

В.П. Мамина

РАДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ЭРАКОНДА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОГО ВНЕШНЕГО ОСТРОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ

Институт экологии растений и животных Уральского отделения РАН, Екатеринбург

Контактное лицо: Вера Павловна Мамина, e-mail: mamina@ipae.uran.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Экспериментальная оценка радиопротекторного эффекта эраконда на сперматогенез у мышей линии BALB/c при внешнем остром γ -облучении.

Материал и методы: Однократное внешнее γ -облучение самцов в дозе 1 Гр проведено на установке ИГУР (^{137}Cs , мощность дозы 0,85 Гр/мин). Эраконд вводился перорально в течение 6 сут с последующим облучением через 2 нед. Нарушение сперматогенеза и его коррекция эракондом у облученных животных оценивалась по морфофункциональному состоянию семенников, сперматозоидов и репродуктивной функции самцов.

Результаты: У мышей на 16, 24, 48-е сут после облучения возрастает число семенных канальцев с деструктивными изменениями в сперматогенном эпителии с 2,4 до 5,4; 10,2; 8,3 % соответственно. Эраконд способствовал снижению числа семенных канальцев с деструкциями до 3,2; 5,1 и 3,5 % соответственно.

На 24, 48-е сутки после облучения увеличивается число сперматозоидов с аномальной головкой с 2,8 до 4,8 и 4,5 % и патологией хвоста с 4,2 до 8,2 и 7,5 % соответственно, снижается число живых сперматозоидов с 58,1 до 40,5 и 20,0 % соответственно. Эраконд способствовал снижению числа спермиев с аномальной головкой до 3,0; 3,5 %, с патологией хвоста до 6,1; 5,3 % и увеличению числа живых спермиев до 50,8; 35,5 % соответственно.

У мышей на 16, 24, 48-е сут после облучения снизился индекс сперматогенеза с 3,4 до 1,5; 0,9 и 2,1 соответственно, эраконд способствовал увеличению индекса сперматогенеза до 1,9; 2,1 и 2,9 соответственно.

У мышей после облучения возросла доимплантационная гибель на стадиях зрелых спермиев, сперматид, сперматоцитов и сперматогониев от 24,1 до 41,0; 39,8 и 44,7; 42,0 % соответственно и постимплантационная гибель на стадиях зрелых спермиев, сперматид, сперматоцитов от 16,9; до 26,5; 27,1 и 38,4 % соответственно. Уменьшилось число живых плодов на самку с 5,8 до 3,0; 3,9 и 3,7 соответственно. Эраконд статистически значимо способствовал снижению доимплантационной гибели на стадиях зрелых спермиев, сперматид, сперматоцитов и сперматогониев до 35,6; 33,4; 37,5 и 34,1 % соответственно и снижению постимплантационной гибели на стадиях зрелых спермиев, сперматид и сперматоцитов до 21,6; 20,5 и 28,2 % соответственно.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о возможном профилактическом использовании Эраконда в качестве эффективной биодобавки для коррекции нарушений сперматогенеза при воздействии ионизирующего излучения.

Ключевые слова: внешнее острое γ -облучение, сперматогенез, сперматозоиды, семенник, эраконд, мыши

Для цитирования: Мамина В.П. Радиопротекторный эффект эраконда на сперматогенез при воздействии однократного внешнего острого γ -облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 18–23. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-18-23

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-18-23

V.P. Mamina

Radioprotective Effect of the Eracond on Spermatogenesis Under the Influence of a Single External Acute γ -Irradiation

Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Division of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Contact person: Vera Pavlovna Mamina, e-mail: mamina@ipae.uran.ru

ABSTRACT

Purpose: Experimental evaluation of the radioprotective effect of Eracond on spermatogenesis in BALB/c mice under external acute γ -irradiation.

Material and methods: Single external γ -irradiation of males at a dose of 1 Gy was carried out at the IGUR facility (^{137}Cs , dose rate 0.85 Gy/min). Eracond was administered orally for 6 days followed by irradiation 2 weeks later. Violation of spermatogenesis and its correction by eracondas in irradiated animals was assessed by the morphofunctional state of the testes, spermatozoa and the reproductive function of males.

Results: In mice on days 16, 24, 48 after irradiation, the number of seminiferous tubules with destructive changes in the spermatogenic epithelium increases from 2.4 to 5.4; 10.2 8.3 % respectively. Eracond contributed to the reduction in the number of seminiferous tubules with destruction to 3.2; 5.1 and 3.5 % respectively.

On the 24th, 48th day after irradiation, the number of spermatozoa with an abnormal head increases from 2.8 to 4.8 and 4.5 %; and tail pathology from 4.2 to 8.2 and 7.5 %, respectively, the number of live spermatozoa decreases from 58.1 to 40.5 and 20.0 %, respectively. Eracond contributed to a decrease in the number of spermatozoa with an abnormal head to 3.0; 3.5 %, with tail pathology up to 6.1; 5.3 % and an increase in the number of live sperm up to 50.8; 35.5 % respectively.

In mice, on days 16, 24, and 48 after irradiation, the spermatogonia index decreased from 3.4 to 1.5; 0.9 and 2.1, respectively, Eracond contributed to an increase in the spermatogonia index to 1.9; 2.1 and 2.9 respectively.

In mice after irradiation, pre-implantation death at the stages of mature spermatozoa, spermatids, spermatocytes and spermatogonia increased from 24.1 to 41.0; 39.8 and 44.7; 42.0 %, respectively, and post-implantation death at the stages of mature sperm, spermatids,

spermatocytes from 16.9; up to 26.5; 27.1 and 38.4 % respectively. The number of live fetuses per female decreased from 5.8 to 3.0; 3.9 and 3.7 respectively. Erakond statistically significantly contributed to the reduction of pre-implantation death at the stages of mature sperm, spermatids, spermatocytes and spermatogonia to 35.6; 33.4; 37.5 and 34.1, respectively, and a decrease in post-implantation death at the stages of mature sperm, spermatids and spermatocytes to 21.6; 20.5 and 28.2 respectively.

Conclusion: The data obtained indicate the possible preventive use of Erakond as an effective dietary supplement for the correction of spermatogenesis disorders when exposed to ionizing radiation.

Keywords: *external acute γ -irradiation, spermatogenesis, spermatozoa, testis, Erakond, mice*

For citation: Mamina VP. Radioprotective Effect of the Erakond on Spermatogenesis under the Influence of a Single External Acute γ -Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(5):18–23. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-18-23

Введение

Широкое использование источников ионизирующих излучений в различных сферах жизнедеятельности человека способствует негативному воздействию на мужскую репродуктивную систему, которая является одной из наиболее радиочувствительных систем в организме [1, 2]. Гонады наряду с костным мозгом относятся к 1-й группе критических органов облучения, нарушения в половых клетках могут привести к снижению фертильности и гибели плодов на разных стадиях эмбриогенеза [3, 4]. В последние годы особое внимание уделяется долгосрочному влиянию низких доз облучения, которые способствуют угнетению сперматогенеза [5]. На основании данных, полученных в результате клинических исследований мужчин – участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, выявлены заметные отклонения по ряду показателей сперматогенеза [6]. Показано, что нарушения функционирования мужской репродуктивной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС сохраняются в течение 14 лет [7]. Кроме того, у лиц, проживающих на территориях радиоактивного загрязнения, даже относительно малые дозы облучения – от 5 до 35 сГр вызывают нарушения процесса сперматогенеза [8, 9]. Снижение сперматогенной функции и количественных параметров «нормальной» спермограммы приводит к росту частоты бесплодия, обусловленного «мужским фактором» [10, 11]. Облучение в зависимости от дозы вызывает устойчивое поражение семенников, временную и полную стерильность, мутации в половых клетках. Сперматогенный эпителий является уникальной моделью для изучения эффектов и последствий облучения [12, 13]. Известно, что одной из возможных причин гибели клеток (особенно активно пролиферирующих) при воздействии ионизирующего излучения является активация свободнорадикальных процессов и угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты. Одной из главных причин, приводящих к нарушению мужской репродуктивной функции при воздействии облучения, является окислительный стресс, который проявляется в усилении перекисного окисления липидов и снижении активности различных компонентов антиоксидантной системы [14].

Высокое содержание активных форм кислорода приводит к патоморфологическим изменениям сперматогенных клеток, включая апоптоз, повреждению мембран в зрелых половых клетках, снижению количества сперматозоидов и нарушению их оплодотворяющей способности. Точками приложения повреждений на клеточном уровне в условиях окислительного стресса являются молекулы белков, липидов и нуклеиновых кислот, вызывая фрагментацию ДНК, которая может привести либо к апоптозу, либо к мутациям. Окислительный стресс в значительной мере угнетает сперматогенез и снижает функциональную активность сперматозоидов [15]. В настоящее время для коррекции окислительного стресса используются химические радиопротекторы, облада-

ющие высокой эффективностью для защиты организма в целом. Однако следует отметить, что большинство из них обладают высокой токсичностью, побочными эффектами и менее выраженными радиопротекторными свойствами в отношении гонад. Эффективность применения химических протекторов для защиты мужской репродуктивной системы от повреждающего действия радиации значительно ниже, чем для защиты всего организма. Это, прежде всего, обусловлено неравномерностью распределения в организме введенных веществ. Наличие гематотестикулярного барьера препятствует проникновению препаратов в половые железы, вследствие чего содержание их в гонадах гораздо ниже, чем в кровотоковых органах [16].

В последнее время в качестве средств защиты от ионизирующего излучения используются препараты природного происхождения [17]. Широкое применение для повышения резистентности организма от облучения получили адаптогены и, в частности, фитопрепараты [18]. Радиозащитный эффект фитoadаптогенов проявляется при малых дозах облучения, вызывающих нарушения иммунного гомеостаза животных. Кроме того, препараты нетоксичны и могут быть использованы в качестве пищевой добавки при хроническом облучении, способны повышать общую неспецифическую резистентность организма. Для повышения радиорезистентности организма рекомендуются фитопрепараты на основе экстракта люцерны посевной (*Medicago sativa* L.). Эраконд (экстракт растительный конденсированный) – фитопрепарат полифункционального происхождения, который получают из люцерны (*Medicago sativa*). Его действие основано на укреплении иммунной системы, повышении неспецифической резистентности организма, антиоксидантных свойствах, благодаря высокому содержанию токоферола. Эраконд обладает антибактериальными, радиозащитными, иммуностимулирующими и антиоксидантными свойствами [19–21]. В состав эраконда входят аминокислоты, органические кислоты, моносахара, гуминовые вещества, витамины, в частности витамин Е (токоферол) – природный антиоксидант, обладающий антибактериальными, радиозащитными, иммуностимулирующими и антиоксидантными свойствами. Наличие в люцерне танинов, органических кислот, флавоноидов, антоцианов дает возможность использовать ее как сырье в лекарственных целях [22]. Проведенные экспериментальные исследования по коррекции эракондом гемопоза и гормонов щитовидной железы у облученных животных свидетельствуют о его радиопротекторных свойствах [21]. Кроме того, эраконд использовался при нарушениях сперматогенеза и спермиогенеза, возникновения которых обусловлены разными причинами, в том числе и антропогенному воздействию. Существенным ограничением в противолучевой защите семенников является недостаточное количество средств, обладающих действием на данную систему. Применение эраконда в качестве радиозащитного средства против повреждающего действия однократного острого внешнего γ -облучения на сперматогенез ранее не исследовалось.

Материал и методы

Исследования проведены на половозрелых самцах ($n=260$) и самках ($n=300$) мышей линии BALB/c. Животные содержались в стандартных виварных условиях. Самцы были разделены на 3 группы: 1-я группа – интактный контроль, 2-я группа – животные, которые подвергались однократному облучению в дозе 1 Гр на установке «ИГУР» (^{137}Cs , мощность дозы 0,85 Гр/мин), 3-я группа – животные в течение 6 сут получали эраконд в дозе 40 мг/кг перорально с последующим облучением через 2 нед. Препарат разработан в ТОО НВП «АПТ-Экология» (Екатеринбург). Вводимая доза эраконда обоснована нами экспериментально по радиозащитному эффекту препарата от летального действия радиации [20]. Вивисекцию животных производили путем дислокации шейных позвонков на 8, 16, 24, 48-е сут после облучения.

Нарушение сперматогенеза и его коррекция эракондом у облученных животных оценивалась по морфофункциональному состоянию семенников, сперматозоидов и репродуктивной функции самцов. Семенник фиксировали в смеси Буэна с последующей общепринятой гистологической обработкой. Морфологическое исследование семенника проводили на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином – эозином по Майеру. Для количественного анализа состава клеток сперматогенного эпителия использовали следующие параметры:

- количество срезов извитых семенных канальцев с 4 (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды, сперматозоиды), 3 (без сперматозоидов), 2 (сперматогонии, сперматоциты), 1 (только сперматогонии) генерацией половых клеток и без половых клеток («только клетки Сертоли») в расчете на 100 канальцев;
- индекс сперматогенеза, расчет которого проводили по формуле:

$$I = \frac{\sum a}{N},$$

где $\sum a$ – сумма количества извитых семенных канальцев с различными генерациями половых клеток N – число проанализированных канальцев [22].

Подсчет живых сперматозоидов, выделенных из эпидидимуса, проводили на мазках с помощью окрашивания эозин-нигрозином.

Состояние сперматогенеза оценивали по результатам спаривания одного облученного самца с тремя интактными самками на разных стадиях сперматогенеза с учетом цикла сперматогенного эпителия. В первую неделю после облучения в оплодотворении участвуют гаметы, которые во время облучения находились на стадии зрелых спермиев; 8–21 сут – на стадии сперматид; 22–35 сут – на стадии сперматоцитов; 36–48 сут – на стадии сперматогониев и определяли предимплантационную и постимплантационную гибель эмбрионов [16]. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием методов вариационной статистики (t -критерия Стьюдента) при 95 %-м уровне значимости различий между показателями подопытных и контрольных групп. Данные представлены в виде среднего значения и погрешности среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у животных 1-й группы в большинстве семенных канальцев наблюдается активный сперматогенез, клетки разных генераций располагаются правильными концентрическими слоями, отсутствуют семенные канальцы с явлениями слущивания незрелых

половых клеток в их просвет (рис. 1). На 16-е, 24-е и 48-е сут после облучения в семенных канальцах животных 2-й группы обнаружены деструктивные изменения: десквамация сперматоэпителиального пласта, слущивание сперматогенных клеток в просвет канальцев, дегенерация клеток, многие из которых имеют апоптозоподобное ядро и аномальные митозы, на месте гибели клеток образуются вакуоли (рис. 1–6). Характерным морфологическим проявлением апоптоза является конденсация хроматина, которая обусловлена расщеплением ядерной ДНК, что приводит к развитию аномальных митозов (рис. 3). В дифференцирующихся половых клетках семенников при незавершенном процессе апоптоза нередко отмечается фрагментация ДНК [23]. Доля извитых семенных канальцев с дегенерацией сперматогенного эпителия статистически значимо ($p < 0,05$) возрастает с 2,4 в контроле до 5,4; 10,2 и 8,3 % соответственно (табл. 1). Эраконд способствовал снижению числа семенных канальцев с дегенерацией сперматогенного эпителия до 3,2; 5,1 и 3,5 % соответственно ($p < 0,05$). Слущивание и дезорганизация сперматогенного эпителия могут быть связаны с нарушением паракринной регуляции сперматогенеза, в частности с sustentоцитами, играющими важную роль в коррелятивных клеточных взаимоотношениях [24]. Снижение количества извитых семенных канальцев, содержащих 3–4 генерации половых клеток ($p < 0,05$), и появление семенных канальцев с 1–2 генерациями половых клеток (сперматогонии и сперматоциты) приводят к падению индекса сперматогенеза с 3,4 до 1,5; 0,95 и 2,1 соответственно (табл. 1). Ведение эраконда позволило увеличить индекс сперматогенеза до 1,95; 2,2 и 2,95 соответственно ($p < 0,05$).

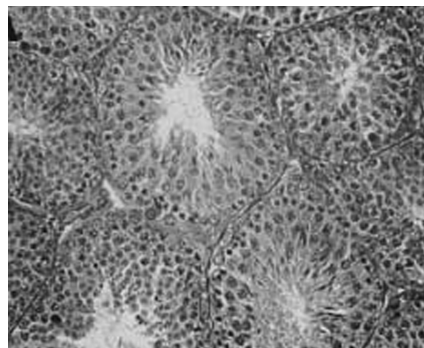


Рис 1. Семенные канальцы у контрольной группы мышей
Fig. 1. Seminal tubules in the control group of mice

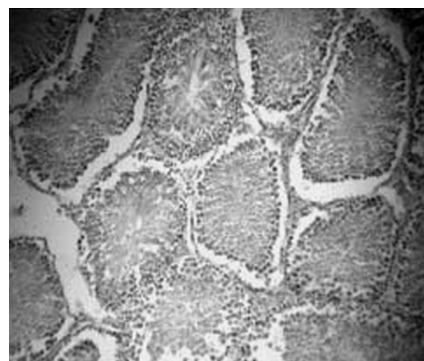


Рис 2. Десквамация сперматоэпителиального пласта
Fig. 2. Desquamation of the spermathepithelial layer

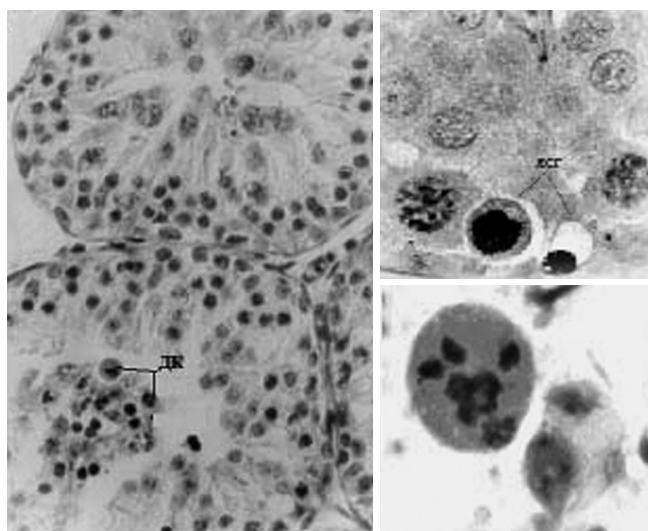


Рис 3. Слущивание сперматогенных клеток в просвет канальцев (апоптоз клеток)

Fig. 3. Exfoliation of spermatogenic cells into the lumen of tubules (cell apoptosis)

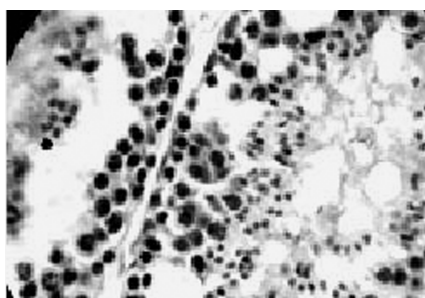


Рис 4. Пустоты в канальцах (вакуоли), образовавшиеся на месте гибели клеток

Fig. 4. Voids in tubules (vacuoles) formed at the site of cell death

На 24 и 48-е сут после облучения наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение числа живых сперматозоидов с 58,1 до 40,5 и 20,0 %, увеличение числа сперматозоидов с аномальной головкой от 2,8 до 4,8 и 4,5 % и числа сперматозоидов с патологией хвоста от 4,2 до 8,1 и 7,5 % соответственно (табл. 2). Эраконд статистически значимо способствовал увеличению числа живых сперматозоидов до 50,8 и 35,5 %, снижению числа сперматозоидов с аномальной головкой до 3,0 и 3,5 %, а числа

Таблица 1

Состояние сперматогенеза у мышей линии BALB/c, подвергнутых γ -облучению в дозе 1 Гр и предварительно до облучения получивших эраконд ($M \pm m$)
State of spermatogenesis in BALB/c mice exposed to gamma irradiation at a dose of 1 Gy and previously received Eracond before irradiation ($M \pm m$)

Группа /число животных (n)	Время после облучения, сутки	Количество семенных канальцев, %				Доля канальцев с деструкцией сперматогенного эпителия, %	Индекс сперматогенеза, усл.ед.
		4 генерации	3 генерации	2 генерации	1 генерация		
1 группа (контроль) n=40		69,40±3,20	30,60± 1,17	0	0	2,41±0,19	3,44±0,11
	8	68,15±4,10	31,85±1,51	0	0	2,65±0,21	3,05±0,90
	16	45,14±2,60*	52,73±3,05*	1,51±0,03	0,62±0,02	5,41±0,35*	1,50±0,05*
	24	39,21±1,92*	57,94±2,81*	2,15±0,05	0,70±0,02	10,24±0,75*	0,95±0,03*
2 группа (облучение) n=80	48	51,25±3,11*	48,04±2,11*	0,71±0,02	0,31±0,01	8,32±0,58*	2,15±0,08*
	8	70,15±3,52	29,85±1,41	0	0	2,58±0,12	3,20±0,12
	16	53,23±2,81**	45,72±1,95**	0,70±0,02**	0,35±0,01**	3,24±0,18**	1,95±0,03**
	24	45,84±2,73**	52,71±2,83**	1,20±0,01**	0,25±0,01**	5,12±0,33**	2,17±0,04**
3 группа (эраконд + облучение) n=80	48	60,10±2,91**	39,48±1,85**	0,31±0,01**	0,11±0,01**	3,52±0,20**	2,95±0,06**

Примечание: * достоверно значимые различия между 1-ой и 2-ой группой ($p < 0,05$); ** достоверно значимые различия между 2-ой и 3-ей группой ($p < 0,05$)



Рис 5. Аномальный митоз

Fig. 5. Abnormal mitosis

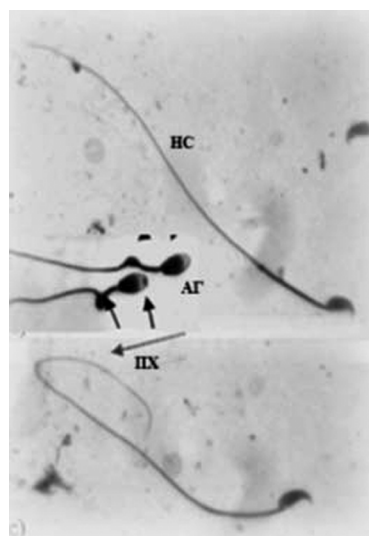


Рис 6. Сперматозоид с аномальной головкой (АН) и патологией хвоста (ПХ). Окраска гематоксилин-эозином по Майеру

Fig. 6. A sperm with an abnormal head (AH) and tail pathology (PX). Color hematoxylin-eosin according to Mayer

сперматозоидов с патологией хвоста – до 6,1 и 5,3 % соответственно.

Наличие сперматозоидов с аномальной головкой может быть обусловлено повышенным уровнем фрагментации ДНК в самих сперматозоидах. Увеличение числа сперматозоидов с аномальной головкой следует рассматривать как морфологическое выражение точечных генных мутаций, микроделций либо других структурных перестроек хромосом в премейотических и ранних

Таблица 2

Морфологические показатели сперматозоидов после облучения в дозе 1 Гр и предварительного введения эраконда ($M \pm m$)

Morphological parameters of spermatozoa after irradiation at a dose of 1 Gy and preliminary administration of Eracond ($M \pm m$)

Показатели	Время после облучения, сутки	Контроль	1 Гр	Эраконд +1 Гр
Количество живых сперматозоидов, %	8	58,1±5,2	54,3±5,0	55,6±4,9
	16		52,8±4,7	54,4±4,0
	24		40,5±3,5*	50,8±6,0**
	48		20,0±1,5*	35,5±2,1**
Число сперматозоидов с аномальной головкой, %	8	2,8±0,2	3,2±0,15	3,5±0,3
	16		3,5±0,25	3,1±0,3
	24		4,8±0,35*	3,0±0,2**
	48		4,5±0,4*	3,5±0,3**
Число сперматозоидов с патологией хвоста, %	8	4,2±3,5	5,1±0,5	4,8±0,38
	16		4,9±0,4	5,0±0,4
	24		8,1±0,7*	6,1±0,6**
	48		7,5±0,6*	5,3±0,4**

Примечание: * достоверно значимые различия между 1-ой и 2-ой группой ($p < 0,05$); ** достоверно значимые различия между 2-ой и 3-ей группой ($p < 0,05$)

постмейотических клетках [25]. Одним из основных показателей фертильности является подвижность сперматозоидов. Сперматозоиды, имеющие патологию хвоста, становятся неподвижными, а значит, не способны к оплодотворению. Статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение числа сперматозоидов с патологией хвоста – хвост в виде петли – способствует снижению фертильности.

Таблица 3

Эмбриональная смертность потомства мышей облученных в дозе 1 Гр и получивших до облучения эраконд ($M \pm m$)

Embryonic mortality of offspring of mice irradiated at a dose of 1 Gy and received Eracond before irradiation ($M \pm m$)

Сперматозоиды, облученные на разных стадиях сперматогенеза	Доимплантационная гибель, %		Постимплантационная гибель, %		Число живых плодов	
	1 Гр	Эраконд +1 Гр	1 Гр	Эраконд+1 Гр	1 Гр	Эраконд+1 Гр
Зрелых спермиев	41,0 ± 3,0*	35,6 ± 2,5**	26,5 ± 2,0*	21,6 ± 1,7**	3,0 ± 0,2*	4,2 ± 0,3**
Сперматид	39,8 ± 7,8*	33,4 ± 1,8**	27,1 ± 2,9*	20,5 ± 1,4**	3,9±0,6*	4,8 ± 0,5**
Сперматоцитов	44,7 ± 5,1*	37,5 ± 2,0**	38,4 ± 7,0*	28,2 ± 2,1**	3,7 ± 0,3*	4,4 ± 0,7**
Сперматогониев	42,0 ± 6,0*	34,1 ± 2,1**	15,2 ± 1,9	17,1 ± 1,3	5,0 ± 0,7	6,0 ± 0,7
Контроль	24,1 ± 2,2		16,9 ± 1,5		5,8 ± 0,6	

Примечание: * статистически значимые различия между контролем и облучением; ** между облучением и эраконд + облучением; ($M \pm m$) – среднее арифметическое ± ошибка среднего арифметического

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Верещако Г.Г., Ходосовская А.М., Конопля Е.Ф. Влияние длительного низкоинтенсивного облучения на массу органов репродуктивной системы крыс-самцов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 1. С. 71–74.
- Верещако Г.Г. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы крыс-самцов после хронического низкоинтенсивного облучения в дозе 1,0 Гр. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 2. С. 136–140.
- Конопля Е.Ф. Состояние репродуктивной системы и печени крыс-самцов и их потомства после фракционированного облучения в малой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 2. С. 221–222.
- Lambrot R., Coffigny H., Pairault C., Lecureuil C., Frydman R., Habert R., Rouiller-Fabre V. High Radio Sensitivity of Germ Cells in Human Male Fetus // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V.92, No. 7. P. 2632–26395.
- Конопля Е.Ф., Верещако Г.Г., Ходосовская А.М. Закономерности радиационного поражения репродуктивной системы самцов при хроническом облучении // Радиация и Чернобыль, ближайшие и отдаленные последствия / Под ред. Конопля Е.Ф. Гомель, Ин-т радиобиологии Нап. акад. наук Беларуси, ООН по вопр. образования, науки и культуры, 2007. С. 105–110.
- Евдокимов В.В., Ерасов В.И., Орлова Е.В., Демин А.И., Коденцова В.М. Мониторинг состояния репродуктивной системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Альманах клинической медицины. 2006. № 10. С. 39–45.
- Цыб А.Ф., Каплан М.А., Лепёхин Н.П. Оценка состояния репродуктивной функции участников аварии на ЧАЭС через 13-14 лет после радиационной катастрофы // Радиация и риск. 2002. № 13. С. 42–44.
- Лысенко А.И., Кирпатовский И.Д., Писаренко С.С. Морфологические изменения половых желез мужского населения Калужской области в зонах радиационного загрязнения // Архив патологии. 2000. Т.62, № 4. С. 27–33.
- Кирпатовский И.Д., Писаренко С.С. Состояние сперматогенеза человека и млекопитающих в зоне радиационного загрязнения. М.: Издательство И. Бочкаревой, 2002. 96 с.
- Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями). СПб: ЭЛБИ-СПб., 2008. 240 с.
- Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Проблемы репродукции. 2000. №1. С. 6-13.
- Hacker U., Schumann J., Gohde W. Mammalian Spermatogenesis as a New System for Biology Dosimetry of Ionizing Irradiation // Acta Radiol. Oncol. 1982. V.21, No. 5. P. 349–351.
- Grafström G., Jönsson B.A., El Hassan A.M., Tennvall J., Strand S.E. Rat Testis as a Radiobiological in Vivo Model for Radionuclides // Radiat. Prot. Dosim. 2006. V.118, No. 1. P. 32–42.
- Agarwal A., Prabakaran S.A. Mechanism, Measurement, and Prevention of Oxidative Stress in Male Reproductive Physiology // Ind. J. Exp. Biol. 2005. V.43, No. 11. P. 963–974.

15. Agarwal A., Said T.M. Role of Sperm Chromatin Abnormalities and DNA Damage in Male Infertility // *Hum. Reprod. Update*. 2003. V.9, No. 4. P. 331–345.
16. Шевченко В.А., Померанцева М.Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. М.: Наука, 1985. 279 с.
17. Goncharenko E.N., Deev L.I., Kudriashov I.B., Parkhomenko I.M. Use of a Preparation of Natural Origin to Attenuate Biological Effects Under Conditions of Radioactive Pollution and in a Radiobiological Experiment // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 1997. V.37, No. 4. P. 676–682.
18. Иванов А.В., Конохов Г.В., Низамов Р.Н. Противолучевые свойства препаратов растительного происхождения при низкоинтенсивном облучении в малой дозе // *Материалы VI съезда по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность)*. Москва, 25–28 октября 2010. Москва, 2010. С. 90.
19. Мамина В.П., Лавин П.И. Возможность использования растительных экстрактов типа Эраконд для повышения неспецифической радиорезистентности сельскохозяйственных животных // *Материалы III Всесоюз. конф. по с/х радиологии*. Обнинск. 1990. С. 139–140.
20. Мамина В.П., Лавин П.И., Слободенюк В.К. Использование растительных экстрактов типа Эраконд в качестве радиозащитного средства. Т.2. // *Материалы V съезда по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность)*. М., 2006. С.45.
21. Сафонова В.Ю., Агишева О.Н. Влияние факторов физической природы на некоторые показатели иммунитета у животных на фоне применения эраконда и диметилсульфоксида // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2015. № 6. С. 250–251.
22. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1983. № 3. С. 66–72.
23. Blanco - Rodriguez J. Keep Cycling or Die: the Role of Germ Cell Apoptosis in Spermatogenesis. Spain: Department of Cell Biology, School of Medicine, Valladolid University, 2006. P. 1–29.
24. Siu M.K.Y., Cheng C.Y. Dynamic Cross-Talk between Cells and the Extracellular Matrix in the Testis // *Bioessays*. 2004. V.26, No. 9. P. 978–992.
25. Гопко А.В., Захидов С.Т., Маршак Т.Л., Кулибин А.Ю., Семенова М.Л., Макаров А.А. Генетическая нестабильность мужских половых клеток у мышей-долгожителей SAMP1, склонных к ускоренному старению // *Доклады Академии наук*. 2003. Т.39, № 2. С. 267–270.
26. Oliva R.I., Balleka J.L. Altered Histone Retention and Epigenetic Modifications in the Sperm of Infertile Men // *Asian Journal of Andrology*. 2012. V.14, No. 2. P. 239–240.
27. Chapman J.C., Michael S.D. Hypothesis. Open Access. Proposed Mechanism for Sperm Chromatin Condensation/Decondensation in the Male Rat // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003. V.1, No. 1. P. 1–7.

REFERENCES

1. Vereshchako G.G., Khodosovskaya A.M., Konoplya Ye.F. Influence of Long-Term Low-Intensity Irradiation on the Mass of Organs of the Reproductive System of Male Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43;1:71–74 (In Russ.).
2. Vereshchako G.G. Morphofunctional State of the Reproductive System of Male Rats after Chronic Low-Intensity Irradiation at a Dose of 1.0 Gy. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;42;2:136–140 (In Russ.).
3. Konoplya Ye.F. The State of the Reproductive System and Liver of Male Rats and Their Offspring after Low-Dose Fractionated Irradiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43;2:221–222 (In Russ.).
4. Lambrot R., Coffigny H., Pairault C., Lecureuil C., Frydman R., Habert R., Rouiller-Fabre V. High Radio Sensitivity of Germ Cells in Human Male Fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92;7:2632–2639.
5. Konoplya Ye.F., Vereshchako G.G., Khodosovskaya A.M. Patterns of Radiation Damage to the Reproductive System of Males During Chronic Exposure. *Radiatsiya i Chernobyl, Blizhayskiye i Otdalennyye Posledstviya* = Radiation and Chernobyl, Immediate and Long-Term Consequences. Ed. Konoplya Ye.F. Gomel Publ., 2007. P. 105–110 (In Russ.).
6. Yevdokimov V.V., Yerasov V.I., Orlova Ye.V., Demin A.I., Kodentsova V.M. [Monitoring of the State of the Reproductive System in Liquidators of the Chernobyl Accident. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny* = Almanac of Clinical Medicine. 2006;10:39–45 (In Russ.).
7. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Lepekhn N.P. Assessment of the State of the Reproductive Function of the Participants in the Chernobyl Accident 13–14 Years after the Radiation Catastrophe. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2002;13:42–44 (In Russ.).
8. Lysenko A.I., Kirpatovskiy I.D., Pisarenko S.S. Morphological Changes in the Gonads of the Male Population of the Kaluga Region in the Zones of Radiation Contamination. *Arkhiv Patologii* = Archive of Pathology. 2000;62;4:27–33 (In Russ.).
9. Kirpatovskiy I.D., Pisarenko S.S. *Sostoyaniye Spermatogeneza Cheloveka i Mlekopitayushchikh v Zone Radiatsionnogo Zagryazneniya* = The State of Spermatogenesis in Humans and Mammals in the Zone of Radiation Contamination. Moscow Publ., 2002. 96 p. (In Russ.).
10. Nikitin A.I. *Vrednyye Faktory Sredy i Reprodukivnaya Sistema Cheloveka (Otvetstvennost Pered Budushchimi Pokoleniyami)* = Harmful Environmental Factors and the Human Reproductive System (Responsibility to Future Generations). St. Petersburg Publ., 2008. 240 p. (In Russ.).
11. Bykov V.L. Spermatogenesis in Men at the End of the Twentieth Century. *Problemy Reproduktivnoy Meditsiny* = Russian Journal of Human Reproduction. 2000;1:6–13 (In Russ.).
12. Hacker U., Schumann J., Gohde W. Mammalian Spermatogenesis as a New System for Biology Dosimetry of Ionizing Irradiation. *Acta Radiol. Oncol*. 1982;21;5:349–351.
13. Grafström G., Jönsson B.A., El Hassan A.M., Tennvall J., Strand S.E. Rat Testis as a Radiobiological in Vivo Model for Radionuclides. *Radiat. Prot. Dosim*. 2006;118;1:32–42.
14. Agarwal A., Prabakaran S.A. Mechanism, Measurement, and Prevention of Oxidative Stress in Male Reproductive Physiology. *Ind. J. Exp. Biol*. 2005;43;11:963–974.
15. Agarwal A., Said T.M. Role of Sperm Chromatin Abnormalities and DNA Damage in Male Infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2003;9;4:331–345.
16. Shevchenko V.A., Pomerantseva M.D. *Geneticheskiye Posledstviya Deystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniy* = Genetic Consequences of the Action of Ionizing Radiation. Moscow, Nauka Publ., 1985. 279 p. (In Russ.).
17. Goncharenko E.N., Deev L.I., Kudriashov I.B., Parkhomenko I.M. Use of a Preparation of Natural Origin to Attenuate Biological Effects Under Conditions of Radioactive Pollution and in a Radiobiological Experiment. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 1997;37;4:676–682.
18. Ivanov A.V., Konyukhov G.V., Nizamov R.N. Anti-Radiation Properties of Herbal Preparations at Low-Intensity Irradiation in a Small Dose. *Materialy VI Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam (Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost)* = Materials of the VI Congress on Radiation Research (Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety). Moscow, October 25–28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 90 (In Russ.).
19. Mamina V.P., Lavin P.I. The Possibility of Using Plant Extracts of the Erakon Type to Increase the Nonspecific Radioresistance of Farm Animals. *Materialy III Vsesoyuzn. Konf. po S/Kh Radiologii* = Materials III All-Union. Conf. in Agricultural Radiology. Obninsk Publ., 1990. P. 139–140 (In Russ.).
20. Mamina V.P., Lavin P.I., Sloboedenyuk V.K. The Use of Plant Extracts of the Erakon Type as a Radioprotective Agent. *Materialy V Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam (Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost)* = Materials V Congress on Radiation Research (Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety). Moscow Publ., 2006. P. 45 (In Russ.).
21. Safonova V.Yu., Agisheva O.N. Influence of Factors of Physical Nature on Some Indicators of Immunity in Animals Against the Background of the Use of Eracond and Dimethyl Sulfoxide. *Izvestiya Orenburgskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta* = Izvestia Orenburg State Agrarian University. 2015;6:250–251 (In Russ.).
22. Ukhov Yu.I., Astrakhantsev A.F. Morphometric Methods in Assessing the Functional State of the Testicles. *Arkhiv anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1983;3:66–72 (In Russ.).
23. Blanco - Rodriguez J. Keep Cycling or Die: the Role of Germ Cell Apoptosis in Spermatogenesis. Spain, Department of Cell Biology, School of Medicine, Valladolid University, 2006. P. 1–29.
24. Siu M.K.Y., Cheng C.Y. Dynamic Cross-Talk between Cells and the Extracellular Matrix in the Testis. *Bioessays*. 2004;26;9:978–992.
25. Gopko A.V., Zakhidov S.T., Marshak T.L., Kulibin A.Yu., Semenova M.L., Makarov A.A. Genetic Instability of Male Germ Cells in Long-Lived SAMP1 Mice Prone to Accelerated Aging. *Doklady Akademii nauk*. 2003;39;2:267–270 (In Russ.).
26. Oliva R.I., Balleka J.L. Altered Histone Retention and Epigenetic Modifications in the Sperm of Infertile Men. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14;2:239–240.
27. Chapman J.C., Michael S.D. Hypothesis. Open Access. Proposed Mechanism for Sperm Chromatin Condensation/Decondensation in the Male Rat. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1;1:1–7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2022. **Принята к публикации:** 25.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.06.2022. **Accepted for publication:** 25.08.2022.