

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-8-14

## ФАРМАКОЛОГИЯ МУТАГЕНЕЗА

А. Д. Дурнев<sup>1</sup>

Статья посвящена семидесятипятилетию юбилею академика РАН Сергея Борисовича Середенина и рассматривает его роль в становлении генотоксикологических исследований в отделе фармакологической генетики ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”. Особое внимание фокусируется на вкладе академика С. Б. Середенина в формирование новых научных понятий “фармакология мутагенеза” и “фармакологическая защита генома”, его определяющей роли в организации исследований по оценке генотоксической активности лекарственных препаратов, определении направлений исследований по фармакологической модификации индуцированного мутагенеза. Кратко рассматриваются практические и фундаментальные аспекты генотоксикологических исследований, в настоящее время проводимых в лаборатории фармакологии мутагенеза отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”.

**Ключевые слова:** лекарственные средства; мутагенез; антимутагенез; комутагенез; генотоксикология.

Более четверти века назад, директором НИИ фармакологии имени В. В. Закусова Российской академии медицинских наук, академиком РАН и РАМН, С. Б. Середениным была организована научно-исследовательская лаборатория с названием “Фармакология мутагенеза”.

Образование лаборатории ознаменовало новое, перспективное понимание проблем генетической безопасности лекарственных средств (ЛС), долгий путь внедрения основных фармакологических парадигм в теорию и практику изучения и профилактики химически индуцированного мутагенеза.

Настоящая работа приурочена к 75-ти летнему юбилею академика С. Б. Середенина. В ней будут рассмотрены основные этапы развития фармакологии мутагенеза в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в соотношении с мировым развитием генетической токсикологии, многие тенденции в развитии которого были предвосхищены идеями и делами академика С. Б. Середенина.

### Введение в проблему

В 30-х гг. прошлого века Джоном Холдейном была сформирована концепция генетического груза, под которым сегодня понимается сумма мутаций, снижающих приспособленность и выживание популяций, а в медицинском аспекте — представляющих угрозу жизни и здоровью людей и их потомков.

Эпохальное открытие Уотсона и Крика, определивших ДНК в качестве химической структуры наследственности, перевело понимание проблемы генетического груза на новый, структурно-молекулярный уровень, послужило выявлению природы и молекулярных ме-

ханизмов индукции генных, хромосомных и геномных мутаций, углублению представлений об их общебиологической и медицинской значимости.

Усилиями исследователей различного профиля во второй половине середины 20 века был установлен ряд научных фактов фундаментальной значимости [3]. Во-первых, показано, что экзогенные факторы различной природы способны индуцировать мутации. Во-вторых, установлено, что мутагенез имеет универсальный характер и присущ прокариотическим и эукариотическим клеткам всех таксономических групп. В-третьих, показано, что вновь индуцируемые мутации играют определяющую роль в поддержании уровней наследственных и онкологических заболеваний, невынашивания беременности. В-четвертых, установлены базовые закономерности проявления мутагенных эффектов, сформированы общие представления о фиксации первичного молекулярно-химического повреждения ДНК в мутацию и выявлены принципиальные различия в механизмах формирования геномных мутаций против генных и хромосомных мутаций. В-пятых, разработано, апробировано и внедрено большое количество методов и тест-систем для экспериментального выявления различных категорий индуцированных мутаций. В-шестых, выявлены наиболее характерные особенности химического строения молекул мутагенов, выделены основные группы мутагенов. Это, прежде всего, алкилирующие агенты, полициклические ароматические углеводороды, нитрозопроизводные и интеркалирующие соединения. На рубеже веков этот список дополнили прооксиданты.

На всех этапах развития существенный вклад в исследование проблемы индуцированного мутагенеза, его биологической и медицинской значимости внесли отечественные ученые: первооткрыватель химического мутагенеза член-корреспондент РАН И. А. Рапо-

<sup>1</sup> ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

порт (1912 – 1990), академики РАН А. А. Прокофьева-Бельговская (1903 – 1984), Н. П. Дубинин (1906 – 1998), Н. П. Бочков (1931 – 2011), их многочисленные ученики и соратники.

К началу 70-х гг. прошлого века научному мировому сообществу стала очевидна угроза бесконтрольного распространения мутагенов и их контакта с человеком. Исследования в области мутагенеза на долгое время заняли лидирующее положение в рейтинге научных изысканий. Интерес к исследованиям в этой области выразился в организации в 1969 г. общества по изучению мутагенов окружающей среды в США. В дальнейшем, аналогичные общества возникли в разных частях света [1].

Объединенными усилиями была поставлена глобальная задача скрининга и мониторинга мутагенов окружающей среды с целью предупреждения отдаленных значимых последствий их контакта с человеком. Это потребовало продолжающихся многочисленных фундаментальных и прикладных изысканий, что привело к возникновению новой научной дисциплины “генетическая токсикология” [10, 16, 33].

### Первые исследования

ЛС — одна из наиболее распространенных групп химических соединений, регулярно и длительно используемых человеком. Именно они оказались и остаются в фокусе внимания изучения индуцированного химического мутагенеза. Проблема обеспечения генотоксикологической безопасности ЛС была в полной мере воспринята в СССР. В частности, корифеями отечественной фармакологии академиками В. В. Закусовым и М. Д. Машковским перед лабораторией фармакологической генетики, организованной в 1974 г. во Втором ордена Ленина Государственном медицинском институте и возглавляемой С. Б. Середениным, была поставлена задача исследования мутагенных свойств психотропных препаратов феназепам и сиднокарба. Она была успешно решена, в том числе, беспрецедентным по масштабам того времени цитогенетическим обследованием леченных упомянутыми препаратами пациентов [6, 28, 30].

Тогда же было сделано экспериментальное наблюдение, указывающее, что кратковременная обработка животных в тесте “Открытое поле” со световой вспышкой, приводит к 3–4-кратному увеличению уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга самцов мышей линии C57BL/6, но не BALB/c. Первые характеризовались активной поведенческой деятельностью в предъявленных условиях, вторые — реакцией замирания [29].

В дальнейшем было показано, что выявленный цитогенетический эффект экспериментального эмоционального стресса предупреждается введением транквилизаторов и опосредуется через образования эндогенных мутагенов (активные формы кислорода и продукты ПОЛ) [36]. Впоследствии, наблюдение

уменьшения цитогенетического эффекта под действием фармакологического вещества послужило толчком для развертывания в лаборатории исследований по модификации химического мутагенеза и его фармакологической профилактики.

Наблюдение межлинейных различий в проявлении цитогенетического эффекта у мышей после эмоционально-стрессового воздействия удивительным образом сопрягалось с фармакогенетическими исследованиями, проводимыми в то время в лаборатории. Становилось ясно, что реакция на фармакологическое и токсикологическое воздействие зависит не столько от взаимодействия по оси “фактор-ген”, сколько определяется генотипически зависимым фенотипом используемой тест-системы. Эта идея, исповедуемая в работах коллективов, возглавляемых академиком С. Б. Середениным, намного опережает сегодняшние подходы к персонализированной медицине, основанные на механистическом изучении ассоциаций полиморфизмов отдельных генов с теми или иными проявлениями. Она несомненно перекликается с изучением индивидуальной и видовой чувствительности к действию мутагенов, но имеет не только генотоксикологическое, а в самом широком смысле общеприкладное значение.

### Генотоксический скрининг и фармакология мутагенеза

В лаборатории фармакологической генетики были освоены и апробированы все экспериментальные генетические методы, применявшиеся в комплексных системах доклинической оценки безопасности ЛС. Тенденции, господствовавшие в то время, можно точно охарактеризовать фразой “охота за мутагенами” [43]. Она подразумевала испытание соединений в максимальных дозах, провоцирующих режимах и путях введения, на наиболее чувствительных тест-системах, подспудно полагая, что получение “ложноположительного” результата предпочтительнее “ложноотрицательного”. В тот период много перспективных фармакологических разработок было прекращено по причине спорных интерпретаций результатов исследований мутагенности. Показателен пример с нитрофурановыми антимикробными препаратами. Они оказались мутагенны в микробиологических тестах, далеких от сегодняшних стандартов, и проявили цитогенетическую активность *in vivo*. Позднее стало очевидно, что мутагенность в микробиологической тест-системе обусловлена механизмом специфической антимикробной фармакологической активности нитрофуранов, а цитогенетическая активность выражена очень слабо и ею обладают только отдельные нитрофурановые соединения и только при использовании в сублетальных дозах. С учетом известного прооксидантного механизма генотоксического действия этих соединений, определяющего наличие порога мутагенного действия, экспериментальных доказательств от-

сутствия у них цитогенетической активности *in vivo* в терапевтическом диапазоне доз, вопрос о мутагенной опасности соединений этого ряда для человека остался открытым. Тем не менее, разработка фармакологических веществ сходной химической структуры в нашей стране была прекращена.

Именно тогда, в противовес “охоте за мутагенами” усилиями С. Б. Середенина были выдвинуты две блестящие идеи: идея фармакологии мутагенеза и идея фармакологической защиты генома.

Идея фармакологии мутагенеза была развита в одноименной лаборатории, организованной по инициативе С. Б. Середенина в 1994 г. и составившей часть отдела фармакологической генетики, возглавляемого С. Б. Середениным, в НИИ фармакологии, в настоящее время носящим название ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”.

Квинтэссенция идеи фармакологии мутагенеза заключается в том, что ЛС как биологически активные вещества могут проявлять в области токсических доз неспецифические, в том числе, мутагенные эффекты, поэтому методология оценки мутагенности, как и трактовка результатов этой оценки, должна базироваться на общепармакологических принципах, с учетом данных по фармакодинамике и фармакокинетике, учетом дозовых зависимостей и приоритетом результатов, полученных *in vivo*. Иными словами — исследование генотоксичности в каждом отдельном случае является самостоятельной научной задачей. Этот принцип нашел воплощение в методических руководствах по доклиническим исследованиям, вышедших в свет в 2000, 2005, 2012 гг. Его применение позволило в 80-х гг. прошлого века сохранить для практики психостимулятор сиднокарб. Индукция этим препаратом генных мутаций у дрозофилы, закрывающая перспективу внедрения сиднокарба, была связана с метаболической наработкой нитрозопроизводного, тогда как у млекопитающих этот компонент был минорным, основной метаболизм протекал по пути образования оксипроизводного соединения [31].

Идея фармакологии мутагенеза, научного подхода к оценке мутагенности ЛС в противовес жестко алгоритмизированному скринингу, существенно опередила свое время. До настоящего времени рекомендуемая к применению высшая доза, указываемая в зарубежных руководствах, составляет 2 г/кг. Только в последнее время за рубежом появились настойчивые попытки переломить негативную тенденцию механистического подхода в пользу научной обоснованности постановки и трактовки генотоксикологического эксперимента [35, 39, 46].

### Фармакологическая защита генома

Наиболее конструктивной мерой профилактики индуцированного мутагенеза и его значимых последствий является устранение мутагенов из среды обитания человека. Однако в силу массы причин подобный кон-

структивный подход невозможен. Помимо многочисленных экзогенных факторов, высокий мутагенный потенциал имеют эндогенные мутагены, образующиеся при стрессовых воздействиях, реализации вредных привычек, патологических состояниях, запредельных нагрузках, терапевтических процедурах, нарушениях обмена веществ и многочисленных других случаях [18].

На основе сведений о том, что отдельные химические соединения способны снижать мутагенные эффекты у микроорганизмов или насекомых [2, 4], но, прежде всего, уже упомянутых данных о коррекции цитогенетических эффектов эмоционального стресса, С. Б. Середениным была поставлена задача поиска фармакологических антимутагенов, перспективных для фармакологической защиты генома от мутагенных воздействий. В рамках этого направления автором настоящей статьи в 1991 г. при консультировании С. Б. Середениным была защищена диссертация на соискание степени доктора медицинских наук на тему: “Антимутагены — новый класс фармакологических препаратов” [8].

В этой работе был реализован еще один принцип фармакологии мутагенеза — поиск средств защиты на основе выявления мишени генотоксических воздействий. Впервые в прямых экспериментах было показано, что реализация мутагенных свойств противоопухолевых ЛС блеомицина, фотрина, тренимона включает свободно-радикальный компонент, а мутагенный эффект антимицробного препарата диоксидина обусловлен исключительно его способностью вызывать повышенную индукцию активных форм кислорода, т.е. в современной терминологии — его способностью индуцировать окислительный стресс. На этом основании были впервые установлены и фармакологически изучены антимутагенные свойства производных 1,4-бензодиазепина, 2-меркаптобензимидазола, 3-оксипиридина, 5-оксипиримидина, ряда нативных и химически модифицированных растительных флавоноидов. Наконец, впервые в мировой практике в условиях клиники была успешно реализована идея фармакологической защиты генома. При содействии академика Н. Н. Володина актопротектор бемитил был успешно использован в качестве фармакологического корректора цитогенетических эффектов диоксидина, назначаемого по жизненным показаниям недоношенным детям с сепсисом и менингитом [10].

В русле работ по фармакологической защите генома в сотрудничестве с академиком Б. Т. Величковским была установлена роль избыточного образования свободных радикалов кислорода в цитогенетическом действии промышленных пылей природных минералов хризотил-асбеста и цеолита, намечены пути фармакологической коррекции их эффектов. Результаты этой и последующих работ, выполненных на основе идей фармакологии мутагенеза и фармакологической защиты генома, привели к формированию гипотезы “кор-

пускулярного мутагенеза” [5], предвосхитив многие аспекты изучения генотоксикологии наночастиц, рассмотренные недавно [15], однако, не получили развития из-за обстановки, характеризующей девяностые годы прошлого века.

Принципиально, что работы по выявлению свободно-радикального компонента в цитогенетическом эффекте эмоционального стресса, механизма действия химических мутагенов и, в современной терминологии, наночастиц, выполненные в лаборатории фармакологии мутагенеза [7, 24, 25, 38] до настоящего времени остаются единственным вкладом отечественной науки в разработку проблемы генотоксичности окислительного стресса и генотоксичности активных форм кислорода.

Фармакологические аспекты антимутагенных исследований впервые были четко очерчены в Материалах международного симпозиума “Мутагены и канцерогены окружающей среды и наследственность человека” [9]. Большинство положений, сформулированных в этой работе актуальны сегодня, а предложенные тогда подходы неоднократно дублировались в более поздних независимых работах [47].

Тогда впервые было постулировано, что в области антимутагенеза целесообразно выделять две относительно независимые проблемы: скрининг антимутагенов и разработку лекарственного препарата-корректора мутагенного эффекта.

Скрининг антимутагенов может быть осуществлен в рамках чисто генетических подходов с использованием методологии, принятой для оценки мутагенных свойств. Именно такой характер носит подавляющее число исследований в области антимутагенеза. Чаще всего они выполнены *in vitro*, на микроорганизмах, имеют чисто эмпирический характер, проведены без учета особенностей механизма повреждающего действия использованного мутагена, не учитывают “фактор дозы”, что значительно затрудняет трактовку экспериментальных данных и их экстраполяцию на человека. Эти скрининговые результаты должно рассматривать лишь как информационную базу для поиска и дальнейшей разработки фармакологических средств защиты генетических структур человека.

В соответствии с основными принципами фармакологических исследований проблема разработки фармакологического корректора может быть решена только на основе изучения механизмов повреждающего действия конкретного мутагена и вычленения фармакологической мишени.

В той же работе отмечалось, что фармакогенетические и фармакокинетические особенности, различия в природе взаимодействия с ДНК и во влиянии на репарационные, антиоксидантные и другие клеточные системы, выполняющие защитную функцию, определяют строго специфический характер повреждающего действия конкретного мутагена. В свою очередь, фармакодинамические и фармакокинетические особенности

присущи каждому отдельному антимутагену. Эти причины в совокупности с фармакогенетическими представлениями, позволяющими предполагать генетически детерминированные различия в функционировании различных ферментных систем, метаболизма, детоксикации, репарации и др., не позволяют надеяться на создание универсального антимутагена. Отсюда следовал до настоящего времени актуальный вывод о том, что изыскание корректоров мутагенной активности должно быть специфичным к действующему мутагенному фактору, а сама разработка должна проводиться в соответствии с классическими фармакологическими парадигмами, т.е. предусматривать исследование эффекта в зависимости от дозы, пути и времени введения, использование препарата сравнения, доказательство воспроизводимости эффекта, а также включать всестороннюю доклиническую оценку безопасности предполагаемого корректора. Позднее эти соображения были также дополнены указаниями на необходимость оценки эффектов во “вторичных тканях”, а также оценки всего спектра возможных модификаций индуцированного мутагенеза, не только антимутагенных, но также комутагенных эффектов [11, 21].

Комутагены — вещества, не обладающие собственной мутагенной активностью и легко проникающие через сито генотоксического скрининга, представляют серьезную опасность, поскольку могут существенно усиливать эффекты слабых, в том числе, вероятно, эндогенных мутагенов. В частности, в наших исследованиях комутагенные эффекты выявлены у блокаторов кальциевых каналов [40], валокордина [17], кофеина [20], некоторых пищевых и фармацевтических красителей. В совокупности, это позволило обозначить комутагенез и скрининг комутагенов как новую генотоксикологическую проблему [33].

К этому следует добавить, что на методической и методологической базе, созданной при разработке проблемы фармакологии мутагенеза и фармакологической защиты генома в стране появилось новое нутрициологическое направление генотоксикологии, призванное обеспечить генотоксикологическую безопасность пищи и функциональные пищевые продукты, увеличивающие устойчивость человека к мутагенным воздействиям [13, 14, 26].

### Современное развитие исследований

Наиболее критическим свойством потенциального ЛС является наличие генотоксической активности. Это мотивирует к особому вниманию в области разработок в сфере генотоксикологии. Большинство методических вопросов по регистрации генотоксических событий, возникающих в соматических клетках, сегодня хорошо отработано. Проблема необходимости учета разнотипных генотоксических событий решена путем использования батарей тестов, проблема значимости тестов для прогноза канцерогенности — на основе сравнительного соотносительного анализа накоп-

ленных массивов данных генотоксических исследований канцерогенов и неактивных соединений.

Несколько особняком стоит вопрос о методических подходах к оценке генотоксичности нано-производных *in vivo*, его решение существенно прояснилось после цикла исследований, проведенных на базе принципов фармакологии мутагенеза. В них было показано, что при сохранении общей методологической базы сроки экспозиции нано-производных *in vivo* должны быть существенно увеличены [19], показана выраженная ткане-специфичность проявления эффектов [37, 45, 49].

Очевидными достижениями лаборатории является окончательное формирование и поддержание системы доклинической оценки генотоксичности ЛС, нашедшее отражение в соответствующих Руководствах, вышедших в 2005 и 2012 гг., также существенный вклад в решение проблем регистрации генотоксических событий в зародышевых клетках и “вторичных тканях”.

Первая проблема была решена путем создания модифицированной методики учета анеугенеза в ооцитах мышей [27], разработкой методики регистрации генотоксических событий в одно-, двухклеточных эмбрионах [42]. Помимо прикладного значения этих методик, важно, что с их помощью были получены фундаментально значимые данные, показывающие, что уровни анеуплоидии в ооцитах существенно переоценены из-за имеющихся в прежних методиках артефактных искажений. А также получен ряд принципиально новых данных, демонстрирующих, что ооциты существенно более устойчивы к анеугенному и кластогенному действию генотоксикантов, чем считалось ранее.

Проблема генотоксичности во “вторичных” тканях была решена через адаптацию электрофореза ДНК изолированных клеток (метод “ДНК-комет”) к условиям *in vivo*. Благодаря этому появилась возможность регистрации первичных (предмутационных) повреждений ДНК в любых тканях и органах животных [22]. Это решение имело три существенных следствия.

Во-первых, оно повлекло за собой цикл исследований по стандартизации технических и экспериментальных условий проведения метода “ДНК-комет” с целью предупреждения получения ложных результатов [44] и выявления причин межлабораторной вариабельности получаемых данных [23].

Во-вторых, позволило объяснить феномен “атипичных ДНК-комет” и оценить его прогностическую значимость [48].

В-третьих, индуцировало цикл исследований по выявлению взаимосвязи между целостностью ДНК в клетках эмбрионов, подвергнутых воздействию факторов различной природы (циклофосфан, табачный или древесно-торфяной дым, этанол, гипергликемия при индуцированном стрептозотоциновом сахарном диабете, гипоксия) во время внутриутробного развития, и нарушениями пре- и постнатального развития, включая показатели, характеризующие физический статус

и поведенческие характеристики. На базе этих данных методами биостатистического моделирования выявлены тесные корреляционные связи между уровнями поврежденности ДНК и мальформациями развития.

Экспериментально было показано, что разнообразные нарушения пре- и постнатального развития ассоциированные с повреждениями ДНК, купируются антимутагенами [32, 34]. Это серьезное свидетельство в пользу разрабатываемой гипотезы о самостоятельной патогенетической роли первичных повреждений ДНК, а также подтверждение практической целесообразности работ по поиску и изучению антимутагенов, традиционно проводимых в рамках исследований фармакологии мутагенеза. При этом, что примечательно, не только традиционно в соматических клетках, но также в еще недавно недоступных эмбриональных, а с недавнего момента также генеративных клетках *in vivo* [41]!

В этой связи необходимо упомянуть многолетнее и широко опубликованное исследование антимутагенной активности селективного анксиолитика афобазола, разработанного по идее и под руководством академика С. Б. Середенина. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность антимутагенной защиты в отношении широкого круга алкилирующих агентов и мутагенов прооксидантного типа действия в соматических, эмбриональных и половых клетках млекопитающих. Он не обладает характерной для большинства известных антимутагенов нежелательной инверсией защитного антимутагенного в повреждающее комутагенное действие. Безопасность его применения всесторонне исследована и доказана в доклинических и клинических исследованиях. Совокупность накопленных данных, а также безрецептурный отпуск делают афобазол идеальным кандидатом для применения в качестве фармакологического корректора мутагенеза при чрезвычайных ситуациях и, в частности, задымлениях, обусловленных лесными пожарами.

Таким образом, при непосредственном научном и организационном участии академика РАН С. Б. Середенина в нашей стране было создано и на протяжении почти полувека поддерживается оригинальное направление поисковых, методических и фундаментальных исследований, объединенных общим названием фармакология мутагенеза, органически дополняющее исследования в области индуцированного мутагенеза, генетической токсикологии и антимутагенеза.

По поручению коллектива отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” автор выражает глубокую благодарность академику РАН С. Б. Середенину за поддержку и участие во всех научных начинаниях отдела и желает творческой активности, долголетия и успешного продолжения всех больших и малых дел!

*Благодарности:* Благодарю руководителя лаборатории фармакологии мутагенеза отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени

В. В. Закусова” А. К. Жанатаева, сотрудников лаборатории Е. А. Анисину, Н. О. Даугель-Дауге, К. Л. Плигину, А. В. Кулакову, З. В. Чайку, а также сотрудников лаборатории лекарственной токсикологии того же отдела, погруженных в изучение взаимосвязей между генотоксичностью и репродуктивной токсичностью, О. В. Шредер, А. С. Соломину, В. В. Забродину, Е. Д. Шредер, Н. В. Еремину, за многолетнее и плодотворное сотрудничество, верность научным идеалам и добросовестный труд, а также консультации при написании настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- С. К. Абилов, В. М. Глазер, *Генетика*, **49**(1), 81 (2013); doi: 10.7868 / S0016675813010025.
- У. К. Алекперов, *Антимутагенез*, “Наука” Москва, (1984).
- Н. П. Бочков, А. Д. Дурнев, *Наследственные болезни. Национальное руководство*, Москва (2012), 176 – 198.
- Р. И. Гончарова, *Антимутагенез*, “Наука и техника” Минск, (1974).
- Н. О. Даугель-Дауге, А. Д. Дурнев, А. В. Кулакова, С. Б. Середенин, Б. Т. Величковский, *Вестник РАМН*, **1**, 29 – 37 (1995).
- А. Д. Дурнев, И. О. Хруленко-Варницкий, А. С. Барсукова и др., *Хим-фарм. журн.*, **16**(2), 146 – 150 (1982).
- А. Д. Дурнев, О. Ю. Дубовская, Э. А. Нигарова и др., *Хим-фарм. журн.*, **23**(11), 1289 – 1291 (1989).
- А. Д. Дурнев Автореф. дис. д-ра мед. наук, Москва (1991).
- А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, Фармакологические аспекты антимутагенеза. Материалы международного симпозиума “Мутагены и канцерогены окружающей среды и наследственность человека” (Москва, 18 – 21 октября 1994 г.), часть II, 147 – 177.
- А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий*, “Медицина”, Москва (1998).
- А. Д. Дурнев, *Вестник РАМН*, **10**, 70 – 76 (2001).
- А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, **135**(6), 604 – 612 (2003).
- А. Д. Дурнев, Орещенко А. В., *Хранение и переработка сельхозсырья*, **5**, 84 – 85 (2003).
- А. Д. Дурнев, Л. А. Оганесянц, А. Б. Лисицын, *Хранение и переработка сельхозсырья*, **9**, 15 – 21 (2007).
- А. Д. Дурнев, *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, **145**(1), 78 – 80 (2008).
- А. Д. Дурнев, *Вестник РАМН*, **9**, 35 – 44 (2011).
- А. Д. Дурнев, Н. О. Даугель-Дауге, А. К. Жанатаев и др., *Экологическая генетика*, **3**, 53 – 58 (2012).
- А. Д. Дурнев, А. К. Жанатаев, О. В. Шредер, В. С. Середенин, *Молекулярная медицина*, **3**, 3 – 19 (2013).
- А. Д. Дурнев, *Гигиена и санитария*, **2**, 76 – 83 (2014).
- А. Д. Дурнев, А. В. Кулакова, А. К. Жанатаев и др., *Гигиена и санитария*, **3**, 106 – 110 (2015).
- А. Д. Дурнев, *Физиология человека*, **44**(3), 116 – 137 (2018); doi: 10.7868 / S013116461803013X.
- А. К. Жанатаев, В. А. Никитина, Е. С. Воронина и др., *Прикладная токсикология*, **2**(4), 28 – 37 (2011).
- А. К. Жанатаев, Е. А. Анисина, К. Л. Плигина и др., *Экологическая генетика*, **18**(2), 203 – 214 (2020); doi: 10.17816/becogen16239.
- Л. Г. Коркина, З. П. Черемисина, Т. Б. Сулова и др., *Хим-фарм. журн.*, **23**(8), 901 – 904 (1989).
- Т. А. Лисицына, И. М. Васильева, А. Д. Дурнев и др., *Доклады Академии Наук*, **365**(2), 263 – 266 (1999).
- Е. В. Литвинова, А. Б. Лисицын, Ю. Н. Зубцов, А. Д. Дурнев *Функциональные антимутагенные продукты*, ВНИИ МП РАСХН, Москва (2003).
- К. Л. Плигина, А. К. Жанатаев, А. В. Кулакова и др., *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **163**(4), 419 – 424 (2017).
- С. Б. Середенин, А. А. Ведерников, А. Д. Дурнев, *Исследование влияния феназепам и сиднокарба на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей*. ВИНТИ, 1979, Деп. № 1889 – 79.
- С. Б. Середенин, А. Д. Дурнев, А. А. Ведерников, *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, **7**, 91 – 92 (1980).
- С. Б. Середенин, Г. Я. Авруцкий, И. А. Фатхулин и др., *Хим-фарм. журн.*, **14**(3), 14 – 18 (1980).
- С. Б. Середенин, А. Д. Дурнев, *Фармакологическая защита генома*, ВИНТИ, Москва (1992).
- А. С. Соломина, О. В. Шредер, Е. Д. Мокрова и др., *Молекулярная медицина*, **18**(3), 34 – 48 (2020); doi: 10.2929624999490-2020-03-05.
- Л. П. Сычева, В. С. Журков, Ю. А. Рахманин Ю. А., *Генетика*, **49**(3), 293–302 (2013); doi: 10.7868 / S0016675813030168.
- О. В. Шредер, Е. Д. Шредер, А. Д. Дурнев и др., *Гигиена и санитария*, **5**, 64 – 68 (2011).
- D. J. Benford, *Mutagenesis*, **31**(3), 329 – 331 (2016); doi: 10.1093/mutage/ev064.
- A. D. Durnev, S. B. Seredenin Experimental evidence for chromosome aberration induction after emotional stress. In “Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs” Golden Ring Conference, Graffham Press Ltd., 1994, p. 133 – 140.
- A. D. Durnev, A. S. Solomina, E. D., et al., *Int. J. Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*, **1**(1), 70 – 86 (2010).
- L. G. Korkina, A. D. Durnev, T. V. Suslova, *Mutat Res*, **265**, 245 – 253 (1992); doi: 10.1016 / 0027-5107(92)90053-5.
- J. T. MacGregor, R. Fruttschl, P. A. White, et al., *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.*, **783**, 55 – 65 (2015); doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.09.011.
- E. V. Nesterova, A. D. Durnev, S. B. Seredenin, *Mutat Res*, **440**(2), 171 – 179 (1999); doi: 10.1016 / s1383-5718(99)00024-8.
- K. L. Pligina, A. K. Zhanataev, A. V. Kulakova, et al., *Russian Journal of Genetics*, **52**(2), 188 – 193 (2016).
- K. L. Pligina, A. K. Zhanataev, E. A. Anisina, et al., *Toxicology Letters*, **331**, 124 – 129 (2020); doi 10.1016/j.toxlet.2020.06.003.
- H. S. Rosenkranz, *Mutat Res*, **437**(2), 113 – 119 (1999); doi: 10.1016/s1383-5742(99)00078-2.
- N. P. Sirota, A. K. Zhanataev, E. A. Kuznetsova, et al., *Mutat Res*, **770**, 16 – 22 (2014); doi: 10.1016 / j.mrgentox.2014.05.003.
- L. P. Sycheva, V. S. Zhurkov, V. V. Iurchenko, et al., *Mutat Res*, **752**, 8 – 14 (2011); doi: 10.1016 / j.mrgentox.2011.07.010.
- P. A. White, A. S. Long, G. E. Johnson, *Environ Mol Mutagen*, **61**(1), 66 – 83 (2020); doi: 10.1002/em.22351.
- Zeiger E., *Mutat Res*, **626**(1 – 2), 1 – 3 (2007); doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.10.011.
- A. K. Zhanataev, E. A. Anisina, Z. V. Chayka, et al., *Cell and Tissue Biology*, **11**(4), 286 – 292 (2017).
- A. K. Zhanataev, E. A. Anisina, A. V. Kulakova, et al., *Toxicology Letters*, **328**, 1 – 6 (2020); doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.011.

## PHARMACOLOGY OF MUTAGENESIS

**A. D. Durnev**

V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The article is dedicated to the seventy-five-year anniversary of Prof. Sergei Borisovich Seredenin, academician of the Russian Academy of Sciences, and examines his role in the development of genotoxicological studies in the Department of Pharmacological Genetics of the V. V. Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow). Particular attention is paid to the contribution of academician S. B. Seredenin in the formation of new scientific concepts “pharmacology of mutagenesis” and “pharmacological protection of the genome”, its decisive role in organization of the genotoxic activity of drug research and defining research directions for the pharmacological modification of induced mutagenesis. Practical and fundamental aspects of genotoxicological research, which are currently being carried out in the Laboratory of Pharmacology of Mutagenesis at the Drug Toxicology Department of the V. V. Zakusov Institute of Pharmacology are also briefly discussed.

---

**Keywords:** medicines; mutagenesis; antimutagenesis; comutagenesis; genotoxicology.