



АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК: 619:615.36:575.224.46

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.4.468

ВЛИЯНИЕ КРИОФРАКЦИЙ СЕЛЕЗЕНКИ И ПЛАЦЕНТЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА НА ЧАСТОТУ ДОМИНАНТНЫХ ЛЕТАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ У МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Востроилова Г.А. – д-р биол. наук, глав. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-2960-038X); **Шабунин С.В.** – д-р ветеринар. наук, акад. РАН, науч. рук. института (ORCID 0000-0002-2689-6998); **Шабанов Д.И.** * – науч. сотр. (ORCID 0000-0002-1574-1317); **Хохлова Н.А.** – канд. ветеринар. наук, стар. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-6861-2554); **Корчагина А.А.** – канд. ветеринар. наук, стар. науч. сотр. (ORCID ID 0000-0002-8561-417X); **Некрасов А.В.** – стар. лаб. (ORCID ID 0000-0002-5957-1583).

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

* am7d@mail.ru

Ключевые слова: криофракции селезенки, криофракции плаценты, доминантные летальные мутации, циклофосфамид, лабораторные мыши.

Key words: spleen cryofractions, placenta cryofractions, dominant lethal mutations, cyclophosphamide, laboratory mice.

Финансирование: Материалы подготовлены в рамках конкурса Российского научного фонда 2023 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (соглашение № 24-26-00034 от 29.12.2023 г). <https://rscf.ru/project/24-26-00034/>.

Поступила: 18.09.2025

Принята к публикации: 07.11.2025

Опубликована онлайн: 26.12.2025



РЕФЕРАТ

Целью работы явилось изучение влияния ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК на частоту доминантных летальных мутаций (ДЛМ) у мышей в условиях генотоксического действия экспериментального мутагена – циклофосфамида (ЦФ). Для работы были сформированы одиннадцать групп беспородных мышей по 6 самцов и 36 самок в каждой группе. ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК вводили внутримышечно однократно самцам в дозе 0,5 мл/кг отдельно или совместно с внутрибрюшинным введением ЦФ в дозе 60 мг/кг. Также исследуемые фармацевтические субстанции вводили трехкратно с интервалом 24 ч перед введением ЦФ в дозах аналогичных однократному введению. Для исследования ДЛМ к самцам подсаживали мышей-самок трехкратно с интервалом в неделю. На 15-17 день после подсадки к самцам бере-

менных самок выводили из эксперимента, проводили вскрытие и определяли частоту постимплантационной смертности (ЧПС) эмбрионов, которая коррелирует с повреждением сперматозоидов, зрелых и незрелых сперматид у самцов. Величину ЧПС в экспериментальных группах сравнивали с таковой относительно групп негативного и позитивного контроля. Однократное и курсовое применение ГКСК самцам мышей с цитогенетической нестабильностью, индуцированной ЦФ, приводило к снижению кластогенного повреждения ЦФ сперматозоидов и поздних сперматид. Курсовое введение ЛКСК и ЛКСПК самцам мышей перед инъекцией ЦФ индуцировало значимое снижение постимплантационной смертности эмбрионов мышей, что свидетельствует об уменьшении мутагенного действия ЦФ по отношению к зрелым сперматозоидам. Таким образом, ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК оказывали антимуtagenное действие на половые клетки самцов мышей в условиях индуцированной ЦФ цитогенетической нестабильности.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Современная сельскохозяйственная деятельность часто связана с высокой нагрузкой на организм продуктивных животных. Помимо этого, антропогенное влияние приводит к распространению в окружающей среде веществ – поллютантов. Высокий уровень технологического стресса и содержание в условиях экологического неблагополучия увеличивают риск повреждения генетической информации в клетках продуктивных животных [1]. Особую опасность представляет нарушение цитогенетической стабильности в половых клетках, поскольку накопление нарушений в их геноме может становиться причиной снижения фертильности животных, а также появления заболеваний и гибели их потомства, потери хозяйственных признаков пород [1, 2]. Одним из последствий повреждения генетической информации в гаметах являются доминантные летальные мутации (ДЛМ), которые возникают у эмбрионов животных. Как правило, они связаны с нарушением числа хромосом или возникновением хромосомных aberrаций, реже генных мутаций в клетках [3]. В результате возникновения таких повреждений наблюдается гибель потомства в перинатальном периоде. Так у коров значительную долю случаев абортирования плодов связывают с возникновением хромосомных aberrаций в половых клетках, которые индуцируют ДЛМ [2, 4, 5]. Уменьшения количества поросят в опоросе у свиней также может быть связано с ДЛМ, индуцированными повреждением хромосом в половых клетках родителей [2]. Одной из стратегий

поддержания генетической стабильности клеток животных является применение соединений с антимуtagenными, антигенотоксическими свойствами. В предыдущих исследованиях нами было показано антимуtagenное действие фармацевтических субстанций полученных с использованием гидрофильной криофракции селезенки КРС (ГКСК), липофильной криофракции селезенки КРС (ЛКСК) и смеси липофильных криофракций селезенки и плаценты КРС (ЛКСПК), которые снижали частоту микроядер в костном мозге, а также уменьшали повреждение митохондриальной ДНК в печени мышей в условиях действия генотоксиканта [6, 7]. Однако половые клетки защищены гематотестикалярным или гематовагинальным барьером, поэтому воздействие различных веществ на них, может обладать некоторыми особенностями и требует отдельного исследования [8]. Кроме того, снижение количества ДЛМ у продуктивных животных может являться конечной целью применения антигенотоксикантов. Это обуславливает необходимость изучения влияния исследуемых фармацевтических субстанций на половые клетки животных.

Поэтому целью нашей работы явилось исследование влияния гидрофильной и липофильной криофракций селезенки, а также смеси липофильной криофракции селезенки и плаценты крупного рогатого скота на частоту доминантных летальных мутаций у мышей в условиях генотоксического действия экспериментального мутагена – циклофосамида.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ /
MATERIALS AND METHODS**

Объектом исследования служили ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК, полученные в лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». В качестве экспериментального генотоксиканта использовали «Эндоксан®» («Baxter Oncology GmbH», Германия), содержащий в своем составе в качестве действующего вещества циклофосамида моногидрат (ЦФ), обладающий доказанным токсическим и мутагенным действием по отношению к сперматозоидам [8, 9]. Экспериментальную работу проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» и требованиями действующих международных и российских зако-

нодательных актов [8]. Дизайн эксперимента предварительно был одобрен Комиссией по биоэтике института.

Обычно мутагенный эффект соединений проявляется в виде повышенной эмбриональной смертности. Для оценки величины ДЛМ рекомендуется изучение влияния исследуемых веществ на сперматозоиды. Если сперматозоид, несущий доминантную леталь, оплодотворяет яйцеклетку, это приводит к гибели эмбриона [8]. В эксперименте участвовало 66 самцов и 396 виргинных самок белых лабораторных беспородных мышей. Самцов и самок массой 26,0±4,0 г разделили на 11 экспериментальных групп (таблица 1): по 6 самцов для введения исследуемых веществ и по 36 самок для оценки ДЛМ в каждой группе.

Таблица 1 – Экспериментальные группы мышей

Группа	Применяемые препараты	Дозы	Способ введения	Кратность введения
I (негативный контроль)	Изотонический раствор NaCl	0,1 мл	Внутримышечно	Однократно
II	ГКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
III	ЛКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
IV	ЛКСПК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
V (позитивный контроль)	ЦФ	60 мг/кг	Внутрибрюшинно	Однократно
VI	ГКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно
VII	ЛКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно
VIII	ЛКСПК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Однократно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно
IX	ГКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Трехкратно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно
X	ЛКСК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Трехкратно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно
XI	ЛКСПК	0,5мл/кг	Внутримышечно	Трехкратно
	ЦФ	60,0 мг/кг	Интраперитонеально	Однократно

Примечание: многократное введение препаратов проводили с интервалом в 24 ч; ЦФ вводили совместно с последней инъекцией исследуемой субстанции.

После введения препаратов к самцам мышей экспериментальных групп в индивидуальности клетки сажали по 2 самки на каждого самца. Самок меняли каждые 7 дней трехкратно. Эмбриональная смертность плодов у самок, забеременевших в 1-ю неделю после введения химического вещества (первая подсадка), свидетельствовала о мутационных событиях, произошедших в зрелых сперматозоидах; на 2-ю неделю соответствовала поздним сперматидам (вторая подсадка), и на 3-ю неделю — ранним и средним сперматидам (третья подсадка) [8].

Самок выводили из эксперимента на 15–17 день беременности с помощью передозировки углекислого газа в специальной камере. Большая часть доминантных леталей вызывает смерть эмбрионов при имплантации или вскоре после неё. Животных вскрывали и учитывали количество живых и погибших эмбрионов. Для оценки влияния фармакологических субстанций на кластогенное действие ЦФ использовали постимплантационную смертность, которую определяли как долю мертвых эмбрионов относительно суммарного количества живых и мертвых эмбрионов. Также учитывали долю забеременевших самок в каждой группе (фертильность, %) и среднюю частоту доминантных леталей (ЧДЛ), которая дополнительно учитывает доимплантационную смертность (формула 1), % [3].

$$\text{ЧДЛ} = \left(1 - \frac{Аз}{Ак}\right) \times 100\% \quad , \text{ (Формула 1)}$$

где:

Аз – среднее количество живых эмбрионов на самку в экспериментальной группе;

Ак – среднее количество живых эмбрионов на самку в группе негативного контроля (группа I).

Статистическую обработку данных проводили с использованием попарного U-теста Манна-Уитни с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft, USA). Различия в выборках считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В ходе работы нами были изучены показатели фертильности самок, частоты постимплантационной смертности и ЧДЛ эмбрионов, полученных при скрещивании с самцами экспериментальных групп (Таблица 2).

Самки мышей, скрещенных с самцами из группы негативного контроля, характеризовались высокой фертильностью (91,7 – 83,7 %) и низкой ЧПС (0,01 – 0,02), которые колебались в этих пределах на всех стадиях эксперимента. Введение ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК самцам из групп II–IV не приводило к значимому увеличению ЧПС эмбрионов как после первой, так и после второй и третьей подсадки самок к самцам. ЧДЛ у мышей из этих групп также менялась не значительно (от -2,8 до 4,4%) относительно группы негативного контроля. Таким образом, отдельное введение исследуемых фармацевтических субстанций не оказывало значимого повреждающего действия на сперматозоиды и сперматиды в ходе эксперимента.

Введение ЦФ в дозе 60 мг/кг индуцировало цитогенетическую нестабильность в сперматозоидах и сперматиде мышей, которая приводила к статистически значимому увеличению ЧПС эмбрионов, полученных от первой до третьей подсадки самок в 18,5, 31 и 21 раз ($p < 0,05$), соответственно, относительно группы негативного контроля. Величина ЧДЛ также возрастала до 40,2, 30,4 и 23,2% с первой по третью подсадку, соответственно. Снижалась и фертильность самок из группы V до 66,6 – 75,5%.

Однократное введение ГКСК самцам группы VI индуцировало уменьшение повреждения зрелых сперматозоидов и поздних сперматид ЦФ. Так наблюдалось значимое снижение ЧПС на 91,9 и 68,8 % относительно группы V. ЧДЛ у самок первой подсадки к самцам (воздействие на зрелые сперматозоиды) в группе VI была на 90,5 % ниже таковой у мышей из группы V и приближалась к показателям группы негативного контроля. Однократное введение ЛКСПК мышам из группы VIII также индуцировало значимое сни-

жение ЧПС на 70,3% относительно группы позитивного контроля (группа V).

При курсовом применении всех исследуемых фармацевтических субстанций самцам с индуцированной ЦФ цитогенетической нестабильностью (группы IX, X и XI) обнаружено уменьшение повреждения генетической информации в сперма-

тозоидах, которое выявлялось по значимому снижению ЧПС на 75,7, 81,1 и 75,7% относительно группы позитивного контроля (группа V), соответственно. При этом величина ЧДЛ также снижалась до показателей, близких к таковым у животных из группы негативного контроля (группа I).

Таблица 2 – Влияние исследуемых субстанций на доминантные летальные мутации у мышей в условиях воздействия циклофосфида

Группа	Стадия сперматогенеза	Фертильность, %	Частота постимплантационной смертности эмбрионов	Частота доминантных леталей, %
I	1	91,7	0,02±0,013	0,0
	2	83,3	0,01±0,011	0,0
	3	91,7	0,01±0,012	0,0
II	1	91,7	0,03±0,014	-2,8
	2	91,7	0,03±0,021	2,7
	3	83,3	0,03±0,026	4,4
III	1	91,7	0,02±0,012	1,9
	2	83,3	0,03±0,018	0,0
	3	83,3	0,01±0,009	1,3
IV	1	83,3	0,00±0,000	-0,8
	2	83,3	0,03±0,018	3,0
	3	83,3	0,03±0,019	-1,8
V	1	66,6	0,37±0,059*	40,2
	2	75,0	0,32±0,072*	30,4
	3	75,0	0,21±0,066*	23,5
VI	1	75,0	0,03±0,029 ⁺	3,8
	2	75,0	0,10±0,046 ⁺	27,1
	3	75,0	0,11±0,054	10,9
VII	1	75,0	0,34±0,051*	37,8
	2	83,3	0,33±0,048*	32,3
	3	83,3	0,17±0,044*	21,9
VIII	1	66,7	0,11±0,040* ⁺	18,52
	2	75,0	0,3±0,078*	19,2
	3	66,7	0,19±0,042*	21,6
IX	1	83,3	0,09±0,035 ⁺	4,3
	2	83,3	0,09±0,034* ⁺	17,2
	3	83,3	0,09±0,039	8,5
X	1	75,0	0,07±0,037 ⁺	0,4
	2	66,7	0,09±0,065*	4,0
	3	75,0	0,11±0,045	9,8
XI	1	83,3	0,09±0,035* ⁺	6,1
	2	66,7	0,18±0,053*	28,03
	3	58,3	0,13±0,044*	10,41

Примечание: I-XI – экспериментальные группы (описание в тексте); 1 – зрелые сперматозоиды; 2 – поздние сперматиды; 3 – ранние сперматиды; * - статистически значимое отличие от группы I при $p < 0,05$; ⁺ - статистически значимое отличие от группы V при $p < 0,05$.

Также в группе IX нами было выявлено статистически значимое уменьшение ЧПС на 71,9 % относительно группы V после второй подсадки самок, что указывает на снижение повреждения поздних сперматид циклофосфамидом при курсовом внутримышечном введении ГКСК.

Генотоксическое действие ЦФ на клетки гонад может проявляться различными механизмами. Основными причинами повреждения клеток ЦФ считают алкилирующее действие метаболитов ЦФ, а также индукцию окислительного стресса в организме, которые приводят к образованию сшивок ДНК и белков, образованию поврежденных нуклеотидов, одиночных и двойных разрывов цепи ДНК. Эти повреждения вызывают нарушения репликации, репарации и транскрипции ДНК, изменение активности и специфичности работы ферментов, что в конечном итоге приводит к гибели клеток, преимущественно путем апоптоза [10]. В репродуктивных клетках ЦФ оказывает дополнительное генотоксическое действие, ингибируя фермент топоизомеразу II, который ответственен за релаксацию и распутывание ДНК, что может приводить к повышению количества разрывов нуклеотидной цепи [11]. Другими токсическими факторами является нарушение ЦФ функций митохондрий и активация МАРК (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) путей клеточной регуляции, которые играют решающую роль в дифференцировке, пролиферации и апоптозе половых клеток [12]. Также под действием ЦФ наблюдается снижение продукции тестостерона и лютеинизирующего гормона, вызывая уменьшение фертильности животных [13].

В условиях эксперимента все исследуемые фармацевтические субстанции индуцировали снижение ЧПС и ЧДЛ у самцов, которым вводили ЦФ в дозе 60 мг/кг. При этом ГКСК и ЛКСПК снижали уровень ДЛМ уже при первом введении. Следует отметить, что защитный эффект ЛКСК и ЛКСПК проявляются только по отношению к сперматозоидам, в то время

как однократное и курсовое введение ГКСК приводило к снижению повреждения у сперматозоидов и зрелых сперматид.

Интересно, что воздействие ЦФ на зрелые сперматозоиды и их предшественники проявлялось неодинаково. Хотя нами не было выявлено статистически значимых отличий ЧПС у мышей-самок разных подсадок при введении самцам ЦФ (группа V), литературные данные свидетельствуют о наибольшем повреждении ЦФ незрелых форм сперматид, относительно более дифференцированных клеток [12]. Зрелые сперматозоиды и поздние сперматиды в ходе дифференцировки формируют антиоксидантные защитные системы, которые выступают ключевым фактором защиты от ЦФ-индуцированного окислительного стресса и цитотоксичности [12]. Таким образом, уменьшение генотоксического повреждения сперматозоидов и сперматид исследуемыми фармацевтическими субстанциями, определяемое по снижению ЧПС может быть в большей степени обусловлено модулирующим действием ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК на системы антиоксидантной защиты организма животных. В подтверждение этого свидетельствуют данные о снижении окислительного стресса и стимуляции антиоксидантной системы у животных, получивших фармацевтические субстанции, содержащие экстракты селезенки, иммунокомпетентных клеток и плаценты животных [14, 15]. Так курсовое введение ГКСК индуцировало снижение уровня внутриклеточных активных форм кислорода в костном мозге мышей после введения ЦФ [16]. Применение препарата, содержащего ГКСК, вызывало увеличение активности каталазы и глутатионпероксидазы и снижение концентрации малонового диальдегида в крови свиней с угнетенным состоянием системы антиоксидантной защиты [17]. Липофильные фракции тканей крупного рогатого скота содержали витамины А и Е, обладающие антиоксидантным действием [14]. Эти данные свидетельствуют об антиоксидантном эффекте ГКСК, ЛКСК и

ЛКСПК, который может являться причиной снижения генотоксического, кластогенного повреждения половых клеток ЦФ.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Отдельное внутримышечное введение ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК не вызывало увеличения частоты доминантных летальных мутаций у эмбрионов мышей. Однократное и курсовое применение ГКСК самцам мышей с цитогенетической нестабильностью индуцированной ЦФ, приводило к снижению кластогенного повреждения сперматозоидов и поздних сперматид ЦФ, которое было выявлено по снижению уровня пренатальной гибели эмбрионов мышей. Курсовое введение ЛКСК и ЛКСПК самцам мышей перед инъекцией ЦФ индуцировало значимое снижение постимплантационной смертности эмбрионов мышей, что свидетельствует об уменьшении мутагенного действия ЦФ по отношению к зрелым сперматозоидам. Таким образом, ГКСК, ЛКСК и ЛКСПК оказывали антимутагенное действие на половые клетки мышей-самцов в условиях индуцированной ЦФ цитогенетической нестабильности. Антикластогенный эффект исследуемых субстанций, вероятно, проявлялся благодаря антиоксидантному действию субстанций.

EFFECT OF CRYOFRACTIONS OF CATTLE SPLEEN AND PLACENTA ON THE FREQUENCY OF DOMINANT LETHAL MUTATIONS IN MICE UNDER CONDITIONS OF GENOTOXIC EXPOSURE

Vostroilova G.A. – doctor of Biological Sciences, Chief Researcher (ORCID 0000-0002-2960-038X); **Shabanov D.I.** * – Researcher (ORCID 0000-0002-1574-1317); **Khokhlova N. A.** – candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0001-6861-2554); **Korchagina A. A.** – candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0002-8561-417X); **Nekrasov A. V.** – Senior Laboratory Assistant (ORCID 0000-0002-5957-1583)

All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy

* am7d@mail.ru

Financing: *The materials were prepared within the framework of the 2023 Russian Science Foundation competition “Conducting fundamental scientific research and exploratory scientific research by small individual scientific groups” (agreement No. 24-26-00034 dated 12/29/2023). <https://rscf.ru/project/24-26-00034/>.*

ABSTRACT

The aim of the work was to study the effect of HCBS, LCBS and LCBS on the frequency of dominant lethal mutations (DLM) in mice under the genotoxic effect of the experimental mutagen - cyclophosphamide (CP). Eleven groups of outbred mice were formed for the work, 6 males and 36 females in each group. HCBS, LCBS and LCBS were administered intramuscularly to males once at a dose of 0.5 ml/kg separately or together with intraperitoneal administration of CP at a dose of 60 mg/kg. The studied pharmaceutical substances were also administered three times with an interval of 24 hours before the administration of CP in doses similar to a single administration. To study DLM, female mice were implanted with males three times with an interval of one week. On the 15-17th day after implantation with males, pregnant females were removed from the experiment, autopsied and the frequency of postimplantation mortality (PIM) of embryos was determined, which correlates with damage to spermatozoa, mature and immature spermatids in males. The value of PIM in the experimental groups was compared with that of the negative and positive control groups. Single and course administration of HCBS to male mice with CP-induced cytogenetic instability resulted in decreased clastogenic damage to spermatozoa and late spermatids by CP. Course administration of LCBS and LCBS to male mice before CP injection induced a significant decrease in postimplantation mortality of mouse embryos, indicating a decrease in the mutagenic effect of CP on mature spermatozoa. Thus, HCBS, LCBS, and LCBS exerted an antimutagenic effect on germ

cells of male mice under conditions of CP-induced cytogenetic instability.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kumaresan, A. Sperm DNA Integrity and Male Fertility in Farm Animals: A Review / A., Kumaresan, M., Das Gupta, T.K., Datta, J.M., Morrell, // *Frontiers in veterinary science*. – 2020. – Vol.7. – 321. – DOI 10.3389/fvets.2020.00321. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637425/>.
2. Raudsepp, T., Chowdhary B.P. Chromosome Aberrations and Fertility Disorders in Domestic Animals / T., Raudsepp, B.P., Chowdhary, // *Annual review of animal biosciences*. – 2016. – Vol.4. – P.15-43. - DOI 10.1146/annurev-animal-021815-111239. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884101/>.
3. Бекетова, Д.Д. Анализ мутагенной активности. Тест по учету доминантных летальных мутаций у млекопитающих / Д. Д. Бекетова, К. Л. Крышень, А. Е. Касторнова, А.А. Ацапкина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // *Международный вестник ветеринарии*. – 2014. – № 3. – С. 95-104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22307726>
4. Yilmaz, Ö.F. Some reproductive defects in farm animals / Ö.F., Yilmaz, M.A., Çam // *Black Sea Journal of Agriculture*. – 2025. – Vol. 8(1). – P. 118-123. Режим доступа: <https://dergipark.org.tr/en/pub/bsagriculture/issue/88938/1593697>.
5. Andrade, M.F. Embryonic and Fetal Mortality in Dairy Cows: Incidence, Relevance, and Diagnosis Approach in Field Conditions/ M.F., Andrade, J., Simões, // *Dairy*. – 2024. – Vol. 5. – P. 526-541. DOI 10.3390/dairy5030040. Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/dairy5030040>.
6. Востроилова, Г.А. Исследование антимутагенного действия гидрофильной криофракции селезенки крупного рогатого скота / Г. А. Востроилова, С. В. Шабунин, Д. И. Шабанов, Хохлова Н. А., Корчагина А. А., М. Ю.Сыромятников, А. В. Некрасов, М. А. Селюткина, Д. Д. Морозова // *Сельскохозяйственная биология*. – 2024. – Т. 59.- № 6. – С. 1192-1203. – DOI 10.15389/agrobiology.2024.6.1192rus. – Режим доступа: <https://agrobiology.ru/6-2024vostroilova.html>.
7. Востроилова, Г.А., Исследование влияния липофильных криофракций селезенки и плаценты крупного рогатого скота на мышей в условиях генотоксического действия митомицина / Г. А. Востроилова, Д. И. Шабанов, Н. А. Хохлова, А. А. Корчагина, А. В. Некрасов, М. Ю. Сыромятников, Н. А. Стрельников // *Аграрная наука*. – 2025. – Т. 398(09). – С. 22–29. – DOI 10.32634/0869-8155-2025-398-09-22-29. Режим доступа: <https://www.vetpress.ru/jour/issue/current>.
8. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – Москва, Издательство: "Гриф и К", 2012. – 944с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf.
9. Лапин, К.Н. Влияние циклофосамида на репродуктивную систему крыс-самцов / К. Н. Лапин, И. А. Рыжков, Н. М. Захарова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2020. – Т. 83. - № 11. – С. 16-19. – DOI 10.30906/0869-2092-2020-83-11-16-19. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44315493>.
10. Voelcker G. The Mechanism of Action of Cyclophosphamide and Its Consequences for the Development of a New Generation of Oxazaphosphorine Cytostatics / G. Voelcker // *Scientia Pharmaceutica*. - 2020. – Vol. 88(4). - 42. DOI 10.3390/scipharm88040042. - Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2218-0532/88/4/42>.
11. Spears N. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection / N., Spears, F., Lopes, A., Stefansdottir, V., Rossi, M., De Felici, R.A., Anderson, F.G., Klinger, // *Human reproduction update*. – 2019. – Vol. 25(6). – P. 673-693. - DOI 10.1093/humupd/dmz027. - Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600388/>.
12. Olowe, T.G. Cytotoxic Properties of Cyclophosphamide: A Focus on Its Mecha-

- nistic Impacts on Male Gonadal Functions / T.G., Olowe, M.O., Oyovwi, K.E., Nwangwa, E.P., Ohwin, O.B. Oghenetega, // *J Explor Res Pharmacol.* – 2024. – Vol. 9(2). – P. 106–115. – DOI 10.14218/JERP.2023.00025S. – Режим доступа: <https://www.xiahepublishing.com/2572-5505/JERP-2023-00025S>
13. Ebokaiwe A.P. Cyclophosphamide-induced testicular oxidative-inflammatory injury is accompanied by altered immunosuppressive indoleamine 2, 3-dioxygenase in Wister rats: Influence of dietary quercetin / A.P., Ebokaiwe, D.O., Obasi, R.C., Njoku, S. Osawe, // *Andrologia.* – 2022. – Vol. 54(3). – e14341. DOI 10.1111/and.14341. Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.14341>.
14. Шабунин С.В., Беляев В.И., Востроилова Г.А., Кабицкий С.Н. Органопрепараты (лекарственные препараты из органов и тканей животных). Воронеж, 2013.; Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26618629&ysclid=mfmhl8wtge466492286>
15. Kawakatsu M., Placental extract protects bone marrow-derived stem/progenitor cells against radiation injury through anti-inflammatory activity. / M., Kawakatsu, Y., Urata, S., Goto, Y., Ono, T. S. Li, // *Journal of Radiation Research.* – 2013. – Vol. 54(2). – P 268-276. – DOI 10.1093/jrr/trs105. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154884/>.
16. Шабанов, Д. И. Исследование цитогенетической стабильности костного мозга мышей в условиях применения гидрофильной криофракции селезенки крупного рогатого скота / Д. И. Шабанов // *Ветеринарный фармакологический вестник.* – 2024. – № 4(29). – С. 36-43. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2024.4.36. – Режим доступа: http://en.vfvrn.ru/netcat_files/6/2/VFV_2024_4_29.pdf.
17. Шабунин С.В. Влияние аминоселетона на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем крови у свиноматок / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, Г. А. Востроилова, П. А. Паршин, Т. Г. Ермолова, Н. А. Хохлова, Г. Н. Близначева // *Достижения науки и техники АПК.* – 2019. – Т. 33(7). – С. 71-74. – DOI 10.24411/0235-2451-2019-10716. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39205932>.

REFERENCES

1. Kumaresan, A. Sperm DNA Integrity and Male Fertility in Farm Animals: A Review./ A., Kumaresan, M., Das Gupta, T.K., Datta, J.M., Morrell, // *Frontiers in veterinary science.* 2020: 7: 321. DOI 10.3389/fvets.2020.00321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637425/>.
2. Raudsepp, T., Chowdhary BP. Chromosome Aberrations and Fertility Disorders in Domestic Animals / T., Raudsepp, B.P., Chowdhary // *Annual review of animal biosciences.* 2016: 4: 15-43. DOI 10.1146/annurev-animal-021815-111239. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884101/>.
3. Beketova, D.D. Analysis of mutagenic activity. Test for accounting of dominant lethal mutations in mammals / D. D. Beketova, K. L. Kryshen, A. E. Kastornova, A. A. Atsapkina, M. N. Makarova, V. G. Makarov // *International Bulletin of Veterinary Science.* 2014: 3: 95-104. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22307726>.
4. Yılmaz, Ö.F. Some reproductive defects in farm animals / Ö.F., Yılmaz, M.A., Çam // *Black Sea Journal of Agriculture.* 2025: 8(1): 118-123. URL: <https://dergipark.org.tr/en/pub/bsagriculture/issue/88938/1593697>.
5. Andrade, M.F. Embryonic and Fetal Mortality in Dairy Cows: Incidence, Relevance, and Diagnosis Approach in Field Conditions/ M.F., Andrade, J., Simões, // *Dairy.* 2024: 5: 526-541. DOI 10.3390/dairy5030040. URL: <https://doi.org/10.3390/dairy5030040>.
6. Vostroilova, G.A. Study of the antimutagenic effect of hydrophilic cryofraction of cattle spleen / G. A. Vostroilova, S. V. Shabunin, D. I. Shabanov, Khokhlova N. A., A. A. Korchagina, M. Yu. Syromyatnikov, A. V. Nekrasov, M. A. Selyutina, D. D. Morozova // *Agricultural Biology.* 2024: 59(6): 1192-1203. DOI 10.15389/agrobiology.2024.6.1192rus. URL: <https://agrobiology.ru/6-2024vostroilova.html>.
7. Vostroilova, G.A., Study of the effect of

- lipophilic cryofractions of bovine spleen and placenta on mice under the genotoxic effect of mitomycin / G. A. Vostroilova, D. I. Shabanov, N. A. Khokhlova, A. A. Korchagina, A. V. Nekrasov, M. Yu. Syromyatnikov, N. A. Strelnikov // *Agrarian science*. 2025: 398 (09): 22–29. DOI 10.32634/0869-8155-2025-398-09-22-29. URL: <https://www.vetpress.ru/jour/issue/current>.
8. Mironov, A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one / Ed. A.N. Mironova. - Moscow, Publisher: "Grif i K", 2012. - 944 p. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_do_klinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf.
9. Lapin, K. N. The effect of cyclophosphamide on the reproductive system of male rats / K. N. Lapin, I. A. Ryzhkov, N. M. Zakharova // *Experimental and clinical pharmacology*. 2020: 83(11): 16-19. DOI 10.30906/0869-2092-2020-83-11-16-19. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44315493>.
10. Voelcker G. The Mechanism of Action of Cyclophosphamide and Its Consequences for the Development of a New Generation of Oxazaphosphorine Cytostatics / G. Voelcker // *Scientia Pharmaceutica*. 2020: 88 (4): 42. DOI 10.3390/scipharm88040042. URL: <https://www.mdpi.com/2218-0532/88/4/42>.
11. Spears N. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection / N., Spears, F., Lopes, A., Stefansdottir, V., Rossi, M., De Felici, R.A., Anderson, F.G., Klinger, // *Human reproduction update*. 2019: 25(6): 673-693. DOI 10.1093/humupd/dmz027. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600388/>.
12. Olowe, T.G. Cytotoxic Properties of Cyclophosphamide: A Focus on Its Mechanistic Impacts on Male Gonadal Functions / T.G., Olowe, M.O., Oyovwi, K.E., Nwangwa, E.P., Ohwin, O.B. Oghenetega, // *J Explor Res Pharmacol*. 2024: 9(2): 106–115. DOI 10.14218/JERP.2023.00025S. URL: <https://www.xiahepublishing.com/2572-5505/JERP-2023-00025S>
13. Ebokaiwe A.P. Cyclophosphamide-induced testicular oxidative-inflammatory injury is accompanied by altered immunosuppressive indoleamine 2, 3-dioxygenase in Wister rats: Influence of dietary quercetin / A.P., Ebokaiwe, D.O., Obasi, R.C., Njoku, S. Osawe, // *Andrologia*. 2022: 54(3): e14341. DOI 10.1111/and.14341. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.14341>.
14. Shabunin S.V., Belyaev V.I., Vostroilova G.A., Kabitsky S.N. Organopreparations (medicines from animal organs and tissues). Voronezh, 2013.; URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26618629&ysclid=mfmhl8wtge466492286>.
15. Kawakatsu M., Placental extract protects bone marrow-derived stem/progenitor cells against radiation injury through anti-inflammatory activity. / M., Kawakatsu, Y., Urata, S., Goto, Y., Ono, T. S. Li, // *Journal of Radiation Research*. 2013: 54(2): 268-276. DOI 10.1093/jrr/trs105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154884/>.
16. Shabanov, D. I. Study of cytogenetic stability of mouse bone marrow using hydrophilic cryofraction of cattle spleen / D. I. Shabanov // *Veterinary Pharmacological Bulletin*. 2024: 4(29): 36-43. DOI 10.17238/issn2541-8203.2024.4.36. URL: http://en.vfvrn.ru/netcat_files/6/2/VFV_2024_4_29.pdf.
17. Shabunin S.V. The influence of aminoseleton on the state of the prooxidant and antioxidant blood systems in sows / S. V. Shabunin, A. G. Shakhov, G. A. Vostroilova, P. A. Parshin, T. G. Ermolova, N. A. Khokhlova, G. N. Bliznetsova // *Achievements of science and technology of the agro-industrial complex*. 2019: 33 (7): 71-74. DOI 10.24411/0235-2451-2019-10716. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39205932>.