

© Коллектив авторов, 2026
УДК 615.2

Боровская Т.Г.¹, Щемерова Ю.А.¹, Корнеева Е.Г.¹, Зайко А.В.¹, Чижова А.В.¹, Буравлев Е.В.²,
Чукичева И.Ю.², Кучин А.В.², Минакова М.Ю.¹, Гольдберг В.Е.³

Экспериментальное исследование антигенотоксических свойств простагенина в клетках тестикулярной ткани методом ДНК-комет

¹«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, 634028, пр. Ленина, д. 3

²Институт химии, «Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Республика Коми, Сыктывкар, Россия, 167000, ул. Первомайская, д. 48

³«Научно-исследовательский институт онкологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, 634009, пер. Кооперативный, д. 5

Введение. За несколько последних десятилетий наблюдается резкое снижение мужской фертильности. В 15–40% случаев мужчины оказываются неспособными к зачатию, несмотря на идеальные показатели спермограммы. У большинства из них выявляется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов. К числу причин данной патологии относится тестикулярный окислительный стресс. Повреждение ДНК клеток зародышевой линии, связанное со стрессом тестикулярной ткани, может быть уменьшено с помощью антиоксидантов. Однако их терапевтическое действие не превышает 10%. Поиск более эффективных средств такого плана является актуальным. **Цель** исследования: оценка антигенотоксических свойств простагенина (ПГ) в тесте ДНК-комет в клетках тестикулярной ткани крыс и мышей.

Методика. Эксперименты проведены на мышах-самцах линии C57Bl/6 (возраст 2,5 мес, $n = 45$); на крысах-самцах линии SD (возраст 4 мес, $n = 20$). Экспериментальные исследования были разделены на 4 серии. В качестве модели повреждения ДНК в первых двух сериях использовали паклитаксел, в третьей – этопозид, в четвертой – доксорубин. Все цитостатические препараты вводили в максимально переносимой дозе, однократно, внутривенно. Простагенин вводили внутрижелудочно мышам в дозе 23 мг/кг, а крысам – 10 мг/кг. ПГ животные получали за 5 сут до и 5 сут после введения цитостатического препарата. В первой, третьей и четвертой сериях экспериментов цитостатический препарат вводили мышам-самцам, во второй серии – крысам-самцам. В 1-й и 4-й сериях животных выводили из эксперимента на следующий день после введения ПГ, во 2-й и 3-й – на 90-е сутки после введения тестируемого соединения. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения ДНК повреждений. Количественную оценку ДНК-разрывов в клетках тестикулярной ткани проводили с помощью метода ДНК-комет. В качестве показателя поврежденности ДНК было использовано процентное содержание ДНК в хвосте (% ДНК в хвосте).

Результаты. Введение ПГ приводило во всех исследуемых сериях к статистически значимому антигенотоксическому эффекту. Степень его выраженности варьировала от 38,5% (паклитаксел, этопозид) до 52% (доксорубин). Проведенные исследования позволяют считать целесообразным дальнейшее изучение генопротективной активности простагенина в более широком диапазоне терапевтических доз.

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что ПГ, обладающий антиоксидантными свойствами, оказывает генопротекторное действие в экспериментальных моделях фрагментации ДНК, вызванной разными видами цитостатических воздействий.

Ключевые слова: фрагментация ДНК; клетки тестикулярной ткани; крысы; мыши; простагенин

Для цитирования: Боровская Т.Г., Щемерова Ю.А., Корнеева Е.Г., Зайко А.В., Чижова А.В., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Минакова М.Ю., Гольдберг В.Е. Экспериментальное исследование антигенотоксических свойств простагенина в клетках тестикулярной ткани методом ДНК-комет. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 75–84.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.75–84

Участие авторов: концепция и дизайн – Боровская Т.Г., Кучин А.В., Гольдберг В.Е.; сбор и обработка материала – Щемерова Ю.А., Корнеева Е.Г., Буравлев Е.В., Минакова М.Ю.; подготовка иллюстративного материала – Зайко А.В., Чижова А.В.; редактирование – Чукичева И.Ю.; написание текста – Боровская Т.Г.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Боровская Татьяна Геннадьевна, д.б.н., профессор, зав. лабораторией фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», e-mail: repropharm@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках госбюджетной темы «Фармакологическая регуляция репаративных процессов и факторов фенотипической variability фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.11.2025

Принята к печати 04.06.2026

Опубликована 30.06.2026

Borovskaya T.G.¹, Shchemerova Yu.A.¹, Korneeva E.G.¹, Zaiko A.V.¹, Chizhova A.V.¹, Buravlev E.V.²,
Chukicheva I.Yu.², Kuchin A.V.², Minakova M.Yu.¹, Goldberg V.E.³

Experimental study of the antigenotoxic properties of prostagenin testicular tissue cells using the DNA comet method

¹Research Institute of Pharmacology of the E.D. Goldberg», Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Tomsk, Russia, 634028, Lenin Ave., 3

²Institute of Chemistry, «Federal Research Center «Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences», Komi Republic, Syktyvkar, Russia, 167000, Pervomayskaya St., 48

³Research Institute of Oncology», Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, 634009, Kooperativny lane, 5

Introduction. There has been a sharp decline in male fertility over the past few decades. Men are unable to conceive, despite ideal sperm analysis in 15–40% of cases. Most of them have increased sperm DNA fragmentation. Testicular oxidative stress is one of the causes of this pathology. Germline DNA damage associated with testicular stress can be reduced by antioxidants. However, their effectiveness currently does not exceed 10%. The search for more effective means of this kind is relevant. **The aim of this study** was to evaluate the antigenotoxic properties of prostagenin in the DNA comet test in rat and mouse testicular tissue cells.

Methodology. The experiments were performed on male C57Bl/6 mice (2.5 months old, $n = 45$) and male SD rats (4 months old, $n = 20$). The experimental studies were divided into 4 series. Paclitaxel was used as a model of DNA damage in the first two series, etoposide in the third, and doxorubicin in the fourth. All cytostatic drugs were administered intravenously at the maximum tolerated dose, once. Prostagnin was administered intragastrically to mice at a dose of 23 mg/kg, and to rats – 10 mg/kg. Animals received PG 5 days before and 5 days after the administration of the cytostatic drug. The cytostatic drug was administered to male mice in the first, third and fourth series of experiments, in the second series – to male rats. Animals were sacrificed the day after PG administration in the 1st and 4th series and in the 2nd and 3rd series – on the 90th day after administration of the test compound. The testes were removed for further DNA damage analysis after euthanasia. DNA breaks in testicular cells were quantified using the comet assay. The percentage of DNA in the tail (% tail DNA) was used as an indicator of DNA damage.

Results. The introduction of prostagenin resulted in a statistically significant antigenotoxic effect in all the studied series. The degree of its expression varied from 38.5 (paclitaxel, etoposide) to 52% (doxorubicin). The conducted studies allow us to consider it appropriate to further study the genoprotective activity of prostagenin in a wider range of therapeutic doses.

Conclusion. Thus, it was established, that the antioxidant drug prostagenin has a genoprotective effect in experimental models of DNA fragmentation, caused by different types of cytostatic effects as a result of the conducted studies. Its effectiveness as a genoprotector should be proven in clinical trials.

Keywords: DNA fragmentation; testicular tissue cells; rats; mice; prostagenin

For citation: Borovskaya T.G., Shchemerova Yu.A., Korneeva E.G., Zaiko A.V., Chizhova A.V., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V., Minakova M. Yu, Goldberg V.E. Experimental study of the antigenotoxic properties of prostagenin in testicular tissue cells using the DNA comet method. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 75 -84. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.75 -84

Authors' contribution: concept and design – Borovskaya T.G., Kuchin A.V., Goldberg V.E., collection and processing of material – Shchemerova Yu.A., Kornilova E.G., Buravlev E.V. – preparation of illustrative material – Zaiko A.V.; editing the text – Chukicheva I.Yu.; writing the text – Borovskaya T.G.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Tatyana G. Borovskaya*, Doctor of Biological Sciences, prof., head of the laboratory of pharmacology of the reproductive system, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Reproductive Medicine, e-mail repropharm@yandex.ru

Information about the authors:

Borovskaya T.G., <https://orcid.org/0000-0002-0651-4841>

Shchemerova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-0895-9000>

Zaiko A.V., <https://orcid.org/0009-0006-4925-4599>

Buravlev E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7580-982X>

Chukicheva I.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7346-0812>

Kuchin A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4322-7961>

Minakova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3385-3662>

Goldberg V.E., <https://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Financing. The study was carried out within the framework of the state budget theme "Pharmacological regulation of reparative processes and factors of phenotypic variability of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27.11.2025

Accepted 04.06.2026

Published 30.06.2026

Введение

Сохранение репродуктивного потенциала человека является одной из самых актуальных задач современной медицины. За несколько последних десятилетий наблюдается резкое снижение мужской фертильности. Доля мужского фактора в бесплодных браках достигает сегодня 50% [1]. В 15–40% случаев мужчины оказываются неспособными к зачатию, несмотря на идеальные показатели спермограммы [2]. Эту форму бесплодия называют идиопатической. У пациентов такого плана, в большинстве случаев, выявляется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов [3]. Патологические механизмы, лежащие в основе образования ДНК – повреждений и разрывов в мужских половых клетках, до настоящего времени находятся на стадии изучения [4].

Сперматогенез – сложный, многостадийный процесс, крайне чувствительный к воздействию генетических факторов. В то же время существует множество механизмов, сохраняющих целостность ДНК клеток сперматогенного эпителия. Однако в ряде случаев возникают условия, при которых защитные стратегии оказываются несостоятельными, и молекула ДНК теряет свою целостность. В публикации R. Aitken и соавт. приведен целый ряд доказательств, свидетельствующих о том, что разрывы ДНК клеток зародышевой линии могут быть связаны с тестикулярным окислительным стрессом [5]. Авторами показано, что если повреждение ДНК происходит на ранних стадиях сперматогенеза, например, в популяции стволовых клеток, то могут возникнуть ДНК-разрывы, которые присутствуют в сперматозоидах при эякуляции.

Одним из наиболее значительных последствий окислительного стресса для мужских половых клеток явля-

ется усиление перекисного окисления липидов, которое приводит к окислительному повреждению ДНК. К числу наиболее изученных окислительных аддуктов ДНК относится 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОНдГ), который образуется в результате окисления гуанина [6]. Повышенная концентрация 8-ОНдГ коррелирует с увеличенной фрагментацией ДНК [7]. Фрагментация ДНК снижает генетическую целостность сперматозоидов, ухудшая оплодотворение и повышая риск неблагоприятных репродуктивных исходов, таких как непроизвольное прерывание беременности, неудачная имплантация и передача генетических дефектов потомству [6, 7]. Вредные последствия воздействия на гаметы генотоксикантов до зачатия инициируют поиск путей решения этой проблемы [8, 9]. Повреждение ДНК зародышевой линии, связанное с тестикулярным стрессом, может быть уменьшено с помощью антиоксидантов [3, 5]. Установлено, что различные антиоксидантные добавки, содержащие коэнзим Q, селен, цинк, L-карнитин, витамин С и др., снижают уровень АФК, предотвращая окислительное повреждение ДНК мужских половых клеток и снижают ее фрагментацию [7]. Однако целый ряд клинических исследований показал, что эффективность используемых антиоксидантов не превышает 10% [10]. Это побуждает к поиску более эффективных средств лечения такого плана [8, 11].

Простагенин (ПГ) – фенольный антиоксидант, относится к группе алкилированных фенолов. Это соединение является перспективной фармацевтической субстанцией, которое находится на стадии доклинических исследований. Препарат разработан в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Он обладает доказанной высокой антиоксидантной активностью по отношению к клеткам тканей репродуктивных органов, в том числе семен-

ников [12, 13]. Препарат оказывает положительное влияние на репродуктивный потенциал экспериментальных животных, препятствуя развитию олиго-, астено-, тетразооспермии [13].

В настоящее время показано, что антиоксидантный эффект алкилированных фенолов опосредован их способностью встраиваться в мембраны и участвовать в регуляции процессов окислительной деградации липидов под действием свободных радикалов [14]. В структуре ПГ имеется гидроксильная группа, обеспечивающая выраженные гидрофильные свойства и повышенную биодоступность по сравнению с другими замещенными фенолами [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка антигенотоксических свойств ПГ в тесте ДНК-комет в клетках тестикулярной ткани крыс и мышей.

Методика

Эксперименты проведены на 4-месячных крысах-самцах линии SD ($n = 20$) массой 250 – 350 г и на мышках-самцах линии C57Bl/6 (возраст 2,5 мес, $n = 45$), полученных из питомника отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование одобрено этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (Протокол № 213092023 от 08.09.2023 г.).

Экспериментальные исследования были разделены на 4 серии. Первая серия была выполнена на мышках-самцах линии C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 8–11 недель ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), который вводили однократно внутривенно в дозе 17 мг/кг (максимально переносимая доза). Простагенин растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза простагенина для мышей составила 23 мг/кг. Его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения паклитаксела. Мышей – самцов выводили из эксперимента на следующий день после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Вторая серия экспериментов была выполнена на крысах-самцах линии SD репродуктивного возраста ($n = 20$, возраст 2,5 мес). В качестве модели повреждения ДНК использовали паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), который вводили однократно внутривенно в дозе 7,6 мг/кг (максимально переносимая до-

за). ПГ растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза препарата составила 10 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения паклитаксела. Крысы-самцы подвергали эвтаназии в CO_2 – камере через 90 суток после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Третья серия экспериментов была выполнена на мышках-самцах C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 2,5 мес ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали этопозид (Teva, Израиль), который вводили однократно внутривенно. ПГ растворяли в 1% крахмальном клейстере. Доза ПГ составила 23 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения этопозид. Мышей-самцов выводили из эксперимента через 90 суток после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Четвертая серия экспериментов выполнена на мышках-самцах C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 2,5 мес ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали доксорубин (Dr.Reddy's), который вводили однократно внутривенно в максимально переносимой дозе. ПР растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза ПГ составила 23 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 сут до и 5 сут после введения доксорубина. Мышей – самцов выводили из эксперимента через 1 сутки после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Для оценки повреждения ДНК применяли метод ДНК-комет, щелочная версия [16]. Семенники (крысы, мышей) гомогенизировали в охлажденном до 4 °С фосфатно-солевом буфере (ФСБ), содержащем 20 mM EDTA- Na_2 и 10% ДМСО (рН 7,5). Далее пробирки выдерживали в течение 5 мин при комнатной температуре для осаждения крупных фрагментов, после чего 1,5 мл верхнего слоя переносили в новую пробирку. Суспензии клеток в объеме 60 мкл вносили в пробирку с 240 мкл 0,9% раствора легкоплавкой агарозы (температура плавления < 42 °С) в ФСБ, подогретым до 42 °С (микротермостат «Термит») и ресуспендировались. Затем 60 мкл раствора агарозы с клетками наносили на предварительно покрытые 1% универсальной агарозой предметные стекла, которые накрывали покровным стеклом и помещали на лед. Все проводимые впоследствии операции осуществлялись в затемнен-

ном помещении при желтом свете. После затвердевания агарозы (около 5 мин) покровные стекла осторожно удаляли, микропрепараты помещали в стеклянную кювету (тип Шиффендекера) и заливали предварительно охлажденным до 4 °C лизирующим буфером (10 mM Tris-HCl [pH 10], 2,5 M NaCl, 100 mM EDTA-Na₂, 1% TritonX-100, 10% DMSO), затем был добавлен ДТТ 10 mM, для деконденсации хроматина; инкубация длилась 24 часа [18]. После окончания лизиса микропрепараты переносили в камеру для электрофореза (Sub Cell GT, "Bio-Rad"). Камеру заполняли буфером для электрофореза (300 mM NaOH, 1 mM EDTA-Na₂, pH > 13). Приготовленные микропрепараты инкубировались в течение 20 мин для реализации щелочно-лабильных сайтов и щелочной денатурации ДНК. Затем проводился электрофорез в течение 20 мин при напряженности поля 1 V/cm и силе тока ~300 mA. По окончании электрофореза микропрепараты перемещались в стеклянную кювету и фиксировались в 70% растворе этилового спирта (время фиксации 15 мин). После фиксации микропрепараты высушивались, затем микроскопировались. Непосредственно перед микроскопированием проводилась их окраска флуоресцирующим красителем SYBR Green I (Sigma-Aldrich, США) (1:10 000 в ТЕ-буфере с 50% глицерином) в течение 20 мин в темноте. Анализ проводился на флуоресцентном микроскопе (Микромед 3 Люм, Россия), совмещенном с цифровой камерой высокого разрешения, при увеличении ×200. Полученные с микропрепаратов изображения ДНК-комет фотографировались и анализировались с использованием программного обеспечения CometD. В качестве показателя поврежденности ДНК было использовано процентное содержание ДНК в хвосте (%ДНК в хвосте) [16]. Критерием токсичности являлось статистически значимое повышение количества ДНК-повреждений (процент ДНК в хвосте) в семенниках животных по сравнению с фоновыми значениями. Группы животных, которым вводили ПН, совместно с цитостатическими препаратами, сравнивали с группой, которой вводили только мутаген.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 13,3 (StatSoft, Inc.). При статистической разработке группы сравнивались попарно с соответствующими фоновыми или контрольными значениями. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) ± стандартной ошибки среднего арифметического (*SEM*). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Анализ микропрепаратов клеток семенников мышей (первая серия эксперимента) показал, что в группе животных, получавших растворитель (фон), процент ДНК-комет составил $1,6 \pm 0,10$ (рис. А/А). На следующий день после последнего введения ПГ у мышей, получавших только паклитаксел, количество ДНК-повреждений составило $3,28 \pm 0,19$ и оказалось статистически значимо выше фоновых значений. Этот показатель в группе животных, получавших ПР в сочетании с паклитакселем, оказался статистически значимо снижен и составил $1,86 \pm 0,17$.

Процент ДНК в хвосте в семенниках интактных животных (вторая серия эксперимента) составил $1,20 \pm 0,18$ (рис. Б/В). В семенниках крыс, получавших паклитаксел, он статистически значимо возрастал до $2,42 \pm 0,67$. В группе животных, которым вводили ПР и паклитаксел, этот показатель статистически значимо снижался и составил $1,49 \pm 0,38$ (рис. Б/В).

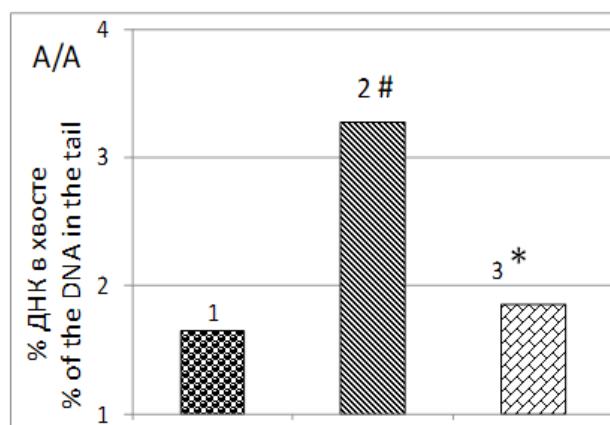
Процент ДНК-комет у интактных животных (третья серия эксперимента) составил $1,55 \pm 0,22$. У мышей, получавших этопозид, этот показатель статистически значимо возрастал и составил $2,22 \pm 0,08$. Уровень ДНК – повреждений у мышей, получавших ПГ в сочетании с этопозидом, статистически значимо снижался и составил $1,36 \pm 0,16$ (рис. В/С).

Анализ микропрепаратов клеток семенника (четвертая серия эксперимента) показал, что у животных, получавших растворитель (фон), процент ДНК в хвосте составил $2,32 \pm 0,22$. При введении доксорубина количество ДНК-повреждений в клетках семенника статистически значимо возрастало и составило $3,37 \pm 0,49$. Этот показатель в группе животных, получавших ПГ и доксорубин, статистически значимо снижался и составил $1,63 \pm 0,56$ (рис. Г/Д).

Обсуждение

Защита половых клеток от генотоксических воздействий является важной медицинской задачей с точки зрения сохранения репродуктивного здоровья. Исследования, посвященные поиску новых генопротекторов для зародышевых клеток, в настоящее время проводятся, хотя они пока и не очень многочисленны [17, 18, 19].

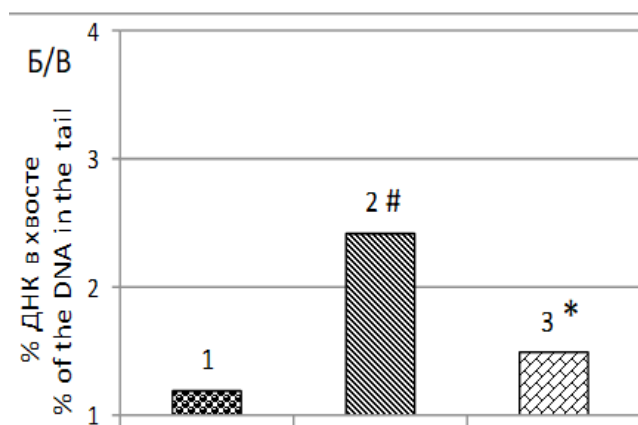
В настоящей работе проведена оценка ДНК-повреждений в тестикулярной ткани экспериментальных животных с помощью метода ДНК-комет (в щелочной версии) [16]. Следует отметить, что при использовании этого метода клеточная суспензия, полученная из гонад, содержит, наряду с зародышевыми клетками, небольшое ко-



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Паклитаксел (17 мг/кг) / Paclitaxel (17 mg/kg)

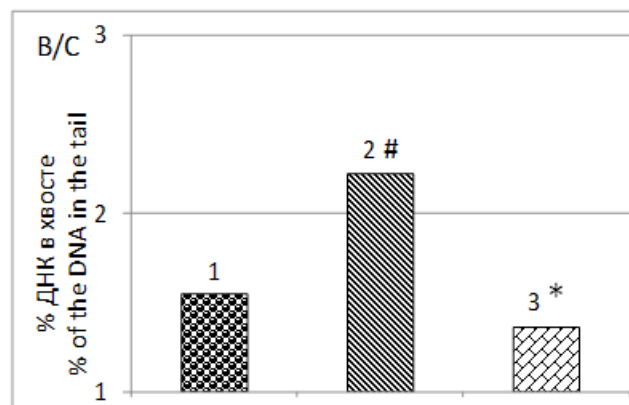
3 – Паклитаксел + Простагенин (23 мг/кг) / Paclitaxel + Prostagenin (23 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина крысы) / Background (intact animals treated with rat prostagenin solvent)

2 – Паклитаксел (7,6 мг/кг) / Paclitaxel (7.6 mg/kg)

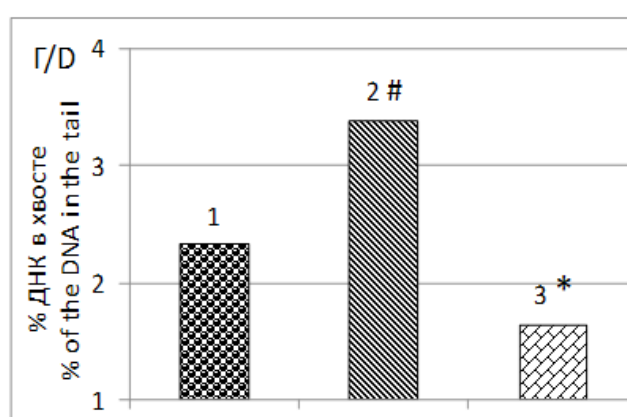
3 – Паклитаксел + Простагенин (10 мг/кг) / Paclitaxel + Prostagenin (10 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Этопозид (60 мг/кг) / Etoposide (60 mg/kg)

3 – Этопозид + Простагенин (23 мг/кг) / Etoposide + Prostagenin (23 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Доксорубин (6 мг/кг) / Doxorubicin (6 mg/kg)

3 – Доксорубин + Простагенин (23 мг/кг) / Doxorubicin + Prostagenin (23 mg/kg)

личество соматических клеток. В связи с этим идет поиск более совершенных версий этого метода [9]. В то же время этот метод имеет достаточно много преимуществ. По сравнению с тестами на доминантную летальность, трансгенную мутацию, наследственную транслокацию и др., он является не слишком трудоемким, дорогостоящим и не требует больших временных затрат. Обращает на себя внимание тот факт, что с помощью метода ДНК-комет выявлена связь между высоким уровнем фрагментации ДНК-спермы и ухудшением качества эмбрио-

нов [6]. В связи с этим он широко используется в токсикологических исследованиях и для поиска новых анти-мутагенов [8, 17, 20].

Результаты настоящего исследования показали, что процент ДНК в хвосте в клетках тестикулярной ткани животных, получавших только цитостатические препараты, статистически значимо возрастал. Наиболее существенное увеличение этого показателя (в 2 раза) выявлялось на фоне введения паклитаксела. Количество ДНК-повреждений в тестикулярной ткани животных, которым вводили

Таблица / Table

Результаты оценки влияние ПР на генотоксические эффекты**The results of the evaluation of the effect of PR on genotoxic effects**

A/A – у мышей, получавших паклитаксел / in mice treated with paclitaxel B/B – у крыс, которым вводили паклитаксел / in rats injected with paclitaxel B/C – у мышей, получавших этопозид / in mice treated with etoposide Г/D – у мышей, которым вводили доксорубицин / in mice injected with doxorubicin			
Цифры для построения рис. А/А			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (паклитаксел)	Паклитаксел + Простагенин
% ДНК комет в семенниках мышей	1,65 ± 0,10	3,28 ± 0,19#	1,86 ± 0,17*
Цифры для построения рис. Б/В			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (паклитаксел)	Паклитаксел + Простагенин
% ДНК комет в семенниках крыс	1,20 ± 0,18	2,42 ± 0,67#	1,49 ± 0,38*
Цифры для построения рис. В/С			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (этопозид)	Паклитаксел + Этопозид
% ДНК комет в семенниках мышей	1,55 ± 0,22	2,22 ± 0,08#	1,36 ± 0,16*
Цифры для построения рис. Г/D			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (доксорубицин)	Паклитаксел + Доксорубицин
% ДНК комет в семенниках мышей	2,32 ± 0,22	3,37 ± 0,49#	1,63 ± 0,56*

Примечание: Различия статистически значимые при $p \leq 0,05$

– по сравнению с группой интактных животных (фон)

* – по сравнению с группой контрольных животных.

Note: The differences are statistically significant at $p < 0.05$

– compared with the group of intact animals (background)

* – compared with the group of control animals.

этопозид и доксорубицин, возрастало в меньшей степени (на 43–45% соответственно). Используемые в настоящем исследовании индукторы ДНК-разрывов относятся к разным классам антибластомных средств (таксаны, подофиллотоксины, антрациклиновые антибиотики) и имеют различный механизм антипролиферативного действия. В то же время все они являются сильными индукторами окислительного стресса, но каждый из них инициирует образование разных видов свободных радикалов (пакли-

таксел – перекись водорода, этопозид – супероксидный радикал, доксорубицин – перекись водорода + супероксидный радикал) [21, 22, 23]. Но в конечном итоге, так или иначе, каждый из них приводит к активации перекисного окисления липидов [24, 25].

Введение ПГ приводило во всех исследуемых группах к антигенотоксическому эффекту. Степень его выраженности варьировала от 38,5 (паклитаксел, этопозид) до 52% (доксорубицин). Учитывая тот факт, что ПГ обла-

дает антиоксидантными свойствами по отношению к тестикулярной ткани животных [13], механизм его антигенотоксического действия связан, очевидно, со способностью снижать воздействие окислительного стресса. К числу антиоксидантных путей его ДНК-протективной активности принадлежит, по-видимому, его способность к инактивации свободных радикалов. Известно, что изоборнилфенолы имеют высокую константу скорости взаимодействия с пероксидными радикалами [25, 26]. Пероксидные радикалы являются основными инициаторами свободнорадикального окисления, в частности перекисного окисления липидов, и играют ключевую роль в его развитии. Следует отметить, что по этой способности экранированные фенолы превосходят многие другие антиоксиданты. В связи с этим можно с большой долей вероятности предположить, что ПГ ограничивает ПОЛ в тестикулярной ткани экспериментальных животных, которое является одной из основных причин фрагментации ДНК. Показано, что ПГ обладает также способностью активировать системы антиоксидантной защиты клеток тестикулярной ткани [13]. Это является одним из механизмов его ДНК-протективной активности.

Модифицировать процесс мутагенеза могут вещества, влияющие на проницаемость клеточных мембран [17]. Показано, что изоборнилфенолы, к которым отно-

сится ПГ, нормализуют содержание ПОЛ, препятствуя тем самым окислительной модификации мембранных белков [27]. Нельзя исключить и другие механизмы генопротективной активности препарата. Они требуют дальнейшего изучения, но на данном этапе исследований важно отметить, что совокупность экспериментальных данных свидетельствует о перспективности разработки ПГ в качестве антигенотоксического средства для защиты ДНК мужских зародышевых клеток от фрагментации.

Заключение

Поиск средств коррекции ДНК-повреждений зародышевых клеток является крайне актуальной проблемой репродуктивной медицины. Одним из способов, который может быть эффективным в клинических условиях, является применение веществ, обладающих антиоксидантными свойствами. В результате настоящего исследования установлено, что препарат простагенин, принадлежащий к группе экранированных фенолов, оказывает положительное влияние на уровень ДНК-повреждений тестикулярной ткани экспериментальных животных (мышей, крыс), которым вводили генотоксиканты, индуцирующие образование разных видов активных форм кислорода. Степень выраженности фармакологической активности достаточно высокая и варьирует в пределах 38,5–52,0%.

Литература

(п.п. 1; 3; 5–11; 19; 21–26 см. References)

2. Галимова Э.Ф., Громенко И.Д., Галимов Ш.Н. и др. Экзосомальные микроРНК в патогенезе идиопатического мужского бесплодия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 42–8. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.42-48>
4. Агавердиев Б.Н., Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А. и др. Антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации сперматозоидов. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2024; 17(2): 26–34. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-26-34>
12. Боровская Т.Г., Камалова С.И., Кучин А.В. и др. Экспериментальная оценка влияния изоборнилфенолов на развитие ДГПЖ и редокс-потенциал клеток предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021; 14(3): 18–26. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>
13. Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А. и др. Экспериментальная оценка эффективности изоборнилфенолов в модели патоспермии и их влияние на антиоксидантный баланс мужских половых клеток. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2022; 173(6): 697–702. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-6-697-702>
14. Отрикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И. и др. Оценка фармакокинетических свойств изоборнилфенолов *in silico*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35(4): 79–86. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86>
15. Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Буравлев Е.В. и др. Закономерности «структура – гемолитическая активность» производных изоборнилфенолов. *Известия АН. Серия химическая*. 2017; 66(10): 1881–90. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1962-x>
16. Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К. и др. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К; 2012.
17. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены. *Физиология человека*. 2018; 44(3): 116–37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X>
18. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Еремина Н.В. *Генетическая токсикология*. М.: ООО «Типография Миттель Пресс»; 2022.
20. Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Маликова А.Д. и др. Антигенотоксическая активность полифенольной композиции Вр-С2 в половых клетках мышей *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 177(3): 310–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-3-310-315>
27. Шишкина Л.Н., Бабкин А.Ю., Климович М.А. и др. Изучение антиоксидантных и радиопротекторных свойств изоборнилфенолов при рентгеновском облучении в малой дозе. *Биофизика*. 2019; 64(6): 1200–7. <https://doi.org/10.1134/S000630291906019X>

References

1. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80(5): 603–20. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
2. Galimova E.F., Gromenko I.D., Galimov Sh.N. et al. Exosomal microRNAs in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2025; 69(1): 42–8. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.42-48> (in Russian)
3. Boeri L., Kandil H., Ramsay J. Idiopathic male infertility – what are we missing? *Arab Journal of Urology*. 2024; 23(3): 215–29 <https://doi.org/10.1080/20905998.2024.2381972>
4. Agaverdiev B.N., Asfandiyarov F.R., Kruglov V.A. et al. Antioxidant therapy in the correction of sperm DNA fragmentation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya (Experimental and clinical urology)*. 2024; 17(2): 26–34. (in Russian). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-26-34>
5. Aitken R.J., Lewis S.E.M. DNA damage in testicular germ cells and spermatozoa. When and how is it induced? How should we measure it? What does it mean? *Andrology*. 2023; 11(8): 1545–57. <https://doi.org/10.1111/andr.13375>
6. Aitken R.J., Baker M.A. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility A Unifying Hypothesis? *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 581838. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581838>
7. Wang Y., Fu X., Li H. Mechanisms of oxidative stress-induced sperm dysfunction. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 5(16): 1520835. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1520835>
8. Afsar T., Razak S., Khan M.R., Almajwal A. *Acacia hydasypica* ethyl acetate extract protects against cisplatin-induced DNA damage, oxidative stress and testicular injuries in adult male rats. *BMC Cancer*. 2017; 17: 883. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3898-9>
9. Dirven Y., Eide D.M., Henriksson E.W. et al. Assessing testicular germ cell DNA damage in the comet assay; introduction of a proof-of-concept. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2023; 64(2): 88–104. <https://doi.org/10.1002/em.22527>
10. Noegroho B.S., Siregar S., Tampubolon K.A.G. Antioxidant Supplementation on Sperm DNA Fragmentation and Sperm Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk. J. Urol.* 2022; 48(5): 375–84. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.22058>
11. Zhang D., Li M., Shi T. et al. Protective effects of flavonoids on fluoride-induced testicular DNA damage in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025; 228: 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.047>
12. Borovskaya T.G., Kamalova S.I., Kuchin A.V. et al. Experimental assessment of the effect of isobornylphenols on the development of BPH and the redox potential of prostate cells. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya (Experimental and clinical urology)*. 2021; 14(3): 18–26. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26> (in Russian)
13. Borovskaya T.G., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A. et al. Experimental evaluation of the effectiveness of isobornylphenols in the model of pathospermia and their effect on the antioxidant balance of male germ cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173(6): 697–702 <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-6-697-702> (in Russian)
14. Ostrikova O.I., Vaizova O.E., Aliev O.I., et al. Evaluation of the pharmacokinetic properties of isobornylphenols *in silico*. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny (Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine)*. 2020; 35(4): 79–86. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86> (in Russian)
15. Shevchenko O.G., Plyusnina S.N., Buravlev E.V. et al. Structure – hemolytic activity relationship in isobornylphenol derivatives. *Russ. Chem. Bull.* 2017; 66(10): 1881–90. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1962-x> (in Russian)
16. Durnev A.D., Merkulov V.A., Zhanatayev A.K. *Methodical recommendations for the assessment of DNA damage by alkaline gel electrophoresis of individual cells in pharmacological studies. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Ed. Mironov A.N. Moscow: Grif i K. 2012. (in Russian)
17. Durnev A.D. Antimutagens and antimutagens. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44(3): 116–37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X> (in Russian)
18. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Eremina N.V. *Genetic toxicology. [Geneticheskaya toksikologiya]*. Moscow: 2022. (in Russian)
19. Alturki H.A., Elsayy H.A., Famurewa A.C. Silymarin abrogates acrylamide-induced oxidative stress-mediated testicular toxicity via modulation of antioxidant mechanism, DNA damage, endocrine deficit and sperm quality in rats. *Andrologia*. 2022; 54(9): e14491. <https://doi.org/10.1111/and.14491>
20. Zhanatayev A.K., Anisina E.A., Malikova A.D. et al. Antigenotoxic activity of polyphenolic BP-C2 composition in germ cells of mice *in vivo*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177(3): 310–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-3-310-315> (in Russian)
21. Alexandre J., Batteux F., Nicco C. et al. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Cancer*. 2006; 119(1): 41–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.21685>
22. Valter K., Maximchik P., Abdrakhmanov A. et al. Distinct effects of etoposide on glutamine-addicted neuroblastoma. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020; 77(6): 1197–207. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03232-z>
23. Wagner B.A., Evig C.B., Reszka K.J. et al. Doxorubicin increases intracellular hydrogen peroxide in PC3 prostate cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 440(2): 181–90. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.06.015>
24. Shimolina L., Gulina A., Khlynova A. et al. Effects of Paclitaxel on Plasma Membrane Microviscosity and Lipid Composition in Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(15): 12186. <https://doi.org/10.3390/ijms241512186>
25. Kewedar S.M.R., Abutaha N. Etoposide Model-Induced Changes in Antioxidant Studies Histological and Ultrastructural Evaluations of Hepatic, Renal, and Cardiac Tissues of Male Rats. *International Journal of Morphology*. 2024; 42(3): 663–72. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022024000300663>
26. Alhowail A.H., Bloemer J., Majrashi M. et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation. *Toxicol. Mech. Methods*. 2019; 29(6): 457–66. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.160008>

27. Shishkina L.N., Babkin A.Yu., Klimovich M.A. et al. Study of Antioxidative and Radioprotective Properties of Isobornylphenols under X-Ray Irradiation at Low Dose. *Biophysics*. 2019; 64(6): 1200–7. <https://doi.org/10.1134/S000630291906019X> (in Russian)

Сведения об авторах:

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биол. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Корнеева Екатерина Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Зайко Александра Вячеславовна, лаборант-исследователь лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Чижова Александра Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Буравлев Евгений Владимирович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: eugeneburavlev@gmail.com

Чукичева Ирина Юрьевна, доктор хим. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Кучин Александр Васильевич, доктор хим. наук, академик РАН, зав. лаб. органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: kutchin-av@mail.ru

Минакова Мария Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: nii@pharmso.ru

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, «НИИ онкологии», Томский НИИ, e-mail: goldbergve@mail.ru