглиптина в лимфоцитах пациентов с СД2 после 6-месячного курса лечения [82].

Согласно результатам исследования *in vivo* ситаглиптин и вилдаглиптин оказывали мутагенное и токсическое действие на беременных самок и их эмбрионы [47]. Коррекция данного влияния с помощью метформина описана выше.

Очевидно, что существующих данных недостаточно для определенных заключений, но уже имеющиеся результаты указывают на необходимость систематического генотоксикологического исследования препаратов рассмотренных групп в экспериментальных и клинических исследованиях.

**Таблица 5.** Исследования генотоксических свойств аналогов GLP-1 и ингибиторов DPP-4 в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Аналоги GLP-1					
Эксенатид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[73]
Лираглутид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[74]
Ликсисенатид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[75]
Семаглутид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[76]
Дулаглутид	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4)					
Ситаглиптин	Беременные мыши и их эмбрионы	0,04 мг/(кг·день) п/о с 3-го по 18-й дни беременности без или в сочетании с метформином [0,2 мг/(кг·день)]	Частота ХрА в клетках костного мозга мышей на 19-й день беременности и в гепатоцитах эмбрионов	Значимое более чем 2-кратное превышение уровня ХрА в случае костного мозга и 3-кратное превышение в клетках эмбрионов; снижение уровня ХрА при совместном введении с метформином практически до контрольных значений	[47]
	Культура лимфоцитов человека	250, 500 и 1000 мкг/мл с/без метаболической активации	Частота ХрА, СХО и МЯ через 24 и 48 ч	Отсутствие эффекта	[77]
	Культура лимфоцитов человека	31,25, 62,5, 125, 250, 500 и 1000 мкг/мл	Повреждения ДНК (метод ДНК-комет), частота ХрА, СХО и МЯ через 24 и 48 ч	Значимое повышение частоты ХрА и СХО при наивысшей концентрации за 24 ч и во всех концентрациях (кроме 250 мкг/мл для ХрА и 31,25 и 62,5 мкг/мл для СХО) через 48 ч по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), частоты МЯ — только в высшей концентрации ( $p < 0,05$ ), ситаглиптин значимо увеличивал среднюю интенсивность хвоста кометы и момент хвоста только при двух концентрациях (62,50 и 1000 мкг/мл для интенсивности, 125 и 1000 мкг/мл для момента хвоста) и длины хвоста при всех концентрациях (кроме 125 и 500 мкг/мл) ( $p < 0,05$ )	[33]

## Окончание таблицы 5

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Вилдаглиптин	Культура лимфоцитов человека	125, 250 и 500 мкг/мл с или без метаболической активации	Частота ХрА, СХО и МЯ через 24 и 48 ч	Отсутствие эффекта	[77]
	Беременные мыши и их эмбрионы	0,04 мг/(кг·день) п/о с 3-го по 18-й дни беременности без/в сочетании с метформином [0,2 мг/(кг·день)]	Частота ХрА в клетках костного мозга мышей на 19-й день беременности и в гепатоцитах эмбрионов	Значимое более чем 2-кратное превышение уровня ХрА в случае костного мозга и 3-кратное превышение в клетках эмбрионов; снижение уровня ХрА при совместном введении с метформином практически до контрольных значений	[47]
Саксаглиптин	По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)				[78, 79]
Алоглиптин	По информации ЕМА не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)				[80]
Линаглиптин	Культура мононуклеарных клеток периферической крови человека	0,5, 1, 2,5, 5, 10, 25, 50 и 100 мг/л	Частота ХрА через 72 ч экспозиции	Отсутствие эффекта	[81]
Гемиглиптин	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				
Эвоглиптин	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				
Гозоглиптин	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				

**Ингибиторы SGLT2.** Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (ингибиторы SGLT2) способствуют выведению глюкозы с мочой инсулиннезависимым образом. Препараты этой группы дапаглифлозин и эмпаглифлозин не вызывали цитогенетических изменений в клетках периферической крови

и/или костного мозга крыс [83, 84], однако данных об исследованиях их ДНК-повреждающей активности не представлено (табл. 6).

Как и в предыдущем случае, следует констатировать недостаточность исследований генотоксической активности препаратов рассматриваемой группы.

**Таблица 6.** Исследования генотоксических свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) в условиях *in vitro* и *in vivo*

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Ингибиторы SGLT2					
Дапаглифлозин	Крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	Ежедневно в течение 1 мес. перорально в дозах 25, 100, 150 и 200 мг/кг	ХрА в клетках периферической крови через 24 ч после последнего введения	Отсутствие эффекта	[83]
	Крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	Ежедневно в течение 3 дней перорально в дозах 350, 700 или 1050 мг/кг или в течение 14 дней в дозах 75, 150, 200 и 250 мг/кг	Частота МЯ в клетках костного мозга через 24 ч после последнего введения	Отсутствие эффекта	[83]

## Окончание таблицы 6

Международное непатентованное наименование	Тест-система	Условия обработки	Биомаркер эффекта	Эффект	Литературный источник
Канаглифлозин		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[85]
Эмпаглифлозин	Крысы Wistar Han, самцы и самки	Ежедневно в течение 3 дней перорально в дозах 100, 300, 1000 и 2000 мг/кг	Частота МЯ в полихроматофильных эритроцитах	Отсутствие эффекта	[84]
	Культура клеток китайского хомячка	5, 10 и 20 мкМ с или без метаболической активации	Частота клеток с МЯ	Отсутствие эффекта	[86]
Эртуглифлозин		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[87]
Ипраглифлозин	Данные об исследованиях генотоксичности не представлены в доступной литературе				
	Другие гипогликемические препараты				
Репаглинид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[88]
Эксенатид		По информации ЕМА, не проявляет генотоксической активности в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> (первичные данные не представлены)			[89]

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщенные результаты демонстрируют, что современные сведения о генотоксичности гипогликемических лекарств неполны, фрагментарны и противоречивы. Почти половина из известных гипогликемических лекарств не была исследована на генотоксичность должным образом. Эта ситуация принципиально не отличается от современного положения с исследованием лекарств других терапевтических групп, более половины которых до настоящего времени не исследованы на генотоксичность в полном объеме согласно принятым протоколам [64]. Речь не идет о новых препаратах, выход которых на современный рынок невозможен без анализа генотоксичности. Но применяющиеся гипогликемические препараты прежних поколений следует подвергнуть систематическому исследованию на генотоксичность в соответствии с современными требованиями [90]. Патогенез диабета сопровождается окислительным и сопряженным карбонильным стрессом, в результате которого образуются генотоксические продукты [8–10]. Сочетание эффектов этих эндогенных мутагенов с потенциальной генотоксичностью применяемого лекарства крайне нежелательно.

Еще одна уязвимость кроется в возможном наличии у гипогликемических препаратов комутагенности, проверка на которую до настоящего времени не является обязательной [91] и, как показывает анализ литературы, даже в инициативном порядке не выполнялась по отношению к препаратам данной группы. А комутагены способны существенно, иногдакратно усиливать генотоксические эффекты. Например, хорошо известны комутагенные

свойства блокаторов кальциевых каналов [92, 93]. Очевидно, что экспериментальное (в соответствующих биомоделях) или клиническое подтверждение комутагенной активности этих препаратов сделает крайне нежелательным их использование как гипотензивных средств у диабетических больных. Очевидно также, что гипогликемические препараты, используемые при лечении пациентов с СД, целесообразно проверить на комутагенность.

Безотносительно того, можно ли считать генотоксичность при СД следствием патогномичного окислительного стресса или проявлениями эффектов применения лекарств с генотоксической активностью, принципиально отметить, что большинство коморбидных СД заболеваний имеют в патогенезе увеличение поврежденности ДНК. Оно выявляется, например, при хронических дегенеративных заболеваниях сердца [94] и развитии атеросклероза [95, 96], почек [97], нервной системы, в том числе глаз [98–100], онкологических заболеваниях [101, 102]. Очевидно, что в качестве некоего желательного варианта терапии СД целесообразно и оправданно рассматривать применение препаратов, сочетающих гипогликемическую и антимутагенную активность. Отсюда очевидна особая значимость изучения антимутагенности лекарств, уже применяемых при диабете.

Анализ литературы показывает, что среди гипогликемических препаратов на антимутагенную активность исследован только метформин. Проведенные исследования фрагментарны, вопрос требует углубленного изучения. С этой целью может быть использована отработанная методика изучения антимутагенности фармакологических средств [12, 103, 104]. Кроме того, не следует упускать из виду, что сегодня имеется целый ряд

лекарств, проявляющих антимуtagenный эффект [105], потенциально пригодных к применению в комплексе лечения при СД.

Среди препаратов, снижающих уровень глюкозы, инсулин и стимуляторы секреции инсулина выделяют как препараты, повышающие риск развития онкологических заболеваний. Их механизмы действия включают передачу сигналов рецепторов инсулина (IR) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-1R), которые усиливают пролиферацию и канцерогенез. Напротив, сенсibilizаторы инсулина (метформин) обладают противораковым эффектом за счет стимуляции пути регуляции протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (AMPK), гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ), и транскрипционного фактора Egr-1 [17]. Приведенные сведения сочетаются с данными об антимуtagenной активности метформина, ставят вопрос о необходимости изучения антимуtagenности тиазолидона и несомненно подкрепляют мнения, что метформин имеет приоритет при альтернативном выборе среди гипогликемических средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Guide for Diabetes Epidemiology Studies [Internet]. Доступ по ссылке: <https://www.idf.org/our-activities/epidemiology-research/idf-guide-for-diabetes-epidemiology-studies.html>. Дата обращения: 15.05.2021.
2. Chen L., Magliano D.J., Zimmet P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives // *Nat Rev Endocrinol*. 2011. Vol. 8. No. 4. P. 228–236. DOI: 10.1038/nrendo.2011.183
3. Habib S.L., Rojna M. Diabetes and risk of cancer // *ISRN Oncol*. 2013. Vol. 2013. ID583786. DOI: 10.1155/2013/583786
4. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F., et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2008. Vol. 300. No. 23. P. 2754–2764. DOI: 10.1001/jama.2008.824
5. Bonassi S., Znaor A., Norppa H., Hagmar L. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective // *Cytogenet Genome Res*. 2004. Vol. 104. No. 1–4. P. 376–382. DOI: 10.1159/000077519
6. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies // *Mutagenesis*. 2011. Vol. 26. No. 1. P. 93–100. DOI: 10.1093/mutage/geq075
7. Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Лисицын А.А., Дурнев А.Д. Генотоксические маркеры у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // *Экологическая генетика*. 2021. Т. 19. № 2. С. 143–168. DOI: 10.17816/ecogen65073
8. Demirbag R., Yilmaz R., Gur M., et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements // *Int J Clin Pract*. 2006. Vol. 60. No. 10. P. 1187–1193. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x
9. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 2002. № 4. С. 8–16. DOI: 10.14341/DM200248-16
10. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнения, терапевтические подходы к коррекции // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021. Т. 171, № 2. С. 136–149. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
11. Bigagli E., Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. ID5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685
12. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека // *Вестник РАМН*. 2001. № 10. С. 70–76.
13. Анатоми-Терапевтически-Химическая (АТХ) система классификации [Internet]. Дата обращения: 15.05.2021. Доступ по ссылке: <https://www.vidal.ru/drugs/atc>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. 2019. Т. 22, № 1S1. С. 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
15. Othman E.M., Leyh A., Stopper H. Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro // *Mutat Res*. 2013. Vol. 745–746. P. 34–39. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.03.006
16. Othman E.M., Oli R.G., Arias-Loza P.A., et al. Metformin Protects Kidney Cells From Insulin-Mediated Genotoxicity In Vitro and in Male Zucker Diabetic Fatty Rats // *Endocrinology*. 2016. Vol. 157. No. 2. P. 548–559. DOI: 10.1210/en.2015-1572
17. Tokajuk A., Krzyzanowska-Grycel E., Tokajuk A., et al. Antidiabetic drugs and risk of cancer // *Pharmacol Rep*. 2015. Vol. 67. No. 6. P. 1240–1250. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.005
18. Othman E.M., Altabaa T., Hintzsche H., Stopper H. IR and IGF-1R expression affects insulin induced proliferation and DNA damage // *Toxicol In Vitro*. 2017. Vol. 39. P. 68–74. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.11.011
19. HUMALOG® Product Monograph [Internet]. Дата обращения: 15.05.2021. Доступ по ссылке: <https://www>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически половина препаратов, используемых при лечении пациентов с СД, не исследована в отношении генотоксической активности в соответствии с современными методическими требованиями. Исследования мутаген-модифицирующей активности противодиабетических средств имеют спорадический характер и выполнены вне рамок ранее обозначенных рекомендованных подходов [12, 104].

В большинстве случаев результаты доклинической оценки генотоксического потенциала не позволяют составить обоснованное заключение о наличии или отсутствии генотоксического/антигенотоксического потенциала у препаратов, используемых для лечения диабета. Требуется дальнейшее изучение генотоксических свойств гипогликемических препаратов в соответствии с современными подходами и требованиями, а также оценка их мутаген-модифицирующей активности.

- google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewjclZyw\_KPvAhVGxIsKHZvlBE4QFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fpdf.hres.ca%2Fdpd\_pm%2F00003299.PDF&usg=AOvVaw3qP\_2gNpNq3fN1X-CspEXC
- 20.** Center for drug evaluation and research. Insulin Aspart [rDNA Origin] Injection [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiEvp7egaTvAhVD\\_SoKHTjvCvkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2013%2F020986Orig1s061.pdf&usg=AOvVaw3DAicbE-EHyHrRmiEJIU6](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiEvp7egaTvAhVD_SoKHTjvCvkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2013%2F020986Orig1s061.pdf&usg=AOvVaw3DAicbE-EHyHrRmiEJIU6)
- 21.** NovoRapid Approval Scientific discussion [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiEvp7egaTvAhVD\\_SoKHTjvCvkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fnovorapid-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw38mmTxmMGBpGUYoCszhqTD](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiEvp7egaTvAhVD_SoKHTjvCvkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fnovorapid-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw38mmTxmMGBpGUYoCszhqTD)
- 22.** Apidra Approval Scientific discussion [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiNzp6lg6TvAhVC2SoKHRI8BzkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fapidra-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw3vi004MlxkPFOeYV0rt8Pc](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiNzp6lg6TvAhVC2SoKHRI8BzkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fapidra-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw3vi004MlxkPFOeYV0rt8Pc)
- 23.** Center for drug evaluation and research. Application number 21–629. Pharmacology review [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiNzp6lg6TvAhVC2SoKHRI8BzkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2004%2F21-629\\_Apidra\\_Pharmr\\_P1.pdf&usg=AOvVaw0Xh-xiyWgUJmK6jWLchV2g](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiNzp6lg6TvAhVC2SoKHRI8BzkQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2004%2F21-629_Apidra_Pharmr_P1.pdf&usg=AOvVaw0Xh-xiyWgUJmK6jWLchV2g)
- 24.** Center for drug evaluation and research. Application number 21–536. Pharmacology review(s) [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFJA0egQIBBAD&url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2005%2F021-536\\_Levemir\\_pharmr.pdf&usg=AOvVaw3rp0h03TifQYrMyRFaC\\_xy](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFJA0egQIBBAD&url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2005%2F021-536_Levemir_pharmr.pdf&usg=AOvVaw3rp0h03TifQYrMyRFaC_xy)
- 25.** Flevemir Approval Scientific discussion [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Flevemir-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw2TiEsZCAkiZrDTfFmzrdo](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFJA0egQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Flevemir-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw2TiEsZCAkiZrDTfFmzrdo)
- 26.** Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Ч. 1. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- 27.** Renner H.W., Münzner R. Mutagenicity of sulphonylureas // *Mutat Res.* 1980. Vol. 77. No. 4. P. 349–355. DOI: 10.1016/0165-1218(80)90007-5
- 28.** Kar R.N., Mukherjee B., Mukherjee S.K. Mutagenic evaluation of tolbutamide and glybenclamide on the bone marrow cells of mice // *Toxicol Lett.* 1986. Vol. 34. No. 2–3. P. 153–157. DOI: 10.1016/0378-4274(86)90205-5
- 29.** Sekena H., El-Aziem A., Hassan M.A. Genetic and Ultrastructural studies in bone marrow and testis of mice cells under the effect of Glurenor drug // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2003. Vol. 12. No. 1. P. 62–71. DOI: 10.21608/ejhm.2003.18246
- 30.** Bedir A., Aliyazicioglu Y., Bilgici B., et al. Assessment of genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, pioglitazone // *Environ Mol Mutagen.* 2008. Vol. 49. No. 3. P. 185–191. DOI: 10.1002/em.20365
- 31.** Alzoubi K., Khabour O., Hussain N., et al. Evaluation of vitamin B12 effects on DNA damage induced by pioglitazone // *Mutat Res.* 2012. Vol. 748. No. 1–2. P. 48–51. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2012.06.009
- 32.** Bedir A., Aliyazicioglu Y., Kahraman H., et al. Genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, rosiglitazone // *Environ Mol Mutagen.* 2006. Vol. 47. No. 9. P. 718–724. DOI: 10.1002/em.20261
- 33.** Yuzbasioglu D., Enguzel-Alperen C., Unal F. Investigation of in vitro genotoxic effects of an anti-diabetic drug sitagliptin // *Food Chem Toxicol.* 2018. Vol. 112. P. 235–241. DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.003
- 34.** Nasri H., Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge // *J Res Med Sci.* 2014. Vol. 19. No. 7. P. 658–664. DOI: 10.12659/MSMBR.889344
- 35.** Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Сунцов Ю.И., и др. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18, № 2. С. 32–46. DOI: 10.14341/DM2015232-46
- 36.** Marshall S.M. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. No. 9. P. 1561–1565. DOI: 10.1007/s00125-017-4343-y
- 37.** Attia S.M., Helal G.K., Alhaider A.A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin // *Chem Biol Interact.* 2009. Vol. 180. No. 2. P. 296–304. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.03.001
- 38.** Amador R.R., Longo J.P., Lacava Z.G., et al. Metformin (dimethylbiguanide) induced DNA damage in mammalian cells // *Genet Mol Biol.* 2012. Vol. 35. No. 1. P. 153–158. DOI: 10.1590/s1415-47572011005000060
- 39.** Malek H.A., Hassanin A., Aziz H.A., Dahtory F.E. In vitro assessment of the mutagenic effect of Metformin // *J Chem Pharm Res.* 2015. Vol. 7. No. 6. P. 879–886.
- 40.** Sant’Anna J.R., Yajima J.P., Rosada L.J., et al. Metformin’s performance in in vitro and in vivo genetic toxicology studies // *Exp Biol Med (Maywood).* 2013. Vol. 238. No. 7. P. 803–810. DOI: 10.1177/1535370213480744
- 41.** Rabbani S.I., Devi K., Khanam S. Role of Pioglitazone with Metformin or Glimepiride on Oxidative Stress-induced Nuclear Damage and Reproductive Toxicity in Diabetic Rats // *Malays J Med Sci.* 2010. Vol. 17. No. 1. P. 3–11
- 42.** OECD. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris. 2016. DOI: 10.1787/9789264264885-en.
- 43.** Najafi M., Cheki M., Rezapoor S., et al. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review // *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018. Vol. 827. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.01.007
- 44.** Aleisa A.M., Al-Rejaie S.S., Bakheet S.A., et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice // *Mutat Res.* 2007. Vol. 634. No. 1–2. P. 93–100. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.005
- 45.** Cheki M., Shirazi A., Mahmoudzadeh A., et al. The radioprotective effect of metformin against cytotoxicity and genotoxicity induced by ionizing radiation in cultured human blood lymphocytes // *Mutat Res.* 2016. Vol. 809. P. 24–32. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.09.001
- 46.** Kanigür-Sultuybek G., Ozdas S.B., Curgunlu A., et al. Does metformin prevent short-term oxidant-induced dna damage? In vitro study on lymphocytes from aged subjects // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2007. Vol. 18. No. 2. P. 129–140. DOI: 10.1515/jbcp.2007.18.2.129
- 47.** Roshdy H.M., Kassem S.M. Genetic effects of Januvia and Galvus alone or with metformin on pregnant female mice and

- their embryos // *World Appl Sci J.* 2013. Vol. 25. P. 1690–1698. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2013.25.12.76142
- 48.** Esteghamati A., Eskandari D., Mirmiranpour H., et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial // *Clin Nutr.* 2013. Vol. 32. No. 2. P. 179–185. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.006
- 49.** Dogan Turacli I., Candar T., Yuksel E.B., et al. Potential effects of metformin in DNA BER system based on oxidative status in type 2 diabetes // *Biochimie.* 2018. Vol. 154. P. 62–68. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.08.002
- 50.** Safe S., Nair V., Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights // *Biol Chem.* 2018. Vol. 399. No. 4. P. 321–335. DOI: 10.1515/hsz-2017-0271
- 51.** Anisimov V.N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data. *Ann Transl Med.* Vol. 2. No. 6. P. 60. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.02
- 52.** Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 3. ID e33411. DOI: 10.1371/journal.pone.0033411
- 53.** Zaidi S., Gandhi J., Joshi G., et al. The anticancer potential of metformin on prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019. Vol. 22. No. 3. P. 351–361. DOI: 10.1038/s41391-018-0085-2
- 54.** Tang G.H., Satkunam M., Pond G.R., et al. Association of Metformin with Breast Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type II Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018. Vol. 27. No. 6. P. 627–635. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0936
- 55.** Yao L., Liu M., Huang Y., et al. Metformin Use and Lung Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Dis Markers.* 2019. Vol. 2019. ID6230162. DOI: 10.1155/2019/6230162
- 56.** Heckman-Stoddard B.M., DeCensi A., Sahasrabudhe V.V., Ford L.G. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. No. 9. P. 1639–1647. DOI: 10.1007/s00125-017-4372-6
- 57.** Podhorecka M., Ibanez B., Dmoszyńska A. Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017. Vol. 71. P. 170–175. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3801
- 58.** Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. No. 9. P. 1577–1585. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
- 59.** Tseng C.H. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 12. ID e53096. DOI: 10.1371/journal.pone.0053096
- 60.** de Sant'Anna JR, Franco CC, Mathias PC, de Castro-Prado MA. Assessment of in vivo and in vitro genotoxicity of glibenclamide in eukaryotic cells. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. No. 3. ID: e0120675. DOI: 10.1371/journal.pone.0120675
- 61.** Sarkar A., Tiwari A., Bhasin P.S., Mitra M. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Gliclazide: A Review // *J Appl Pharm Sci.* 2011. Vol. 1. No. 9. P. 11–19.
- 62.** Pouri M., Shaghghi Z., Ghasemi A., Hosseinimehr S.J. Radioprotective Effect of Gliclazide as an Anti-Hyperglycemic Agent Against Genotoxicity Induced by Ionizing Radiation on Human Lymphocytes // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019. Vol. 17. No. 1. P. 40–46. DOI: 10.2174/1871525717666190524092918
- 63.** Rabbani S.I., Devi K., Khanam S. Inhibitory effect of glimepiride on nicotinamide-streptozotocin induced nuclear damages and sperm abnormality in diabetic Wistar rats // *Indian J Exp Biol.* 2009. Vol. 47. No. 10. P. 804–810.
- 64.** Brambilla G., Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals // *Mutat Res.* 2009. Vol. 681. No. 2–3. P. 209–229. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.09.002
- 65.** Smith M.T. Mechanisms of troglitazone hepatotoxicity // *Chem Res Toxicol.* 2003. Vol. 16. No. 6. P. 679–687. DOI: 10.1021/tx034033e
- 66.** Nathan D.M. Rosiglitazone and cardiotoxicity – weighing the evidence // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357. No. 1. P. 64–66. DOI: 10.1056/NEJMe078117
- 67.** Ameen K.A., Hamdy M.M., Abd El-Emam R.A., Osman F.H. The effect of pioglitazone on genomic instability in induced diabetic rats // *Research Journal of Applied Biotechnology.* 2016. Special volume for the first International Conference of Genetic Engineering and Biotechnology. P. 68–80. DOI: 10.21608/rjab.2016.59636
- 68.** Morais J.F., Sant'Anna J.R., Pereira T.S., et al. Genotoxic investigation of a thiazolidinedione PPAR $\gamma$  agonist using the in vitro micronucleus test and the in vivo homozygotization assay // *Mutagenesis.* 2016. Vol. 31. No. 4. P. 417–424. DOI: 10.1093/mutage/gew003
- 69.** Drab S.R. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy // *Curr Diabetes Rev.* 2016. Vol. 12. No. 4. P. 403–413. DOI: 10.2174/1573399812666151223093841
- 70.** Guo X., Yang Q., Dong J., et al. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review // *Clin Drug Investig.* 2016. Vol. 36. No. 6. P. 433–441. DOI: 10.1007/s40261-016-0389-8
- 71.** Alves C., Batel-Marques F., Macedo A.F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer // *Diabetes Res Clin Pract.* 2012. Vol. 98. No. 2. P. 271–284. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.008
- 72.** Azqueta A., Slysokova J., Langie S.A., et al. Comet assay to measure DNA repair: approach and applications // *Front Genet.* 2014. Vol. 5. P. 288. DOI: 10.3389/fgene.2014.00288
- 73.** Byetta Approval Scientific discussion [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWik1frvgcPpAhVBAhAIHeXBDMkQFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fbyetta-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usq=A0vVaw2BukkG\\_ld6RL-WhosmSMDe-](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWik1frvgcPpAhVBAhAIHeXBDMkQFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fbyetta-epar-scientific-discussion_en.pdf&usq=A0vVaw2BukkG_ld6RL-WhosmSMDe-)
- 74.** Assessment report for Victoza [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWji-86flqzrAhUBAxAIHWEwCaYQFJAaegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fema-redirect%3Fredirect\\_type%3Djsp%26webContentId%3DWC500050016&usq=A0vVaw3d6lbqsAoquGGnt9M\\_yV4\\_](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWji-86flqzrAhUBAxAIHWEwCaYQFJAaegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fema-redirect%3Fredirect_type%3Djsp%26webContentId%3DWC500050016&usq=A0vVaw3d6lbqsAoquGGnt9M_yV4_)
- 75.** Assessment report Lyxumia [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWitsaygl6zrAhWjxIsKHdq-DI8QFJAaegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Flyxumia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usq=A0vVaw35wDuXjyid-0fL2paBAZv](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWitsaygl6zrAhWjxIsKHdq-DI8QFJAaegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Flyxumia-epar-public-assessment-report_en.pdf&usq=A0vVaw35wDuXjyid-0fL2paBAZv)
- 76.** Assessment report Ozempic [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjlmUumKzrAhVp-yoKHTU9Bg4QFjAKegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fozempic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usq=A0vVaw1zFwSfvLP0ycmHePznsI2u](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjlmUumKzrAhVp-yoKHTU9Bg4QFjAKegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf&usq=A0vVaw1zFwSfvLP0ycmHePznsI2u)



- 77.** Börçek Kasurka C., Elbistan M., Atmaca A., Atlı Şekeroğlu Z. In vitro cytogenetic assessment and comparison of vildagliptin and sitagliptin // *Cytotechnology*. 2019. Vol. 71. No. 6. P. 1063–1077. DOI: 10.1007/s10616-019-00345-y
- 78.** Annex I. Onglyza 2.5 and 5 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi0iLvBgoPzAhWPnYsKHb80CV4QFnoECAIQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fonglyza-epar-product-information\\_en.pdf&usg=AOvVaw1Jd0Rt5TzuaemMnLSTnSOP](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi0iLvBgoPzAhWPnYsKHb80CV4QFnoECAIQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fonglyza-epar-product-information_en.pdf&usg=AOvVaw1Jd0Rt5TzuaemMnLSTnSOP)
- 79.** Bristol-Myers Squibb Company. ONGLYZA™ (saxagliptin) tablets. US prescribing information. 2011.
- 80.** Annex I. Vipidia 6.25, 12.5 and 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjk377SgoPzAhXrsIsKHWpWCK8QFnoECAIQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fvipidia-epar-product-information\\_en.pdf&usg=AOvVaw2lKg0Uaut8a473M-MAQeL8](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjk377SgoPzAhXrsIsKHWpWCK8QFnoECAIQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fvipidia-epar-product-information_en.pdf&usg=AOvVaw2lKg0Uaut8a473M-MAQeL8)
- 81.** Çadirci K., Türkez H., Özdemir Ö. The in vitro cytotoxicity, genotoxicity and oxidative damage potential of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, on cultured human mononuclear blood cells // *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019. Vol. 5. No. 1. P. 9–15. DOI: 10.4183/aeb.2019.9
- 82.** Oz Gul O., Cinkilic N., Gul C.B., et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: a cross-sectional, observational pilot study // *Mutat Res*. 2013. Vol. 757. No. 1. P. 31–35. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.024
- 83.** Reilly T.P., Graziano M.J., Janovitz E.B., et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Ther*. 2014. Vol. 5. No. 1. P. 73–96. DOI: 10.1007/s13300-014-0053-3
- 84.** Bogdanffy M.S., Stachlewitz R.F., van Tongeren S., et al. Nonclinical safety of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin // *Int J Toxicol*. 2014. Vol. 33. No. 6. P. 436–449. DOI: 10.1177/1091581814551648
- 85.** Assessment report Canagliflozin [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiWj\\_bZpqzrAhVukIsKHcXYAngQFjABegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Finvokana-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usg=AOvVaw1Vb0a--peFC-GjDAZ8xdrCQ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiWj_bZpqzrAhVukIsKHcXYAngQFjABegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Finvokana-epar-public-assessment-report_en.pdf&usg=AOvVaw1Vb0a--peFC-GjDAZ8xdrCQ)
- 86.** Smith J.D., Huang Z., Escobar P.A., et al. A Predominant Oxidative Renal Metabolite of Empagliflozin in Male Mice Is Cytotoxic in Mouse Renal Tubular Cells but not Genotoxic // *Int J Toxicol*. 2017. Vol. 36. No. 6. P. 440–448. DOI: 10.1177/1091581817735090
- 87.** Assessment report Steglatro [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.ema.europa.eu/en/ema-redirect?redirect\\_type=document&lang=en&doc\\_id=WC500246920%20&doc\\_ext=pdf](https://www.ema.europa.eu/en/ema-redirect?redirect_type=document&lang=en&doc_id=WC500246920%20&doc_ext=pdf)
- 88.** Annex I. Repaglinide Accord 0.5 mg tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjCs5vCpKzrAhXv-yoKHRkoA30QFjAKegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Frepaglinide-accord-epar-product-information\\_en.pdf&usg=AOvVaw2KUEtCsJkL5piGAJuOkYMJ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWjCs5vCpKzrAhXv-yoKHRkoA30QFjAKegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Frepaglinide-accord-epar-product-information_en.pdf&usg=AOvVaw2KUEtCsJkL5piGAJuOkYMJ)
- 89.** CHMP assessment report Bydureon [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwig06WcgoPzAhXFIYsKHc99CtUQFnoECBQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fbydureon-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usg=AOvVaw10lVdJrn7ox25ZCCzJ\\_BZ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwig06WcgoPzAhXFIYsKHc99CtUQFnoECBQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fbydureon-epar-public-assessment-report_en.pdf&usg=AOvVaw10lVdJrn7ox25ZCCzJ_BZ)
- 90.** European Medicines Agency. ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use — Step 5. 2012. Доступ по ссылке: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step_en.pdf)
- 91.** Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Комутагенез — новое направление исследований в генотоксикологии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Т. 135, № 6. С. 604–612. DOI: 10.1023/A:1025410612571
- 92.** Дурнев А.Д., Даугель-Дауге Н.О., Середенин С.Б. Комутагенное взаимодействие верапамила и рибавирина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006. Т. 69, № 1. С. 56–59.
- 93.** Durnev A.D., Zhanataev A.K., Voronina E.S., et al. Modification of Chemical Mutagenesis. In: *Genotoxicity: Evaluation, Testing and Prediction*. Andor K., Molnar H., editors. NY: Nova Science Publishers, 2009. P. 157–187.
- 94.** Corrêa C.R., Garcia J.L. DNA Damage in Chronic Heart Failure: Consequences Beyond those in the Heart // *Arq Bras Cardiol*. 2020. Vol. 114. No. 2. P. 243–244. DOI: 10.36660/abc.20190884
- 95.** Cervelli T., Borghini A., Galli A., Andreassi M.G. DNA damage and repair in atherosclerosis: current insights and future perspectives // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13. No. 12. P. 16929–16944. DOI: 10.3390/ijms131216929
- 96.** Mahmoudi M., Mercer J., Bennett M. DNA damage and repair in atherosclerosis // *Cardiovasc Res*. 2006. Vol. 71. No. 2. P. 259–268. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.03.002
- 97.** Schupp N., Stopper H., Heidland A. DNA Damage in Chronic Kidney Disease: Evaluation of Clinical Biomarkers // *Oxid Med Cell Longev*. 2016. Vol. 2016. ID3592042. DOI: 10.1155/2016/3592042
- 98.** Mishra M., Lillvis J., Seyoum B., Kowluru R.A. Peripheral Blood Mitochondrial DNA Damage as a Potential Noninvasive Biomarker of Diabetic Retinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016. Vol. 57. No. 10. P. 4035–4044. DOI: 10.1167/iovs.16-19073
- 99.** Madsen-Bouterse S.A., Mohammad G., Kanwar M., Kowluru R.A. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression // *Antioxid Redox Signal*. 2010. Vol. 13. No. 6. P. 797–805. DOI: 10.1089/ars.2009.2932
- 100.** Singh P., Jain A., Kaur G. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage // *Mol Cell Biochem*. 2004. Vol. 260. No. 1–2. P. 153–159. DOI: 10.1023/b: mcbi.0000026067.08356.13

**101.** Jackson A.L., Loeb L.A. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer // *Mutat Res.* 2001. Vol. 477. No. 1–2. P. 7–21. DOI: 10.1016/s0027-5107(01)00091-4

**102.** Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer // *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015. Vol. 763. P. 212–245. DOI: 10.1016/j.mrrev.2014.11.002

**103.** Verhagen H., Aruoma O.I., van Delft J.H., et al. The 10 basic requirements for a scientific paper reporting antioxidant, antimutagenic or anticarcinogenic potential of test substances in vitro

experiments and animal studies in vivo // *Food Chem Toxicol.* 2003. Vol. 41. No. 5. P. 603–610. DOI: 10.1016/s0278-6915(03)00025-5

**104.** Дурнев А.Д. Методологические аспекты исследований по модификации химического мутагенеза // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008. Т. 146, № 9. С. 281–287. DOI: 10.1007/s10517-008-0273-5

**105.** Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены // *Физиология человека.* 2018. Т. 44, № 3. С. 116–137. DOI: 10.7868/S013116461803013X

## REFERENCES

1. IDF Guide for Diabetes Epidemiology Studies [Internet] [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/epidemiology-research/idf-guide-for-diabetes-epidemiology-studies.html>
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus — present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228–236. DOI: 10.1038/nrendo.2011.183
3. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol.* 2013;2013:583786. DOI: 10.1155/2013/583786
4. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(23):2754–2764. DOI: 10.1001/jama.2008.824
5. Bonassi S, Znaor A, Norppa H, Hagmar L. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective. *Cytogenet Genome Res.* 2004;104(1–4):376–382. DOI: 10.1159/000077519
6. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis.* 2011;26(1):93–100. DOI: 10.1093/mutage/geq075
7. Eremina NV, Zhanataev AK, Lisitsyn AA, Durnev AD. Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (Literature review). *Ecological genetics.* 2021;19(2):143–168. (In Russ.) DOI: 10.17816/ecogen65073
8. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract.* 2006;60(10):1187–1193. DOI:10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x
9. Balabolkin MI. Rol' glikirovaniya belkov, oksilitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyxh oslozhnenii pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus.* 2002;(4):8–16. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM200248-16
10. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications development, therapeutic approaches to correction. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2021;171(2):136–149. (In Russ.) DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
11. Bigagli E, Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685
12. Durnev AD. Modifikatsiya mutatsionnogo protsessa v kletkakh cheloveka. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2001;(10):70–76. (In Russ.)
13. Anato-mo-Terapevticheski-Khimicheskaya (ATKH) sistema klassifikatsii [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/atc> (In Russ.)
14. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYu, eds. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) DOI: org/10.14341/DM221S1
15. Othman EM, Leyh A, Stopper H. Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro. *Mutat Res.* 2013;745-746:34-9. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.03.006
16. Othman EM, Oli RG, Arias-Loza PA, et al. Metformin Protects Kidney Cells From Insulin-Mediated Genotoxicity In Vitro and in Male Zucker Diabetic Fatty Rats. *Endocrinology.* 2016;157(2):548–559. DOI: 10.1210/en.2015-1572
17. Tokajuk A, Krzyzanowska-Grycel E, Tokajuk A, et al. Antidiabetic drugs and risk of cancer. *Pharmacol Rep.* 2015;67(6):1240–1250. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.005
18. Othman EM, Altabaa T, Hintzsche H, Stopper H. IR and IGF-1R expression affects insulin induced proliferation and DNA damage. *Toxicol In Vitro.* 2017;39:68–74. DOI: 10.1016/J.TIV.2016.11.011
19. HUMALOG® Product Monograph [Internet]. [cited 2021 May 15] Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjclZyw\\_KPvAhVGxIsKHZvIBE4QFjAOegQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fpdf.hres.ca%2Fdpd\\_pm%2F00003299.PDF&usg=AOvVaw3qP\\_2gNpNQ3fN1X-CspEXC](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjclZyw_KPvAhVGxIsKHZvIBE4QFjAOegQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fpdf.hres.ca%2Fdpd_pm%2F00003299.PDF&usg=AOvVaw3qP_2gNpNQ3fN1X-CspEXC)
20. Center for drug evaluation and research. Insulin Aspart [rDNA Origin] Injection [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEvp7egaTvAhVD\\_SoKHTjvCvkQFjAAegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2013%2F020986Orig1s061.pdf&usg=AOvVaw3DAicbE-EHyrHrRmiEjIU6](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEvp7egaTvAhVD_SoKHTjvCvkQFjACegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2013%2F020986Orig1s061.pdf&usg=AOvVaw3DAicbE-EHyrHrRmiEjIU6)
21. NovoRapid Approval Scientific discussion [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEvp7egaTvAhVD\\_SoKHTjvCvkQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fnovorapid-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw38mmTxmMGBpGUYcoSzhqTD](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEvp7egaTvAhVD_SoKHTjvCvkQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fnovorapid-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw38mmTxmMGBpGUYcoSzhqTD)
22. Apidra Approval Scientific discussion [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiNzp6lg6TvAhVC2SoKHR18BzkQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fapidra-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw3vi004MlxPF0eYV0rt8Pc](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiNzp6lg6TvAhVC2SoKHR18BzkQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fapidra-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw3vi004MlxPF0eYV0rt8Pc)
23. Center for drug evaluation and research. Application number 21–629. Pharmacology review [Internet]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiNzp6lg6TvAhVC2SoKHR18BzkQ>

- FjABegQIFhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\_docs%2Fnda%2F2004%2F21-629\_Apidra\_Pharmr\_P1.pdf&usg=AOvVaw0Xh-xiYWgUJMK6jWLchV2g
- 24.** Center for drug evaluation and research. Application number 21–536. Pharmacology review(s) [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFjACegQIExAD&url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Fnda%2F2005%2F021-536\\_Levemir\\_pharmr.pdf&usg=AOvVaw3rp0h03TifQYrMyRFaC\\_xy](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFjACegQIExAD&url=http%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2005%2F021-536_Levemir_pharmr.pdf&usg=AOvVaw3rp0h03TifQYrMyRFaC_xy)
- 25.** Flevemir Approval Scientific discussion [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Flevemir-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usg=AOvVaw2TiEsZCAkiZRDtFlfmrzdo](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwisgKqVhaTvAhUhosKHeJDDgWQFjAAegQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Flevemir-epar-scientific-discussion_en.pdf&usg=AOvVaw2TiEsZCAkiZRDtFlfmrzdo)
- 26.** Mironov AN. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast'. 1.* Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)
- 27.** Renner HW, Münzner R. Mutagenicity of sulphonylureas. *Mutat Res.* 1980;77(4):349–355. DOI: 10.1016/0165-1218(80)90007-5
- 28.** Kar RN, Mukherjee B, Mukherjee SK. Mutagenic evaluation of tolbutamide and glybenclamide on the bone marrow cells of mice. *Toxicol Lett.* 1986;34(2–3):153–157. DOI: 10.1016/0378-4274(86)90205-5
- 29.** Sekena H, El-Aziem A, Hassan MA. Genetic and Ultrastructural studies in bone marrow and testis of mice cells under the effect of Glurenor drug. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2003;12(1):62–71. DOI: 10.21608/ejhm.2003.18246
- 30.** Bedir A, Aliyazicioglu Y, Bilgici B, et al. Assessment of genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, pioglitazone. *Environ Mol Mutagen.* 2008;49(3):185–191. DOI: 10.1002/em.20365
- 31.** Alzoubi K, Khabour O, Hussain N, et al. Evaluation of vitamin B12 effects on DNA damage induced by pioglitazone. *Mutat Res.* 2012;748(1–2):48–51. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2012.06.009
- 32.** Bedir A, Aliyazicioglu Y, Kahraman H, et al. Genotoxicity in rats treated with the antidiabetic agent, rosiglitazone. *Environ Mol Mutagen.* 2006;47(9):718–724. DOI: 10.1002/em.20261
- 33.** Yuzbasioglu D, Enguzel-Alperen C, Unal F. Investigation of in vitro genotoxic effects of an anti-diabetic drug sitagliptin. *Food Chem Toxicol.* 2018;112:235–241. DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.003
- 34.** Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci.* 2014;19(7):658–664. DOI: 10.12659/MSMBR.889344
- 35.** Kalashnikova MF, Belousov DY, Suntsov YI, et al. Pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological analyses of the utilization of hypoglycaemic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in Moscow. *Diabetes mellitus.* 2015;18(2):32–46. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM2015232-46
- 36.** Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* 2017;60(9):1561–1565. DOI: 10.1007/s00125-017-4343-y
- 37.** Attia SM, Helal GK, Alhaider AA. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin. *Chem Biol Interact.* 2009;180(2):296–304. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.03.001
- 38.** Amador RR, Longo JP, Lacava ZG, et al. Metformin (dimethylbiguanide) induced DNA damage in mammalian cells. *Genet Mol Biol.* 2012;35(1):153–158. DOI: 10.1590/s1415-47572011005000060
- 39.** Malek HA, Hassanin A, Aziz HA, Dahtory FE. In vitro assessment of the mutagenic effect of Metformin. *J Chem Pharm Res.* 2015;7(6):879–886.
- 40.** Sant'Anna JR, Yajima JP, Rosada LJ, et al. Metformin's performance in in vitro and in vivo genetic toxicology studies. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013;238(7):803–810. DOI: 10.1177/1535370213480744
- 41.** Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Role of Pioglitazone with Metformin or Glimepiride on Oxidative Stress-induced Nuclear Damage and Reproductive Toxicity in Diabetic Rats. *Malays J Med Sci.* 2010;17(1):3–11.
- 42.** OECD. *Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay.* OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris. 2016. <https://doi.org/10.1787/9789264264885-en>
- 43.** Najafi M, Cheki M, Rezapoor S, et al. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018;827:1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.01.007
- 44.** Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Bakheet SA, et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice. *Mutat Res.* 2007;634(1–2):93–100. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.005
- 45.** Cheki M, Shirazi A, Mahmoudzadeh A, et al. The radioprotective effect of metformin against cytotoxicity and genotoxicity induced by ionizing radiation in cultured human blood lymphocytes. *Mutat Res.* 2016;809:24–32. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.09.001
- 46.** Kanigür-Sultuybek G, Ozdas SB, Curgunlu A, et al. Does metformin prevent short-term oxidant-induced dna damage? In vitro study on lymphocytes from aged subjects. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2007;18(2):129–140. DOI: 10.1515/jbcpp.2007.18.2.129
- 47.** Roshdy HM, Kassem SM. Genetic effects of Januvia and Galvus alone or with metformin on pregnant female mice and their embryos. *World Applied Sciences Journal.* 2013;25:1690–1698. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2013.25.12.76142
- 48.** Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):179–185. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.006
- 49.** Dogan Turacli I, Candar T, Yuksel EB, et al. Potential effects of metformin in DNA BER system based on oxidative status in type 2 diabetes. *Biochimie.* 2018;154:62–68. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.08.002
- 50.** Safe S, Nair V, Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem.* 2018;399(4):321–335. DOI: 10.1515/hsz-2017-0271
- 51.** Anisimov VN. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data. *Ann Transl Med.* 2014;2(6):60. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.02
- 52.** Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3): e33411. DOI: 10.1371/journal.pone.0033411
- 53.** Zaidi S, Gandhi J, Joshi G, et al. The anticancer potential of metformin on prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(3):351–361. DOI: 10.1038/s41391-018-0085-2
- 54.** Tang GH, Satkunam M, Pond GR, et al. Association of Metformin with Breast Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type II Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):627–635. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0936
- 55.** Yao L, Liu M, Huang Y, et al. Metformin Use and Lung Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:6230162. DOI: 10.1155/2019/6230162
- 56.** Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of can-

- cer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017;60(9):1639–1647. DOI: 10.1007/s00125-017-4372-6
57. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin — its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71:170–175. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3801
58. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
59. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One*. 2012;7(12): e53096. DOI: 10.1371/journal.pone.0053096
60. de Sant'Anna JR, Franco CC, Mathias PC, de Castro-Prado MA. Assessment of in vivo and in vitro genotoxicity of glibenclamide in eukaryotic cells. *PLoS One*. 2015;10(3): e0120675. DOI: 10.1371/journal.pone.0120675
61. Sarkar A, Tiwari A, Bhasin PS, Mitra M. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Gliclazide: A Review. *J Appl Pharm Sci*. 2011;1(9):11–19.
62. Pouri M, Shaghghi Z, Ghasemi A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective Effect of Gliclazide as an Anti-Hyperglycemic Agent Against Genotoxicity Induced by Ionizing Radiation on Human Lymphocytes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(1):40–46. DOI: 10.2174/1871525717666190524092918
63. Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Inhibitory effect of glimepiride on nicotinamide-streptozotocin induced nuclear damages and sperm abnormality in diabetic Wistar rats. *Indian J Exp Biol*. 2009;47(10):804–810.
64. Brambilla G, Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutat Res*. 2009;681(2–3):209–229. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.09.002
65. Smith MT. Mechanisms of troglitazone hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2003;16(6):679–687. DOI: 10.1021/tx034033e
66. Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity — weighing the evidence. *N Engl J Med*. 2007;357(1):64–66. DOI: 10.1056/NEJMe078117
67. Amein KA, Hamdy MM, Abd El-Emam RA, Osman FH. The effect of pioglitazone on genomic instability in induced diabetic rats. *Research Journal of Applied Biotechnology*. 2016; Special volume for the first International Conference of Genetic Engineering and Biotechnology:68–80. DOI: 10.21608/rjab.2016.59636
68. Morais JF, Sant'Anna JR, Pereira TS, et al. Genotoxic investigation of a thiazolidinedione PPAR $\gamma$  agonist using the in vitro micronucleus test and the in vivo homozygotization assay. *Mutagenesis*. 2016;31(4):417–424. DOI: 10.1093/mutage/gew003
69. Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):403–413. DOI: 10.2174/1573399812666151223093841
70. Guo X, Yang Q, Dong J, et al. Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2016;36(6):433–441. DOI: 10.1007/s40261-016-0389-8
71. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(2):271–284. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.008
72. Azqueta A, Slyskova J, Langie SA, et al. Comet assay to measure DNA repair: approach and applications. *Front Genet*. 2014;5:288. DOI: 10.3389/fgene.2014.00288
73. Byetta Approval Scientific discussion [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiK1frvgcPpAhVB AhAIHeXBDMkQFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fbyetta-epar-scientific-discussion\\_en.pdf&usq=A0vVaw2BukkG\\_ld6RL-WhosmSMDe-](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiK1frvgcPpAhVB AhAIHeXBDMkQFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-discussion%2Fbyetta-epar-scientific-discussion_en.pdf&usq=A0vVaw2BukkG_ld6RL-WhosmSMDe-)
74. Assessment report for Victoza [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewji-86flqzAhUBAxAlHWewCaYQFjAAegQIB BAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fema-redirect%3Fredirect\\_type%3Djsp%26webContentId%3DWC500050016&usq=A0vVaw3d6lbqsAoquGGnt9M\\_yV4\\_](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewji-86flqzAhUBAxAlHWewCaYQFjAAegQIB BAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fema-redirect%3Fredirect_type%3Djsp%26webContentId%3DWC500050016&usq=A0vVaw3d6lbqsAoquGGnt9M_yV4_)
75. Assessment report Lyxumia [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewitsaygl6zrAhWjlsKHdq-DI8QFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Flyxumia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usq=A0vVaw35wDuXxyjID-0fL2paBAZv](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewitsaygl6zrAhWjlsKHdq-DI8QFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Flyxumia-epar-public-assessment-report_en.pdf&usq=A0vVaw35wDuXxyjID-0fL2paBAZv)
76. Assessment report Ozempic [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjImuuUmKzrAhVp-yoKHTU9 Bg4QFjAKegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fozempic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usq=A0vVaw1zFwSfvLP0ycmHePzsnl2u](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjImuuUmKzrAhVp-yoKHTU9 Bg4QFjAKegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf&usq=A0vVaw1zFwSfvLP0ycmHePzsnl2u)
77. Börçek Kasurka C, Elbistan M, Atmaca A, Atlı Şekeroğlu Z. In vitro cytogenetic assessment and comparison of vildagliptin and sitagliptin. *Cytotechnology*. 2019;71(6):1063–1077. DOI: 10.1007/s10616-019-00345-y
78. Annex I. Onglyza 2.5 and 5 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewi0iLvBgoPzAhWPnYsKHb80CV4QFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fonglyza-epar-product-information\\_en.pdf&usq=A0vVaw1Jd0Rt5TzuaemMnLSTnSOP](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewi0iLvBgoPzAhWPnYsKHb80CV4QFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fonglyza-epar-product-information_en.pdf&usq=A0vVaw1Jd0Rt5TzuaemMnLSTnSOP)
79. Bristol-Myers Squibb Company. ONGLYZA™ (saxagliptin) tablets. US prescribing information. 2011.
80. Annex I. Vipidia 6.25, 12.5 and 25 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjK377SgoPzAhXrslsKHWPWCK8QFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fvipidia-epar-product-information\\_en.pdf&usq=A0vVaw2lKGuaut8a473M-MAQeL8](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjK377SgoPzAhXrslsKHWPWCK8QFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fvipidia-epar-product-information_en.pdf&usq=A0vVaw2lKGuaut8a473M-MAQeL8)
81. Çadirci K, Türkez H, Özdemir Ö. The in vitro cytotoxicity, genotoxicity and oxidative damage potential of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, on cultured human mononuclear blood cells. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;5(1):9–15. DOI: 10.4183/aeb.2019.9
82. Oz Gul O, Cinkilic N, Gul CB, et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: a cross-sectional, observational pilot study. *Mutat Res*. 2013;757(1):31–35. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.024

- 83.** Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):73–96. DOI: 10.1007/s13300-014-0053-3
- 84.** Bogdanffy MS, Stachlewitz RF, van Tongeren S, et al. Nonclinical safety of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Int J Toxicol.* 2014;33(6):436–449. DOI: 10.1177/1091581814551648
- 85.** Assessment report Canagliflozin [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiWj\\_bZpqzrAhVuklsKHcXYANGQFjABegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Finvokana-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usg=AOvVaw1Vb0a--peFC-GjDAZ8xdrCQ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiWj_bZpqzrAhVuklsKHcXYANGQFjABegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Finvokana-epar-public-assessment-report_en.pdf&usg=AOvVaw1Vb0a--peFC-GjDAZ8xdrCQ)
- 86.** Smith JD, Huang Z, Escobar PA, et al. A Predominant Oxidative Renal Metabolite of Empagliflozin in Male Mice Is Cytotoxic in Mouse Renal Tubular Cells but not Genotoxic. *Int J Toxicol.* 2017;36(6):440–448. DOI: 10.1177/1091581817735090
- 87.** Assessment report Steglatro [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/ema-redirect?redirect\\_type=document&lang=en&doc\\_id=WC500246920%20&doc\\_ext=pdf](https://www.ema.europa.eu/en/ema-redirect?redirect_type=document&lang=en&doc_id=WC500246920%20&doc_ext=pdf)
- 88.** Annex I. Repaglinide Accord 0.5 mg tablets. Summary of product characteristics [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjCs5vCpKzrAhXv-yoKHRkoA30QFjAKegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Frepaglinide-accord-epar-product-information\\_en.pdf&usg=AOvVaw2KUEtCsjKl5piGAJuOkYMJ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjCs5vCpKzrAhXv-yoKHRkoA30QFjAKegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Frepaglinide-accord-epar-product-information_en.pdf&usg=AOvVaw2KUEtCsjKl5piGAJuOkYMJ)
- 89.** CHMP assessment report Bydureon [Internet]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewig06WcgoPzAhXFLYsKHc q9CtUQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fbydureon-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&usg=AOvVaw10lVdjr7ox25ZCCzJ\\_BZ](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewig06WcgoPzAhXFLYsKHc q9CtUQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fbydureon-epar-public-assessment-report_en.pdf&usg=AOvVaw10lVdjr7ox25ZCCzJ_BZ)
- 90.** European Medicines Agency. ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use — Step 5. 2013. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step_en.pdf)
- 91.** Durnev AD, Seredenin SB. Co-mutagenesis as new vistas in genotoxicology. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2003;135(6):604–612. (In Russ.) DOI: 10.1023/A:1025410612571
- 92.** Durnev AD, Dauge' Dauge NO, Seredenin SB. Comutagen interaction of verapamil and ribavirin. *Experimental and clinical pharmacology.* 2006;69(1):56–59. (In Russ.)
- 93.** Durnev AD, Zhanataev AK, Voronina ES, et al. Modification of Chemical Mutagenesis. In: *Genotoxicity: Evaluation, Testing and Prediction.* Andor K., Molnar H., editors. NY: Nova Science Publishers, 2009. 157–187 p.
- 94.** Corrêa CR, Garcia JL. DNA Damage in Chronic Heart Failure: Consequences Beyond those in the Heart. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):243–244. DOI: 10.36660/abc.20190884
- 95.** Cervelli T, Borghini A, Galli A, Andreassi MG. DNA damage and repair in atherosclerosis: current insights and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):16929–16944. DOI: 10.3390/ijms131216929
- 96.** Mahmoudi M, Mercer J, Bennett M. DNA damage and repair in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006;71(2):259–268. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.03.002
- 97.** Schupp N, Stopper H, Heidland A. DNA Damage in Chronic Kidney Disease: Evaluation of Clinical Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3592042. DOI: 10.1155/2016/3592042
- 98.** Mishra M, Lillis J, Seyoum B, Kowluru RA. Peripheral Blood Mitochondrial DNA Damage as a Potential Noninvasive Biomarker of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(10):4035–4044. DOI: 10.1167/iovs.16-19073
- 99.** Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, Kowluru RA. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13(6):797–805. DOI: 10.1089/ars.2009.2932
- 100.** Singh P, Jain A, Kaur G. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem.* 2004;260(1–2):153–159. DOI: 10.1023/b:mcbi.0000026067.08356.13
- 101.** Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res.* 2001;477(1–2):7–21. DOI: 10.1016/S0027-5107(01)00091-4
- 102.** Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;763:212–245. DOI: 10.1016/j.mrrev.2014.11.002
- 103.** Verhagen H, Aruoma OI, van Delft JH, et al. The 10 basic requirements for a scientific paper reporting antioxidant, anti-mutagenic or anticarcinogenic potential of test substances in in vitro experiments and animal studies in vivo. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(5):603–610. DOI: 10.1016/S0278-6915(03)00025-5
- 104.** Durnev AD. Methodological aspects of studies of chemical mutagenesis modification. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2008;146(9):281–287. (In Russ.) DOI: 10.1007/s10517-008-0273-5
- 105.** Durnev AD. Antimutagenesis and antimutagens. *Human Physiology.* 2018;44(3):116–137. (In Russ.) DOI: 10.7868/S013116461803013

## ОБ АВТОРАХ

\***Наталья Вахитовна Еремина**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-5505>; eLibrary SPIN: 5224-1968; e-mail: [neremina@panacelalabs.com](mailto:neremina@panacelalabs.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Natalia V. Eremina**, Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; address: 8 Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-5505>; eLibrary SPIN: 5224-1968; e-mail: [neremina@panacelalabs.com](mailto:neremina@panacelalabs.com)

## ОБ АВТОРАХ

**Алий Курманович Жанатаев**, канд. биол. наук, вед. научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>;  
eLibrary SPIN: 7070-0510; Scopus Author ID: 6506103462;  
e-mail: zhanataev@academpharm.ru

**Артем Андреевич Лисицын**, лаборант-исследователь  
лаборатории фармакологии мутагенеза;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9597-6051>;  
eLibrary SPIN: 7857-1860; Scopus Author ID: 57216389600;  
e-mail: nordikal@yandex.ru

**Андрей Дмитриевич Дурнев**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>;  
eLibrary SPIN: 8426-0380; Scopus Author ID: 7006060753;  
e-mail: addurnev@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Aliy K. Zhanataev**, Cand. Sci. (Biol.), main researcher;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>;  
eLibrary SPIN: 7070-0510; Scopus Author ID: 6506103462;  
e-mail: zhanataev@academpharm.ru

**Artem A. Lisitsyn**, researcher;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9597-6051>;  
eLibrary SPIN: 7857-1860; Scopus Author ID: 57216389600;  
e-mail: nordikal@yandex.ru

**Andrey D. Durnev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding  
Member of RAS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>;  
eLibrary SPIN: 8426-0380; Scopus Author ID: 7006060753;  
e-mail: addurnev@mail.ru