

УДК: 619:615.36:575.224.46
DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.4.108

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ИНТЕРАМИН НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Востроилова Г.А. д.биол.н., глав. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-2960-038X), Шабанов Д.И. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-1574-1317), Корчагина А.А. к.вет.н., стар. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-8561-417X), Пархоменко Ю.С. млад. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-1460-5022)

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

Ключевые слова: Интерамин, Аминоселетон, Биферон-Б, Митомицин С, микроядерный тест, костный мозг, белые лабораторные мыши.

Keywords: Interamin, Aminoseleton, Biferon-B, Mitomycin C, micronucleus test, bone marrow, white laboratory mice.



РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты исследования потенциального мутагенного воздействия препарата Интерамин на костный мозг мышей. Также изучалось его влияние на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга после инъекции экспериментального мутагена – митомицина С. Проведено изучение антимутагенного потенциала Интерамина относительно препаратов сравнения – Аминоселетона и Бифетона-Б. Исследование мутагенного воздействия соединений проводили с помощью микроядерного теста в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей, который представляет собой оценку изменения частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах. Токсическое воздействие препаратов на клетки костного мозга оценивали по изменению доли полихроматофильных эритроцитов относительно количества нормохромных эритроцитов. В результате исследования не обнаружено изменения частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах и процентного содержания клеток этого типа в костном мозге мышей, получавших препарат Интерамин в условной терапевтической и десятикратной увеличенной дозе, а также при его пятикратном введении с промежутками по 24 ч в условно-терапевтической дозе. Курсовое применение исследуемых препаратов в терапевтической дозе перед введением митомицина С приводило к снижению частоты микроядер в полихроматофильных эритроцитах на 39,1% ($p=0,002$) и 47,6% ($p=0,009$) при использовании Интерамина и Аминоселетона соответственно, относительно показателей животных, получавших только митомицин С. В группе, получавшей препарат Биферон-Б подобной тенденции не наблюдалось. В тоже время у животных данных групп доля полихроматофильных эритроцитов была выше на 33,3% ($p=0,002$) после введения Интерамина и на 57,2% ($p=0,009$) после использования Биферона-Б, относительно животных группы позитивного контроля. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии у препарата Интерамин мутагенных свойств, а также о наличии у него антимутагенного и антитоксического действия, что открывает перспективы его применения в качестве препарата генопротектора и антиоксиканта.

ВВЕДЕНИЕ

Современная ветеринарная фармацевтическая наука характеризуется непрерывным поиском новых перспективных соединений и их комбинаций. Изучение фармакологических свойств препаратов и предупреждение их возможных побочных эффектов проходит в рамках доклинических исследований, обязательным этапом которых выступает изучение потенциальных мутагенных свойств лекарств [1, 2, 3].

Мутагенные соединения и их метаболиты со временем выводятся из организма и обычно взаимодействуют с различными факторами защиты и детоксикации, поэтому возможно вмешательство в процесс мутагенеза, с целью снижения мутагенных эффектов [4, 5]. Известно, что антимуtagenными свойствами обладают соединения и лекарственные составы, которые проявляют противоопухолевую, антипролиферативную, антиоксидантную и проапоптотическую активность [6]. В предыдущих исследованиях нами было показано антимуtagenное действие препарата Аминоселетон, получаемого методом криофракционирования из селезенки крупного рогатого скота [7]. Известно также, что интерфероны и их индукторы способны оказывать антимуtagenное воздействие на организм [8].

Изучаемый нами препарат Интерамин представляет собой сочетание тканевого препарата и рекомбинантных интерферонов. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния комплексного препарата Интерамин на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве биологической тест-системы использовали белых лабораторных мышей ($n=48$) массой тела $20\pm 2,0$ г разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария. Доступ к воде и корму был свободным. Все процедуры с животными, предусмотренные в исследовании, были предварительно рассмотрены и одобрены на

заседании биоэтической комиссии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» до начала экспериментальной работы.

Объектом исследования являлся комплексный препарат Интерамин, состоящий из гидрофильной фракции селезенки крупного рогатого скота, рекомбинантных интерферонов α и γ (ИФН- α и γ), а также витаминов А и Е. В качестве препарата положительного контроля использовали Митомицин С Kyowa (ММС, Kyowa Hakko Kirin CO LTD, Япония), содержащий в качестве действующего вещества митомицин [9]. В качестве препаратов сравнения использовали Аминоселетон, содержащий криофракцию селезенки крупного рогатого скота, и Биферон-Б, имеющий в составе рекомбинантные бычьи интерфероны [7, 10].

Были сформированы следующие группы экспериментальных животных (Таблица 1).

Мутагенное действие препаратов оценивали с помощью микроядерного теста, который заключался в изучении частоты микроядер полихроматофильных эритроцитов (МЯПХЭ) в костном мозге мышей [11]. Исследование частоты микроядер проводили после получения препаратов клеток костного мозга с окраской по Романовскому-Гимзе [11, 12]. Изучение препаратов проводили при увеличении $\times 1000$ с помощью микроскопа Микромед-3 (Микромед, Китай). Исследовали частоту микроядер на 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), всего изучали 2000 ПХЭ на животное. Также учитывали долю ПХЭ на 500 эритроцитов, включая ПХЭ и нормохромные эритроциты (НЭ), которая может быть использована в качестве маркера токсичности исследуемых препаратов [3].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы STATISTICA 10 (Statsoft, USA). Сравнение выборок проводилось с использованием U-теста Майна-Уитни, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные результаты представляли как среднее арифметическое (M) \pm стандартная ошибка (SE).

Таблица 1

Экспериментальные группы мышей

Группа	n животных	Применяемые препараты	Дозы	Способ введения	Кратность введения
I	6	Изотонический раствор NaCl	0,1 мл	Внутримышечно	Однократно
II	6	Интерамин	0,1 мл/кг	Внутримышечно	Однократно
III	6	Интерамин	1 мл/кг	Внутримышечно	Однократно
IV	6	Интерамин	0,1 мл/кг	Внутримышечно	Пятикратно
V	6	Аминоселетон	0,1 мл/кг	Внутримышечно	Пятикратно
		ММС	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
VI	6	Биферон-Б	0,1 мл/кг	Внутримышечно	Пятикратно
		ММС	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
VII	6	Интерамин	0,1 мл/кг	Внутримышечно	Пятикратно
		ММС	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно
VIII	6	ММС	2,0 мг/кг	Интерперитонеально	Однократно

Примечание. Многократное введение препаратов проводили с интервалом в 24 ч; после пятой инъекции исследуемого препарата митомицин С вводили через 72 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения исследований нами не было выявлено мутагенного воздействия препарата Интерамин, определяемого по частоте МЯПХЭ в клетках костного мозга мышей при его однократном введении в терапевтической и высокой дозе относительно группы негативного контроля, при этом частота МЯПХЭ составляла $0,23 \pm 0,06$; $0,20 \pm 0,06$ и $0,18 \pm 0,04$ % в группах I; II и III соответственно (рис. 1.).

При курсовом применении препарата в терапевтической дозе частота МЯПХЭ в костном мозге мышей составляла $0,22 \pm 0,07$ % и значимо не отличалась от показателей негативного контроля.

Введение ММС в дозе 2 мг/кг приводило к статистически значимому повышению частоты МЯПХЭ в группах V – VIII относительно групп I – IV, не получавших инъекцию ММС. При этом в группах V и VII, обнаружено снижение частоты МЯПХЭ на 39,1 % ($p=0,002$) и 47,6 % ($p=0,009$) соответственно относительно

животных позитивного контроля (группа VIII). Частота МЯПХЭ в костном мозге у животных группы VIII составляла $3,53 \pm 0,62$ %. При курсовом введении препарата Аминоселетон (Группа V) частота МЯПХЭ снизилась до $2,15 \pm 0,31$ %. Пятикратное применение препарата Интерамин также снижало частоту МЯПХЭ до $1,85 \pm 0,28$ %. В тоже время курсовое применение препарата Биферон-Б перед введением ММС не приводило к статистически значимому снижению частоты МЯПХЭ в костном мозге мышей, которая равнялась $2,45 \pm 0,25$ %. Таким образом, препарат Интерамин не оказывал мутагенного действия на клетки костного мозга мышей при применении его в однократной и курсовой терапевтической дозах, а также при однократной высокой дозе. Кроме того, курсовое применение препарата Интерамин, по-видимому, оказывало антимуагенное воздействие на клетки костного мозга мышей при ММС-индуцированной цитогенетической нестабильности.

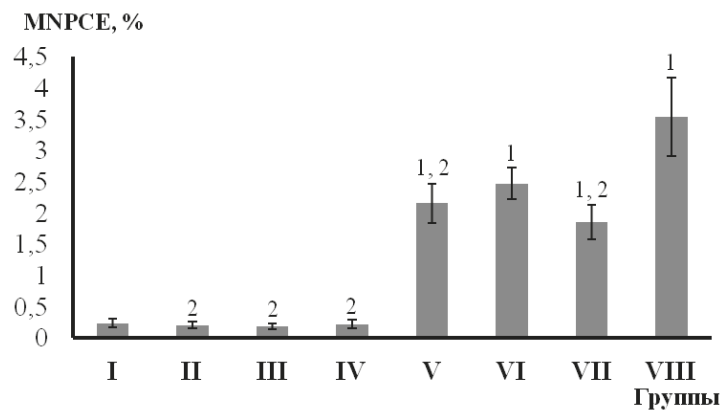


Рис. 1. Частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей: MNPCE - частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами, %; I – VIII – исследуемые группы; 1 – статистически значимое отличие от группы I; 2 – статистически значимое отличие от группы II

Помимо влияния на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга нами проводилась оценка доли ПХЭ относительно НЭ, как индикатора токсического действия исследуемых препаратов, выражающегося в угнетении пролиферации эритроидных клеток – предшественников ПХЭ [3]. Применение Интерамина в терапевтических и высоких дозах не приводило к снижению доли ПХЭ в костном мозге мышей относительно группы негативного контроля (Рис. 2.). Так доля ПХЭ составляла $45,85 \pm 1,42$; $46,39 \pm 1,65$; $42,85 \pm 1,04$ и $46,69 \pm 0,90$ % в группах I, II, III и IV соответственно. При этом данный показатель у мышей после инъекции Интерамина в высокой дозе (Группа III) был на 8,2 % ($p=0,026$) ниже, чем у животных при курсовом применении данного препарата в терапевтической дозе (Группа IV).

Интересно, что доля ПХЭ статистически значимо снижалась относительно Группы I только при отдельном введении ММС (Группа VIII) и составляла $31,46 \pm 2,62$ %. Курсовое применение Интерамина перед введением ММС (Группа VII) приводило к статистически значимому ($p=0,009$) повышению доли ПХЭ на 33,3 % относительно группы позитивного контроля до $41,93 \pm 1,95$ %. При использовании препарата Биферон-Б совместно с

ММС (Группа VI) наблюдались похожие изменения. Так доля ПХЭ возрастала на 57,2 % ($p=0,002$) относительно группы VIII, достигая $49,46 \pm 1,60$ %. Использование препарата Аминоселетон перед инъекцией ММС (Группа V) не вызывало статистически значимого повышения доли ПХЭ в костном мозге, которая была равной $34,81 \pm 5,05$ %. При этом следует отметить, что наибольшее протекторное действие на гемопоэз было обнаружено при использовании препарата Биферон-Б (Группа VI). Так доля ПХЭ в костном мозге была выше на 29,6 % ($p=0,026$) чем при использовании Аминоселетона с ММС (Группа V) и на 15,2 % ($p=0,017$) чем при аналогичном введении препарата Интерамин (Группа VII).

Полученные данные о влиянии препарата Интерамин на цитогенетическую стабильность клеток костного мозга при токсическом воздействии ММС на организм мышей позволяют предполагать антимуtagenный и антитоксический эффекты препарата при его курсовом применении в терапевтической дозе до введения индуктора мутаций. Основываясь на лекарственном составе Интерамина и составе препаратов сравнения, можно предположить, что тканевой компонент комплексного препарата вызывает антимута-

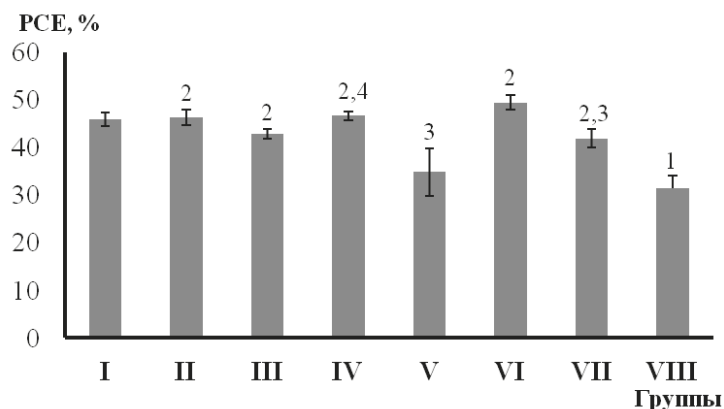


Рис. – 2. Доля полихроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей: PCE – доля полихроматофильных эритроцитов относительно нормохромных эритроцитов в костном мозге мышей %; I – VIII – исследуемые группы; 1 – статистически значимое отличие от группы I; 2 – статистически значимое отличие от группы VII; 3 – статистически значимое отличие от группы VI; 4 – статистически значимое отличие от группы III

генное действие на клетки костного мозга при введении ММС, в то время как рекомбинантные интерфероны, вероятно, оказывают протективное антиоксическое действие. В пользу данного предположения свидетельствуют снижение частоты МЯПХЭ в костном мозге мышей при использовании Аминоселетона перед введением ММС и повышение доли ПХЭ при применении Биферона Б в аналогичных условиях. Вероятные эффекты этих препаратов в некоторой степени подтверждаются проведенными нами ранее исследованиями, в которых наблюдалась антикластогенная активность Аминоселетона по отношению к циклофосамид-индуцированной генотоксичности и антиоксическое воздействие Биферона-Б по отношению к эритроидным клеткам костного мозга при введении ММС мышам [7, 10]. Одной из причин снижения мутагенного действия ММС при применении Интерамин может выступать стимуляция антиоксидантной системы гидрофильной фракцией селезенки крупного рогатого скота [7]. Вероятно, антиоксическое воздействие Интерамин по отношению к клеткам костного мозга проявляется благодаря антипролиферативному действию рекомбинантных интерферонов, обратимо

ингибирующих клеточное деление эритроидных клеток, что может понизить их чувствительность к токсическому воздействию ММС [10, 13, 14].

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований установлено, что препарат Интерамин не проявлял как мутагенного, так и токсического действия на эритроциты костного мозга мышей при его использовании в терапевтической дозе при однократном и курсовом применении, а также при однократной высокой дозе. Обнаружено антимуtagenное воздействие препарата Интерамин при митомицин-индуцированной цитогенетической нестабильности, которое, вероятно, обусловлено действием гидрофильной криофракции селезенки крупного рогатого скота, входящей в состав данного препарата, поскольку при введении препарата Аминоселетон, имеющего в составе сходный тканевой компонент, также обнаружено снижение частоты микроядер в эритроцитах костного мозга мышей. В ходе исследований нами выявлено антиоксическое действие препарата Интерамин при угнетении пролиферации эритроцитов в костном мозге мышей, вызванном препаратом цитостатиком – митомицином С. Данное

явление, вероятно, наблюдается благодаря действию бычьих рекомбинантных интерферонов, входящих в состав Интерамина, поскольку подобные эффекты были выявлены нами при использовании препарата Биферон-Б, также содержащего в качестве основного действующего вещества бычьи рекомбинантные интерфероны α и γ . Представленные данные свидетельствуют об отсутствии у препарата Интерамин мутагенных свойств, а также о наличии у него антимутагенного и антитоксического действия, что открывает перспективы его применения в качестве препарата генопротектора и антитоксиканта.

STUDY OF THE EFFECT OF THE COMPLEX DRUG INTERAMIN ON THE CYTOGENETIC STABILITY OF MICE BONE MARROW CELLS

Vostroilova G.A., Doc. of Biol. Sciences, Chief Scientific Associate (ORCID ID 0000-0002-2960-038X), Shabanov D.I., Scientific Associate (ORCID ID 0000-0002-1574-1317), Korchagina A.A., Cand. of Vet. Sciences, Senior Scientific Associate (ORCID ID 0000-0002-8561-417X), Parkhomenko Yu.S., Junior Scientific Associate (ORCID ID 0000-0002-1460-5022), FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy", Voronezh, RF

ABSTRACT

The article presents the results of a study of the potential mutagenic effects of the drug Interamin on the bone marrow of mice. Its effect on the cytogenetic stability of bone marrow cells after injection of an experimental mutagen (mitomycin C) was also studied. The antimutagenic potential of Interamin was studied relative to the reference drugs Aminoseleton and Bifeton-B. The study of the mutagenic effect of the compounds was carried out using a micronucleus test in polychromatophilic erythrocytes of the bone marrow of mice that is an assessment of the change in the frequency of micronuclei in polychromatophilic erythrocytes. The toxic effect of drugs on bone marrow cells was assessed by the change in the proportion of polychromatophilic erythrocytes relative to the number of normo-

chromic erythrocytes. As a result of the study, no changes were found in the frequency of micronuclei in polychromatophilic erythrocytes and the percentage of cells of this type in the bone marrow of mice treated with Interamin at a conditional therapeutic and tenfold increased doses, as well as with its fivefold administration at intervals of 24 hours at a conditionally therapeutic dose. The course use of the study drugs at a therapeutic dose before the administration of mitomycin C led to a decrease in the frequency of micronuclei in polychromatophilic erythrocytes by 39.1% ($p=0.002$) and 47.6% ($p=0.009$) when using Interamin and Aminoseleton, respectively, relative to the indicators of animals, who were administered only mitomycin C. In the group treated with Biferon-B, such trend was not observed. At the same time, in animals of these groups, the proportion of polychromatophilic erythrocytes was higher by 33.3% ($p=0.002$) after the administration of Interamin and by 57.2% ($p=0.009$) after the use of Biferon-B, relative to the animals of the positive control group. The presented data indicate that the drug Interamin has no mutagenic properties, as well as the presence of antimutagenic and antitoxic effects that opens up prospects for its use as a gene protector and antitoxicant.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Герасимов, С.В. Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов / Герасимов, С.В., Понамарёв, В.С., Андреева, Н.Л., Лунегов, А.М., Попова, О. С. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – №. 3. – С. 27-29 (doi: 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27).
2. Бирюкова, Н.П. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения / Н.П., Бирюкова, С.В. Русаков, В.В. Напалкова // Ветеринарный врач. – 2018. – №. 1. – С. 3-9.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М., 2012.

4. Goldin, B. R. Intestinal microflora: metabolism of drugs and carcinogens / B.R. Goldin // *Annals of medicine*. – 1990. – Т. 22. – №. 1. – С. 43-48. (doi: 10.3109/07853899009147240).
5. Zhang, J. Gut microbial transformation of the dietary mutagen MeIQx may reduce exposure levels without altering intestinal transport / Zhang, J., Empl, M.T., Schneider, M., Schröder, B., Stadnicka-Michalak, J., Breves, G., Sturla, S.J. // *Toxicology in Vitro*. – 2019. – Т. 59. – С. 238-245. (doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.004.).
6. Longaretti, M.L. Anti-genotoxic and anti-mutagenic effects of melatonin supplementation in a mouse model of melanoma / M.L., Longaretti, J.A. Luciano, G., Strapazzon, M., Pereira, A. P., Damiani, P., Rohr, V.M., de Andrade // *Drug and chemical toxicology*. – 2020. – С. 1-8. (doi: 10.1080/01480545.2020.1726380).
7. Шабунин, С.В. Антикластогенная активность Аминоселетона при воздействии циклофосамида на костный мозг мышей / С.В., Шабунин, Г.А., Востроилова, П.А., Паршин, Д.И., Шабанов, Н.А., Хохлова // *Сельскохозяйственная биология*. – 2021. – Т. 56. – №. 4. – С. 763-771. (doi: 10.15389/agrobiology.2021.4.763rus).
8. Дурнев, А.Д. Антимутагенез и антимутагены / А.Д., Дурнев // *Физиология человека*. – 2018. – №44(3). – С. 116-137. (doi: 10.7868/S013116461803013X).
9. Sinitsky, M.Y., Kutikhin AG, Tsepokina AV, Shishkova DK, Asanov MA, Yuzhalin AE, Minina VI, Ponasenko AV. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines / M.Y., Sinitsky, A.G., Kutikhin, A.V., Tsepokina, D.K., Shishkova, M.A., Asanov, A.E., Yuzhalin, V.I., Minina, A.V., Ponasenko // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. – 2020. – No. 503252. – P. 858-860. (doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503252).
10. Shabunin, S. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin, V. Gritsyuk, G. Vostroilova [et al.] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45. – No 1. – P. 79-87 (doi: 10.2478/macvetrev-2022-0016).
11. Hayashi, M. The micronucleus test — most widely used in vivo genotoxicity test. / M., Hayashi // *Genes and Environ*. – 2016. – Vol. 38:18 – P. 1-9. (doi: 10.1186/s41021-016-0044-x).
12. Agarwal, D.K. An improved chemical substitute for fetal calf serum for the micronucleus test. / D.K., Agarwal, L.K., Chauhan // *Biotech. Histochem*. – 1993. – No68 (4). – P. 187-188. (doi: 10.3109/10520299309104695).
13. Apontes, P. Exploring long-term protection of normal human fibroblasts and epithelial cells from chemotherapy in cell culture / P., Apontes O.V., Leontieva, Z.N., Demidenko, F., Li, M.V., Blagosklonny // *Oncotarget*. – 2011. – No. 2(3). – P. 222-233. (doi: 10.18632/oncotarget.248).
14. Zermati, Y. Transforming growth factor inhibits erythropoiesis by blocking proliferation and accelerating differentiation of erythroid progenitors/ Y., Zermati, S., Fichelson, F., Valensi, J.M., Freyssinier, P., Rouyer-Fessard, E., Cramer, J., Guichard, B., Varet, O., Hermine // *Exp Hematol*. – 2000. – No. 28(8). – P. 885-894. (doi: 10.1016/s0301-472x(00)00488-4).

REFERENCES

1. Gerasimov S.V., Ponamarev, V.S., Andreeva, N.L., Lunegov, A.M., Popova, O.S. Analysis of regulatory documents governing the requirements for preclinical studies of veterinary drugs [Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии]. 2020. – No. 3. - pp. 27-29 (doi: 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27) (in Russ.)
2. Biryukova, N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety assessment of pharmacological drugs for veterinary use [Ветеринарный врач]. 2018. – No. 1. - P. 3-9 (in Russ.)
3. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one / Ed. by A.N. Mironov. M., 2012 (in Russ.)
4. Goldin, B. R. Intestinal microflora: metabolism of drugs and carcinogens / B.R. Goldin // *Annals of medicine*. – 1990. – V. 22. – No. 1. – P. 43-48. (doi: 10.3109/07853899009147240).
5. Zhang, J. Gut microbial transformation of the dietary mutagen MeIQx may reduce ex-

- posure levels without altering intestinal transport / Zhang, J., Empl, M.T., Schneider, M., Schröder, B., Stadnicka-Michalak, J., Breves, G., Sturla, S.J. // *Toxicology in Vitro*. – 2019. – V. 59. – P. 238-245. (doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.004.).
6. Longaretti, M.L. Anti-genotoxic and anti-mutagenic effects of melatonin supplementation in a mouse model of melanoma / M.L., Longaretti, J.A. Luciano, G., Strapazzon, M., Pereira, A. P., Damiani, P., Rohr, V.M., de Andrade // *Drug and chemical toxicology*. – 2020. – P. 1-8. (doi: 10.1080/01480545.2020.1726380).
7. Shabunin S.V., Vostroilova G.A., Parshin P.A., Shabanov D.I., Khokhlova N.A. Anticlastogenic activity of Aminoseleton under the effect of cyclophosphamide on the bone marrow of mice [Сельскохозяйственная биология]. - 2021. - V. 56. - No. 4. - O. 763-771. (doi: 10.15389/agrobiology.2021.4.763rus) (in Russ.)
8. Durnev A.D. Antimutagenesis and antimutagens [Физиология человека]. 2018. - No. 44 (3). - P. 116-137. (doi: 10.7868/S013116461803013X) (in Russ.)
9. Sinitsky, M.Y., Kutikhin AG, Tsepokina AV, Shishkova DK, Asanov MA, Yuzhalin AE, Minina VI, Ponasenko AV. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines / M.Y., Sinitsky, A.G., Kutikhin, A.V., Tsepokina, D.K., Shishkova, M.A., Asanov, A.E., Yuzhalin, V.I., Minina, A.V., Ponasenko // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2020. – No. 503252. – P. 858-860. (doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503252).
10. Shabunin, S. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin, V. Gritsyuk, G. Vostroilova [et al.] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45. – No 1. – P. 79-87 (doi: 10.2478/macvetrev-2022-0016).
11. Hayashi, M. The micronucleus test — most widely used in vivo genotoxicity test. / M., Hayashi // *Genes and Environ.* – 2016. – Vol. 38:18 – P. 1-9. (doi: 10.1186/s41021-016-0044-x).
12. Agarwal, D.K. An improved chemical substitute for fetal calf serum for the micronucleus test. / D.K., Agarwal, L.K., Chauhan // *Biotech. Histochem.* –1993. – No68 (4). P. 187-188. (doi: 10.3109/10520299309104695).
13. Apontes, P. Exploring long-term protection of normal human fibroblasts and epithelial cells from chemotherapy in cell culture / P., Apontes O.V., Leontieva, Z.N., Demidenko, F., Li, M.V., Blagosklonny // *Oncotarget*. – 2011. – No. 2(3). – P. 222-233. (doi: 10.18632/oncotarget.248).
14. Zermati, Y. Transforming growth factor inhibits erythropoiesis by blocking proliferation and accelerating differentiation of erythroid progenitors/ Y., Zermati, S., Fichelson, F., Valensi, J.M., Freyssinier, P., Rouyer-Fessard, E., Cramer, J., Guichard, B., Varet, O., Hermine // *Exp Hematol.* – 2000. – No. 28(8). – P. 885-894. (doi: 10.1016/s0301-472x(00)00488-4).