

АНТИМУТАГЕННЫЕ И АНТИТЕРАТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА АФОБАЗОЛА

А. Д. Дурнев, А. К. Жанатаев, О. В. Шредер, С. Б. Серединин¹

В опытах на мышах и крысах установлена способность афобазола (1, 10 и 100 мг/кг внутрь) при однократном и 5-дневном совместном, а также 5-дневном предварительном введении предупреждать или значимо снижать кластогенные эффекты прооксиданта диоксидина (100 и 300 мг/кг внутрибрюшинно), кластогенные и тератогенные эффекты алкилирующего агента циклофосфамида (20 мг/кг внутрибрюшинно).

Ключевые слова: афобазол, тератогенез, хромосомные aberrации, мыши, крысы

ВВЕДЕНИЕ

Афобазол — оригинальный анксиолитик, разработанный в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, имеет структурное сходство с ранее исследованными производными 2-меркаптобензимидазола, которые проявили выраженные антимутагенные свойства в экспериментах на млекопитающих по отношению к различным индукторам мутагенеза [1]. Отдельные препараты этой группы были успешно применены в клинике для коррекции мутагенных эффектов незаменимых лекарств и защиты генетических структур у больных системной красной волчанкой [1, 8].

Данные наблюдения, а также сообщения о взаимодействии афобазола с МТ₃ рецепторами [15], об антиоксидантных [6], цитопротекторных [7] свойствах препарата определили задачу настоящей работы по выяснению его влияния на мутагенные и тератогенные эффекты ксенобиотиков у мышей и крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование антимутагенных свойств афобазола выполняли на самцах и самках мышей линий C57BL/6 и BALB/c в возрасте 8 – 12 недель, содержащихся в условиях вивария НИИ фармакологии при 12-часовом световом режиме, при свободном доступе к воде и пище.

Подходы к оценке антимутагенности химических соединений описаны ранее [2].

В качестве индукторов мутагенеза использовали диоксидин (ДН) и циклофосфамид (ЦФ). Антибактериальный препарат широкого спектра действия диоксидин [1,4-ди-N-окись 2,3-бис-(оксиметил)хиноксалина], мутаген прооксидантного типа действия [1], вводили внутрибрюшинно в дозах 100 и 300 мг/кг. Цитостатический противоопухолевый препарат циклофосфамид [N'-бис-(β-хлорэтил)-N'-O-триметиловый эфир диамида фосфорной кислоты], непрямой алкилирующий мутаген [1], вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг.

Афобазол в виде водного раствора в дозах 0,5, 1, 10 и 100 мг/кг вводили внутрь.

Эксперимент проводили в трех вариантах. В первом — мутаген и афобазол вводили одновременно на срок 24 ч. Во втором — животных обрабатывали афобазолом в течение пяти дней, последнее введение сочеталось с инъекцией мутагена на срок 24 часа. В третьем — афобазол вводили совместно с мутагеном в течение 5 дней с забоем животных через 6 ч после последней инъекции.

Цитогенетические препараты костного мозга бедренных костей готовили стандартным суховоздушным методом [14]. При цитогенетическом анализе учитывали клетки с ахроматическими пробелами (гепами), одиночными и парными фрагментами хромосом и обменами различного типа. Статистическую обработку (φ-критерий) проводили путем сравнения долей аномальных клеток в контрольной и экспериментальной группах. В каждом варианте эксперимента использовали 4 – 5 животных, от каждого животного анализировали по 100 метафазных пластинок.

Исследования по оценке влияния афобазола на индуцированный тератогенез выполнены на беспородных белых крысах питомника Столбовая РАМН массой 200 – 250 г. День обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках принимали за 1-й день беременности. Животных содержали при свободном доступе к брикетированному корму, овощам и воде, при естественном освещении.

Беременным крысам первой группы на 14-е сутки беременности внутрибрюшинно вводили ЦФ в дозе 20 мг/кг. Выбор дозы ЦФ и срока введения основывался на ранее опубликованных сведениях [9]. Крысам второй, третьей и четвертой опытных групп на 14-е сутки беременности вводили афобазол внутрь в дозах 1, 10 или 100 мг/кг и через 15 мин ЦФ. На 20-е сутки беременности крыс забивали дислокацией шейных позвонков.

Выделенные плоды осматривали, регистрировали наружные аномалии, взвешивали, определяли кранио-каудальный размер. У части эмбрионов после фиксации в жидкости Буэна проводили микроанатомическое исследование состояния внутренних органов по методу Вильсона — Дыбана. Другую часть эмбрионов после фиксации в 96° спирте и окрашивания ализином исследовали по модифицированному методу

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Доусона [3]. Регистрировали аномалии костного скелета, среднее количество точек окостенения на один зародыш в области пястны, плюсны, позвоночника и грудины, а также аномалии черепа. Достоверность различий количества повреждений у эмбрионов экспериментальных групп оценивали методом параметрического дисперсионного анализа с использованием критерия Ньюман-Кеулса при условии нормального распределения и t-критерия Стьюдента при парных сравнениях эмбриотоксических показателей. В анализ включали всех полученных эмбрионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены обобщенные данные, характеризующие влияние афобазола на цитогенетические эффекты ДН и ЦФ при различных режимах введения

анксиолитика в разных дозах самцам и самкам мышей линии C57BL/6.

Во всех вариантах экспериментов отдельно взятые мутагены статистически значимо увеличивали уровни клеток метафаз с хромосомными повреждениями в клетках костного мозга мышей. Основную долю хромосомных повреждений составляли одиночные фрагменты.

Однократное введение

После совместного однократного введения ДН (100 мг/кг) с афобазолом в дозах 0,5, 1, 10 и 100 мг/кг самцам и дозах 1, 10 и 100 мг/кг самкам мышей было установлено значимое снижение цитогенетического эффекта мутагена до уровня контрольных значений.

При использовании ДН в дозе 300 мг/кг афобазол в дозе 0,5 мг/кг не влиял на цитогенетический эффект

Таблица 1. Влияние афобазола при различных режимах введения на кластогенные эффекты диоксидина и циклофосфамида у самцов и самок мышей линии C57BL/6

Условия эксперимента	Однократное совместное введение						Предварительное 5-дневное введение						Совместное 5-дневное введение					
	Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена		Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена		Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Контроль*	500	500	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,5			500	500	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,5			500	500	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,5		
Диоксидин, 100 мг/кг	700	500	5,7 ± 0,9	3,8 ± 0,9			500	500	5,0 ± 1,0	4,0 ± 0,9			500	400	10,6 ± 1,4	10,8 ± 1,5		
+ Афобазол, 0,5 мг/кг	500	—	2,8 ± 0,7 ^b	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 мг/кг	700	500	2,3 ± 0,6 ^d	1,4 ± 0,5 ^c	+	+	500	500	1,4 ± 0,5 ^d	1,8 ± 0,6 ^c	+	+	500	500	9,2 ± 1,3 ^a	9,4 ± 1,3 ^a	0	0
10 мг/кг	500	500	2,8 ± 0,7 ^b	1,2 ± 0,4 ^d	+	+	500	500	1,4 ± 0,5 ^d	1,4 ± 0,5 ^c	+	+	500	400	8,4 ± 1,2 ^a	3,8 ± 0,9 ^d	0	65%
100 мг/кг	500	400	2,0 ± 0,6 ^d	1,3 ± 0,5 ^d	+	+	500	500	1,8 ± 0,6 ^c	1,6 ± 0,6 ^b	+	+	500	400	4,8 ± 0,9 ^d	1,5 ± 0,6 ^d	55 %	+
Диоксидин, 300 мг/кг	500	500	22,8 ± 1,8	10,6 ± 1,4			500	500	17,6 ± 1,7	10,2 ± 1,4			—	—	—	—		
+ Афобазол 0,5 мг/кг	500	—	18,2 ± 1,7	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 мг/кг	400	500	12,8 ± 1,7 ^a	6,2 ± 1,1 ^c	44 %	43 %	500	500	10,6 ± 1,4 ^c	4,8 ± 1,1 ^c	40 %	53 %	—	—	—	—	—	—
10 мг/кг	500	500	5,6 ± 1,7 ^d	2,4 ± 0,7 ^b	75 %	+	500	400	5,2 ± 1,0 ^d	4,0 ± 0,9 ^d	71 %	61 %	—	—	—	—	—	—
100 мг/кг	500	500	10,4 ± 1,4 ^d	2,2 ± 0,6 ^b	54 %	+	400	400	5,0 ± 1,0 ^d	6,2 ± 1,1 ^b	72 %	39 %	—	—	—	—	—	—
Циклофосфамид 20 мг/кг	400	500	15,3 ± 1,7	7,8 ± 1,2			400	500	19,3 ± 2,0	7,6 ± 1,1			500	400	22,2 ± 1,8	7,8 ± 1,3		
+ Афобазол, 1 мг/кг	500	500	10,2 ± 1,6 ^b	3,4 ± 0,7 ^c	33 %	56 %	500	500	15,4 ± 1,6 ^a	3,8 ± 0,9 ^b	0	50 %	500	500	16,2 ± 1,6 ^a	3,6 ± 0,8 ^d	0	54 %
10 мг/кг	500	500	4,6 ± 0,9 ^d	1,6 ± 0,6 ^d	69 %	+	500	500	12,2 ± 1,5 ^c	1,8 ± 0,6 ^d	37 %	+	500	500	16,2 ± 1,6 ^a	2,6 ± 0,7 ^d	0	+
100 мг/кг	400	500	5,5 ± 1,1 ^d	4,4 ± 0,9 ^b	64 %	44 %	500	500	10,6 ± 1,4 ^d	2,2 ± 0,7 ^d	45 %	+	500	500	12,4 ± 1,5 ^d	4,6 ± 0,9 ^b	44 %	41 %

Примечание. Здесь и в табл. 2: «+» — снижение до спонтанного уровня мутирования; «0» — защитный эффект не зарегистрирован, «-» — нет данных, «*» — во всех случаях имеются статистически значимые различия между контрольными значениями и результатами, зарегистрированными после воздействия мутагенов, ^a — p > 0,05; ^b — p < 0,05; ^c — p < 0,01; ^d — p < 0,001 уровни значимости при сравнении с эффектом мутагена.

мутагена у самцов, но при применении в дозах 1, 10 и 100 мг/кг значительно уменьшал выход поврежденных метафаз на 44, 75 и 54 % соответственно. В большей степени эффект мутагена снижался у самок. Результаты, зарегистрированные после применения афобазола в дозах 10 и 100 мг/кг, не отличались от контрольных данных, а после использования анксиолитика в дозе 1 мг/кг эффект мутагена был уменьшен на 43 %.

В экспериментах с ЦФ афобазол в дозах 1, 10 и 100 мг/кг редуцировал эффект мутагена у самцов на 33, 69 и 64 % соответственно, в дозах 1 и 100 мг/кг у самок на 56 и 44 % соответственно, в дозе 10 мг/кг — до уровня контрольных значений.

Таким образом, афобазол продемонстрировал выраженные антимуtagenные свойства при однократном совместном введении с мутагенами различного действия.

Предварительное 5-дневное введение

Афобазол, вводимый самцам и самкам мышам в течение 5 дней в дозах 1, 10 и 100 мг/кг, полностью устранял цитогенетический эффект ДН в дозе 100 мг/кг.

В параллельном эксперименте афобазол в тех же дозах значительно редуцировал цитогенетический эффект ДН, применяемого из расчета 300 мг/кг, на 40, 71 и 72 % у самцов и на 53, 61 и 39 % у самок соответственно.

При сочетании с ЦФ афобазол в дозе 1 мг/кг не влиял на цитогенетический эффект мутагена у самцов, а в дозах 10 и 100 мг/кг редуцировал выход поврежденных метафаз на 37 и 45 % соответственно. У самок защитный эффект афобазола был выражен сильнее. Препарат в дозе 1 мг/кг снижал цитогенетический эффект на 50 %, а в дозах 10 и 100 мг/кг предупреждал его развитие.

Таким образом, наличие у афобазола антимуtagenной активности подтвердилось при использовании препарата в режиме предварительного введения.

Совместное 5-дневное введение

Афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг не оказывал значимого влияния на цитогенетический эффект ДН в дозе 100 мг/кг у самцов мышей. Только при использовании анксиолитика в дозе 100 мг/кг было выявлено 55 % снижение цитогенетического эффекта мутагена. У са-

Таблица 2. Влияние афобазола при различных режимах введения на кластогенные эффекты диоксидина и циклофосфамида у самцов и самок мышей линии BALB/c

Условия эксперимента	Однократное совместное введение						Предварительное 5-дневное введение						Совместное 5-дневное введение					
	Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена		Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена		Исследованных клеток		Поврежденных метафаз (M ± m %)		Ослабление эффекта мутагена	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Контроль*	500	500	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5			500	500	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,5			500	500	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,6		
Диоксидин, 100 мг/кг	500	500	3,2 ± 0,8	4,8 ± 0,9			500	500	3,6 ± 1,0	5,0 ± 1,0			400	500	8,3 ± 1,9	10,2 ± 1,4		
1 мг/кг	500	500	1,0 ± 0,4 ^b	2,2 ± 0,7 ^b	+	+	500	500	1,4 ± 0,5 ^b	2,0 ± 0,6 ^c	+	+	400	500	2,0 ± 0,7 ^d	9,8 ± 1,3 ^a	+	0
10 мг/кг	500	500	0,8 ± 0,3 ^b	1,6 ± 0,6 ^c	+	+	500	500	1,0 ± 0,4 ^c	1,6 ± 0,6 ^c	+	+	400	500	1,8 ± 0,7 ^d	8,8 ± 1,2 ^a	+	0
100 мг/кг	500	500	1,4 ± 0,4 ^b	1,4 ± 0,5 ^c	+	+	500	500	0,8 ± 0,3 ^c	1,4 ± 0,5 ^c	+	+	400	500	1,5 ± 0,6 ^d	3,6 ± 0,8 ^d	+	65 %
Диоксидин, 300 мг/кг	500	500	22,4 ± 1,7	19,8 ± 1,8			400	500	17,3 ± 1,9	20,2 ± 1,8			—	—	—	—		
1 мг/кг	400	500	16,0 ± 1,8 ^b	13,0 ± 1,5 ^c	29 %	34 %	500	500	7,2 ± 1,2 ^d	12,9 ± 1,5 ^c	58 %	36 %	—	—	—	—	—	—
10 мг/кг	400	500	9,3 ± 1,5 ^d	10,8 ± 1,4 ^d	58 %	46 %	500	500	1,8 ± 0,6 ^d	10,1 ± 1,3 ^d	+	50 %	—	—	—	—	—	—
100 мг/кг	500	500	14,8 ± 1,6 ^c	6,8 ± 1,1 ^d	34 %	66 %	500	500	1,6 ± 0,6 ^d	5,8 ± 1,0 ^d	+	70 %	—	—	—	—	—	—
Циклофосфамид, 20 мг/кг	500	500	20,8 ± 1,8	14,2 ± 1,6			500	500	18,4 ± 1,7	15,2 ± 1,6			500	500	19,2 ± 1,8	21,4 ± 1,8		
+ Афобазол, 1 мг/кг	700	500	14,2 ± 1,3 ^b	8,4 ± 1,2 ^c	32 %	41 %	500	500	10,4 ± 1,4 ^d	14,2 ± 1,6 ^a	44 %	0	500	500	10,4 ± 1,4 ^d	18,4 ± 1,7 ^a	46 %	0
10 мг/кг	700	400	9,0 ± 1,1 ^d	6,3 ± 1,2 ^d	57 %	56 %	400	500	5,3 ± 1,0 ^d	7,6 ± 1,1 ^d	71 %	50 %	500	500	8,4 ± 1,2 ^d	17,8 ± 1,7 ^a	56 %	0
100 мг/кг	500	400	9,6 ± 1,3 ^d	4,8 ± 1,1 ^d	54 %	66 %	500	500	6,4 ± 1,1 ^d	5,3 ± 1,0 ^d	65 %	65 %	400	500	5,8 ± 1,0 ^d	12,4 ± 1,4 ^d	70 %	40 %

мок защитный эффект афобазола был более выражен, препарат в дозе 10 мг/кг снижал цитогенетические действие на 65 %, а в дозе 100 мг/кг предупреждал его развитие.

В экспериментах с использованием ЦФ защитное действие афобазола у самцов выявилось только при его использовании в дозе 100 мг/кг, эффект мутагена был редуцирован на 44 %. У самок редукция эффекта мутагена наблюдалась при использовании афобазола во всех дозах. Афобазол в дозе 10 мг/кг препятствовал проявлению цитогенетического эффекта мутагена, а в дозах 1 и 100 мг/кг редуцировал его на 54 и 41 % соответственно.

В целом, результаты, полученные после совместного 5-дневного введения с мутагенами, подтвердили наличие у афобазола антимутагенной активности. Следует отметить, что данная схема рассматривается в исследованиях по антимутагенезу как наиболее “жесткая” [2].

Описанные результаты согласуются с данными, полученными при использовании афобазола в разных дозах, при разных режимах введения в аналогичных по исполнению экспериментах на самцах и самках мышей линии BALB/c и представленными в табл. 2.

Во всех вариантах цитогенетических экспериментов наблюдаемое снижение выхода aberrантных метафаз происходило за счет пропорционального снижения всех категорий хромосомных aberrаций, которые, в основном, были представлены одиночными фрагментами хромосом.

На основании обобщения полученных результатов можно сделать заключение о способности афобазола уменьшать кластогенные эффекты мутагенов, существенно различающихся по механизмам действия: прооксиданта ДН и алкилирующего агента ЦФ. При этом наблюдается отчетливая специфичность действия афо-

базола по отношению к этим мутагенам. Защитные эффекты афобазола по отношению к мутагенной активности ДН более значительны, чем в случае с ЦФ. Это наблюдение указывает на взаимосвязь между антимутагенными и антиоксидантными свойствами афобазола и логично объясняется различиями в механизмах повреждающего действия мутагенов. Мутагенное действие ДН опосредовано его способностью индуцировать образование свободных радикалов кислорода, а в механизме мутагенного действия ЦФ преобладает алкилирующее действие, хотя свободно-радикальный компонент также присутствует [1].

Примечательно, что афобазол, применяемый в широком диапазоне доз, не вызывал комутагенного эффекта, что выгодно отличает его от многих антимутагенов/антиоксидантов, демонстрирующих дозозависимую смену защитного, антимутагенного эффекта на нежелательное, комутагенное действие [1, 2].

По эффективности антимутагенного действия афобазол не уступает уже изученным производным 2-МБИ. При однократном введении афобазол превосходит по антимутагенной активности наиболее эффективный антимутаген этого ряда — бемитил [1], а в условиях многократного применения проявляет защитный эффект в значительно меньших дозах.

Выявление антимутагенных свойств афобазола в совокупности с известными сведениями о генотоксических и прооксидантных механизмах тератогенеза [10, 12, 13] определило целесообразность исследования влияния анксиолитика на тератогенные эффекты ЦФ.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие влияние афобазола на тератогенные эффекты ЦФ в дозе 20 мг/кг. В этой специально подобранной дозе тератоген не вызывал эмбриотоксического эффекта, однако, индуцировал уродства у 100 % эмбрионов.

Таблица 3. Влияние афобазола (Аф) на тератогенные эффекты циклофосфамида (ЦФ)

Показатель	ЦФ, 20 мг/кг	ЦФ + Аф, 1 мг/кг	ЦФ + Аф, 10 мг/кг	ЦФ + Аф, 100 мг/кг
Количество исследованных плодов	51	111	158	144
Аномалии развития:				
Кровоизлияние в мозг	75 % (38)	59 % (66) •	22 % (35) •	10 % (14) •
Менингоэнцефалоцеле	100 % (51)	27 % (30) •	40 % (63) •	18 % (26) •
Краниошизис	100 % (51)	56 % (62)	64 % (101)	48 % (69)
Микроцефалия	57 % (29)	0 •	28 % (44) •	0 •
Экзофтальм	71 % (36)	5 % (6) •	26 % (41) •	10 % (15) •
Микрогнатия	25 % (13)	6 % (7) •	16 % (25)	1 % (1) •
Гипогнатия	41 % (21)	5 % (6) •	15 % (24) •	6 % (9) •
Протрузия языка	29 % (15)	4 % (4) •	10 % (16) •	13 % (19) •
Микромелия	80 % (41)	0 •	9 % (15) •	0 •
Эвентерация	27 % (14)	5 % (5) •	16 % (25)	0 •
Тератома	88 % (45)	21 % (23) •	34 % (54) •	21 % (30) •
Повреждения передних конечностей	31 % (16)	13 % (14) •	3 % (5) •	0 •
Повреждения задних конечностей	86 % (44)	71 % (79) •	49 % (78) •	24 % (34) •

Примечание. Здесь и в табл. 4 • — значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с эффектами отдельно взятого ЦФ.

Таблица 4. Влияние афобазола (Аф) на аномальное формирование костной системы, индуцированное циклофосфамидом (ЦФ)

Показатель	ЦФ, 20 мг/кг	ЦФ + Аф, 1 мг/кг	ЦФ + Аф, 10 мг/кг	ЦФ + Аф, 100 мг/кг
Количество плодов	28	46	69	74
Акрания, %	100	13 •	26 •	1,4 •
Дисморфия челюсти, %	92,7	15 •	26 •	1,4 •
Отсутствие затылочных костей, %	100	15 •	16 •	26 •
Сколиоз, %	71,4	19,8 •	16 •	0 •
Незаращение позвонков, %	78,6	28 •	11,6 •	0 •
Раздвоение точек около грудины, %	42,7	32,6	5,8 •	1,4 •

При макроскопическом исследовании эмбрионов были выявлены множественные аномалии, такие как краниошизис, менингоэнцефалоцеле, экзофтальм, протрузия языка, эвентерация, тератомы, грубые повреждения передних и задних конечностей (ахейрия, аподия, олигодактилия). Выявленный спектр аномалий, возникающих под действием ЦФ, соответствует описанному в ранее проведенных исследованиях [9].

Под действием афобазола в дозах 1 и 100 мг/кг число отдельных аномалий эмбрионов снижалось до нулевого уровня, например, микроцефалия, микромелия, айхерия, аподия, эвентерация, олигодактилия передних конечностей.

Достоверное снижение количества грубых аномалий в 2, 4 и более раз наблюдалось в опытных группах животных, обработанных афобазолом во всех использованных дозах.

Изучение состояния внутренних органов плодов крыс, получавших ЦФ, выявило различные аномалии головного мозга, небных отростков, почек, сердца. Во всех группах животных получавших афобазол, снижалось количество эмбрионов с патологией развития внутренних органов. Наиболее эффективное действие афобазол оказывал в дозах 1 и 100 мг/кг.

При исследовании костной системы также отмечено дозозависимое снижение количества грубых аномалий (табл. 4). Из данных, приведенных в таблице, видно, что под влиянием афобазола в дозе 1 и 10 мг/кг, количество плодов с такими грубыми дефектами, как акрания, дисморфия челюсти, сколиоз, незаращение позвонков, снижалось в 4 – 8 раз по сравнению с тератогенной группой. При введении афобазола в дозе 100 мг/кг количество эмбрионов с акранией и дисморфией челюсти уменьшилось до 1,4 %. Такие показатели как сколиоз и незаращение позвонков в этой группе не были зарегистрированы.

Таким образом, афобазол в диапазоне доз 1 – 100 мг/кг приводит к дозозависимому статистически достоверному уменьшению эмбриотоксических поражений, значительно снижает тератогенное действие ЦФ и сужает спектр индуцируемых уродств, т.е. обладает антитератогенным действием.

Одним из механизмов тератогенеза является окислительный стресс и сопряженные с ним цитотоксические, мутационные и генотоксические воздействия

[10, 12, 13]. В этой связи выявление у афобазола анти-тератогенного действия согласуется с его цитопротекторными, антирадикальными [6, 7] и антимутагенными [4, 5] эффектами.

Показано [15], что одной из первичных мишеней афобазола является MT_3 -рецептор — регуляторный участок фермента хинонредуктазы 2 (QR2, NQR2 E. C. 1.10.99.2). Этот фермент катализирует процессы детоксикации высокорективных экзогенных хинонов, предохраняя клетки от окислительного стресса [11]. Эти данные согласуются, с одной стороны, с результатами цитированных работ о роли окислительного стресса в формировании генотоксических, канцерогенных и тератогенных эффектов, с другой, с наблюдениями, описанными в настоящей работе, и, возможно, указывают на первичное звено формирования протекторных эффектов афобазола.

В дополнение к описанному выше необходимо указать, что недавно опубликованные результаты свидетельствуют о способности афобазола (50 мг/кг) снижать сверхэкспрессию онкогенов и генов-супрессоров, возникающую под действием канцерогена диметилбензо(а)антрацена, что привело авторов к выводу о возможных антиканцерогенных эффектах анксиолитика [16].

Таким образом, афобазол обладает уникальным спектром защитных свойств: цитопротекторной, антиоксидантной, антимутагенной, антитератогенной и, с высокой вероятностью, антиканцерогенной активностью. Это открывает очевидные перспективы дальнейших экспериментальных и клинических исследований афобазола в качестве профилактического средства.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол (1, 10 и 100 мг/кг внутрь) устраняет или значительно снижает цитогенетические эффекты диоксида и циклофосфамида у мышей.
2. Афобазол (1, 10 и 100 мг/кг внутрь) снижает тератогенное действие циклофосфамида у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий*, Медицина (1998).
2. А. Д. Дурнев, *Бюл. экспер. биол.*, № 9, 281 – 289 (2008).
3. А. П. Дыбан, В. С. Баранов, И. М. Акимов, *Арх. анат.*, № 10, 89 – 100 (1970).

4. А. К. Жанатаев, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(2), 57 – 59 (2000).
5. А. К. Жанатаев, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин, *Бюл. экспер. биол.*, № 11, 539 – 542 (2000).
6. Т. А. Зенина, И. В. Гавриш, Д. С. Мелкумян, Т. С. Середенина, С. Б. Середенин, *Бюл. экспер. биол.*, № 8, 161 – 163 (2005).
7. Т. А. Зенина, И. В. Силкина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 47 – 45 (2006).
8. Т. А. Лисицына, А. Д. Дурнев, М. М. Иванова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 38 – 41 (1999).
9. Н. А. Чеботарь, А. М. Котин, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 374 – 384 (1984).
10. J. B. Bishop, K. L. Witt, and R. A. Sloane, *Mutat. Res.*, **396**(1 – 2), 9 – 43 (1997).
11. S. Chen, K. Wu, and R. Knox, *Free Radic. Biol. Med.*, **29**(3 – 4), 76 – 84 (2000).
12. W. Foster, P. Myllynen, L. M. Winn, et al., *Placenta*, **29**, Suppl A, S. 105 – 107 (2008).
13. A. Ornoy, *Reprod Toxicol.*, **24**(1), p. 31 – 41 (2007).
14. R. J. Preston, B. J. Dean, S. Galloway, et al., *Mutat. Res.*, **189**(2), 157 – 165 (1987).
15. S. Seredenin, G. Neznamov, M. Yarkova, *Inter. J. Neuropsychopharmacology*, Suppl. 1, p. 275 (2008).
16. I. Szanyi, L. Lujber, I. Gerlinger, et al., *In Vivo*, **21**(6), p. 1059 – 1063 (2007).

Поступила 25.09.08

ANTIMUTAGENIC AND ANTITERATOGENIC PROPERTIES OF AFOBAZOLE

A. D. Durnev, A. K. Zhanataev, O. V. Shreder, and S. B. Seredenin

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

Experiments of mice and rats showed the ability of afobazole (1, 10, and 100 mg/kg, p.o.) upon single, 5-day combined, and 5-day preliminary administration to prevent or significantly decrease the clastogenic effects of the prooxidant agent dioxidine (100 and 300 mg/kg, i.p.) and the clastogenic and teratogenic effects of the alkylating agent cyclophosphamide (20 mg/kg, i.p.).

Key words: Afobazole, tertatogenesis, chromosomal aberrations