

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.153.96:616.69-008.6

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

**ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛАКТОФЕРРИНА
ПРИ НАРУШЕНИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА**

*Сердар Аллабердиевич Мередов¹, Елена Борисовна Мавлютова¹,
Мария Вячеславовна Плосконос¹, Александр Аркадьевич Николаев¹,
Александр Александрович Терентьев²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценка защитного эффекта лактоферрина при дисфункции яичек низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. **Материалы и методы.** В исследование вошли 48 половозрелых крыс-самцов. Их разделили на четыре группы: группа контроля, группа облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, группа «лактоферрин» с пероральным приемом лактоферрина по 10 мг в день, группа совместного облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона и прием лактоферрина. Тестикулярный сперматогенез оценивали традиционными методами. Гомогенат ткани семенников использовали для вестерн-блот анализа. Концентрацию тестостерона в сыворотке определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Данные проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическую разницу принимали при $p < 0,05$. **Результаты.** Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение концентрации сперматозоидов почти в 2 раза (51,7 % от контроля). Совместное пероральное применение лактоферрина с низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказывает защитное действие на концентрацию сперматозоидов. Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение выработки тестостерона яичками. Пероральное применение лактоферрина на фоне облучения сохранило нормальный уровень тестостерона. Лактоферрин также улучшает целостность гематотестикулярного барьера, нарушенного воздействием излучения миллиметрового диапазона. Излучение миллиметрового диапазона достоверно снижает экспрессию клаудина 11 на 40 %. Совместное применение излучения миллиметрового диапазона и перорального введения лактоферрина сохраняет продукцию клаудина 11 на уровне контроля. Облучение достоверно снижает продукцию N-кадгерина, совместное применение облучения и перорального введения лактоферрина не восстанавливает уровень этого белка. **Заключение.** Полученные результаты показали, что лактоферрин защищал сперматогенез и интегральные аспекты гематотестикулярного барьера, которые были нарушены воздействием излучения миллиметрового диапазона.

Ключевые слова: низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, лактоферрин, сперматогенез, гематотестикулярный барьер

Для цитирования: Мередов С. А., Мавлютова Е. Б., Плосконос М. В., Николаев А. А., Терентьев А. А. Протективные свойства лактоферрина при нарушении сперматогенеза // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 100–108. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108.

**PROTECTIVE PROPERTIES OF LACTOFERRIN
IN DISORDERS OF SPERMATOGENESIS**

Serdar A. Meredov¹, Elena B. Mavlyutova¹,
Mariya V. Ploskonos¹, Alexandr A. Nikolaev¹,
Alexandr A. Terentev²

¹Astrakhan State Medical University Astrakhan, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Objective of the study: to evaluate the protective effect of lactoferrin on improving spermatogenic function in testicular dysfunction caused by low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range. **Materials and methods:** 48 mature male rats were used. They were divided into four groups: a control group, a group exposed to low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range, a group of lactoferrin with oral intake of lactoferrin 10 mg per day, a group of combined irradiation with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and taking lactoferrin. Testicular spermatogenesis was assessed using traditional methods. Testicular tissue homogenate was used for Western blot analysis. Serum testosterone concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). A statistical difference was accepted at $p < 0.05$. **Results.** Low-intensity electromagnetic radiation in the millimeter range causes a significant decrease in sperm concentration by almost 2 times (51.7 % of the control). Combined oral administration of lactoferrin with low-intensity millimeter-wave electromagnetic radiation has a protective effect on sperm concentration. Electromagnetic radiation in the millimeter range causes a significant decrease in testosterone production in the testicles. Oral administration of lactoferrin during radiation maintained normal testosterone levels. Lactoferrin also improves the integrity of the blood-testis barrier, which is compromised by exposure to millimeter-wave radiation. Millimeter-wave radiation significantly reduces the expression of claudin 11 by 40 %. The combined use of millimeter-wave radiation and oral administration of lactoferrin maintains claudin 11 production at control levels. Irradiation significantly reduces the production of N-cadherin; the combined use of irradiation and oral administration of lactoferrin does not restore the level of this protein. **Conclusion.** Taken together, the results showed that lactoferrin ameliorated spermatogenesis and integral aspects of the blood-testis barrier that were compromised by exposure to millimeter-wave radiation, which was achieved by improving the integrity of the blood-testis barrier, restoring claudin-11 expression, as well as restoring testosterone levels.

Keywords: low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range, lactoferrin, spermatogenesis, blood-testis barrier

For citation: Meredov S. A., Mavlyutova E. B., Ploskonos M. V., Nikolaev A. A., Terentev A. A. Protective properties of lactoferrin in spermatogenesis disorders. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 100–108. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-100-108. (In Russ.).

Введение. Необходимо лучшее понимание сперматогенеза человека, поскольку около 15 % супружеских пар бесплодны, причем половина этих случаев связана с мужскими факторами, что указывает на то, что около 7 % мужчин в общей популяции бесплодны [1]. Аномальное качество и недостаточное количество спермы являются основными причинами мужского бесплодия, большинство из которых клинически проявляются как олигозооспермия, астенозооспермия, тератоспермия или азооспермия [2]. Сперматогенез полностью зависит от гематотестикулярного барьера (ГТБ), который отделяет развитые половые клетки яичка от иммунной системы, которые в противном случае можно было бы считать «чужеродными». ГТБ – физический барьер, построенный клетками Сертоли, разделяет семенной эпителий на два отдельных компартмента – базальный и адлюминальный. ГТБ отвечает за изоляцию зародышевых клеток, находящихся в адлюминальном компартменте, из кровеносной и лимфатической системы и, вместе с местной иммуносупрессией, обеспечивает иммунопривилегированную среду для завершения сперматогенеза. Он создается плотными соединениями (TJs), эктоплазматической специализацией (ESs), десмосомами и щелевыми соединениями (GJs), которые присутствуют между клетками Сертоли [3]. Многие факторы могут ухудшить репродуктивную

способность мужчины, вызывая временное или постоянное бесплодие. К таким факторам можно отнести химические токсиканты [4], фармакологические агенты [5] и физические факторы, такие как низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона [6]. Сообщалось, что мужская репродуктивная способность ухудшается из-за воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, которое вызывает дисбаланс профиля сперматогенных клеток самцов крыс и наиболее уязвимыми являются этапы митоза сперматогоний. Уменьшается число активно подвижных сперматозоидов, значительно снижается функциональная устойчивость сперматозоидов крыс к факторам внешней среды (тесты Милованова и Джоэла) [6]. Недавнее исследование также показало, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона нарушает стероидогенез в клетках Лейдига и нарушает целостность ГТБ, состоящего в основном из клеток Сертоли, что, в конечном итоге, способствовало снижению выработки спермы и увеличению доли аномальных сперматозоидов [7].

Лактоферрин (ЛФ) представляет собой железосвязывающий гликопротеин, который сильно экспрессируется в человеческом и коровьем молоке. Все больше данных свидетельствует о множественных физиологических функциях ЛФ, начиная от гомеостаза и транспортировки железа и заканчивая антимикробным, противовоспалительным, антиоксидантным и антиапоптотическим действием [8]. Многочисленные исследования показали, что лактоферрин способен проявлять биологическое действие при приеме перорально. Исследования барьерных функций кишечника *in vivo* и *in vitro* показали, что ЛФ восстанавливает повышенную кишечную проницаемость и нарушение барьерной функции, вызванные афлатоксином М1, за счет повышения уровня белков, связанных с плотными соединениями, таких как клаудин-3, окклюдин и zonula occludens 1 (ZO-1) [9]. Более того, ЛФ также оказывает защитное действие на дисфункцию кишечного эпителиального барьера, вызванную инфекцией или воспалением в культивируемых эпителиальных клетках. Это сопровождалось ингибированием индуцированного энтеропатогенными бактериями снижения экспрессии клаудина-8 [10]. У мужчин с астенотератоспермией и лейкоцитоспермией введение ЛФ улучшало качество спермы [11]. Плотные контакты также играют значительную роль в ГТБ яичка. Может ли ЛФ восстановить нарушенные функции ГТБ и стероидогенез, вызванные воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, еще не изучено.

Цель исследования: оценить защитный эффект применения лактоферрина, включающий в себя улучшение сперматогенной функции при дисфункции яичек, вызванной низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, который поможет разработать новые стратегии борьбы с растущим риском воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона у мужчин.

Материалы и методы исследования. 48 крыс-самцов (весом 230–270 г) были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово». Животных выращивали в помещении при постоянной температуре (25 ± 2 °C) и влажности (50 ± 10 %) с 12-часовым циклом света и темноты. Особи получали свободный доступ к воде и пище.

Самцов белых крыс после 5-дневной адаптации, с помощью стратифицированной случайной процедуры распределяли по весу на четыре группы: группа контроля (базовая диета, $n = 16$), группа МВИ (микроволновое излучение) (базальная диета + МВИ КВЧ-диапазона облучение с помощью генератора монохроматических волн «Явь 0–1-7,1» (АО «НПП «Исток» им. А. И. Шокина», Россия) в течение 30 дней по 30 мин ежедневно, $n = 16$), группа ЛФ (базальная диета с пероральным приемом ЛФ по 10 мг в день, $n = 16$) и группа МВИ + ЛФ (совместное облучение МВИ КВЧ-диапазона (42 ГГц, $\lambda=7,1$ мм) с помощью генератора монохроматических волн «Явь 0–1-7,1» (АО «НПП «Исток» им. А. И. Шокина», Россия) в течение 30 дней по 30 мин ежедневно, $n = 16$ и ЛФ в указанной выше дозе, $n = 16$).

Всех крыс подвергали эвтаназии на 35 день периода кормления. Особей помещали в стеклянную, плотно закрывающуюся банку с кусочком ваты, пропитанным хлороформом или эфиром. Животные засыпали и погибали в течение 3–5 мин. Далее собирали образцы крови, семенников и придатков яичка. Измеряли массу тела и общую массу двусторонних яичек. Значение индекса семенников рассчитывали следующим образом: индекс семенников = масса семенников / масса тела $\times 100$ %. Образцы крови центрифугировали при $1000 \times g$ в течение 15 мин при 4 °C, а сыворотку собирали и хранили при минус 80 °C. Образцы семенников хранили при минус 80 °C для биохимического исследования. Хвост придатка яичка и семявыносящий проток вырезали вместе и измельчали в 0,5 мл PBS. После отстаивания в течение 10 мин супернатант использовали для подсчета сперматозоидов стандартным гемоцитометрическим методом. Тестикулярный сперматогенез оценивали с использованием метода,

предложенного В. П. Маминой и Д. И. Семеновым [12]. Для проведения вестерн-блот анализа ткань семенника была гомогенизирована в холодном буфере для лизиса RIPA в соотношении 1 мл буфера RIPA на 50 мг ткани. Затем её лизировали на льду в течение 30 мин. Белковый лизат центрифугировали и супернатант сохраняли при минус 80 °С. Вестерн-блот анализ проводили с помощью камеры вертикального электрофореза VE-20 («Хеликон», Россия). Перенос белков на нитроцеллюлозные мембраны («Invitrogen», Россия) осуществляли в ячейке для влажного переноса методом электропереноса. Мембраны инкубировали с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина в течение ночи при температуре 4 °С для блокирования неспецифического связывания. Первичные антитела инкубировали в течение ночи при 4 °С. Затем мембраны отмывали трёхкратно в PBS буфере с 0,1 % твин-20. Мембраны инкубировали с меченым HRP козым анти-кроличьим IgG («WesternFroxx набор анти-кролик HRP», Россия). Визуализацию осуществляли с помощью реактива DAB («Vector labs», Россия) Полосы сканировали на компьютере, их относительную интенсивность определяли денситометрически с использованием компьютерной программы «ПН5108» [13]. Концентрации тестостерона в сыворотке и гомогенате семенников определяли с помощью наборов твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Тестостерон стероид-ИФА» («Алкор-Био», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Детектирующая способность набора варьировалась 0,313–20,0 нг/мл. Все данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием полностью рандомизированного дизайна. Данные были изучены с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическую разницу принимали при $p < 0,05$. Данные были представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка (SEM).

Результаты исследования и их обсуждение. Концентрация сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках по итогам проведенных экспериментов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Влияние микроволнового излучения и перорального применения ЛФ на концентрацию сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках
Table 1. Effect of microwave radiation and oral administration of lactoferrin on the concentration of sperm in the caudal epididymis and vas deferens

Группы	Концентрация $Sp \times 10^6$ в 1 мл	Достоверность по отношению к контролю	Достоверность по отношению к МВИ
Контроль (n = 16)	432,60 \pm 47,01	–	$p = 0,034559$
МВИ (n = 16)	223,55 \pm 81,70	$p = 0,034559$	–
ЛФ (n = 16)	497,86 \pm 47,6	$p = 0,337392$	$p = 0,020453$
МВИ + ЛФ (n = 16)	459,85 \pm 51,21	$p = 0,697895$	$p = 0,049367$

По данным таблицы 1, низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение концентрации сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках почти в 2 раза (51,7 % от контроля). Пероральное введение лактоферрина вызывает повышение концентрации сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках на 15 %, и, хотя это повышение статистически недостоверно, экстраполяция полученных данных в системе ANOVA позволяет получить достоверные результаты при увеличении числа наблюдений в 6,8 раза. Совместное пероральное применение ЛФ с низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказывает протективное действие на концентрацию сперматозоидов в хвостовом придатке яичка и семявыносящих протоках, концентрация сперматозоидов даже незначительно повышается на 6,3 %.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона вызывает достоверное снижение выработки тестостерона яичками. Уровень тестостерона в сыворотке крови контрольных животных составил $4,47 \pm 0,38$ нмоль/л, а в сыворотке крови крыс-самцов после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона уровень тестостерона в среднем составил $3,42 \pm 0,31$ нмоль/л, что достоверно ($p = 0,040803$) ниже контрольных значений. Пероральное введение ЛФ не влияет на уровень тестостерона в сыворотке крови самцов крыс. Пероральное применение ЛФ на фоне облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона оказало протективное действие, и в этой группе животных уровень тестостерона существенно не отличался от показателей в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального приема ЛФ на концентрацию тестостерона в сыворотке крови крыс самцов
 Table 2. Effect of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and oral administration of LF on the concentration of testosterone in the blood serum of male rats

Группы	Уровень тестостерона в сыворотке крови крыс-самцов, нмоль/л	Достоверность по отношению к контролю	Достоверность по отношению к МВИ
Контроль (n = 16)	4,47 ± 0,38	–	p = 0,040803
МВИ (n = 16)	3,42 ± 0,31	p = 0,040803	–
ЛФ (n = 16)	4,42 ± 0,48	p = 0,935469	p = 0,090680
МВИ + ЛФ (n = 16)	4,39 ± 0,51	p = 0,900770	p = 0,114926

ЛФ также улучшает целостность ГТБ, нарушенного воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Были исследованы соединительные белки ГТБ: коннексин 43, клаудин11 и N-кадгерин методом иммуноблоттинга (рис. 2). Полосы были отсканированы на компьютере, а их относительную интенсивность определяли денситометрически с помощью программы ЭВМ «ПН5108». На рисунке 2Б. показана наиболее показательная денситограмма вестерн-блота клаудина 11, на которой видно резкое снижение экспрессии клаудина 11 после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и восстановление уровня клаудина в группе животных, которые, наряду с облучением низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, получали перорально 10 мг ЛФ на протяжении всего срока облучения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия белков ГТБ после воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона носит разнонаправленный характер. Данные денситометрии вестерн-блот анализа представлены в таблице 3.

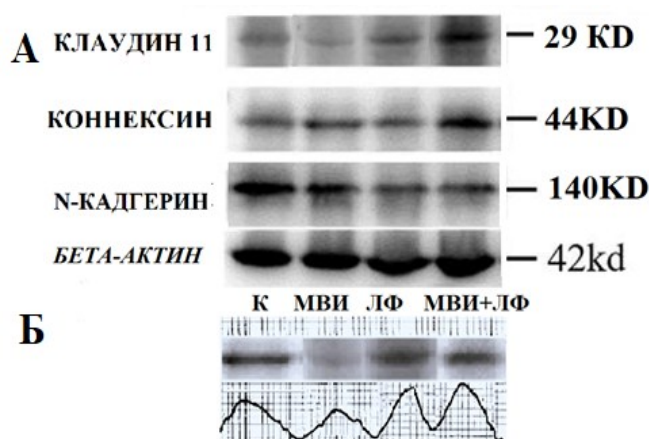


Рис. 2. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального приема ЛФ на экспрессию белков ГТБ: А. Иммуноблоттинг экспрессии белков клаудина 11, коннексина 43 и N-кадгерина, нормализованный по уровням β-актина: К – контрольная группа; МВИ – группа животных, облученная низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона; ЛФ – группа, получавшая перорально ЛФ; МВИ + ЛФ – группа, получавшая ЛФ на фоне облучения низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. Б. Денситограмма вестерн-блота клаудина 11 при вышеобозначенных условиях

Fig. 2. Effects of low-intensity millimeter-wave electromagnetic radiation and oral LF administration on the expression of blood-testis barrier proteins: A. Immunoblotting of claudin 11, connexin 43, and N-cadherin protein expression normalized to β-actin levels: K-control group; MVI-group of animals irradiated with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range; LF group received oral lactoferrin; MVI + LF – group receiving lactoferrin against the background of irradiation with low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range. B. Densitogram of a Western blot of claudin11, under the above conditions

Таблица 3. Анализ денситограмм вестерн-блота белков ГТБ
Table 3. Analysis of Western blot densitograms of blood-testis barrier proteins

Белки ГТБ	Контроль	МВИ	ЛФ	МВИ + ЛФ
Клаудин 11	100,0 ± 0,5 %	62,0 ± 1,8 % p = 0,000004	104,0 ± 1,6 % p = 0,081829	105,6 ± 2,8 % p = 0,144463
Коннексин	100,0 ± 0,8 %	94,2 ± 2,9 % p = 0,090000	102,2 ± 1,9 % p = 0,326946	99,7 ± 2,6 % p = 0,915782
N-кадгерин	100,0 ± 0,8 %	89,1 ± 1,5 % p = 0,000679	101,9 ± 2,3 % p = 0,460816	88,9 ± 2,6 % p = 0,004687

Примечание: данные были представлены как среднее значение ± SEM. Для одностороннего дисперсионного анализа, **p < 0,01.

Note: Data were presented as mean ± SEM. For one-way analysis of variance, **p < 0.01.

Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона достоверно (**p = 0,000004**) снижает экспрессию клаудина 11 почти на 40 %. Пероральное введение ЛФ не влияет на уровень клаудина 11, а вот совместное применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального введения ЛФ оказывает протективное действие на экспрессию клаудина 11, которая сохраняется на уровне контроля (**p = 0,144463**). Анализ денситограмм вестерн-блота коннексина показал отсутствие влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию одного из основных белков щелевых контактов в сперматогенном эпителии. У взрослых семенников N-кадгерин отвечает за целостность семенного эпителия, регуляцию выработки спермы и создание ГТБ. Анализ денситограмм вестерн-блота N-кадгерина показал, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона достоверно (**p = 0,000679**) снижает продукцию N-кадгерина и, в отличие от клаудина 11, совместное применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и перорального введения ЛФ не приводит к восстановлению экспрессии этого белка, его уровень в экстрактах яичек самцов крыс остается достоверно (**p = 0,004687**) сниженным более чем на 10 %.

Пагубное воздействие на мужскую репродукцию низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, являющегося наиболее распространенным загрязнителем электромагнитной сферы крупных городов искусственного происхождения, привлекает все больше исследований. Представленная работа выявила защитное действие ЛФ на репродуктивные нарушения у крыс-самцов, вызванные низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона. Пероральное введение ЛФ восстанавливало нарушение сперматогенеза у крыс, получавших хроническое облучение низкоинтенсивным электромагнитным излучением миллиметрового диапазона, что подтверждено выявлением увеличения количества сперматозоидов придатка яичка.

Будучи широко распространенными антропогенными загрязнителями, миллиметровые волны являются наиболее быстро растущими в объемах загрязняющими техногенными продуктами. Рост встречаемости низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в окружающей среде способствует увеличению мужского бесплодия [14]. В данном исследовании облучение проводилось с определенной интенсивностью (42 ГГц, $\lambda = 7,1$ мм), получены данные по снижению сперматогенеза, уровня тестостерона и повреждению ГТБ. В исследованиях по облучению сперматозоидов человека частотой 2,4 ГГц (Wi-fi), что соответствует длине волны 12,5 см, отмечено снижение их подвижности и наблюдалась фрагментация ДНК [15]. Несмотря на то, что у крыс под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона не наблюдалось снижения массы тела, было выявлено уменьшенное количество сперматозоидов в придатках яичка. У крыс-самцов наблюдалось улучшение индекса семенников и выработки спермы при пероральном введении ЛФ.

Другая важная функция яичек – стероидогенез. Основным продуктом стероидогенеза у мужчин является тестостерон, а нарушение биосинтеза тестостерона приводит к снижению сперматогенеза и мужскому бесплодию [4]. Предыдущие исследования также зафиксировали блокирование стероидогенеза со снижением концентрации тестостерона в сыворотке крови крыс действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона [14]. Хотя в данной работе использованы в основном источники сантиметровых излучений.

Будучи наиболее важным компонентом ГТБ, TJs ограничивают движение метаболитов с избирательной проницаемостью, а ключевыми структурными белками TJs являются клаудины. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона снижает уровень клаудина 11, что, очевидно, тормозит сперматогенез. Коннексин 43 является доминантным белком GJ

в семенном эпителии, который играет жизненно важную роль в сперматогенезе млекопитающих, обеспечивая прямую цитоплазматическую связь между соседними клетками яичка. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона не оказывает влияния на экспрессию этого белка. ESs, уникальное якорное соединение семенников, важно для связи Сертоли-зародышевые клетки, чтобы поддерживать все фазы развития и зрелости зародышевых клеток, а N-кадгерин является основным компонентом ESs [3]. Действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона достоверно снижает уровень этого белка. Учитывая решающую роль ГТБ в сперматогенезе, нарушение выработки спермы обычно сочетается с нарушением ГТБ. Однако в отчетах об экспрессии белка ГТБ у животных с нарушенным сперматогенезом описаны противоречивые результаты. Было документально подтверждено, что воздействие мелких твердых частиц снижает выработку спермы и нарушает целостность ГТБ со снижением экспрессии белков окклюдина, коннексина 43 и N-кадгерина у мышей и крыс, соответственно. Напротив, исследования зеараленона и наноразмерного диоксида титана на мышах выявили нарушение целостности ГТБ с нарушением продукции коннексина 43, клаудина 11 и ZO-1 [16]. Представленное исследование показало, что действие низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона достоверно снижает уровень экспрессии клаудина и N-кадгерина. Введение ЛФ предотвращало снижение концентрации клаудина 11, но не влияло на уровень N-кадгерина. Однако снижение адгезивного соединения между клетками Сертоли, вызванное низким уровнем N-кадгерина, не критично для снижения сперматогенеза на фоне нормального уровня клаудина 11 и коннексина.

Заключение. Полученные результаты показали, что лактоферрин апологировал сперматогенез и интегральные аспекты гематотестикулярного барьера, которые были нарушены воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона. Это было достигнуто за счет улучшения целостности гематотестикулярного барьера, восстановления экспрессии клаудина 11, а также восстановления уровня тестостерона.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Kilchevsky A., Honig S. Male factor infertility in 2011: semen quality, sperm selection and hematospermia // *Nature Reviews Urology*. 2012. Vol. 9, no. 1. P. 68–70. doi: 10.1038/nrurol.2011.234.
2. Hajder M., Hajder E., Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility // *Medical Archives*. 2016. Vol. 70, no. 1. P. 39–43. doi: 10.5455/medarh.2016.70.39-43.
3. Mruk D. D., Cheng C. Y. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation // *Endocrine Review*. 2015. Vol. 36, no. 5. P. 564–591. doi: 10.1210/er.2014-1101.
4. Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Гончарова Л. А., Ушакова М. В. Влияние на фертильность хронической интоксикации сероводородсодержащим газом // *Проблемы репродукции*. 2000. Т. 6, № 4. С. 19–23.
5. Fang C., Ye Y., Yang F., Wang F., Shen Y. Integrative proteomics and metabolomics approach to identify the key roles of icariin-mediated protective effects against cyclophosphamide-induced spermatogenesis dysfunction in mice // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 1–13. doi: 10.3389/fphar.2022.1040544.
6. Николаев А. А., Кузнецова М. Г., Сердюков В. Г. Гонадотоксическое действие миллиметрового излучения. Астрахань: Астраханская государственная медицинская академия, 2013. 214 с.
7. Николаев А. А., Логинов П. В., Кузнецова М. Г., Мавлютова Е. Б., Памешова А. К. Функционирование мужской репродуктивной системы при воздействии высокочастотного микроволнового облучения // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 6. С. 89–96.
8. Николаев А. А., Сухарев А. Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2015. Т. 21, № 6. С. 33–38.

9. Gao Y. N., Li S. L., Yang X., Wang J. Q., Zheng N. The Protective Effects of Lactoferrin on Aflatoxin M1-Induced Compromised Intestinal Integrity // *The International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 23, no. 2. P. 289–301. doi: 10.3390/ijms23010289.
10. Hering N. A., Luettig J., Krug S. M., Wiegand S., Gross G., Van Tol E. A., Schulzke J. D., Rosenthal R. Lactoferrin protects against intestinal inflammation and bacteria-induced barrier dysfunction in vitro // *The Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017. Vol. 1405, no. 1. P. 177–188. doi: 10.1111/nyas.13405.
11. Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., Leo, V. D. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia // *Asian Journal of Andrology*. 2010. Vol. 10, no. 3. P. 201–206. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00356.x.
12. Луцкий Д. Л., Николаев А. А. Исследование межмолекулярных и молекулярно-клеточных взаимодействий в эякулированной сперме // *Цитология*. 2001. Т. 43, № 4. С. 361.
13. Ефимов Т. В., Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Плосконос М. В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612170 от 17 сентября 2003 г.
14. Kesari K. K., Agarwal A., Henkel R. Radiations and male fertility // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023. Vol. 16, no. 118. P. 1–16. doi: 10.1186/s12958-018-0431-1.
15. Avendano C., Mata A., Sarmiento C. S., Doncel G. Use of laptop computers connected to internet through Wi-fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation // *Fertility and Sterility*. 2022. Vol. 97, no. 1. P. 39–45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.012.
16. Wei Y., Cao X. N., Tang X. L., Shen L. J., Wei G. H. Urban fine particulate matter (PM2.5) exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy // *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2018. Vol. 28, no. 4. P. 302–319. doi: 10.1080/15376516.2017.1410743.

References

1. Kilchevsky A., Honig S. Male factor infertility in 2011: semen quality, sperm selection and hematospermia. *Nature Reviews Urology*. 2012; 9(1): 68–70. doi: 10.1038/nrurol.2011.234.
2. Hajder M., Hajder E., Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility. *Medical Archives*. 2016; 70(1): 39–43. doi: 10.5455/medarh.2016.70.39-43.
3. Mruk D. D., Cheng C. Y. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. *Endocrine Review*. 2015; 36(5): 564–591. doi: 10.1210/er.2014-1101.
4. Lutsky D. L., Nikolaev A. A., Goncharova L. A., Ushakova M. V. Effect of chronic intoxication with hydrogen sulfide gas on fertility. *Problemy reproduktsii = Problems of reproduction*. 2000; 6(4): 19–23. (In Russ.).
5. Fang C., Ye Y., Yang F., Wang F., Shen Y. Integrative proteomics and metabolomics approach to identify the key roles of icariin-mediated protective effects against cyclophosphamide-induced spermatogenesis dysfunction in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 1–13. doi: 10.3389/fphar.2022.1040544.
6. Nikolaev A. A., Kuznetsova M. G., Serdyukov V. G. Gonadotoksicheskoe deystvie millimetrovogo izlucheniya = Gonadotoxic effect of millimeter radiation. Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy; 2013: 214 p. (In Russ.).
7. Nikolaev A. A., Loginov P. V., Kuznetsova M. G., Mavlyutova E. B., Pameshova A. K. Operation of the male reproductive system under the influence of high-frequency microwave irradiation *Problemy reproduktsii = Problems of reproduction*. 2020; 26(6): 89–96. (In Russ.).
8. Nikolaev A. A., Sukharev A. E. Lactoferrin and its role in reproduction (literature review) *Problemy reproduktsii = Problems of reproduction*. 2015; 21(6): 33–38. (In Russ.).
9. Gao Y. N., Li S. L., Yang X., Wang J. Q., Zheng N. The Protective Effects of Lactoferrin on Aflatoxin M1-Induced Compromised Intestinal Integrity. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 23(2): 289–301. doi: 10.3390/ijms23010289.
10. Hering N. A., Luettig J., Krug S. M., Wiegand S., Gross G., Van Tol E. A., Schulzke J. D., Rosenthal R. Lactoferrin protects against intestinal inflammation and bacteria-induced barrier dysfunction in vitro. *The Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017; 1405(1): 177–188. doi: 10.1111/nyas.13405.
11. Piomboni P., Gambera L., Serafini F., Campanella G., Morgante G., Leo V. D. Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia. *Asian Journal of Andrology*. 2010; 10(3): 201–206. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00356.x.
12. Lutsky D. L., Nikolaev A. A. Study of intermolecular and molecular-cellular interactions in ejaculated sperm. *Tsitologiya = Cytology*. 2001; 43(4): 361–369. (In Russ.).
13. Efimov T. V., Lutsky D. L., Nikolaev A. A., Ploskonos M. V. Svidetelstvo ob ofitsialnoy registratsii programmy dlya EVM № 2003612170 ot 17 sentyabrya 2003 g. = Certificate of official registration of the computer program No. 2003612170, dated September 17, 2003.
14. Kesari K. K., Agarwal A., Henkel R. Radiations and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023; 16(118): 1–16. doi: 10.1186/s12958-018-0431-1.
15. Avendano C., Mata A., Sarmiento C. S., Doncel G. Use of laptop computers connected to internet through Wi-fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility*. 2022; 97(1): 39–45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.012.

16. Wei Y., Cao X. N., Tang X. L., Shen L. J., Wei G. H. Urban fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure destroys blood-testis barrier(BTB) integrity through excessive ROS-mediated autophagy. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2018; 28(4): 302–319. doi: 10.1080/15376516.2017.1410743.

Информация об авторах

С. А. Мередов, аспирант кафедры урологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, meredov_serdar@mail.ru.

Е. Б. Мавлютова, ассистент кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: elenazarovast@yandex.ru.

М. В. Плосконоз, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ploskonoz@mail.ru.

А. А. Николаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: chimnik@mail.ru.

А. А. Терентьев, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, член-корреспондент РАН, Москва, Россия, e-mail: aaterent@inbox.ru.

Information about the authors

S. A. Meredov, graduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, meredov_serdar@mail.ru.

E. B. Mavlyutova, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: elenazarovast@yandex.ru.

M. V. Ploskonos, Dr. Sc. (Biol.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ploskonoz@mail.ru.

A. A. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: chimnik@mail.ru.

A. A. Terentyev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aaterent@inbox.ru.*

* Статья поступила в редакцию 25.01.2024; одобрена после рецензирования 17.02.2024; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 25.01.2024; approved after reviewing 17.02.2024; accepted for publication 29.02.2024