

УДК 577.18-049.8:575.224
AGRIS F30

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/04>

ВЛИЯНИЕ АЗИТРОМИЦИНА НА ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ В ALLIUM ТЕСТЕ

©**Концевая И. И.**, SPIN-код: 3547-9371, канд. биол. наук, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, г. Гомель, Беларусь, ikantsavaya@mail.ru

©**Ольшевский А. И.**, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины, г. Гомель, Беларусь, artitigr98@yandex.ru

EFFECT OF AZITHROMYCIN ON GENOTOXICITY IN ALLIUM TEST

©**Kantsavaya I.**, SPIN-code: 3547-9371, Ph.D., F. Scorina Gomel State University, Gomel, Belarus, ikantsavaya@mail.ru

©**Olshevsky A.**, F. Scorina Gomel State University, Gomel, Belarus, artitigr98@yandex.ru

Аннотация. Исследуется влияние азитромицина в концентрации 50,0–1000,0 мг/л на патологию митоза в *Allium* тесте в первой метафазе после обработки и после завершения восстановительного периода. Методы исследования: *Allium* тест, цитогенетический анализ, статистический анализ. *Allium* тест был выполнен на партии лука обыкновенного сорта Штутгартер, который характеризовался как генетически нестабильный по итогам микроядерного теста. Результаты анализа показали, что тестируемые концентрации азитромицина (50,0–1000,0 мг/л) в первом митозе не вызывают существенное повышение значений патологии митоза (ПМ) по сравнению с негативным контролем. Однако отмечено существенное возрастание (в 8 раз) числа клеток с ПМ в варианте «последствие, спустя 48 часов» для концентрации 300,0 мг/л азитромицина: с 4,1% до 32,3%. Следует отметить, что при действии всех тестируемых концентраций азитромицина наблюдается такая же тенденция как в контрольном варианте по сохранению спектра ПМ и по доминированию, во-первых, патологии «забегание/отставание хромосом», и во-вторых, патологии «асинхронное веретено деления». Процент упомянутых ПМ колеблется, соответственно, от 52 до 74, и от 7 до 22. Другие типы ПМ по своей встречаемости в опытных вариантах располагаются в следующей последовательности: к-митоз, рассеивание хромосом, выбросы хромосом, полиплоидность, липкость хромосом, хромосомные и хроматидные мосты, пикноз интерфазных ядер. При действии азитромицина, начиная с концентрации 100,0 мг/л до 1000,0 мг/л, в делящихся клетках наблюдали полиплоидные клетки, которые содержали тетраплоидный набор хромосом. В опытных вариантах в единичных клетках отмечали существенное увеличение размеров ядер интерфазных клеток и наличие ядерных почечек, что рассматривается как маркеры полиплоидизации и амплификации генов. Восстановительный период (спустя 48 часов после действия антибиотика) для азитромицина не снижает количество клеток с ПМ, но изменяет их состав и спектр.

Abstract. The effect of azithromycin at a concentration of 50-1000.0 mg/l on the pathology of mitosis in the *Allium* test in the first metaphase after treatment and after the completion of the recovery period is being investigated. Research methods: *Allium* test, cytogenetic analysis, statistical analysis. The *Allium* test was conducted on a batch of the Stuttgarter variety which is genetically unstable as the result of micronucleus test. The results of the analysis showed that

the tested concentrations of azithromycin (50.0-1000.0 mg/l) in the first mitosis did not cause a significant increase in the values of mitosis pathology (PM) compared with the negative control. However, there was a significant increase (8 times) in the number of cells with PM in the “aftereffect, after 48 hours” variant for a concentration of 300.0 mg/l of azithromycin: from 4.1% to 32.3%. It should be noted that under the action of all tested concentrations of azithromycin, the same tendency is observed as in the control variant in terms of the preservation of the PM spectrum and the dominance, firstly, of the pathology “overrun/lag of chromosomes”, and secondly, the pathology of “asynchronous spindle fission”. The percentage of mentioned PMs ranges from 52 to 74, and from 7 to 22, respectively. Other types of PMs, according to their occurrence in experimental variants, are arranged in the following sequence: c-mitosis, chromosome scattering, chromosome outliers, polyploidy, chromosome stickiness, chromosomal and chromatid bridges, pycnosis of interphase nuclei. Under the action of azithromycin, starting from a concentration of 100.0 mg/l to 1000.0 mg/l, polyploid cells were observed in dividing cells, which contained a tetraploid set of chromosomes. In experimental variants in single cells, a significant increase in the size of the nuclei of interphase cells and the presence of nuclear buds were noted, which is considered as markers of polyploidization and gene amplification. The recovery period (after 48 hours after the action of the antibiotic) for azithromycin does not reduce the number of cells with PM but changes their composition and spectrum.

Ключевые слова: лук, антибиотики, митоз.

Keywords: *Allium*, antibiotics, mitosis.

В настоящее время при лечении нетяжелых инфекций одним из наиболее востребованных классов антибиотиков являются макролиды. Эти препараты, согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), занимают 2-е место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [1].

Представителем новой фармакологической группы макролидных антибиотиков — азалидов, является азитромицин. Препарат разработан фармацевтической компанией Pliva (Хорватия) и представлен под торговым названием сумамед [2].

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Обладает широким спектром антибактериального (бактериостатического) действия. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект [3].

Азитромицин, благодаря своей уникальной фармакокинетики, которая выгодно отличает его от многих других антибиотиков, способен создавать максимальные и длительные концентрации в очаге поражения [1]. Азитромицина дигидрат — вещество пролонгированного действия, причем однократное применение средства, особенно в ударной дозе, сохраняет свое присутствие в организме до 6 дней (<https://clck.ru/33hYx3>). Характеризуется разнообразным фармакотерапевтическим применением, особенно при лечении бактериальных, респираторных, мочеполовых и энтерических инфекций [4].

Кроме антибактериального действия макролиды обладают умеренной противовоспалительной, иммуномодулирующей, мукорегулирующей и прокинетической активностью [2]. Использовался также при лечении COVID-19 [4]. Макролиды обладают высокой эффективностью и в то же время считаются одной из наиболее безопасных групп

антибактериальных препаратов. Они не оказывают токсического влияния на органы и ткани макроорганизма [6] и реже, по сравнению с другими антибиотиками, вызывают аллергические реакции [1].

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии азитромицина на клеточном уровне. В эксперименте в качестве модельного объекта был выбран лук обыкновенный (*Allium cepa* L.) [6]. Широкое распространение тесты с *A. cepa* получили из-за того, что они являются более чувствительными и простыми по сравнению с биотестами животных [8, 9]. Несмотря на большие различия в организации и метаболизме между растительными и животными клетками, многими авторами сделан вывод о возможности экстраполировать полученные результаты *A. cepa* на животные организмы, включая человека [6, 7, 9]. При этом в настоящее время клетки лука используются для тестирования антибактериальных препаратов [10].

Цель исследования: тестирование азитромицина на выявление повреждений генетического аппарата в *Allium* тесте.

Материал и методы исследований

Луковицы, необходимые для постановки опыта, были приобретены в специализированном магазине, сорт лука обыкновенного Штутгартер. Постановку *Allium*-теста выполняли согласно [11]. Тестировали азитромицин (в виде азитромицина дигидрата) (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). Концентрации в мг/л указаны на Рисунке 1.

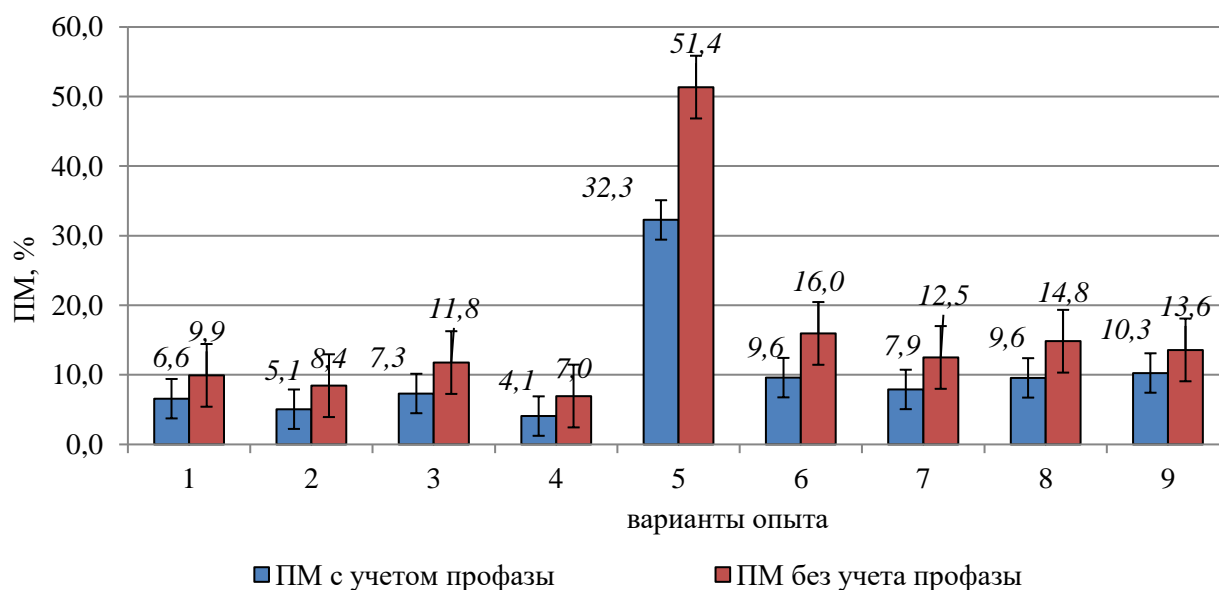


Рисунок 1. Влияние азитромицина на патологию митоза. Варианты опыта: 1 — контроль (вода дистиллированная); 2 — азитромицин, 50 мг/л; 3 — азитромицин, 100 мг/л; 4 — азитромицин, 300 мг/л; 5 — восстановительный период после варианта №4; 6 — азитромицин, 500 мг/л; 7 — восстановительный период после варианта №6; 8 — азитромицин, 1000 мг/л; 9 — восстановительный период после варианта №8

Возможность ингибирующего либо стимулирующего эффектов тестируемых концентраций азитромицина оценивали с использованием метафазного и ана-телофазного метода учета перестроек хромосом в клетках корневых меристем лука. Патологию митоза (ПМ) подсчитывали как отношение числа клеток с нарушениями митоза к общему числу делящихся клеток [12] и классифицировали отдельно для каждого корешка по И. А. Алову с незначительной модификацией [13]. Просмотр препаратов осуществляли на компьютеризированной кариологической станции, оснащенной световым микроскопом

(Olympus BX-40-увеличение-400×). По каждому варианту было просмотрено не менее 10 000 клеток.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили на с помощью пакета прикладного программного обеспечения “Statsoft (USA) Statistica v.7.0”. с расчетом выборочной средней и стандартной ошибки среднего. Для данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали дисперсионный анализ (ANOVA) и t-критерий Стьюдента для попарных сравнений. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [14].

Результаты исследований и их обсуждение

Патологический митоз — один из способов возникновения мутаций и развития анеуплоидии [13]. Однако воздействие небольших доз обратимо для большинства форм патологий митоза, поскольку в течение нескольких часов через ряд механизмов с участием белков может восстановиться митотический аппарат и продолжиться митотическое деление [13]. С патологией митоза у человека связано развитие ряда заболеваний. Патологические митозы часто возникают при канцерогенезе, лучевой болезни и вирусной инфекции. Патология митоза может носить функциональный и органический характер. Функциональные нарушения деления клеток могут выражаться, например, в гипореактивности вступающих в митоз клеток.

В текущем эксперименте в контроле значение ПМ с учетом профазы составило 6,6%, что незначительно превышает нормальное значение уровня спонтанного мутирования: 2–5% [15]. Результаты анализа показали, что все тестируемые концентрации азитромицина в первом митозе не вызывают существенное повышение значений ПМ.

Однако для концентрации 300,0 мг/л азитромицина было отмечено, что в варианте «последствие, спустя 48 часов» (Рисунок 1: вариант 5), значение ПМ по сравнению с контрольной цифрой возросло существенно в 4,9 раза. Также если сравнивать варианты 4 и 5: когда фиксировали процесс деления клеток в первом митозе после действия антибиотика и вариант его последствие, то в этом случае установлено возрастание значения ПМ в 8,0 раз (Рисунок 1): с 4,1% до 32,3%. В то время как для более высоких концентраций антибиотика, равных 500,0 и 1000,0 мг/л, подобной картины не наблюдали. Следует напомнить, что азитромицина дигидрат — вещество пролонгированного действия [3]. Поэтому, чтобы корректно оценивать возможные патологические процессы в делящихся клетках образовательной ткани под влиянием разных концентраций тестируемого антибиотика: от 50,0 до 1000,0 мг/л, необходимо проанализировать состав и спектр патологий митоза, а также определить, каков характер повреждения в клетке каждая из концентраций вызывает.

В контрольном варианте из всех регистрируемых патологий митоза наблюдали в 68% патологию «забегание/отставание хромосом» и в 24% — патологию «асинхронное веретено деления» (Рисунок 2). Также в единичных клетках, что составляет 0,1–0,4%, отмечены рассеивание хромосом в анафазе, выброс хромосом, фрагменты. Мы акцентируем внимание на наличие микроядер в клетках контрольного варианта (Рисунок 3: 1б), подчеркивая, что такой признак рассматривается как морфологический пассивный маркер генетической нестабильности [16]. В то же время следует помнить, что, согласно [17], сами микроядра также могут являться источником возникновения дополнительной генетической нестабильности. В итоге все это приводит к появлению разнообразных повреждений ДНК и их множественному накоплению. Патология митоза «забегание/отставание хромосом» в метакинезе и при расхождении к полюсам возникает при повреждении хромосом в области кинетохора [18].

Однако снижение функциональной активности кинетохора может возникать не только в патологических, но и физиологических условиях [13].

Асинхронное веретено деления (экваториальное разделение хромосом в анафазе) вызвано аномальной ориентацией хромосом от полюса к полюсу в метафазе, является острым aberrантным состоянием, которое возникает в результате нерегулярных путей сборки веретена деления и его аномальной активности [19]. Данная патология напрямую не связана с клеточным циклом и собственно митозом. Встречается и в физиологически оптимальных условиях роста. Сигнальные механизмы, определяющие расположение группы хромосом (среднюю плоскость), особенно в асимметрично делящихся клетках, которые имеют решающее значение для определения судьбы клеток и дальнейшей дифференцировки тканей, остаются невыясненными [20].

Влияние азитромицина на типы патологий митоза представлено на Рисунке 2. Следует отметить, что при действии всех концентраций азитромицина: от 50,0 до 1000,0 мг/л наблюдается такая же тенденция как в контрольном варианте по сохранению спектра патологий митоза и по доминированию, во-первых, патологии «забегание/отставание хромосом», и во-вторых, патологии «асинхронное веретено деления» (Рисунок 3: 7а). Процент упомянутых патологий митоза колеблется, соответственно, от 52 до 74, и от 7 до 22 (Рисунок 2).

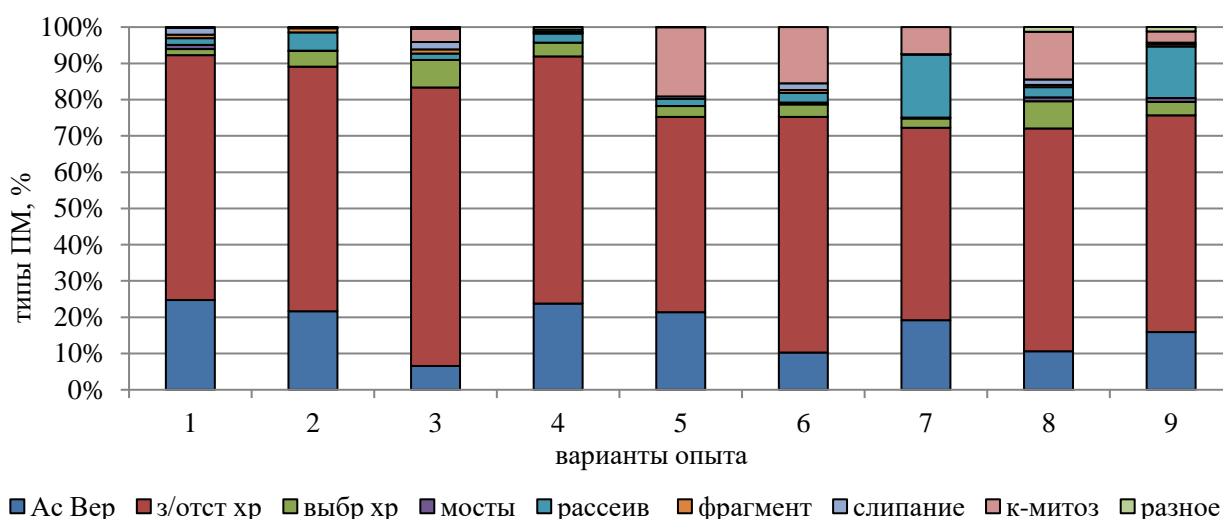
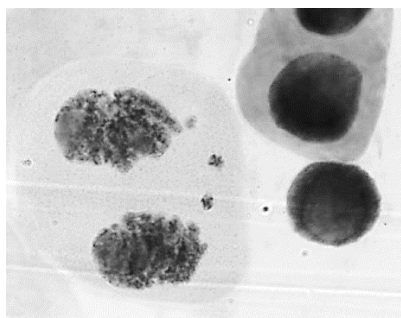
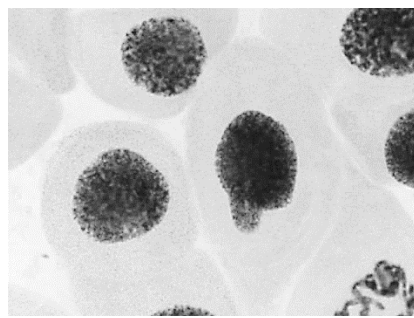


Рисунок 2. Влияние азитромицина на состав и спектр патологий митоза. Обозначения вариантов — те же, что для Рисунка 1

По своей встречаемости в опытных вариантах в меньшей степени определяемые патологии митоза располагаются в следующей последовательности: к-митоз (Рисунок 3: 2а, 3б, 6б, 7б), рассеивание хромосом (Рисунок 3: 2а, 3б, 4б, 6б, 7б), выбросы хромосом (Рисунок 3: 5а, 8б), полиплоидность (Рисунок 3: 2а, 6б, 7б), липкость хромосом (Рисунок 3: 5а, 8а), хромосомные и хроматидные мосты (Рисунок 3: 8а), пикноз интерфазных ядер (Рисунок 3: 1а, 4а, 4б, 6б, 7а, 8г). и вызваны дисфункцией ядерного веретена деления. Рассмотрение характеристик упомянутых патологий митоза подтверждает наше предположение.

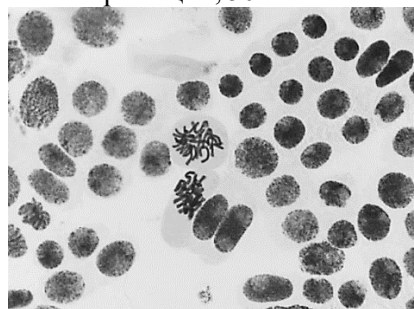


а

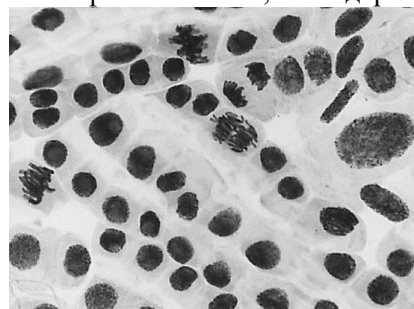


б

1 — азитромицин, 50 мг/л: а — микроядра на стадии телофазы + пикноз; б — ядерные почки

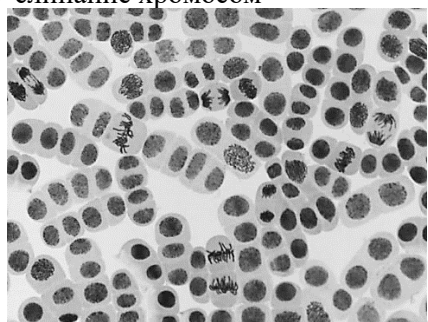


а

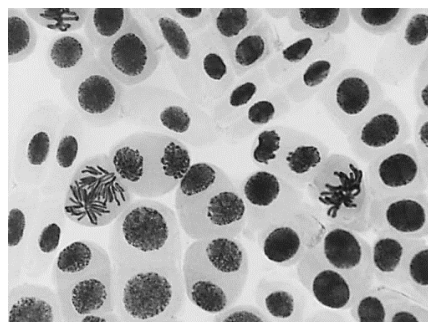


б

2 — азитромицин, 100 мг/л: а — митоз, ядра в норме; б — хромосомы в норме + большое ядро + слипание хромосом

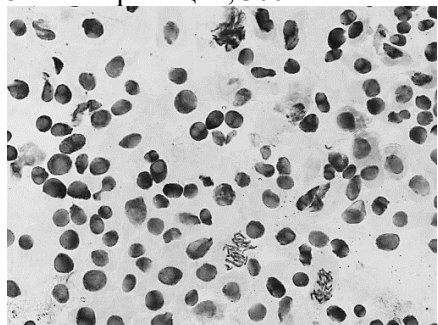


а

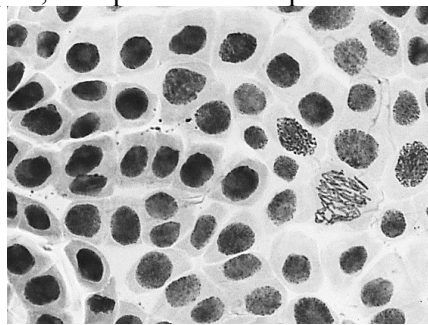


б

3 — азитромицин, 300 мг/л: а — митоз, ядра в норме; б — рассеивание хромосом в анафазе

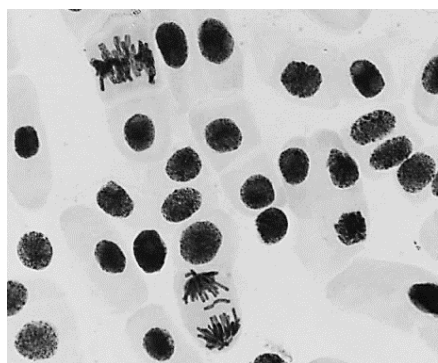


а

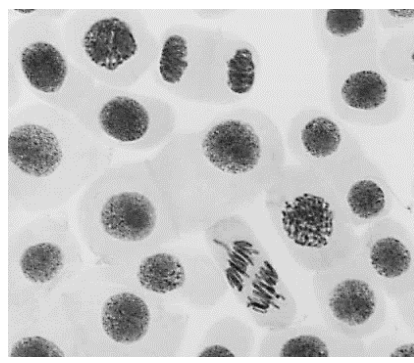


б

4 — восстановительный период после варианта №3: а — пикноз; б — ядра в норме и пикноз ядер

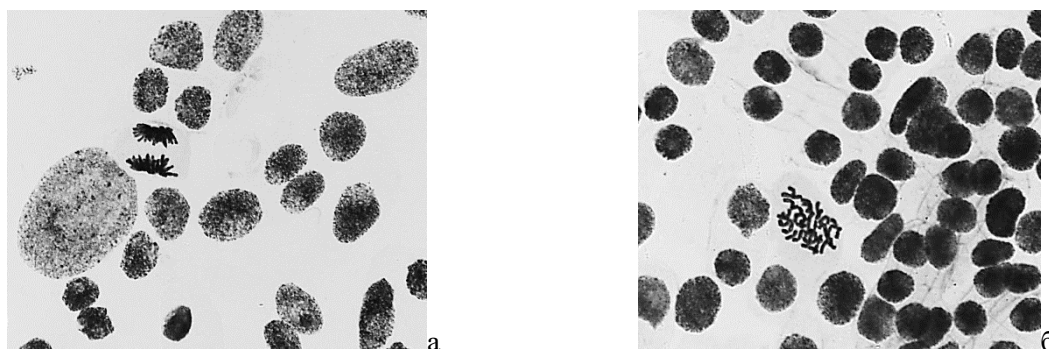


а

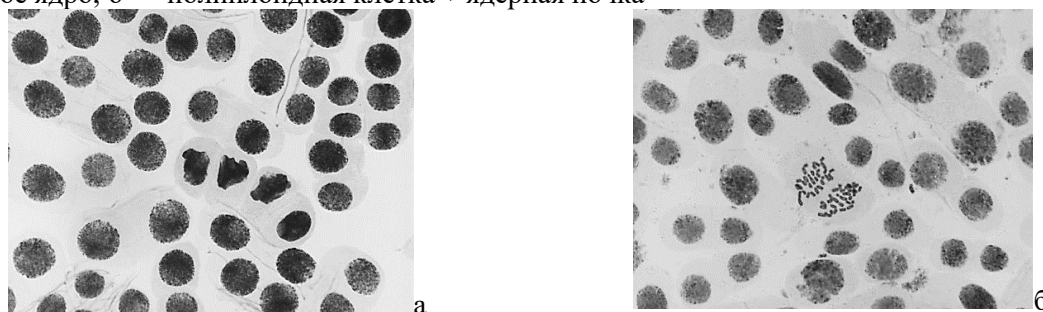


б

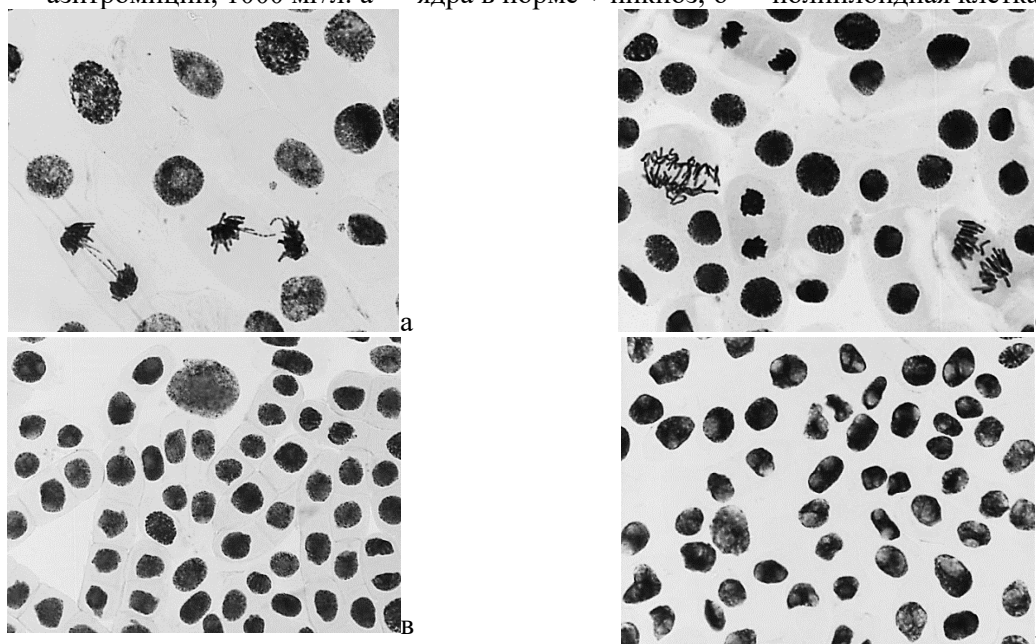
5 — азитромицин, 500 мг/л: а — выброс хромосомы в анафазе + вздутие хромосом; б — ядра в норме + забегание хромосом



6 — восстановительный период после варианта №5: а — асинхронное веретено деления + большое ядро; б — полиплоидная клетка + ядерная почка



7 — азитромицин, 1000 мг/л: а — ядра в норме + пикноз; б — полиплоидная клетка



8 — восстановительный период после варианта №7: а — мосты хроматидные; б — выбросы хромосомы за веретено деления; в — ядерные почки + большое ядро; г — пикноз ядер

Рисунок 3. Влияние азитромицина на типы патологий митоза

К-митоз указывает на то, что многие химические вещества ингибируют образование веретена в соответствии с механизмом, сходным с действием колхицина, и индукция к-митоза обычно ассоциируется с ядами веретена, что указывает на анеугенный эффект [21]. Исход к-митоза зависит от дозы и времени воздействия статмокинетического яда на делящуюся клетку. При токсических дозах наблюдается пикноз ядра и гибель клетки. Воздействие небольших доз обратимо. В течение нескольких часов может восстановиться митотический аппарат и продолжиться митотическое деление [13]. Согласно [22], присутствие к-метафаз в клетках образовательной ткани может привести к изменению ploidy, в частности к

полиплоидизации, хотя наиболее частым результатом является индукция микроядер в результате фрагментации или отставания хромосом [13]. Полиплоидия отнесена к ингибированию полного нарушения веретенообразного механизма [19].

Рассеивание хромосом как на стадии метафазы, так и на стадии анафазы происходит в результате повреждения или полной дезорганизации митотического аппарата. Эту патологию митоза рассматривают как одно из проявлений к-митоза. Образование отстающих хромосом также обусловлено ингибированием полимеризации тубулина или белков цитоскелета [23].

В текущем эксперименте при действии азитромицина, начиная с концентрации 100,0 мг/л до 1000,0 мг/л, в делящихся клетках напрямую наблюдали полиплоидные клетки, которые содержали тетраплоидный набор хромосом (Рисунок 3: 2а, 6б, 7б). Неоднократно отмечали существенное увеличение размеров ядер интерфазных клеток (Рисунок 3: 2б, 6а, 8в) и это является свидетельством проявлением механизма адаптации и служит дополнительным защитным фактором [24]. Гигантские клетки могут быть полиплоидными клетками, которые произошли посредством эндорепликации или эндомитоза, что можно рассматривать как крайний случай онтогенетической амплификации генов [24].

Следует дополнить, что в единичных интерфазных клетках уже при действии 50,0 мг/л азитромицина отмечали наличие ядерных почек (рисунок е почки рассматриваются как маркеры полиплоидизации и амплификация генов, и их формирование приводит к изгнанию лишнего генетического материала из анеуплоидных клеток [25].

Хромосомная липкость отражает высокотоксичные эффекты на хроматин, обычно необратимого типа (представляет собой нерепарируемый эффект), которые могут привести к гибели клеток [26].

Пикноз ядерного аппарата, наблюдаемый в интерфазных клетках в единичных случаях при минимальной тестируемой концентрации азитромицина (50,0 мг/л), и в 100 % клетках, но только отдельных единичных корней, начиная с концентрации 300,0 мг/л (Рисунок 2, Рисунок 3: 1а, 4а, 7а, 8г), свидетельствует о смерти клеток, что приводит к некрозу тканей [27].

При микроскопическом исследовании были выявлены единичные клетки с сильно выраженным плазмолизом, также в зоне дифференциации многие клетки корешков лука имели плотную конденсированную цитоплазму. Такая морфологическая картина типична для процесса программируемой клеточной гибели у растений при действии ксенобиотиков.

Заключение

Результаты анализа показали, что все тестируемые концентрации азитромицина (50,0–1000,0 мг/л) в первом митозе не вызывают существенное повышение значений патологии митоза (ПМ) по сравнению с негативным контролем. Однако отмечено существенное возрастание (в 8 раз) числа клеток с ПМ в варианте «последствие, спустя 48 часов» для концентрации 300,0 мг/л азитромицина: с 4,1% до 32,3%. В то время как для более высоких концентраций антибиотика, равных 500,0 и 1000,0 мг/л, подобной картины не наблюдали.

Следует отметить, что при действии всех тестируемых концентраций азитромицина наблюдается такая же тенденция как в контрольном варианте по сохранению спектра ПМ и по доминированию, соответственно, во-первых, патологии «забегание/отставание хромосом», и во-вторых, патологии «асинхронное веретено деления». Процент упомянутых ПМ колеблется, соответственно, от 52 до 74, и от 7 до 22.

По своей встречаемости в опытных вариантах иные типы ПМ располагаются в следующей последовательности: к-митоз, рассеивание хромосом, выбросы хромосом, полиплоидность, липкость хромосом, хромосомные и хроматидные мосты, пикноз интерфазных ядер.

Восстановительный период (спустя 48 часов после действия антибиотика) для азитромицина не снижает количество клеток с ПМ, но изменяет их состав и спектр.

Список литературы:

1. Дзюблик А. Я. Азитромицин: 30 лет успешного клинического применения при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей // Украинський пульмонологічний журнал. 2019. №4. С. 50-60. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-106-4-50-60>
2. Майданник В. Г., Срибная В. Д. Азитромицин: антибактериальные и неантибактериальные эффекты // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013. Т. 3. №1. С. 64-74.
3. Противомикробные лекарственные средства производства РУП «Белмедпрепараты»: Справочное издание. Минск: Парадокс, 2014. 338 с.
4. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M. E., De-Antonio Cuscó M., Ferrández O., Horcajada J. P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review // Expert review of anti-infective therapy. 2021. V. 19. №2. P. 147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
5. Matzneller P., Krasniqi S., Kinzig M., Sörgel F., Hüttner S., Lackner E., Zeitlinger M. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013. V. 57. №4. P. 1736-1742. <https://doi.org/10.1128/AAC.02011-12>
6. Fiskesjö G. The Allium test as a standard in environmental monitoring // Hereditas. 1985. V. 102. №1. P. 99-112. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x>
7. World Health Organization et al. Guide to short-term tests for detecting mutagenic and carcinogenic chemicals. World Health Organization, 1985.
8. Bonciu E., Firbas P., Fontanetti C. S., Wusheng J., Karaismailoğlu M. C., Liu D., Papini A. An evaluation for the standardization of the Allium cepa test as cytotoxicity and genotoxicity assay // Caryologia. 2018. V. 71. №3. P. 191-209. <https://doi.org/10.1080/00087114.2018.1503496>
9. Chrysouli M. P., Banti C. N., Milionis I., Koumasi D., Raptopoulou C. P., Psycharis V., Hadjikakou S. K. A water-soluble silver (I) formulation as an effective disinfectant of contact lenses cases // Materials Science and Engineering: C. 2018.V. 93. P. 902-910. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.061>
10. Kumar S. Chromosomal disturbances during mitotic activity of root tip cells in Allium by certain commonly used antibiotics // Pharmacognosy Journal. 2018. V. 10. №2. <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2018.2.60>
11. Концевая И. И., Минина А. В. Влияние тетрациклинов на патологию митоза в клетках образовательной ткани корней *Allium cepa* L. // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. № 2. С. 26-34. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/75/03>
12. Калаев В. Н. Цитогенетический мониторинг: методы оценки загрязнения окружающей среды и состояния генетического аппарата организма. Воронеж: ВГУ, 2004. 80 с.
13. Алов И. А. Цитофизиология и патология митоза. М.: Медицина, 1972. 264 с.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
15. Huang W., Lyman R. F., Lyman R. A., Carbone M. A., Harbison S. T., Magwire M. M., Mackay T. F. Spontaneous mutations and the origin and maintenance of quantitative genetic variation // Elife. 2016. V. 5. P. e14625. <https://doi.org/10.7554/eLife.14625>
16. Кисурин-Евгеньева О. П., Сутягина О. И., Онищенко Г. Е. Биогенез микроядер // Биохимия. 2016. Т. 81. № 5. С. 612-624.

17. Hatch E. M., Fischer A. H., Deerinck T. J., Hetzer M. W. Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei // *Cell*. 2013. V. 154. №1. P. 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.007>
18. Amer S. M., Ali E. M. Cytological effects of pesticides XVII. Effect of the insecticide dichlorvos on root-mitosis of *Vicia faba* // *Cytologia*. 1986. V. 51. №1. P. 21-25. <https://doi.org/10.1508/cytologia.51.21>
19. Renjana P. K., Anjana S., Thoppil J. E. Evaluation of genotoxic effects of baking powder and monosodium glutamate using *Allium cepa* assay // *Int. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 5. №2. P. 311-316.
20. Wasteneys G. O. Microtubule organization in the green kingdom: chaos or self-order? // *Journal of cell science*. 2002. V. 115. №7. P. 1345-1354. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.7.1345>
21. Türkoğlu Ş. Evaluation of genotoxic effects of five flavour enhancers (glutamates) on the root meristem cells of *Allium cepa* // *Toxicology and industrial health*. 2015. V. 31. №9. P. 792-801.
22. Fernandes T. C. C., Mazzeo D. E. C., Marin-Morales M. A. Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of *Allium cepa* exposed to trifluralin herbicide // *Pesticide Biochemistry and physiology*. 2007. V. 88. №3. P. 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.12.003>
23. Бингам Ф. Т., Коста М., Эйхенбергер Э. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. М.: Мир, 1993. 368 с.
24. Патрушев Л. И., Минкевич И. Г. Проблема размера геномов эукариот // *Успехи биологической химии*. 2007. Т. 47. С. 293-370.
25. Iqbal M., Abbas M., Nisar J., Nazir A., Qamar A. Bioassays based on higher plants as excellent dosimeters for ecotoxicity monitoring: a review // *Chemistry International*. 2019. V. 5. №1. P. 1-80. <https://ssrn.com/abstract=3407325>
26. Sarac I., Bonciu E., Butnariu M., Petrescu I., Madosa E. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic potential of some heavy metals by use of *Allium* test // *Caryologia*. 2019. V. 72. №2. P. 37-43. <http://digital.casalini.it/4647912>
27. Довгалюк А. И., Калиняк Т. Б., Блюм Я. Б. Оценка фито-и цитотоксической активности соединений тяжелых металлов и алюминия с помощью корневой апикальной меристемы лука // *Цитология и генетика*. 2001. Т. 35. №1. С. 3-7.

References:

1. Dzyublik, A. Ya. (2019). Azitromicin: 30 let uspešnogo kliničeskogo primeneniya pri vnebol'nichnyh infekcijah nizhnih dyhatel'nyh putej. *Ukr. pul'monol. Zhurnal*, (4), 50-60. (in Russian).
2. Majdannik, V. G., & Sribnaya, V. D. (2013). Azitromicin: antibakterial'nye i neantibakterial'nye efekty. *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*, 3(1), 64-74. (in Russian).
3. Protivomikrobnnye lekarstvennyye sredstva proizvodstva RUP "Belmedpreparaty": Spravochnoe izdanie (2014). Minsk. (in Russian).
4. Echeverría-Esnal, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
5. Matzneller, P., Krasniqi, S., Kinzig, M., Sörgel, F., Hüttner, S., Lackner, E., ... & Zeitlinger, M. (2013). Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(4), 1736-1742. <https://doi.org/10.1128/AAC.02011-12>

6. Fiskesjö, G. (1985). The Allium test as a standard in environmental monitoring. *Hereditas*, 102(1), 99-112. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x>
7. World Health Organization. (1985). *Guide to short-term tests for detecting mutagenic and carcinogenic chemicals*. World Health Organization.
8. Bonciu, E., Firbas, P., Fontanetti, C. S., Wusheng, J., Karaismailoğlu, M. C., Liu, D., ... & Papini, A. (2018). An evaluation for the standardization of the Allium cepa test as cytotoxicity and genotoxicity assay. *Caryologia*, 71(3), 191-209. <https://doi.org/10.1080/00087114.2018.1503496>
9. Chrysouli, M. P., Banti, C. N., Milionis, I., Koumasi, D., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., ... & Hadjikakou, S. K. (2018). A water-soluble silver (I) formulation as an effective disinfectant of contact lenses cases. *Materials Science and Engineering: C*, 93, 902-910. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.061>
10. Kumar, S. (2018). Chromosomal disturbances during mitotic activity of root tip cells in Allium by certain commonly used antibiotics. *Pharmacognosy Journal*, 10(2). <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2018.2.60>
11. Kantsavaya, I., & Minina, A. (2022). The Tetracyclines Effect on Mitosis's Pathology in the Root Meristem Allium cepa L. Cells. *Bulletin of Science and Practice*, 8(2), 26-34. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/75/03>
12. Kalaev, V. N. (2004). Tsitogeneticheskii monitoring: metody otsenki zagryazneniya okruzhayushchei sredy i sostoyaniya geneticheskogo apparata organizma. Voronezh. (in Russian).
13. Alov, I. A. (1972). Tsitofiziologiya i patologiya mitoza. Moscow. (in Russian).
14. Rebrova, O. Yu. (2002). Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow. (in Russian).
15. Huang, W., Lyman, R. F., Lyman, R. A., Carbone, M. A., Harbison, S. T., Magwire, M. M., & Mackay, T. F. (2016). Spontaneous mutations and the origin and maintenance of quantitative genetic variation. *Elife*, 5, e14625. <https://doi.org/10.7554/eLife.14625>
16. Kisurina-Evgen'eva, O. P., Sutyagina, O. I., & Onishchenko, G. E. (2016). Biogenez mikroyader. *Biokhimiya*, 81(5), 612-624. (in Russian).
17. Hatch, E. M., Fischer, A. H., Deerinck, T. J., & Hetzer, M. W. (2013). Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei. *Cell*, 154(1), 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.007>
18. Amer, S. M., & Ali, E. M. (1986). Cytological effects of pesticides XVII. Effect of the insecticide dichlorvos on root-mitosis of Vicia faba. *Cytologia*, 51(1), 21-25. <https://doi.org/10.1508/cytologia.51.21>
19. Renjana, P. K., Anjana, S., & Thoppil, J. E. (2013). Evaluation of genotoxic effects of baking powder and monosodium glutamate using Allium cepa assay. *Int. J. Pharm. Sci*, 5(2), 311-316.
20. Wasteneys, G. O. (2002). Microtubule organization in the green kingdom: chaos or self-order?. *Journal of cell science*, 115(7), 1345-1354. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.7.1345>
21. Türkoğlu, Ş. (2015). Evaluation of genotoxic effects of five flavour enhancers (glutamates) on the root meristem cells of Allium cepa. *Toxicology and industrial health*, 31(9), 792-801. <https://doi.org/10.1177/07482337134755>
22. Fernandes, T. C., Mazzeo, D. E. C., & Marin-Morales, M. A. (2007). Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of Allium cepa exposed to trifluralin herbicide. *Pesticide Biochemistry and physiology*, 88(3), 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.12.003>
23. Bingam, F. T., Kosta, M., & Eikhenberger, E. (1993). Nekotorye voprosy toksichnosti ionov metallov. Moscow. (in Russian).

24. Patrushev, L. I., & Minkevich, I. G. (2007). Problema razmera genomov eukariot. *Uspekhi biologicheskoi khimii*, 47, 293-370. (in Russian).
25. Iqbal, M., Abbas, M., Nisar, J., Nazir, A., & Qamar, A. (2019). Bioassays based on higher plants as excellent dosimeters for ecotoxicity monitoring: a review. *Chemistry International*, 5(1), 1-80. <https://ssrn.com/abstract=3407325>
26. Sarac, I., Bonciu, E., Butnariu, M., Petrescu, I., & Madosa, E. (2019). Evaluation of the cytotoxic and genotoxic potential of some heavy metals by use of *Allium* test. *Caryologia*, 72(2), 37-43. <http://digital.casalini.it/4647912>
27. Dovgalyuk, A. I., Kalinyak, T. B., & Blyum, Ya. B. (2001). Otsenka fito-i tsitotoksicheskoi aktivnosti soedinenii tyazhelykh metallov i alyuminiya s pomoshch'yu kornevoi apikal'noi meristemy luka. *Tsitologiya i genetika*, 35(1), 3-7. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 21.01.2023 г.

Принята к публикации
27.01.2023 г.

Ссылка для цитирования:

Концевая И. И., Ольшевский А. И. Влияние азитромицина на генотоксичность в *Allium* тесте // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. №3. С. 47-58. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/04>

Cite as (APA):

Kantsavaya, I., & Olshevsky, A. (2023). Effect of Azithromycin on Genotoxicity in *Allium* Test. *Bulletin of Science and Practice*, 9(3), 47-58. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/04>