

Г.А. Востроилова

Д.И. Шабанов

Н.А. Хохлова ✉

А.А. Корчагина

А.В. Некрасов

М.Ю. Сыромятников

Н.А. Стрельников

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, Россия

✉ nina_xoxlova@mail.ru

Поступила в редакцию: 14.04.2025

Одобрена после рецензирования: 11.08.2025

Принята к публикации: 26.08.2025

© Востроилова Г.А., Шабанов Д.И., Хохлова Н.А., Корчагина А.А., Некрасов А.В., Сыромятников М.Ю., Стрельников Н.А.

Galina A. Vostroilova

Dmitry I. Shabanov

Nina A. Khokhlova ✉

Anastasia A. Korchagina

Artem V. Nekrasov

Mikhail Yu. Syromyatnikov

Nikolay A. Strelnikov

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

✉ nina_xoxlova@mail.ru

Received by the editorial office: 14.04.2025

Accepted in revised: 11.08.2025

Accepted for publication: 26.08.2025

© Vostroilova G.A., Shabanov D.I., Khokhlova N.A., Korchagina A.A., Nekrasov A.V., Syromyatnikov M.Yu., Strelnikov N.A.

Исследование влияния липофильных криофракций селезенки и плаценты крупного рогатого скота на мышей в условиях генотоксического действия митомицина

РЕЗЮМЕ

Цель данной работы — изучение антимуутагенного и ДНК-протекторного действия липофильных криофракций селезенки и плаценты крупного рогатого скота у мышей с индуцированной митомицином (ММ) генотоксичностью. Изучали воздействие липофильной криофракции селезенки КРС (ЛКСК), липофильной криофракции плаценты КРС (ЛКПК) и их смеси в равном соотношении (ЛКСПК). В экспериментах использовали беспородных мышей — самцов. Изучали влияние однократного введения субстанций отдельно и одновременно с внутрибрюшинной инъекцией ММ, также при трехкратном применении субстанций с интервалом в 24 ч перед введением ММ относительно групп негативного и позитивного контроля.

После от животных получали образцы костного мозга для микроядерного теста и образцы печени для определения количества повреждений митохондриальной ДНК (мтДНК) во фрагментах 12S–16S и ND5. ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК при однократном введении снижали частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (МЯПХЭ) в 4,1; 3,9 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно относительно мышей группы позитивного контроля. При курсовом введении ЛКСПК частота МЯПХЭ уменьшалась на 31,3% ($p < 0,05$) относительно группы позитивного контроля. Введение ЛКСК и ЛКСПК уменьшало количество повреждений мтДНК на 96,5 и 68,3% ($p < 0,05$) соответственно во фрагменте 12S–16S относительно мышей группы позитивного контроля. Курсовое введение ЛКСПК до ММ снижало количество повреждений мтДНК на 52,2% ($p < 0,05$) во фрагменте ND5. Так было выявлено антимуутагенное действие исследуемых криофракций и ДНК-защитное действие ЛКСК и ЛКСПК по отношению к мтДНК.

Ключевые слова: антигенотоксичность, липофильные криофракции селезенки и плаценты, митомицин, мыши, микроядерный тест, митохондриальная ДНК, количественная ПЦР

Для цитирования: Востроилова Г.А. и др. Исследование влияния липофильных криофракций селезенки и плаценты крупного рогатого скота на мышей в условиях генотоксического действия митомицина. *Аграрная наука*. 2025; 398 (09): 22–29. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-398-09-22-29>

Study of the effect of lipophilic cryofractions of spleen and placenta of cattle on mice under conditions of genotoxic action of mitomycin

ABSTRACT

The aim of this work was to study the antimutagenic and DNA-protective effects of lipophilic cryofractions of bovine spleen and placenta in mice with mitomycin (MM)-induced genotoxicity. The effect of lipophilic cryofraction of bovine spleen (LCSC), lipophilic cryofraction of bovine placenta (LCPC) and their mixture in equal proportions (LCSPC) was studied. Outbred male mice were used in the experiments. The effects of a single administration of the substances separately and simultaneously with an intraperitoneal injection of MM were studied, as well as with three-time administration of the substances with an interval of 24 hours before the administration of MM relative to the negative and positive control groups. Afterwards, bone marrow samples were obtained from the animals for the micronucleus test and liver samples to determine the amount of mitochondrial DNA (mtDNA) damage in the 12S–16S and ND5 fragments. A single administration of LCSC, LCPC and LCSPC reduced the frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronuclei (MNPCE) by 4.1, 3.9 and 2.4 times ($p < 0.05$), respectively, relative to the positive control group mice. With a course of administration of LCSPC, the frequency of MNPCE decreased by 31.3% ($p < 0.05$) relative to the positive control group. Administration of LCSC and LCSPC reduced the amount of mtDNA damage by 96.5 and 68.3% ($p < 0.05$), respectively, in the 12S–16S fragment relative to the positive control group mice. A course of administration of LCSPC before MM reduced the amount of mtDNA damage by 52.2% ($p < 0.05$) in the ND5 fragment. The antimutagenic effect of the studied cryofractions and the DNA-protective effect of LCSC and LCSPC in relation to mtDNA were revealed.

Key words: antigenotoxicity, lipophilic cryofractions of spleen and placenta, mitomycin, mice, micronucleus test, mitochondrial DNA, quantitative PCR

For citation: Vostroilova G.A. et al. Study of the effect of lipophilic cryofractions of spleen and placenta of cattle on mice under conditions of genotoxic action of mitomycin. *Agrarian science*. 2025; 398 (09): 22–29 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-398-09-22-29>

Введение/Introduction

Видовые, породные и линейные признаки животных передаются из поколения в поколение благодаря материальным носителям наследования — хромосомам, состоящим из ДНК и гистонов. Диплоидные соматические клетки содержат полный, стабильный и специфичный для данного вида объем информации и обеспечивают полноценное функционирование систем животного организма. Ряд экзогенных и эндогенных факторов способен приводить к нарушению количества и структуры хромосом, разрыву ДНК, потере или изменению кодированной в ней информации [1, 2]. Среди основных эндогенных факторов, влияющих на целостность клеточного генома, выделяют воздействие активных форм кислорода и других токсических молекул, образующихся в процессе метаболизма, ошибки деления клеток или копирования и репарации ДНК, а также несвоевременную элиминацию поврежденных клеток [2, 3]. Так, самцы сельскохозяйственных животных могут иметь сниженную фертильность в связи с наличием в эякуляте сперматозоидов, находящихся в стадии «абортного» (не завершенного) апоптоза, сперматозоидов с aberrантным хроматином, возникающим из-за ошибок в его компактизации, и сперматозоидов с поврежденной ядерной и митохондриальной ДНК, укороченными теломерами, эпигенетическими изменениями и микроделециями Y-хромосомы, которые возникают в результате окислительного стресса [3]. Среди экзогенных факторов повреждения генома выделяют генотоксическое действие ксенобиотиков (лекарственные средства, тяжелые металлы, отходы производств, пестициды, инсектициды, микотоксины, бактериальные токсины и другие соединения), повышенную температуру, ионизирующую радиацию, инфекционные заболевания [2–4]. Воздействие этих факторов способно либо прямо индуцировать повреждение ДНК и нарушения клеточного деления, либо косвенно увеличивать частоту повреждений с помощью механизмов, сходных с действием эндогенных факторов [5]. Так, например, показано увеличение числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови коров под действием диоксинов [6, 7], а микотоксин (охратоксин А) индуцировал повреждение ДНК в эмбрионах свиней [8].

Таким образом, влияние ряда неблагоприятных факторов, а также некоторые заболевания способны индуцировать повреждение генетического аппарата в клетках, что может инициировать развитие патологий в организме сельскохозяйственных животных и их потомства [9]. Эти факторы в конечном итоге приводят к экономическим потерям для сельскохозяйственных производителей [10]. Сохранение и поддержание целостности

генофонда сельскохозяйственных животных является актуальной проблемой современного животноводства [11].

Поэтому большую значимость приобретает поиск природных антимутагенов, способных предотвратить вредное действие мутагенных факторов, а также способов их применения. Введение веществ, обладающих антимутагенным действием, способно снизить повреждение ДНК, хромосом и тем самым способствовать сохранению цитогенетической стабильности организма животных [12].

Благодаря наличию разнообразных биологических эффектов внимание исследователей привлекают препараты, содержащие в своем составе фракции селезенки, плаценты или крови крупного рогатого скота или свиней. Вместе с тем способ получения фармацевтических субстанций, его характеристики могут оказывать влияние на ее действие [13]. Липофильные формы фармацевтических препаратов тканевого происхождения могут быть обогащены жирорастворимыми гормонами, витаминами и другими физиологически активными веществами [14]. Однако их свойства изучены недостаточно.

Поэтому *цель данной работы* — выявление антимутагенных и ДНК-защитных свойств липофильных криофракций некоторых органов крупного рогатого скота у мышей в условиях индуцированной митомицином генотоксичности.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Исследования были выполнены в 2024 году. Используя метод криофракционирования¹, в лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем и вивария ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФит», Россия) были изготовлены:

- а) липофильная криофракция селезенки крупного рогатого скота (ЛКСК);
- б) липофильная криофракция плаценты крупного рогатого скота (ЛКПК);
- в) смесь липофильной криофракции селезенки и плаценты крупного рогатого скота в соотношении 1:1 (ЛКСПК).

Для индукции генотоксического действия применяли «Митомицин-С Киова» (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd, Япония), содержащий в качестве действующего вещества митомицин (ММ).

В экспериментах использовали самцов белых беспородных мышей (*Mus albus officinarum*, n = 66) массой тела $26,0 \pm 2,0$ г, полученных из вивария ФГБНУ «ВНИВИПФит».

Подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария (температура воздуха

¹ Патент РФ № 2237486, Заявка: 2003124738/15 от 07.08.2003, МПК (51) А61К 35/50(2006.01). Опубликовано: 10.10.2004. Способ получения биологически активных липофильной и гидрофильной фракций плаценты свиной. Статус: не действует (последнее изменение статуса: 08.08.2023) <https://www.fips.ru/>

+18–23 °С, относительная влажность 45–60%). Доступ к воде и корму был свободным.

Предварительно на заседании биоэтической комиссии ФГБНУ «ВНИИВФит» (протокол № 1-01/24 от 25 января 2024 года) было получено одобрение на все предлагаемые в эксперименте процедуры с животными, которые также соответствовали Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза² от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

В ходе эксперимента были сформированы группы подопытных животных (табл. 1). В каждой группе исследовали по 6 животных³. Мышей выводили из эксперимента путем передозировки углекислого газа через 24 ч после окончания инъекций. Из бедренных костей животных вымывали костный мозг и готовили его суспензию в буферном растворе Хенкса (рН 7,4), а также получали образцы печени для выделения тотальной ДНК.

Выбор дозы вводимой фармацевтической субстанции был обусловлен проведенными ранее исследованиями и соответствовал условно-терапевтическим дозам исследуемых фармацевтических субстанций и содержащих их препаратов, которые применялись для продуктивных животных [14–16]. Доза ММ 10 мг/кг была достаточной для индукции генотоксичности в клетках костного мозга и печени мышей исследуемых групп [17].

Микроядерный тест проводили путем микроскопирования с помощью микроскопа «Микромед-3 ЛЮМ» («Микромед», Китай) при увеличении $\times 1000$ препаратов костного мозга мышей, окрашенных по Романовскому — Гимзе. Определяли частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (МЯПХЭ) и долю

полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) относительно нормохромных эритроцитов (НЭ). Об антимуtagenном эффекте судили по статистически значимому снижению частоты МЯПХЭ у исследуемых групп относительно частоты МЯПХЭ в костном мозге мышей группы позитивного контроля (мыши получали только ММ) [18].

Исследование повреждения митохондриальной ДНК (мтДНК) проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) длинных цепей [19]. Амплификацию проводили с использованием амплификатора DTLite 4 («ДНК-технология», Россия). Для измерения количества копий мтДНК использовали фрагмент мтДНК, кодирующий гены *16S* и *Nd1* (16S-Nd1) и ядерный ген *gapdh* в качестве референса. Величину повреждения митохондриальной ДНК (мтДНК) определяли относительно группы I с помощью qPCR путем изучения участка мтДНК, кодирующего 12S и 16S рРНК (12S–16S), и участка, кодирующего митохондриальный ген *ND5* (*ND5*) с использованием опубликованных ранее праймеров [19, 20]. Исследовали по четыре животных в группе.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы STATISTICA 10 (Statsoft, США). Сравнение выборок осуществляли с использованием U-теста Манна — Уитни. Полученные результаты представляли как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартная ошибка (SE).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В исследовании нами была изучена частота МЯПХЭ при однократном и курсовом введении липофильных криофракций селезенки и

Таблица 1. Дизайн эксперимента (n = 66)

Table 1. Design of Experiments (n = 66)

Группа животных	Вещество	Доза и условия введения
I	Изотонический NaCl	Однократно внутримышечно и внутривбрюшинно в объеме 0,1 и 0,5 мл соответственно
IIa	ЛКСК	Однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл
IIb	ЛКПК	Однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл
IIc	ЛКСПК	Однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл
IIIa	ЛКСК и митомицин	ЛКСК однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
IIIb	ЛКПК и митомицин	ЛКПК однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
IIIc	ЛКСПК и митомицин	ЛКСПК однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
IVa	ЛКСК и митомицин	ЛКСК трехкратно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и совместно с последней инъекцией митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
IVb	ЛКПК и митомицин	ЛКПК трехкратно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и совместно с последней инъекцией митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
IVc	ЛКСПК и митомицин	ЛКСПК трехкратно внутримышечно в дозе 0,5 мл/кг в объеме 0,1 мл и совместно с последней инъекцией митомицин однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл
V	Митомицин	Однократно внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг в объеме 0,5 мл

Примечание: ЛКСК — липофильная криофракция селезенки крупного рогатого скота; ЛКПК — липофильная криофракция плаценты крупного рогатого скота; ЛКСПК — смесь липофильной криофракции селезенки и плаценты крупного рогатого скота в соотношении 1:1.

² Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Text with EEA relevance. Document 32010L0063.

³ Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К. 2012; 944с. ISBN: 978-5-8125-1466-3. EDN: SDEWMP.

плаценты КРС (ЛКСК, ЛКПК, ЛКСПК) совместно с ММ (рис. 1). Введение липофильных криофракций селезенки и плаценты КРС (группы IIa, IIb, IIc) не вызывало изменения частоты МЯПХЭ в костном мозге относительно группы негативного контроля. Так, частота МЯПХЭ составила $0,53 \pm 0,13$; $0,59 \pm 0,10$; $0,52 \pm 0,12$; $0,55 \pm 0,18\%$ у групп I, IIa, IIb, IIc соответственно.

Нами было обнаружено увеличение частоты МЯПХЭ в костном мозге в 12,6 раз ($p < 0,05$) до 6,7% относительно группы I при введении мышам ММ (группа V). Однако введение ЛКСК (группа IIIa) снижало частоту МЯПХЭ в 4,1 раза (полученное значение: $1,62 \pm 0,47\%$) относительно группы позитивного контроля (группа V). Однократное введение ЛКПК (группа IIIb) снижало частоту МЯПХЭ в 3,9 раза: до $1,87 \pm 0,26\%$ ($p < 0,05$), а применение ЛКСПК (группа IIIc) — в 2,4 раза: до $2,73 \pm 0,51\%$ ($p < 0,05$) относительно группы V.

При трехкратном введении перед инъекцией ММ фармацевтических субстанций: ЛКСК, ЛКПК, ЛКСПК (частота МЯПХЭ составила $5,67 \pm 0,91$; $5,40 \pm 0,39$; $4,60 \pm 0,67\%$ в группах IVa, IVb и IVc соответственно), было выявлено статистически значимое снижение частоты МЯПХЭ в костном мозге у группы IVc (ЛКСПК) на 31,3% ($p < 0,05$) относительно группы V.

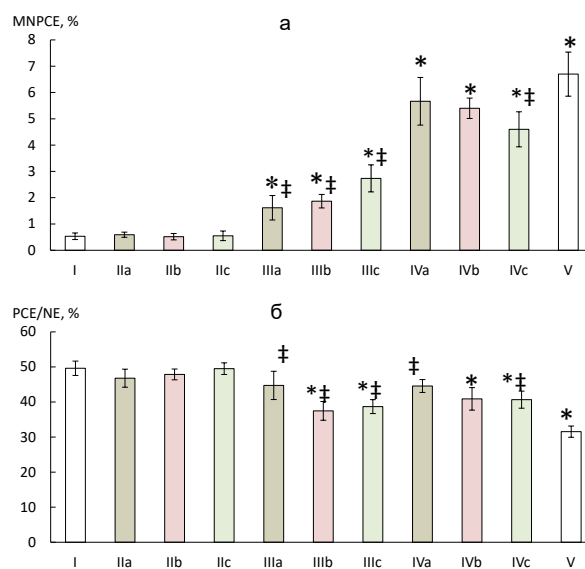
В группах IIa, IIb, IIc применение ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК не вызывало изменений доли ПХЭ относительно группы негативного контроля (группа I), которая составляла $46,79 \pm 2,57$; $47,87 \pm 1,54$; $49,51 \pm 1,66$ и $49,62 \pm 2,04$ соответственно. Введение липофильных криофракций совместно с ММ достоверно снижало токсический эффект ММ на гемопоэтические клетки костного мозга. Так, при однократном введении ЛКСК, ЛКПК, ЛКСПК совместно с митомицином (группы IIIa, IIIb, IIIc) доля ПХЭ составляла $44,73 \pm 4,03$; $37,47 \pm 2,68$; $38,69 \pm 1,99\%$ соответственно. При этом содержание ПХЭ при введении ЛКСК (группа IIIa) относительно группы I снижалась незначимо, а в группах IIIb и IIIc была меньше на 24,0 и 24,5% ($p < 0,05$) соответственно.

В то же время нами обнаружено достоверное увеличение доли ПХЭ во всех трех группах относительно мышей, получивших только ММ (группа V), содержание которых составляло $31,55 \pm 1,60\%$. Так, в группах IIIa, IIIb и IIIc наблюдалось возрастание содержания ПХЭ в костном мозге на 22,6; 19,0 и 19,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Многократное введение липофильных криофракций совместно с ММ приводило к сходному тренду изменений исследуемых показателей. Доля ПХЭ в костном мозге в группах IVa, IVb и IVc составляла $44,56 \pm 1,83$; $40,89 \pm 3,21$ и $40,67 \pm 2,43\%$ соответственно. При этом, как и при однократном введении, трехкратное введение ЛКСК (группа IVa) не приводило к достоверному изменению содержания ПХЭ относительно группы I, а в группах IVb и IVc индуцировано снижение доли ПХЭ на 17,6 и 18,0% соответственно.

Рис. 1. Частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (а) и доля полихроматофильных эритроцитов (б) в костном мозге мышей: MNPCE — частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами, %; PCE/NE — отношение содержания полихроматофильных эритроцитов к нормохромным, %; I–V — исследуемые группы; * — статистически значимое отличие от группы I ($p < 0,05$); † — статистически значимое отличие от группы V ($p < 0,05$); $M \pm SE\%$ — среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка

Fig. 1. Frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronuclei (a) and proportion of polychromatophilic erythrocytes (b) in the bone marrow of mice: MNPCE — frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronuclei, %; PCE/NE — ratio of polychromatophilic erythrocytes to normochromic erythrocytes, %; I–V — study groups; * — statistically significant difference from group I ($p < 0.05$); † — statistically significant difference from group V ($p < 0.05$); $M \pm SE\%$ — arithmetic mean $\pm$ standard error



Помимо этого, курсовое применение ЛКСК и ЛКСПК (группы IVa и IVc) приводило к возрастанию доли ПХЭ на 41,2 и 28,9% относительно группы V.

Таким образом, нами было выявлено снижение токсического действия ММ в группах IIIa, IIIb, IIIc и IVa, IVc.

Далее определяли относительное число копий мтДНК и количество повреждений в мтДНК в печени мышей, которым вводили ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК (рис. 2). Уровень митохондриального биогенеза, несмотря на колебания в исследуемых группах (группы II–V) значимо не отличался от уровня негативного контроля (группа I), который составлял $1,08 \pm 0,30$. Отдельное введение липофильных субстанций (группы IIa, IIb и IIc) не вызывало значимого увеличения количества повреждений мтДНК в печени мышей, во фрагменте 12S–16S оно было равным $0,45 \pm 1,67$; $0,65 \pm 1,36$ и $0,81 \pm 0,64$, а во фрагменте ND5 — $1,46 \pm 0,64$; $1,93 \pm 9,58$ и $1,67 \pm 0,67$ соответственно.

После совместного однократного введения ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК с ММ (группы IIIa, IIIb и IIIc) обнаружено увеличение количества повреждений мтДНК. Так, во фрагменте 12S–16S количество повреждений составило $1,88 \pm 2,04$; $3,98 \pm 0,27$

и $1,3 \pm 0,91$, а во фрагменте *ND5* — $2,35 \pm 0,49$; $3,54 \pm 0,29$ и $3,10 \pm 0,36$ у групп IIIa, IIIb и IIIc соответственно. Вместе с тем в группе IIIa в обоих фрагментах количество повреждений мтДНК достоверно не отличалось от показателей негативного контроля (группа I). В то же время количество повреждений мтДНК в группе IIIb было в 4 и 3,5 раза выше ($p < 0,05$) во фрагментах 12S–16S и *ND5* относительно группы I. В группе IIIc только во фрагменте *ND5* нами обнаружено достоверное увеличение количества повреждений мтДНК в 3,1 раза. Вместе с тем в группах IIIa, IIIb и IIIc количество повреждений мтДНК печени не снижалось относительно группы V. В этой группе количество повреждений мтДНК во фрагментах 12S–16S и *ND5* составило $4,58 \pm 0,63$ и $3,69 \pm 0,27$ соответственно.

При курсовом введении липофильных криофракций перед инъекцией ММ количество повреждений мтДНК во фрагменте 12S–16S составило $0,16 \pm 0,67$; $1,63 \pm 0,75$ и $1,45 \pm 0,52$ для групп IVa, IVb и IVc соответственно, а для фрагмента *ND5* — $2,12 \pm 0,58$; $3,12 \pm 0,92$ и $1,58 \pm 0,63$.

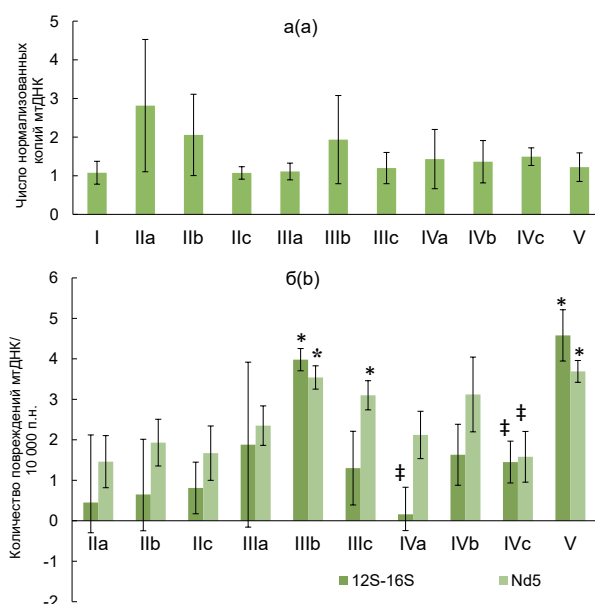
Таким образом, нами обнаружено статистически значимое снижение мтДНК при курсовом введении ЛКСК перед ММ (группа IVa) на 96,5 % ($p < 0,05$) во фрагменте 12S–16S относительно группы Vd, которое не было выявлено во фрагменте *ND5*. При курсовом введении ЛКСПК перед ММ (группа IVc) в фрагментах 12S–16S и *ND5* количество повреждений достоверно также снижалось на 68,3 и 57,2% ($p < 0,05$), соответственно.

В ходе исследования не обнаружено проявление исследуемыми криофракциями селезенки и плаценты мутагенного или токсического действия, которое оценивали по снижению доли полихроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей относительно нормохромных эритроцитов. В результате проведенной работы все криофракции селезенки или плаценты достоверно индуцировали снижение частоты МЯПХЭ в костном мозге мышей при индуцированном ММ генотоксическом воздействии. Применение исследуемых фармацевтических субстанций приводило к уменьшению частоты МЯПХЭ в 4,1; 3,9 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно при однократном применении относительно мышей группы позитивного контроля.

Трехкратная инъекция ЛКСПК индуцировала уменьшение частоты МЯПХЭ на 31,3% ($p < 0,05$) относительно мышей группы V. Таким образом, липофильные криофракции селезенки и плаценты оказывали антимутагенное воздействие на мышей с индуцированной митомицином цитогенетической нестабильностью. Далее с помощью количественной ПЦР нами было проведено исследование копийности митохондриальной ДНК (мтДНК) и относительного количества повреждений мтДНК в печени мышей исследуемых групп. Введение исследуемых фармацевтических субстанций и митомицина статистически значимо не

Рис. 2. Нормализованное число копий мтДНК печени мышей (а) и относительное количество повреждений мтДНК печени мышей (б): 12S–16S — участок мтДНК, содержащий гены 12S–16S; *Nd5* — участок мтДНК, содержащий ген *ND5*; I–V — номера экспериментальных групп; число нормализованных копий мтДНК — относительное количество копий мтДНК, нормализованное по ядерному гену *gapdh*; количество повреждений мтДНК / 10 000 п. н. — количество повреждений в мтДНК относительно 10 000 пар нуклеотидов; * — статистически значимое отличие от группы I ($p < 0,05$); † — статистически значимое отличие от группы V ($p < 0,05$); $M \pm SE\%$ — среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка

Fig. 2. Normalized number of mtDNA copies in mouse liver (a) and relative amount of mtDNA damage in mouse liver (b): 12S–16S — the mtDNA region containing the 12S–16S genes; *Nd5* — the mtDNA region containing the *ND5* gene; I–V — the numbers of the experimental groups; Number of normalized mtDNA copies — the relative number of mtDNA copies normalized by the nuclear *gapdh* gene; Number of mtDNA damage/10,000 bp — the number of damages in mtDNA relative to 10,000 nucleotide pairs; * — a statistically significant difference from group I ($p < 0.05$); † — a statistically significant difference from group V ($p < 0.05$); $M \pm SE\%$ — the arithmetic mean $\pm$ standard error



влияло на митохондриальный биогенез. Как и в микроядерном тесте на полихроматофильных эритроцитах костного мозга, при введении фармацевтических субстанций количество повреждений не отличалось от группы негативного контроля. В условиях генотоксического действия митомицина курсовое введение липофильной криофракции селезенки и смеси липофильной криофракции селезенки и плаценты значительно уменьшало количество повреждений мтДНК на 96,5 и 68,3% ($p < 0,05$) соответственно во фрагменте 12S–16S относительно группы V. Трехкратная инъекция смеси липофильной криофракции селезенки и плаценты перед инъекцией митомицина также снижало количество повреждений мтДНК на 52,2% ($p < 0,05$) во фрагменте *ND5* относительно животных группы позитивного контроля.

Таким образом, было выявлено ДНК-защитное действие липофильной криофракции селезенки и смеси липофильной криофракции селезенки и плаценты крупного рогатого скота по отношению к мтДНК.

При этом снижение антимуутагенного эффекта у липофильных криофракций при курсовом воздействии может быть не только ответной реакцией организма, выражающейся в активации компенсаторных механизмов организма в ответ на введение исследуемых фармацевтических субстанций (изменение всасывания, ускорение биотрансформации и экскреции, снижение чувствительности рецепторов) [21]. Эти данные могут являться свидетельством различных механизмов действия криофракций. Так, для веществ, проявляющих свойства дисмутагенов, которые предотвращают попадание генотоксиканта в клетки или непосредственно дезактивируют его, характерно краткосрочное проявление антимуутагенных свойств, в то время как свойства биоантимутагенов, которые способны влиять на протекание биохимических процессов в клетках, проявляются скорее при курсовом введении антигенотоксиканта [4].

Действительно, выявленное увеличение доли ПХЭ в костном мозге при однократном введении липофильных криофракций может свидетельствовать о снижении токсического действия ММ, например, из-за поддержания целостности клеточных мембран, что также является одним из механизмов антигенотоксического действия [4, 22]. Подтверждением этих данных может служить значимое увеличение доли ПХЭ в костном мозге при однократном введении ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК и курсовом приеме ЛКСК и ЛКСПК перед введением ММ. Так, для некоторых фармацевтических субстанций и препаратов, содержащих липофильные экстракты органов животных, показано наличие различных биологически активных веществ, например липофильных витаминов А и Е, которые являются антиоксидантами и способны увеличивать устойчивость клеточных мембран [14, 23]. Вместе с тем одни и те же вещества могут проявлять свое антигенотоксическое действие с помощью различных механизмов [24].

Это, в некоторой степени, может объяснить то, что, в отличие от однократного применения, только курсовое введение ЛКСК и ЛКСПК вызывало уменьшение количества повреждений мтДНК в печени мышей, индуцированное ММ (рис. 2). При этом следует отметить, что фрагмент 12S–16S мтДНК показал большую чувствительность к ДНК-защитному действию исследуемых фармацевтических субстанций при введении генотоксиканта — ММ. Количество повреждений мтДНК значимо снижалось на 89,7; 96,5; 68,3% ($p < 0,05$) при курсовом введении ЛКСК и ЛКСПК соответственно, в то время как число повреждений мтДНК значимо снижалось во фрагменте ND5

на 57,2% только при курсовом введении ЛКСПК. Также следует отметить низкую чувствительность фрагментов 12S–16S и ND5 мтДНК к генотоксическому действию циклофосамида в дозе 20 мг/кг. Полученные различия могли проявиться в связи с отличием в типе повреждений мтДНК, различным нуклеотидным составом исследуемых участков мтДНК и активностью кодируемых в них генов [25]. Следует отметить, что, хотя и больший антимуутагенный эффект наблюдался нами при введении криофракций селезенки, только сочетание криофракции селезенки и плаценты КРС индуцировало снижение количества повреждений мтДНК во фрагменте ND5.

Выявленные изменения, вероятно, могут быть вызваны не только прямым антиоксидантным действием витаминов, аминокислот (L-аргинин, цистеин) или других биологически активных молекул (фосфолипиды, глутатион), но и быть индуцированными действием регуляторных молекул, которые были выявлены в различных экстрактах тканей животных [14, 26, 27–28]. Действительно, гормоны, цитокины, простагландины и другие биологически активные молекулы способны приводить к модуляции антиоксидантной системы, системы интерферонов, систем репарации ДНК, регулировать активность апоптоза, влиять на клеточный цикл, которые прямо или косвенно изменяют мутагенную активность генотоксикантов [4, 24, 29, 30]. Вместе с тем пути и механизмы антимуутагенного и ДНК-протекторного действия, которые обнаружены у фармацевтических субстанций тканевого происхождения, до конца не выявлены и требуют дальнейшего изучения.

В ходе исследования при генотоксическом воздействии, вызванном ММ, ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК проявляли антимуутагенную активность в костном мозге мышей, которая выражалась в снижении частоты МЯПХЭ, а ЛКСК и ЛКСПК оказывали ДНК-протекторный эффект на мтДНК печени в 12S–16S и ND5 фрагментах мтДНК.

Выводы/Conclusions

В условиях индуцированной митомицином цитогенетической нестабильности ЛКСК, ЛКПК и ЛКСПК проявляли антимуутагенную активность в костном мозге мышей, а ЛКСК и ЛКСПК оказывали ДНК-протекторный эффект на мтДНК печени.

Эти данные свидетельствуют о перспективности использования липофильных криофракций селезенки и плаценты КРС в качестве компонентов препаратов, способствующих поддержанию генетической стабильности генома сельскохозяйственных животных.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00034, <https://rscf.ru/project/24-26-00034/>

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors made an equal contribution to the work.

The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism.

The authors declare no conflict of interest.

FUNDING

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-26-00034, <https://rscf.ru/project/24-26-00034/>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Parry J.M., Parry E.M. (eds.). Genetic Toxicology: Principles and Methods. Totowa, NJ: *Humana*. 2012. XVI, 433. ISBN 978-1-61779-420-9
<https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6>
2. Carusillo A., Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells*. 2020; 9(7): 1665.
<https://doi.org/10.3390/cells9071665>
3. Kumaresan A., Das Gupta M., Datta T.K., Morrell J.M. Sperm DNA Integrity and Male Fertility in Farm Animals: A Review. *Frontiers in Veterinary Science*. 2020; 7: 321.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00321>
4. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены. *Физиология человека*. 2018; 44(3): 116–137.
<https://doi.org/10.7868/S013116461803013X>
5. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2017; 58(5): 235–263.
<https://doi.org/10.1002/em.22087>
6. Perucatti A. *et al.* Chromosome instability in lymphocytes of Friesian cows naturally exposed to dioxins being raised close to a metallurgic factory area in southern Italy. *Caryologia*. 2016; 69(2): 133–140.
<https://doi.org/10.1080/00087114.2015.1136543>
7. Genuardo V. *et al.* Chromosome fragility in river buffalo cows exposed to dioxins. *Journal of Applied Genetics*. 2012; 53(2): 221–226.
<https://doi.org/10.1007/s13353-012-0092-2>
8. Woo S.-M., Yang S.-G., Kim Y.-W., Koo D.-B., Park H.-J. Ochratoxin A triggers endoplasmic reticulum stress through PERK/NRF2 signaling and DNA damage during early embryonic developmental competence in pigs. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2024; 269: 11575.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115757>
9. Jennings R.L., Griffin D.K., O'Connor R.E. A New Approach for Accurate Detection of Chromosome Rearrangements That Affect Fertility in Cattle. *Animals*. 2020; 10(1): 114.
<https://doi.org/10.3390/ani10010114>
10. Udroui I., Sgura A. Cytogenetic tests for animal production: state of the art and perspectives. *Animal Genetics*. 2017; 48(5): 505–515.
<https://doi.org/10.1111/age.12581>
11. Айбазов А.М., Мамонтова Т.В. Охранение и рациональное использование генетических ресурсов сельскохозяйственных животных – актуальная задача современности. *Новости науки в АПК*. 2018; (2-1): 152–156.
<https://www.elibrary.ru/apfrfy>
12. Akram M. *et al.* Medicinal plants with anti-mutagenic potential. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020; 34(1): 309–318.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1749527>
13. Шабунин С.В., Востроилова Г.А., Паршин П.А., Шабанов Д.И., Хохлова Н.А. Антикластогенная активность аминокислоты при воздействии циклофосамида на костный мозг мышей. *Сельскохозяйственная биология*. 2021; 56(4): 763–771.
<https://doi.org/10.15389/agrobiology.2021.4.763rus>
14. Шабунин С.В., Беляев В.И., Востроилова Г.А., Кабицкий С.Н. Органопрепараты (лекарственные препараты из органов и тканей животных). Воронеж: *Антарес*. 2013; 260. ISBN 978-5-9900617-9-8
<https://www.elibrary.ru/wkmwswf>
15. Шабунин С.В. и др. Влияние аминокислоты на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем крови у свиноматок. *Достижения науки и техники АПК*. 2019. 33(7): 71–74.
<https://doi.org/10.24411/0235-2451-2019-10716>
16. Востроилова Г.А., Близнцова Г.Н. Фармакологическое действие аминотона. Биотехнология: реальность и перспективы в сельском хозяйстве. *Материалы Международной научно-практической конференции*. Саратов: КУБиК. 2013; 19–20.
<https://www.elibrary.ru/ozrbqb>
17. Шабанов Д.И., Востроилова Г.А., Михайлов Е.В., Сыромятников М.Ю., Корчагина А.А., Селютин М.А. Исследование влияния митомцина на уровень повреждений митохондриальной ДНК у мышей *in vivo*. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2023; (2): 12–23.
<https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2023.2.12>
18. Hayashi M. The micronucleus test—most widely used *in vivo* genotoxicity test—. *Genes and Environment*. 2016; 38: 18.
<https://doi.org/10.1186/s41021-016-0044-x>
19. Gureev A.P., Shaforostova E.A., Starkov A.A., Popov V.N. Simplified qPCR method for detecting excessive mtDNA damage induced by exogenous factors. *Toxicology*. 2017; 382: 67–74.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.03.010>
20. Хорольская В.Г., Гуреев А.П., Шафоростова Е.А., Лавер Д.А., Попов В.Н. Влияние фенофибрат на генотоксичность в мозге и печени и на экспрессию генов, регулирующих метаболизм жирных кислот, у мышей. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(5): 388–397.
<https://doi.org/10.18097/PBMC20196505388>

REFERENCES

1. Parry J.M., Parry E.M. (eds.). Genetic Toxicology: Principles and Methods. Totowa, NJ: *Humana*. 2012. XVI, 433. ISBN 978-1-61779-420-9
<https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6>
2. Carusillo A., Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells*. 2020; 9(7): 1665.
<https://doi.org/10.3390/cells9071665>
3. Kumaresan A., Das Gupta M., Datta T.K., Morrell J.M. Sperm DNA Integrity and Male Fertility in Farm Animals: A Review. *Frontiers in Veterinary Science*. 2020; 7: 321.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00321>
4. Durnev A.D. Antimutagenesis and Antimutagens. *Human Physiology*. 2018; 44(3): 336–355.
<https://doi.org/10.1134/S0362119718030052>
5. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2017; 58(5): 235–263.
<https://doi.org/10.1002/em.22087>
6. Perucatti A. *et al.* Chromosome instability in lymphocytes of Friesian cows naturally exposed to dioxins being raised close to a metallurgic factory area in southern Italy. *Caryologia*. 2016; 69(2): 133–140.
<https://doi.org/10.1080/00087114.2015.1136543>
7. Genuardo V. *et al.* Chromosome fragility in river buffalo cows exposed to dioxins. *Journal of Applied Genetics*. 2012; 53(2): 221–226.
<https://doi.org/10.1007/s13353-012-0092-2>
8. Woo S.-M., Yang S.-G., Kim Y.-W., Koo D.-B., Park H.-J. Ochratoxin A triggers endoplasmic reticulum stress through PERK/NRF2 signaling and DNA damage during early embryonic developmental competence in pigs. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2024; 269: 11575.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115757>
9. Jennings R.L., Griffin D.K., O'Connor R.E. A New Approach for Accurate Detection of Chromosome Rearrangements That Affect Fertility in Cattle. *Animals*. 2020; 10(1): 114.
<https://doi.org/10.3390/ani10010114>
10. Udroui I., Sgura A. Cytogenetic tests for animal production: state of the art and perspectives. *Animal Genetics*. 2017; 48(5): 505–515.
<https://doi.org/10.1111/age.12581>
11. Aibazov M.M., Mamontova T.V. Conservation and rational use of genetic resources of agricultural animals - a current task of contemporaneity. *Novosti nauki v APK*. 2018; (2-1): 152–156 (In Russian).
<https://www.elibrary.ru/apfrfy>
12. Akram M. *et al.* Medicinal plants with anti-mutagenic potential. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020; 34(1): 309–318.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1749527>
13. Shabunin S.V., Vostroilova G.A., Parshin P.A., Shabanov D.I., Khokhlova N.A. Anticlastogenic activity of aminosoliton under the effect of cyclophosphamide on the bone marrow of mice. *Agricultural Biology*. 2021; 56(4): 763–771.
<https://doi.org/10.15389/agrobiology.2021.4.763eng>
14. Shabunin S.V., Belyaev V.I., Vostroilova G.A., Kabitskiy S.N. Organopreparations (medicines from animal organs and tissues). Voronezh. *Antares*. 2013; 260 (In Russian). ISBN 978-5-9900617-9-8
<https://www.elibrary.ru/wkmwswf>
15. Shabunin S.V. *et al.* Effect of Aminosoliton on the State of Prooxidant and Antioxidant Blood Systems of Sows. *Achievements of science and technology in agribusiness*. 2019; 33(7): 71–74 (In Russian).
<https://doi.org/10.24411/0235-2451-2019-10716>
16. Vostroilova G.A., Bliznetsova G.N. Pharmacological action of aminoton. *Biotechnology: reality and prospects in agriculture. Proceedings of the International scientific and practical conference*. Saratov: KUBiK. 2013; 19–20 (In Russian).
<https://www.elibrary.ru/ozrbqb>
17. Shabanov D.I., Vostroilova G.A., Mikhaylov E.V., Syromyatnikov M.Yu., Korchagina A.A., Selyutina M.A. Study of the effect of mitomycin on the level of mitochondrial DNA damage in mice *in vivo*. *Bulletin of Veterinary pharmacology*. 2023; (2): 12–23 (In Russian).
<https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2023.2.12>
18. Hayashi M. The micronucleus test—most widely used *in vivo* genotoxicity test—. *Genes and Environment*. 2016; 38: 18.
<https://doi.org/10.1186/s41021-016-0044-x>
19. Gureev A.P., Shaforostova E.A., Starkov A.A., Popov V.N. Simplified qPCR method for detecting excessive mtDNA damage induced by exogenous factors. *Toxicology*. 2017; 382: 67–74.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.03.010>
20. Khorolskaya V.G., Gureev A.P., Shaforostova E.A., Laver D.A., Popov V.N. The Fenofibrate Effect on Genotoxicity in Brain and Liver and on the Expression of Genes Regulating Fatty Acids Metabolism of Mice. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2020; 14(1): 23–32.
<https://doi.org/10.1134/S1990750820010084>

21. Moscow J., Morrow C.S., Cowan K.H. General Mechanisms of Drug Resistance. Kufe D.W. *et al.* (eds.). Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton, ON: BC Decker. 2003.
22. Suzuki Y. *et al.* The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio). *Mutagenesis*. 1989; 4(6): 420–424.
<https://doi.org/10.1093/mutage/4.6.420>
23. Maya-Soriano M.J., Taberner E., Sabés-Alsina M., López-Béjar M. Retinol might stabilize sperm acrosomal membrane in situations of oxidative stress because of high temperatures. *Theriogenology*. 2013; 79(2): 367–373.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.10.009>
24. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research*. 1988; 202(2): 285–306.
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(88\)90193-5](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90193-5)
25. Rothfuss O., Gasser T., Patenge N. Analysis of differential DNA damage in the mitochondrial genome employing a semi-long run real-time PCR approach. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(4): e24.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkp1082>
26. Shen L.-H. *et al.* Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5071.
<https://doi.org/10.3390/nu14235071>
27. Хохлова Н.А., Лободина Т.Е., Григорьева Н.А., Топольницкая А.В., Федорова Н.М., Панина Т.А. Изучение биологической активности аминокислоты в тесте на *Paramecium caudatum*. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2018; (1): 25–30.
<https://www.elibrary.ru/lvllqt>
28. Jia D. *et al.* Investigation on Immunomodulatory Activity of Calf Spleen Extractive Injection in Cyclophosphamide-induced Immunosuppressed Mice and Underlying Mechanisms. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2016; 84(1): 20–27.
<https://doi.org/10.1111/sji.12442>
29. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д. Молекулярные основы применения антимутигенов в качестве антиканцерогенов. *Экологическая генетика*. 2005; 3(3): 19–32.
<https://www.elibrary.ru/hslphb>
30. Bolzán A.D., Lacunza E., Bianchi M.S. Effect of recombinant interferon- α on streptonigrin-induced chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in hamster cells. *Mutation Research*. 2003; 522(1–2): 127–134.
[https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00304-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00304-4)
31. Galano A., Tan D.-X., Reiter R.J. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules*. 2018; 23(3): 530.
<https://doi.org/10.3390/molecules23030530>
21. Moscow J., Morrow C.S., Cowan K.H. General Mechanisms of Drug Resistance. Kufe D.W. *et al.* (eds.). Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton, ON: BC Decker. 2003.
22. Suzuki Y. *et al.* The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio). *Mutagenesis*. 1989; 4(6): 420–424.
<https://doi.org/10.1093/mutage/4.6.420>
23. Maya-Soriano M.J., Taberner E., Sabés-Alsina M., López-Béjar M. Retinol might stabilize sperm acrosomal membrane in situations of oxidative stress because of high temperatures. *Theriogenology*. 2013; 79(2): 367–373.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.10.009>
24. De Flora S., Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research*. 1988; 202(2): 285–306.
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(88\)90193-5](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90193-5)
25. Rothfuss O., Gasser T., Patenge N. Analysis of differential DNA damage in the mitochondrial genome employing a semi-long run real-time PCR approach. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(4): e24.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkp1082>
26. Shen L.-H. *et al.* Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5071.
<https://doi.org/10.3390/nu14235071>
27. Khokhlova N.A., Lobodina T.E., Grigorieva N.A., Topolnitskaya A.V., Fedorova N.M., Panina T.A. The study of the biological activity of amino acid test for *Paramecium caudatum*. *Bulletin of Veterinary pharmacology*. 2018; (1): 25–30 (In Russian).
<https://www.elibrary.ru/lvllqt>
28. Jia D. *et al.* Investigation on Immunomodulatory Activity of Calf Spleen Extractive Injection in Cyclophosphamide-induced Immunosuppressed Mice and Underlying Mechanisms. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2016; 84(1): 20–27.
<https://doi.org/10.1111/sji.12442>
29. Goncharova R.I., Kuzhir T.D. Molecular basis of applying antimutagens as anticarcinogens. *Ecological genetics*. 2005; 3(3): 19–32 (In Russian).
<https://www.elibrary.ru/hslphb>
30. Bolzán A.D., Lacunza E., Bianchi M.S. Effect of recombinant interferon- α on streptonigrin-induced chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in hamster cells. *Mutation Research*. 2003; 522(1–2): 127–134.
[https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00304-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00304-4)
31. Galano A., Tan D.-X., Reiter R.J. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules*. 2018; 23(3): 530.
<https://doi.org/10.3390/molecules23030530>

ОБ АВТОРАХ

Галина Анатольевна Востроилова

доктор биологических наук, главный научный сотрудник
gvostroilova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

Дмитрий Игоревич Шабанов

научный сотрудник
am7d@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1574-1317>

Нина Алексеевна Хохлова

кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник
nina_xoxlova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6861-2554>

Анастасия Андреевна Корчагина

кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник
a.a.korch@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8561-417X>

Артём Валерьевич Некрасов

младший научный сотрудник
artem_artem_nekrasov@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5957-1583>

Михаил Юрьевич Сыромятников

кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник
mihan.vrn@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Николай Алексеевич Стрельников

младший научный сотрудник
strelnikov.nickolay@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0781-7713>

Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии,
ул. им. Ломоносова, 114Б, Воронеж, 394087, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Galina Anatolyevna Vostroilova

Doctor of Biological Sciences, Chief Scientific Associate
gvostroilova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2960-038X>

Dmitry Igorevich Shabanov

Scientific Associate
am7d@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1574-1317>

Nina Alekseevna Khokhlova

Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate
nina_xoxlova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6861-2554>

Anastasia Andreevna Korchagina

Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate
a.a.korch@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8561-417X>

Artem Valerievich Nekrasov

Junior Scientific Associate
artem_artem_nekrasov@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5957-1583>

Mikhail Yuryevich Syromyatnikov

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Principal Scientific Associate
mihan.vrn@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>

Nikolay Alekseevich Strelnikov

Junior Scientific Associate
strelnikov.nickolay@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0781-7713>

All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology,
Pharmacology and Therapy,
114B, Lomonosov Str., Voronezh, 394087, Russia