



DOI 10.22363/2313-0245-2021-25-2-147-153

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Оценка цитогенетического действия кофеина в микроядерном тесте

Н.А. Дурнова*, А.Р. Кланцатая, М.Н. Курчатова, А.Ю. Каретникова, А.С. Шереметьева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация
*ndurnova@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Употребление кофеинсодержащих продуктов питания в современном мире обязательно должно быть безопасным для человека, в том числе не должно влиять на наследственный материал организма. *Цель исследования:* определить возможное действие кофеина на цитогенетическом уровне микроядерным методом на эритроцитах. *Материалы и методы.* Объектами для исследования выбраны нелинейные мыши, которые были поделены на 6 групп — одна группа контрольная и 5 групп опытных. Первая опытная группа и вторая в эксперименте получали кофеин в дозах 40 мг/кг и 100 мг/кг. Третьей группе вводили диоксидин (доза равнялась 200 мг/кг). Четвертая и пятая группа подвергалась воздействию кофеина в дозах 40 мг/кг и 100 мг/кг совместно с диоксидином. Контрольная группа получала физиологический раствор. Кофеин вводили перорально. Мутаген (диоксидин) вводился внутривентриально. На 5-е сутки экспериментального исследования мы проводили забор крови на цитогенетический анализ. *Результаты и обсуждение.* Наше исследование препарата кофеина позволило определить следующие закономерности. Во-первых, при введении в течение 5 дней кофеин в дозе 40 и 100 мг/кг не вызывал увеличения количества микроядер в эритроцитах крови у мышей. Во-вторых, сочетанное применение кофеина (как в дозе 40 мг/кг, так и в дозе 100 мг/кг) и диоксидина достоверно повышало уровень микроядер по сравнению с группой контроля. В-третьих, кофеин в дозе 40 мг/кг не увеличил мутагенную активность диоксидина, но доза кофеина в 100 мг/кг при сочетанном применении с мутагеном привела к достоверному повышению уровня цитогенетических повреждений. *Выводы.* По нашим данным, кофеин в экспериментальном исследовании не являлся мутагеном, но в дозе 100 мг/кг оказывал комутагенное действие.

Ключевые слова: кофеин, диоксидин, микроядра

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — все авторы; проведение эксперимента и получение данных — М.Н. Курчатова, А.Ю. Каретникова, А.Р. Кланцатая; обработка данных и написание статьи — Н.А. Дурнова, М.Н. Курчатова, А.Ю. Каретникова; анализ и интерпретация результатов — Н.А. Дурнова, М.Н. Курчатова, А.С. Шереметьева; утверждение рукописи для публикации — Н.А. Дурнова.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.11.2020. Принята 11.02.2021.

Для цитирования: Дурнова Н.А., Кланцатая А.Р., Курчатова М.Н., Каретникова А.Ю., Шереметьева А.С. Оценка цитогенетического действия кофеина в микроядерном тесте // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 2. С. 147—153. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-147-153

© Дурнова Н.А., Кланцатая А.Р., Курчатова М.Н., Каретникова А.Ю., Шереметьева А.С., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cytogenetic effect of caffeine in the micronucleus test

N.A. Durnova*, A.R. Klantsataya, M.N. Kurchatova, A. Yu. Karetnikova, A.S. Sheremetyeva

Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

*Corresponding author: ndurnova@mail.ru

Annotation. Relevance. The consumption of caffeine-containing food in the modern world must necessarily be safe for humans, including should not affect the hereditary material of the body. **Objective:** to determine the possible effect of caffeine at the cytogenetic level by the micronucleus method on erythrocytes. **Materials and Methods.** The objects for the study were non-linear mice, which were divided into 6 groups — one control group and 5 experimental groups. The first experimental group and the second in the experiment received caffeine in doses of 40 mg/kg and 100 mg/kg. The control group received saline. Caffeine was administered orally. The mutagen (dioxidine) was injected intraperitoneally. On the 5th day of the experimental study, we performed blood sampling for cytogenetic analysis. **Results and Discussion.** Our study of the caffeine preparation made it possible to determine the following patterns. Firstly, when administered within 5 days, caffeine at a dose of 40 and 100 mg/kg did not cause an increase in the number of micronuclei in erythrocytes in mice. Secondly, the combined use of caffeine (both at a dose of 40mg/kg and at a dose of 100 mg / kg) and dioxidine significantly increased the level of micronuclei in comparison with the control group. Thirdly, caffeine at a dose of 40mg/kg did not increase the mutagenic activity of dioxidine, but a dose of caffeine of 100mg/kg when combined with a mutagen led to a significant increase in the level of cytogenetic damage. **Conclusion.** According to our data, caffeine in the experimental study was not a mutagen, but at a dose of 100 mg/kg it represented a comutagenic effect.

Key words: caffeine, dioxidine, micronuclei

Author contributions: concept and design of the study — all authors; experiment and data acquisition — M.N. Kurchatova, A. Yu. Karetnikova, A.R. Klantsataya; data processing and article writing — N.A. Durnova, M.N. Kurchatova, A. Yu. Karetnikova; analysis and interpretation of results — N.A. Durnova, M.N. Kurchatova, A.S. Sheremetyeva; approval of the manuscript for publication — N.A. Durnova.

Conflict of interest statement. Authors declare the absence of the possible conflicts of interests.

Received 20.11.2020. Accepted 11.02.2021.

For citation: Durnova NA, Klantsataya AR, Kurchatova MN, Karetnikova AYU, Sheremetyeva AS. Cytogenetic effect of caffeine in the micronucleus test. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(2):147—153. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-147-153

Введение

Кофеин, без сомнения, часто встречающееся в рационе людей всего мира вещество [1, 2]. Помимо пищевой ценности кофеин также имеет значение как лекарственный препарат [3—7], в связи с чем важно ответить на вопрос о наличии либо отсутствии отрицательного влияния кофеина как продукта питания, так и лекарственного препарата [8—14].

Кофеин неоднократно становился предметом различных исследований. Получены данные о его влиянии на молекулярном, клеточном [15], организменном уровнях [16—18]. В том числе имеются

данные о влиянии кофеина на наследственный аппарат клеток, а именно: процессы репарации и метилирования ДНК, мутагенеза, комутагенеза [19, 20]. Следует отметить, что до настоящего времени по результатам исследований сохраняется противоречие. Так, кофеин проявлял ДНК-протекторные свойства в эксперименте с использованием в качестве мутагена электромагнитного излучения [19], в то же время есть данные о том, что кофеин ингибирует ферменты, ответственные за репарацию ДНК [21].

Цель исследования: провести анализ возможного мутагенного действия кофеина на млекопитающих.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 36 беспородных белых мышах-самцах (возраст: 8—12 недель, вес: 35—40 г.). Мыши содержались в стандартных условиях вивария (12-часовой световой режим, со свободным доступом к воде и пище). Правила содержания и ухода полностью соответствовали нормативам, представленным в руководстве National Research Council-2011, и правилам, утвержденным ГОСТ Р 53434—2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.) и с одобрением этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (протокол № 3 от 06.11.2018 года).

Эксперимент длился 15 дней. Мыши-самцы были распределены на 6 групп (по 6 животных в каждой):

- физиологический раствор (контрольная группа) по весу;
- диоксидин (мутаген) в дозе 200 мг/кг;
- кофеин в дозе 40 мг/кг;
- кофеин в дозе 100 мк/кг;
- кофеин (40 мг/кг) + диоксидин в дозе 200 мг/кг;
- кофеин (100 мг/кг) + диоксидин в дозе 200 мг/кг.

Каждая группа получала свой препарат/препараты ежедневно. Кофеин мыши получали перорально, а мутаген — внутривентриально. Дозы обоснованы ранее проведенными исследованиями [20]. Диоксидин («ОАО «Валента Фармацевтика», Россия) является стандартным мутагеном для индукции повреждений наследственного материала в эксперименте [20, 22]. Мазки крови изготавливались на 5-е сутки после введения препаратов (окраска по Романовскому), с каждого стекла просматривалось по 2000—3000 эритроцитов. Доля микроядер вычисляли в промилле (‰).

Микроядра представляют собой хроматиновые округлые образования на периферии клетки (эритроцита), образующиеся при воздействии мутагена. Достоверное повышение числа эритроцитов с микроядрами в опытных группах по сравнению с контрольной (в нашем случае при введении хлорида натрия) свидетельствует о мутагенности используемого вещества [22].

Статистическая обработка данных проведена с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни ($p \leq 0.01$).

Результаты и обсуждение

Результаты нашего эксперимента показали дозозависимое воздействие кофеина на наследственный материал мышей.

По результатам исследования пероральное пятикратное введение кофеина мышам-самцам в дозах 40 мг/кг ($0,28 \pm 0,486$ ‰) и 100 мг/кг ($0,36 \pm 0,556$ ‰) не приводило к достоверному увеличению количества эритроцитов с микроядрами по сравнению контрольной группой (0 ‰) (табл. 1). Группы, получавшие кофеин в дозе 40 и 100 мг/кг, не различались между собой по количеству микроядер в крови мышей (табл. 2). Представленные данные доказывают отсутствие мутагенности у кофеина при его пероральном введении.

У животных, которые получали внутривентриально диоксидин, уровень микроядер составлял $11,96 \pm 3,853$ ‰, таким образом, подтверждаются мутагенные свойства диоксида.

Введение кофеина мышам в дозе 40 мг/кг ($7,84 \pm 2,646$ ‰) и в дозе 100 мг/кг ($19,18 \pm 1,656$ ‰) совместно с диоксидином приводило к достоверному повышению уровня микроядер в крови (табл. 1) по сравнению с группой контроля (получавшей физиологический раствор). Введение кофеина в дозе 40 мг/кг не увеличивало мутагенную активность диоксида, а введение кофеина в дозе 100 мг/кг сочетано с мутагеном привело к достоверному увеличению уровня повреждений наследственного аппарата (табл. 1, 2).

Таблица 1

Уровень микроядер в эритроцитах животных экспериментальных групп

Контроль	Кофеин 40мг/кг	Кофеин 100 мг/кг	Диоксидин 200 мг/кг	Кофеин 40 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг	Кофеин 100 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг
0 p2≤0.01	0,28±0,486 % p1>0.05 p2≤0.01	0,36±0,556 % p1>0.05 p2≤0.01	11,96±3,853 % p1≤0.01	7,84±2,646 % p1≤0.01 p2>0.05	19,18±1,656 % p1≤0.01 p2≤0.01

Примечание: p1 – по сравнению с контролем, p2 – по сравнению с группой, получавшей диоксидин 200 мг/кг.

Table 1

The level of micronuclei in erythrocytes of animals of the experimental groups

Control	Caffeine 40 mg/kg	Caffeine 100 mg/kg	Dioxidine 200 mg/kg	Caffeine 40 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg	Caffeine 100 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg
0 p2≤0.01	0,28±0,486 % p1>0.05 p2≤0.01	0,36±0,556 % p1>0.05 p2≤0.01	11,96±3,853 % p1≤0.01	7,84±2,646 % p1≤0.01 p2>0.05	19,18±1,656 % p1≤0.01 p2≤0.01

Note: p1 – compared with control, p2 – compared with the group receiving dioxidine 200 mg/kg.

Таблица 2

Попарное сравнение групп

Группа	Контроль	Кофеин 40мг/кг	Кофеин 100 мг/кг	Диоксидин 200 мг/кг	Кофеин 40 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг	Кофеин 100 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг
Контроль	-	p>0.05	p>0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Кофеин 40мг/кг	p>0.05	-	p>0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Кофеин 100 мг/кг	p>0.05	p>0.05	-	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Диоксидин 200 мг/кг	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	-	p>0.05	p≤0.01
Кофеин 40 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p>0.05	-	p≤0.01
Кофеин 100 мг/кг + Диоксидин 200 мг/кг	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	-

Примечание: достоверность при p≤0.01

Table 2

Pairwise comparison of groups

Group	Control	Caffeine 40 mg/kg	Caffeine 100 mg/kg	Dioxidine 200 mg/kg	Caffeine 40 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg	Caffeine 100 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg
Control	-	p>0.05	p>0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Caffeine 40 mg/kg	p>0.05	-	p>0.05	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Caffeine 100 mg/kg	p>0.05	p>0.05	-	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01
Dioxidine 200 mg/kg	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	-	p>0.05	p≤0.01
Caffeine 40 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p>0.05	-	p≤0.01
Caffeine 100 mg/kg + Dioxidine 200 mg/kg	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	p≤0.01	-

Note: reliability at p≤0.01

Наши результаты показали, что кофеин не является мутагеном при его пероральном введении, но он показал комутагенный эффект при его использовании в дозе 100 мг/кг. По более ранним данным, кофеин в дозе 100 мг/кг (при введении совместно с диоксидином) не проявил комутагенных свойств при изучении индукции мутаций на метафазных хромосомах костного мозга мышей [20]. Но при применении иного мутагена, циклофосамида, кофеин в аналогичных нашему эксперименту дозах (10 мг/кг и 100 мг/кг) проявил комутагенный эффект [20]. Вероятно, противоречие в результатах объясняется разными цитогенетическими методиками, которые использовались при исследовании кофеина.

Изучение эффектов кофеина проводится уже многие десятилетия, и накоплены данные о его многостороннем воздействии на разные организмы. Так, установлена его мутагенная активность в отношении кишечной палочки, при воздействии на растительные клетки, но результаты исследований его влияния на млекопитающих противоречивы [23]. Например, получена информация о повреждении наследственного материала у разных организмов под воздействием разных концентраций кофеина [24], однако установлено его генопротекторное действие в эксперименте с *Salmonella typhimurium* [25]. Так как кофеин продолжает оста-

ваться одним из популярных пищевых продуктов среди населения всего мира [26], широко встречается как загрязнитель в природе [27] и может влиять на развитие некоторых заболеваний [28], исследования его действия на организм человека должны оставаться одним из приоритетных направлений.

Выводы

1. Кофеин в нашем экспериментальном исследовании не проявил мутагенность во всех исследованных дозах.
2. Кофеин в дозе 100 мг/кг в сочетании с диоксидином продемонстрировал комутагенное действие.

Библиографический список

1. *Chu Y.F.* Coffee: emerging health effects and disease prevention. Wiley-Blackwell. 2012. P. 352.
2. *Porta M., Vioque J., Ayude D., Alguacil J., Jarrod M., Ruiz L., et al.* Coffee drinking: the rationale for treating it as a potential effect modifier of carcinogenic exposures // *European Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 18. №4. P. 289–298.
3. *Козачук И.В.* К вопросу о физиологических эффектах кофеина на организм человека // *Вестник российских университетов. Математика*. 2009. Т. 14. № 1. С. 45–47.
4. *Сиволап Ю.П., Дамулин И.В.* Кофеин и болезнь Альцгеймера // *Неврологический вестник*. 2017. Т. 49. № 4. С. 5–10.

5. Bohn S.K., Ward N.C., Hodgson J.M., Croft K.D. Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk // *Food & Function*. 2012. Vol. 3. № 6. P. 575-591.
6. Проскурякова Т.В., Гришин М.Э. Кофеин и психическое здоровье // *Психическое здоровье*. 2016. Т. 14. № 10. С. 76–82.
7. Азимова Ю.Э., Рачин А.П. Мигрень, кофеин, эрготамин: классическое трио // *Поликлиника*. 2016. № 1. С. 28–30.
8. Cano-Marquina A., Tarin J.J., Cano A. The impact of coffee on health // *Maturitas*. 2013. Vol. 75. № 1. P. 7–21.
9. Зайнуллин Р.А., Кунакова Р.В., Егорова Е.Ю. Кофе, кофеин и генетика человека // *Пиво и напитки*. 2015. № 6. С. 50–54.
10. Brambilla G., Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity test in 472 marketed pharmaceuticals // *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. 2009. Vol. 681. № 2–3. P. 209–229.
11. Голубева И.С., Бармашов А.Е., Рудакова А.А., Барышникова М.А., Рук Н.С., Скрябина А.Ю. и др. Цитотоксическая активность комплексов иодидов цинка и кадмия с антипирином, кофеином и фенантролином // *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. Т. 16. № 3. С. 75–78. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-75-78
12. Селиверстов Ю.А., Бабин М.Е. Кофеин и его влияние на нейродегенеративные заболевания // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 2. № 17. С. 37–42.
13. Курпякова А.Ф., Быков В.Н., Чепур С.В., Юдин М.А., Никифоров А.С. Изучение эффективности комбинации дитионита, кеторолака и кофеина на модели тяжелого отравления крыс этанолом // *Токсикологический вестник*. 2011. № 5. Т. 110. С. 14–17.
14. Курyleva O.M., Gracheva O.N., Viatleva O.A., Kuznetsova E.G., Salomatina L.A., Sevast'yanov V.I. Исследования специфической эффективности трансдермальной терапевтической системы кофеина на здоровых добровольцах // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008. № 1. С. 40–44.
15. Северина Т.Г. Влияние кофеин-бензоата натрия на активность лизосомных ферментов печени и устойчивость крыс к острой иммерсионной гипотермии // *Военная медицина*. 2009. № 2. Т. 51. С. 110–114.
16. Левикин К.Е., Качанов Д.А., Лапкина Г.Я., Слобожанин А.А., Павлыш А.В. Сравнительные эффекты влияния антидепрессантов разных фармакологических групп на поведение взрослых особей *Danio rerio* // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18. № 1. С. 51–56. doi: 10.17816/RCF18151-56
17. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Особенности временной организации поведенческого ответа крыс на кофеин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005. Т. 68. № 1. С. 10–12.
18. Подольский И.Н., Штрыголь С.Ю., Зубков В.А., Гриценко И.С. Взаимодействие перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинотетрагидропиридина с веществами, возбуждающими и угнетающими ЦНС // *Медицинский вестник Юга России*. 2014. № 1. С. 80–84. doi: 10.21886/2219-8075-2014-1-80-84
19. Скамрова Г.Б., Прилуцкий Ю.И., Евстигнеев М.П. Комбинированное действие электромагнитного излучения, ДНК-интеркаляторов, С 60-фуллерена и кофеина на клетки буккального эпителия человека // *Biotechnologia Acta*. 2014. Т. 7. № 2. С. 54–62.
20. Дурнев А.Д., Кулакова А.В., Жанатаев А.К., Оганесянц Л.А. Оценка цитогенетической и мутаген-модифицирующей активности кофеина в клетках костного мозга мышей // *Гигиена и санитария*. 2015. Т. 94. № 3. С. 106–110.
21. Ferguson L.R., Philpott M. Nutrition and mutagenesis // *Annu. Rev. Nutr.* 2008. Vol. 28. P. 313–329.
22. Миронов А.Н., Буянтян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К., и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 862 с.
23. Timson J. Caffeine // *Mutation Research. Reviews in Genetic Toxicology*. 1977. Vol. 47. P. 1–52.
24. Hatzi V.I., Karakosta M., Barszczewska K., Karachristou I., Pantelias G, Terzoudi G.I. Low concentrations of caffeine induce asymmetric cell division as observed in vitro by means of the CBMN-assay and Ifish // *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015. Vol. 793. P. 71–78.
25. Wozniowicz A., Gołuński G., Wyrzykowski D., Kaźmierkiewicz R., Piosik J. Caffeine and Other Methylxanthines as Interceptors of Food-Borne Aromatic Mutagens: Inhibition of Trp-P-1 and Trp-P-2 Mutagenic Activity. *Chemical Research in Toxicology*. 2013. Vol. 26. T. 11. P. 1660-1673. doi: 10.1021/tx4002513
26. Дурнова Н.А., Каретникова А.Ю., Исаев Д.С., Кланцатая А.Р., Шереметьева А.С. Комплексное воздействие кофеина и диоксида в тесте Порсолта на поведенческие реакции мышей // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2020. Т. 24. № 4. С. 315–324. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-315-324
27. Bunting S.Y., Lapworth D.J., Crane E., Grima-Olmedo J., Koroša A., Kuczyńska A., Mali N., Rosenqvist L., van Vliet M.E., Togola A., Lopez B. Emerging organic compounds in European groundwater // *Environ Pollut*. 2020; 3:115945.
28. Um C.Y., McCullough M.L., Guinter M.A., Campbell P.T., Jacobs E.J., Gapstur S.M. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Cancer Epidemiol*. 2020. Vol. 67. P. 101730.

References

1. Chu YF. *Coffee: emerging health effects and disease prevention*. Wiley-Blackwell. 2012. P. 352.
2. Porta M, Vioque J, Ayude D, Alguacil J, Jarrod M, Ruiz L, et al. Coffee drinking: the rationale for treating it as a potential effect modifier of carcinogenic exposures. *European journal of epidemiology*. 2003;18(4):289–298.
3. Kozachuk IV. On the problem of physiological effects of caffeine on human organism. *Russian Universities Reports. Mathematics*. 2009; 14(1):45-47. (In Russ).
4. Sivolap YuP, Damulin IV. Caffeine and Alzheimer's disease. *Neurology Bulletin*. 2017; 49(4):5-10. (In Russ).
5. Bohn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD. Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk. *Food & Function*. 2012;3(6):575-591.
6. Proskuryakova TV, Grishin ME. Caffeine and mental health. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2016;14(10):76-82. (In Russ).
7. Azimova YE, Rachin AP. Migraine, caffeine, ergotamine: the classic trio. *Poliklinika*. 2016;(1):28-30. (In Russ).
8. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A. The impact of coffee

on health. *Maturitas*. 2013;75(1):7–21.

9. Zainullin RA, Kunakova RV, Egorova EYu. Coffee, caffeine and human genetics. *Beer and beverages*. 2015;(6):50-54. (In Russ).

10. Brambilla G, Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. 2009;681(2–3):209–229.

11. Golubeva IS, Barmashov AE, Rudakova AA, Baryshnikova MA, Rukk NS, Skryabina AYU, et al. Cytotoxicity of zinc (II) and cadmium (II) iodide complexes with antipyrine, caffeine and phenantrolone. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):75–78. (In Russ). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-75-78

12. Selivyorstov YuA, Babin ME. Caffeine and neurodegenerative disorders. *Medical alphabet*. 2018; 2 (17(354)):37-42. (In Russ).

13. Kurpyakova AF, Bykov VN, Chepur SV, Yudin MA, Nikiforov AS. Examination of the effectiveness of a combination of dithionite, ketorolac and caffeine on the model of a rat heavy poisoning by ethanol. *Toxicological Review*. 2011;5(110):14-17. (In Russ).

14. Kuryleva OM, Gracheva ON, Vyatleva OA, Kuznetsova EG, Salomatina LA, Sevastianov VL. Investigation of specific efficacy of caffeine transdermal therapeutic system on healthy volunteers. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2008;1:40-44. (In Russ).

15. Severina TG. Effect of caffeine sodium benzoate on the activity of liver lysosomal enzymes and the resistance of rats to acute immersion hypothermia. *Voennej amedicina*. 2009;2(51):110-114. (In Russ).

16. Levikin KE, Kachanov DA, Lapkina GYA, Slobozhanin AA, Pavlysh AV. Comparative effects of antidepressants of various pharmacological groups on the behavior of adult *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):51-56. (In Russ). doi: 10.17816/RCF18151-56

17. Arushanyan EB, Popov AV. Peculiarities of the temporal organization of the behavioral response to caffeine in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005;68(1):10-12. (In Russ).

18. Podolsky IN, Shtrygol SYU, Zubkov VA, Gritsenko IS. Interaction of perspective antidepressant with nootropic properties 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one with CNS stimulants and depressants. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(1):80-84. (In Russ). doi: 10.21886/2219-8075-2014-1-80-84

19. Skamrova GB, Prylutskiy YuI, Evstigneev MP. Combined effect of electromagnetic radiation, DNA-intercalators, C60 fullerene and caffeine on human buccal epithelium cells. *Biotechnologia Acta*. 2014;7(2):54-62. (In Russ).

20. Durnev AD, Kulakova AV, Zhanataev AK, Oganesyants LA. Evaluation of the cytogenetic and mutagen-modifying activity of caffeine in mouse bone marrow cells. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(3):106-110. (In Russ).

21. Ferguson LR, Philpott M. Nutrition and mutagenesis. *Annu. Rev. Nutr*. 2008;28:313-329.

22. Mironov AN, Bunyatyan ND, Vasiliev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, et al. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Neck and K; 2012. (In Russ).

23. Timson J. Caffeine. *Mutation Research. Reviews in Genetic Toxicology*. 1977;47:1–52.

24. Hatzi VI, Karakosta M, Barszczewska K, Karachristou I, Pantelias G, Terzoudi GI. Low concentrations of caffeine induce asymmetric cell division as observed in vitro by means of the CBMN-assay and iFISH. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015;793:71-78.

25. Woziwodzka A, Gołuński G, Wyrzykowski D, Kaźmierkiewicz R, Piosik J. Caffeine and Other Methylxanthines as Interceptors of Food-Borne Aromatic Mutagens: Inhibition of Trp-P-1 and Trp-P-2 Mutagenic Activity. *Chemical Research in Toxicology*. 2013;26(11):1660-1673. doi: 10.1021/tx4002513

26. Durnova NA, Karetnikova AYU., Isaev DS, Klantsataya AR, Sheremetyeva AS. Complex effect of caffeine and dioxidine on behavioral responses in mice in Porsolt test. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(4):315–324. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-315-324 (In Russ).

27. Bunting SY, Lapworth DJ, Crane EJ, Grima-Olmedo J, Koroša A, Kuczyńska A, Mali N, Rosenqvist L, van Vliet ME, Togola A, Lopez B. Emerging organic compounds in European groundwater. *Environ Pollut*. 2020;3:115945.

28. Um CY, McCullough ML, Guintier MA, Campbell PT, Jacobs EJ, Gapstur SM. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol*. 2020;67:101730.

Ответственный за переписку: Дурнова Наталья Анатольевна — доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: ndurnova@mail.ru

Дурнова Н.А. SPIN: 3348–2957; ORCID: 0000–0003–4628–9519

Кланцатая А.Р. SPIN: 8085–0152; ORCID: 0000–0002–5387–1606

Курчатова М.Н. SPIN: 6056–7784; ORCID: 0000–0003–4432–5555

Каретникова А.Ю. SPIN: 1374–9994; ORCID: 0000–0002–8043–3142

Шереметьева А.С. SPIN: 3755–4410; ORCID: 0000–0002–0022–8318

Corresponding author: Durnova Natalya Anatolievna — Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, Head of the Department of General Biology, Pharmacognosy and Botany, Saratov State Medical University, 410012, Bolshaya Kazachia Str., 112, Saratov, Russia. E-mail: ndurnova@mail.ru

Durnova N.A. ORCID: 0000–0003–4628–9519

Klantsataya A.R. ORCID: 0000–0002–5387–1606

Kurchatova M.N. ORCID: 0000–0003–4432–5555

Karetnikova A. Yu. ORCID: 0000–0002–8043–3142

Sheremetyeva A.S. ORCID: 0000–0002–0022–8318