

Изучение токсического проявления этопозиды при сопутствующем воздействии ацетилсалициловой кислотой в качестве протектора на примере мышей линии C57Bl/6J

*О. Н. АНТОСЮК¹, А. В. ГОРСКАЯ¹, Д. В. ПЕТРОВСКИЙ^{2,3}, Т. Д. ДУБАТОЛОВА⁴

¹ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

³ ФГБУН Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения Российской академии наук (ИСиЭЖ СО РАН), Новосибирск, Россия

⁴ ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН), Новосибирск, Россия

Study of the Toxic Manifestation of Etoposide the Concomitant Exposure of Acetyl Salicylic Acid As a Protector on the Example of C57Bl/6J Mice Line

*OLGA N. ANTOSYUK¹, ANNA V. GORSKAYA¹,
DMITRY V. PETROVSKI^{2,3}, TATYANA D. DUBATOLOVA⁴

¹ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

² Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Russia

⁴ Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Резюме

В работе приводятся результаты оценки генетической и цитогенетической токсичности этопозиды и результаты оценки способности аспирина проявлять протекторные свойства против токсичности этопозиды на мышах линии C57Bl/6J. Оценка цитогенетической активности и протекторности проводилась с использованием анализа хромосомных aberrаций в метафазных пластинках. Тестировали этопозид в концентрации 15 и 3 мг/кг и аспирин в концентрации 25 мг/кг массы животного. Результаты метафазного анализа показали, что этопозид в обеих концентрациях обладает цитогенетической токсичностью, а аспирин проявляет протекторные свойства против токсичности этопозиды в концентрации 15 мг/кг. Результаты хромосомного анализа в отношении протекторности аспирина против этопозиды в концентрации 3 мг/кг неоднозначны и требуют дальнейших экспериментов.

Ключевые слова: этопозид; ацетилсалициловая кислота; мыши линии C57Bl/6J; протекторные свойства; цитогенетическая токсичность; хромосомные aberrации

Для цитирования: Антосюк О. Н., Горская А. В., Петровский Д. В., Дубатолова Т. Д. Изучение токсического проявления этопозиды при сопутствующем воздействии ацетилсалициловой кислотой в качестве протектора на примере мышей линии C57Bl/6J. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 33–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-33-38>.

Abstract

The paper presents the results of evaluating the genetic and cytogenetic toxicity of etoposide, as well as the evaluation results of protective properties of aspirin against the toxicity of etoposide in C57Bl/6J mice. The cytogenetic activity and protective properties assessment was carried out using the chromosome aberration analysis in metaphase cells. Etoposide was tested at a concentration of 15 and 3 mg/kg and aspirin — at a concentration of 25 mg/kg of the animal. The results of metaphase analysis showed that etoposide exhibits cytogenetic toxicity in both doses, and aspirin exhibits protective properties against the toxicity of etoposide at a concentration of 15 mg/kg. The results of chromosome analysis regarding the protective properties of aspirin against etoposide at a concentration of 3 mg/kg are ambiguous and require further experiments.

Keywords: etoposide, acetylsalicylic acid, C57Bl/6J mice, protective properties, cytogenetic toxicity, chromosomal aberrations.

For citation: Study of the toxic manifestation of etoposide at the concomitant exposure of acetyl salicylic acid as a protector on the example of C57Bl/6J Mice Line. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 33–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-33-38>.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Мира, д. 19, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия, 620002.
E-mail: antosuk-olga@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 19 Mira st., Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, 620002 Russia. E-mail: antosuk-olga@mail.ru

Введение

Генетически и цитогенетически токсичные препараты могут проявлять мутагенную или канцерогенную активность, приводя к ущербу для здоровья человека. Этопозид обычно используется для лечения многих форм рака. Однако его применение связано с миелотоксичностью. Неоднократно заявлялось о развитии вторичного опухолеобразования после терапии этим препаратом [1–4]. Из-за невозможности полностью исключить использование цитогенетически активных препаратов, в том числе этопозидов, из терапии, проводятся исследования по поиску препаратов, обладающих антимутагенными и антиканцерогенными свойствами, для снижения риска вторичного опухолеобразования.

Интерес к оценке протекторных свойств аспирина обусловлен его доступностью и употреблением большей частью населения. Кроме того, есть исследования показавшие, что приём аспирина приводит к снижению частоты опухолеобразования [5–9].

Поэтому настоящее исследование направлено на оценку протекторного эффекта аспирина по отношению к этопозиду.

Цель работы — выяснить, обладает ли ацетилсалициловая кислота свойствами протекции мутагенности и генотоксичности, индуцированных этопозидом, с использованием анализа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у мышей линии C57Bl/6J.

Материал и методы

Для оценки генетической токсичности этопозидов и протекторных свойств аспирина использовали анализ хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у мышей.

Исследование проводили на мышах линии C57Bl/6J, свободных от специфических патогенов (SPF), полученных из Центра коллективного пользования SPF вивария Института цитологии и генетики СО РАН (ЦКП «SPF виварий» ИЦиГ СО РАН, Новосибирск). Возраст мышей на момент введения препаратов составлял 8 нед. Животных в период исследования содержали в барьерной зоне исследовательского блока ЦКП «SPF виварий» ИЦиГ СО РАН. В комнате содержания животных поддерживали следующие условия окружающей среды: избыточное давление 30–40 Па, 25–30-кратный обмен воздуха в час, температура $22 \pm 3^\circ\text{C}$, относительная влажность 40–50%, шум не более 85 дБ, фотопериод 12С:12Т с плавным включением и выключением света. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых клетках системы OptiMice. Корм и воду предоставляли без ограничений.

В эксперименте использовали «Этопозид-ЛЭНС», производитель: АО Верофарм, Россия и «Ацетилсалициловую кислоту» производителя АО Обновление ПФК, Россия.

Всего было сформировано 5 экспериментальных групп по 6 самок.

Первая группа (опыт 1) получала аспирин в концентрации 25 мг/кг массы тела в течение 3 дней, после чего производили одну инъекцию этопозидов в концентрации 3 мг/кг внутривенно.

Аспирин разводили в этиловом спирте 96%, до получения концентрации 100 мг активного вещества/мл. В 200 мл питьевой воды добавляли 0,155 мл полученного раствора, доводя

содержание аспирина в питьевой воде до 77,5 мкг/мл. Концентрация рассчитывалась из учёта того, что средняя масса мышей, участвующих в исследовании, равна 20 г, а количество воды, выпиваемой мышью в день равно 6–7 мл.

Вторая группа (опыт 2) получила этопозид в той же концентрации без предварительного предоставления аспирина. Третья группа (опыт 3), как и первая, получала аспирин и одну инъекцию этопозидов в концентрации 15 мг/кг. Четвертая группа (опыт 4) получила этопозид в той же концентрации без аспирина. Через 24 ч после введения этопозидов мыши подвергались эвтаназии. Затем производилось взятие материала и изготовление препаратов костного мозга. Мышам из групп, не получающих аспирин, в воду вводили 0,155 мл этилового спирта 96%.

Пятая группа — интактная, не получала ни аспирина ни этопозидов.

Во всех группах от каждого животного анализировали около 100 метафазных пластинок. Учитывали такие аномальные характеристики, как одиночные фрагменты, парные фрагменты, хромосомные и хроматидные обменные aberrации, полиплоидия.

Частота aberrантных клеток, полученных в каждом из опытов, сравнивалась с частотой aberrантных клеток в контроле с помощью метода углового преобразования Фишера (критерия Ф) при 1% уровне значимости ($p=0,01$).

Доказательством цитогенетической активности каждой из доз считали статистически значимое превышение доли aberrантных клеток в опыте по сравнению с контролем.

Критерием проявления аспирином протекторных свойств считали статистически значимое отличие доли aberrантных метафаз (АМ) в группе животных, которая получала ацетилсалициловую кислоту перед введением этопозидов, от числа АМ в группе, на которую воздействовали только этопозидом.

Результаты и обсуждение

Сравнение цито- и генотоксичности большой и малой доз этопозидов. Для статистической обработки данных использовали угловое преобразование Фишера. По результатам анализа данных, этопозид в концентрации 3 мг/кг массы не является цито- и генотоксичным. Количество АМ в группе мышей также достоверно не отличается от такового в контрольной группе ($F=1,955$, $p<0,01$). Можно сделать вывод, что этопозид в такой низкой дозе не является опасным.

Этопозид в концентрации 15 мг/кг проявил цитогенетическую токсичность, вызывая достоверно большее количество aberrаций в группе мышей, получающих этопозид, по сравнению с контрольной группой ($F=7,748$, $p<0,01$). Сравнение долей АМ в группах, получающих этопозид в высокой и низкой дозах, показало, что доля метафаз, возникающая в группе, получающей 15 мг/кг этопозидов, значительно превышает таковую в группе, получающей меньшую дозу этого препарата ($F=4,607$, $p<0,01$).

Можно сделать вывод, что этопозид в концентрации 15 мг/кг является цито- и генотоксичным, нуждаясь в протекторе.

Доля АМ, появившаяся в опыте с высокой дозой этопозидов статистически значимо отличается от доли АМ из опыта с низкой дозой. Таким образом, этопозид в дозе 15 мг/кг проявляет большую

Таблица 1. Доли aberrаций в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J после воздействия на них этопозидом в концентрации 15 мг/кг и 3 мг/кг

Table 1. Proportions of aberrations in bone marrow cells of C57Bl/6J mice after exposure to etoposide at concentrations of 15 mg/kg and 3 mg/kg

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 2 (этопозид 15 мг/кг)	608	29	3	0	12	5	32	48	5,263±1,967	4,678, $p=0,01$
Опыт 4 (этопозид 3 мг/кг)	601	7	2	0	1	0	6	10	1±0,894	

Таблица 2. Повреждения клеток костного мозга мышей C57Bl/6J после введения этопозид в концентрации 15 мг/кг и на фоне предварительного получения АСК

Table 2. Damage to bone marrow cells of C57Bl/6J mice after etoposide administration at a concentration of 15 mg/kg and against the background of preliminary ASA

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 1 (АСК + этопозид 15 мг/кг)	602	10	1	0	8	0	11	19	1,827±1,602	3,21, $p=0,001$
Опыт 2 (этопозид 15 мг/кг)	608	29	3	0	12	5	32	48	5,263±1,967	
Контроль	2200	4	0	1	0	2	7	7	0,318±0,498	—

токсичность, чем этопозид в дозе 3 мг/кг (табл. 1, рис. 1).

Протекторный эффект аспирина против цитогенетической активности этопозид в концентрации 15 мг/кг

По результатам проведенного статистического анализа (см. рис. 1), доля aberrантных метафаз в опыте 1 значительно отличается от числа AM в опыте 2 ($F=3,409$, $p<0,01$). По этой причине можно сделать вывод о том, что аспирин выполняет роль протектора при сопутствующем введении этопозид и снижает уровень индукции хромосомных повреждений (табл. 2).

Сравнение доли повреждённых клеток в опыте 1 и контрольной группе показывает, что число aberrантных метафаз в опытной группе также значительно отличается от числа спонтанных повреждений клеток в группе контроля: ($F=3,457$, $p<0,01$).

Это позволяет сделать вывод, что несмотря на то, что ацетилсалициловая кислота проявляет протекторные свойства и снижает токсическое действие, оказываемое этопозидом на клетки костного мозга, концентрации 25 мг/кг недостаточно для того, чтобы полностью компенсировать токсический эффект этого лекарственного средства и предотвратить повреждение клеток. В будущих опытах предполагается протестировать протекторный эффект более высоких доз ацетилсалициловой кислоты.

Протекторный эффект аспирина против цитогенетической активности этопозид в концентрации 3 мг/кг. Сравнение долей повреждённых клеток в выборках, получающих только этопозид в концентрации 3 мг/кг и этопозид с

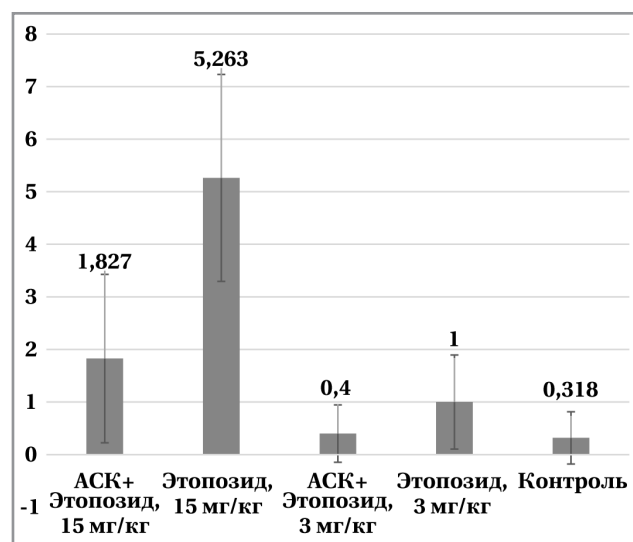


Рис. 1. Частота повреждений клеток мышей C57Bl/6J при воздействии на них этопозидом в концентрации 3 мг/кг (опыт 4) и этопозидом с аспирином (опыт 3).
Fig. 1. Frequency of cellular damage in C57Bl/6J mice exposed to etoposide at a concentration of 3 mg/kg (experiment 4) and etoposide with aspirin (experiment 3).

аспирином, показало, что число AM не имеет статистически значимых различий между двумя этими выборками ($F=1,206$, $p<0,01$) (табл. 3).

Также анализ данных показал, что доля aberrантных метафаз в выборке животных, которые получали ацетилсалициловую кислоту перед однократным введением этопозид, не отличается статистически значимо от числа aberrантных метафаз, полученных для мышей из контрольной группы (см. рис. 1). ($F=0,343$, $p<0,01$).

Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках костного мозга. Свидетель-

Таблица 3. Повреждения клеток костного мозга мышей C57Bl/6J после введения этопозидов в концентрации 3 мг/кг и на фоне предварительного получения АСК
Table 3. Damage to bone marrow cells of C57Bl/6J mice after etoposide administration at a concentration of 3 mg/kg and against the background of preliminary ASA

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 3 (АСК + этопозид)	500	1	1	0	0	0	2	2	0,4±0,545	0,793, $p=0,01$
Опыт 4 (этопозид)	601	7	2	0	1	0	6	10	1±0,894	
Контроль	2200	4	0	1	0	2	7	7	0,318±0,498	—

Таблица 4. Частота и спектр aberrаций в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J при однократном воздействии этопозидом и предварительном введении аспирина
Table 4. Frequency and spectrum of aberrations in bone marrow cells of C57Bl/6J mice with a single exposure to etoposide and preliminary administration of aspirin

Группа	SF	PF	OA	IA	CA	P	Число aberrаций
Опыт 1 (АСК + этопозид)	0,526±0,366	0,053±0,068	0,053±0,082	0,368±0,284	0	0	19
Опыт 2 (этопозид)	0,592±0,156	0,061±0,103	0,041±0,063	0,204±0,103	0	0,102±0,112	49
Опыт 3 (АСК + этопозид)	0,5±0,447	0,5±0,447	0	0	0	0	2
Опыт 4 (этопозид)	0,7±0,497	0,2±0,163	0	0,1±0,082	0	0	10
Контроль	0,571±0,344	0	0	0	0,143±0,096	0,286±0,311	7

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,01$).

Note. * — the differences are statistically significant in comparison with the control group ($p \leq 0.01$)

ства о цитогенетических нарушениях были разделены на: SF (одиночные фрагменты), PF (парные фрагменты), OA (межхромосомные обмены), IA (внутрихромосомные обмены), CA (хроматидные обмены) и P (полисомия) (табл. 4).

При оценке частоты и спектра цитогенетических нарушений в опыте с этопозидом в концентрации 15 мг/кг (опыт 2) было замечено, что преобладают aberrации хроматидного типа. Среди них преобладающим нарушением было появление одиночных фрагментов (0,604±0,156). Aberrации хроматидного типа возникают после репликации хромосом в фазах S и G2, затрагивая структуру одной из хроматид. Второй по встречаемости тип aberrаций — хромосомные обмены, среди которых преобладают внутрихромосомные (0,204±0,103). Эти повреждения относятся к aberrациям хромосомного типа, которые появляются в клетках во время G1 фазы, когда хромосома представлена однонитевой структурой.

В группе животных, которые, кроме этопозидов в концентрации 15 мг/кг, в течение трёх дней получали АСК также велика доля клеток с одиночными фрагментами (0,526±0,366). При сравнении долей этого типа aberrаций в опытах 1 и 2 не было выявлено достоверных различий ($F=0,343$, $p < 0,01$). Большую долю составляют хромосомные обмены, с преобладанием внутрихромосомных (0,368±0,284), однако достоверных различий между долями хромосомных обменов в опытах 1 и 2 не обнаружено ($F=1,391$, $p < 0,01$) (см табл. 4).

Кроме того, в этой группе отсутствуют клетки с полисомией, однако их число в опыте 2 настолько невелико, что невозможно оценить, зависит ли это от протекторных свойств АСК.

Можно сделать вывод, что аспирин не оказывает предпочтительного воздействия на какой-то конкретный вид aberrаций, вызываемых этопозидом.

В опыте с этопозидом в концентрации 3 мг/кг (опыт 4) преобладающий тип хромосомных аномалий — одиночные фрагменты (0,7±0,497).

В группе мышей, которые перед внутрибрюшинным введением дозы этопозидов 3 мг/кг получали аспирин в течение трёх дней, из aberrаций обнаружены только парные (0,5±0,447) и одиночные фрагменты (0,5±0,477). Однако эти повреждения встречены в единичных количествах, и их доля не может быть достоверно оценена.

Из сравнения долей разных типов aberrаций в опытах можно сделать вывод, что этопозид оказывает токсическое воздействие на клетки как на пресинтетической, так и на постсинтетической стадии клеточного цикла, однако большая доля влияния проявляется в постсинтетический период. Также опыты с большей дозой этопозидов позволяют сделать вывод, что аспирин снижает уровень aberrаций в клетках, не воздействуя направленно на какой-либо конкретный тип повреждений. Соотношение долей aberrаций в опытных и контрольной группах можно увидеть на рис. 2.

Обсуждение

Таким образом, исходя из вышенаписанного, можно заключить, что этопозид в концентрации 15 мг/кг проявляет цитогенетическую активность, воздействуя на клетки костного мозга мышей во время пресинтетической и постсинтетической стадии клеточного цикла, а аспирин достоверно снижает токсический эффект этого препарата, однако выбранной концентрации аспирина недостаточно, чтобы снизить число aberrаций до уровня контрольной группы.

Можно сделать вывод, что этопозид в дозировке 15 мг/кг нуждается в протекторе, в роли которого может выступить аспирин. Однако стоит провести исследования с более высокой дозой аспирина, чтобы выяснить в какой дозировке АСК будет снижать долю aberrаций, вызванных цитотоксиком, до доли мутаций, возникающих спонтанно в контрольной группе.

Основной вид повреждений, возникающий под влиянием этого препарата, — внутрихромосомные обмены и одиночные фрагменты. Аспирин, введённый перед воздействием этопозид, снижает его токсическое проявление, выступая протектором.

Этопозид в концентрации 3 мг/кг не проявил по результатам исследования цито- и генотоксичности, в связи с чем можно предположить, что такая низкая доза этого вещества оказывает незначительный эффект на клетки.

Сделанные выводы, согласуются с результатами, полученными в 2018 г., в работе группы бразильских учёных, которые также занимались изучением протекторных свойств аспирина [10]. В

результате проведённых исследований ими были выявлены антиоксидантные свойства ацетилсалициловой кислоты. Авторы предполагают, что антиоксидантная способность этого препарата является одним из основных механизмов снижения частоты опухолеобразования. Одна из причин цитотоксичности этопозид — это высокая активность миелопероксидазы, которая метаболизирует этопозид до высокотоксичных феноксильных радикалов и ортохинонов, которые приводят к уменьшению количества глутатиона и повышению окислительного стресса, что способствует усилению повреждения ДНК [11].

В представленной работе аспирин также мог ингибировать появление цитогенетических нарушений за счёт своих антиоксидантных свойств.

Заключение

Этопозид в концентрации 15 мг/кг по результатам метафазного анализа способен индуцировать хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей, т. е. проявляет цитогенетическую токсичность. Также токсичность этопозид в концентрации 15 мг/кг математически значимо отличается от токсичности этопозид в концентрации 3 мг/кг. Этопозид в концентрации 3 мг/кг не проявил значимой цитогенетической токсичности.

По результатам метафазного анализа аспирин в концентрации 25 мг/кг достоверно снижает долю aberrантных клеток, проявляя протекторные свойства против цитогенетической активности этопозид в концентрации 15 мг/кг. Против цитогенетической активности этопозид в концентрации

3 мг/кг аспирин, по результатам метафазного анализа, предположительно не проявляет протекторных свойств, так как не наблюдается достоверного снижения доли aberrантных клеток.

Полученные в результате проведённой работы данные позволяют сделать шаг в разработке схемы лечения этопозидом, при которой будет снижен риск возникновения вторичных опухолей.

Дополнительная информация

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке, постановление № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.A03.21.0006.

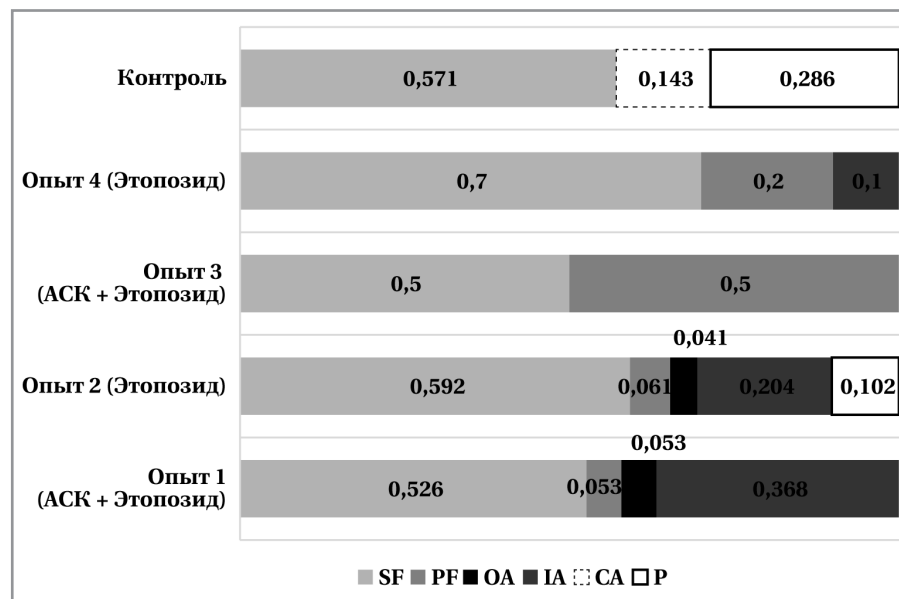


Рис. 2. Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J, процент aberrаций ± SE.

Fig. 2. Frequency and spectrum of cytogenetic abnormalities in bone marrow cells of C57Bl/6J mice, the percentage of aberrations ± SE.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Антосюк Ольга Николаевна — общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, анализ и описание цитологических препаратов. Горская Анна Владимировна — экспериментальная часть

работы: проведение воздействия препаратами и получение материала для цитологических препаратов. Петровский Дмитрий Валерианович — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Дубатолова Татьяна Дмитриевна — экспериментальная часть работы по взаимодействию с животными.

Литература/References

1. Sandoval C., Pui C.H., Bowman L.C., Heaton D., Hurwitz C.A., Raimondi S.C. et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (6): 1039–1045. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1039.
2. Smith M.A., Rubinstein L., Ungerleider R.S. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol.* 1994; 23 (2): 86–98. doi: 10.1002/mpo.2950230205.
3. Sortibrán A.N.C., Tellez M.G.O., Rodriguez-Arnaiz R. Genotoxic profile of inhibitors of topoisomerases I (camptothecin) and II (etoposide) in a mitotic recombination and sex-chromosome loss somatic eye assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 2006; 604 (1–2): 83–90. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.01.003. Epub 2006 Mar 9
4. Turner S.D., Wijnhoven S.W., Tinwell H., Lashford L.S., Rafferty J.A., Ashby J. et al. Assays to predict the genotoxicity of the chromosomal mutagen etoposide — focussing on the best assay. *Mutat Res/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2001; 493 (1–2): 139–147. doi: 10.1016/S1383-5718(01)00170-x.
5. Brotons C., Benamouzig R., Filipiak K.J., Limmroth V., Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach?. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015; 15 (2): 113–133. doi: 10.1007/s40256-014-0100-5.
6. Mills E.J., Wu P., Alberton M., Kanters S., Lanos A., Lester R. Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2012; 125 (6): 560–567. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.017.
7. Rothwell P.M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F., Orawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
8. Rothwell P.M., Wilson M., Price J.P., Belch J.F.F., Meade T.W., Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379 (9826): 1591–1601. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60209-8.
9. Rothwell P.M., Algra A., Chen Z., Diener H.-C., Norrving B., Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet.* 2016; 388 (10042): 365–375. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8.
10. Oliveira V.C., Constante S.R.C., Polloni L., Orsolin P.C., Silva-Oliveira R.G., Machado N.M. et al. Protective effect of aspirin against mitomycin C-induced carcinogenicity, assessed by the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Drug Chem Toxicol.* 2018; 41 (3): 330–337. doi: 10.1080/01480545.2017.1415926.
11. Wang H., Luo Y., Lin Z., Lee I.-W., Kwon J., Cui X.-S. et al. Effect of ATM and HDAC inhibition on etoposide-induced DNA damage in porcine early preimplantation embryos. *PLoS One.* 2015; 10 (11): 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0142561. eCollection 2015.

Информация об авторах

Антосюк Ольга Николаевна — к. б. н., доцент, УрФУ, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3902-298X

Горская Анна Владимировна — студентка, УрФУ, Екатеринбург, Россия

Петровский Дмитрий Валерианович — к.б.н., главный эксперт, Институт систематики и экологии СО РАН; ФИИ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0623-0363

Дубатолова Татьяна Дмитриевна — научный сотрудник, ФИИ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

About the authors

Olga N. Antosyuk — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3902-298X

Anna V. Gorskaya — student, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

Dmitry V. Petrovskii — Ph. D. in Biology, chief expert, Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0623-0363

Tatyana D. Dubatolova — Researcher, Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia