

АНАЛИЗ ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ *PRUNELLA GRANDIFLORA* L. ОТНОСИТЕЛЬНО ГЕНО- И ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТОПОЗИДА НА МОДЕЛИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*, МУТАНТНЫХ ПО ГЕНУ *FOXO*

Д.Г. Жудловский¹, Я.Н. Бобков¹, О.Н. Антосюк², В.В. Костенко^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420008, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Проблема поиска эффективной терапии против онкологических заболеваний остается одной из самых острых в современном здравоохранении. Побочные эффекты лекарственных препаратов для химиотерапии зачастую снижают иммунитет и приводят к множественным осложнениям. Целью данной работы являлась оценка протекторных свойств *Prunella grandiflora* L. по отношению к токсическому и генотоксическому воздействию этопозиды на модели *Drosophila melanogaster* с мутациями в гене *dFOXO*. Линии мух Oregon-R и Foxo25 культивировались на среде с добавлением этопозиды в концентрации 0,04 мкг/мл, 10% спиртового экстракта *P. grandiflora* и с совместным введением данных компонентов. В ходе работы было установлено, что экстракт *P. grandiflora* не обладает токсическим действием и проявляет антигенотоксические, геропротекторные и нейропротекторные свойства по отношению к эффектам противоопухолевого препарата этопозиды.

Ключевые слова: дрозофила, этопозид, экстракт, генотоксичность, нейропротектор, жизнеспособность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жудловский Д.Г., Бобков Я.Н., Антосюк О.Н., Костенко В.В. Анализ протекторных свойств *Prunella grandiflora* L. относительно гено- и цитотоксического действия этопозиды на модели *Drosophila melanogaster*, мутантных по гену *FOXO*. *Биомедицина*. 2025;21(3):25–29. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-25-29>

Поступила 22.04.2025

Принята после доработки 23.06.2025

Опубликована 10.09.2025

PROTECTIVE PROPERTIES OF *PRUNELLA GRANDIFLORA* L. REGARDING THE GENO- AND CYTOTOXIC EFFECTS OF ETOPOSIDE IN A *DROSOPHILA MELANOGASTER* MODEL WITH MUTATIONS IN THE *FOXO* GENE

Dmitry G. Zhudlovsky¹, Yaroslav N. Bobkov¹, Olga N. Antosyuk², Victoria V. Kostenko^{1,*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University
420008, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Kremlevskaya Str., 18

² Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin
620002, Russian Federation, Yekaterinburg, Mira Str., 19

The search for effective therapies against oncological diseases remains one of the most acute problems in modern healthcare. The side effects of chemotherapy drugs often reduce immunity and lead to multiple complications. In this work, we aimed to evaluate the protective properties of *Prunella grandiflora* L. against the toxic and genotoxic effects of etoposide using a *Drosophila* model with mutations in the *dFOXO* gene. *Oregon-R* and *Foxo25* fly lines were cultured on a medium with the addition of etoposide at a concentration of 0.04 µg/ml and 10% alcoholic extract of *P. grandiflora*, as well as with the combined introduction of these components. The experiment established no toxic effect of *P. grandiflora* and its antigenotoxic, geroprotective, and neuroprotective properties in relation to the effects of the antitumor drug etoposide.

Keywords: drosophila, etoposide, extract, genotoxicity, neuroprotector, viability

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zhudlovsky D.G., Bobkov Ya.N., Antosyuk O.N., Kostenko V.V. Protective Properties of *Prunella grandiflora* L. Regarding the Geno- and Cytotoxic Effects of Etoposide in a *Drosophila melanogaster* Model with Mutations in the *FOXO* gene. *Journal Biomed.* 2025;21(3):25–29. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-25-29>

Submitted 22.04.2025

Revised 23.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Онкологические заболевания являются одной из самых актуальных проблем в современном здравоохранении. Их опасность заключается не только в патологическом воздействии на организм самой опухоли, но и в токсическом действии химиотерапии. Цитостатики, используемые в химиотерапии, характеризуются наличием как основного (противоопухолевого) эффекта, так и разнообразных побочных эффектов, в частности общетоксических и генотоксических [2]. Для снижения побочных эффектов исследуются различные протекторы, большинство которых представляют собой экстракты лекарственных растений с комплексом различных компонентов [1]. Выявление защитных свойств таких веществ оценивается на модельных организмах, биология, физиология, а также геном которых хорошо изучены [6].

Drosophila melanogaster (*D. melanogaster*) является моделью для предварительной оценки воздействия неблагоприятных факторов на организм человека [5]. Из литературы известно, что ген *dFOXO* у *D. melanogaster* проявляет высокую гомологию с геном *FOXO* человека [4]. Факторы

транскрипции *FOXO* регулируют несколько сигнальных путей и являются ключевыми регуляторами экспрессии генов. *FOXO* обычно считаются супрессорами опухолей, но есть данные, что они также могут играть роль в регуляции метаболизма рака и ангиогенеза [3].

Цель работы — оценить протекторные свойства *Prunella grandiflora* L. по отношению к токсическому и генотоксическому воздействию этопозида на модели *Drosophila melanogaster* с мутациями в гене *dFOXO*.

Материалы и методы

В исследовании использовались линии мух *Oregon* и *Foxo25*. Линия *Oregon* является одной из наиболее часто используемых линий дикого типа в качестве контроля в генетических исследованиях. Линия *Foxo25* имеет нонсенс-мутацию в гене *dFOXO* в результате точечной замены нуклеотида G на A во второй/третьей позиции кодона Trp (14067088) в правом плече хромосомы 3 в локусе 88A5–88A8.

Траву *P. grandiflora* собрали в фазу цветения в Красноуфимском районе

Свердловской области в 2021 г. Навеску травы черноголовки крупноцветковой в количестве 0,8 г экстрагировали в 10 мл 70%-го спирта в течение 24 ч. Также в работе использовали препарат «Этопозид» 20 мг/мл в р-ре для инъекций («Веро-фарм Эбеве», Россия).

Мух содержали в стеклянных чашках на стандартной сахарно-дрожжевой питательной среде с добавлением 2,4 мл 10%-го экстракта *P. grandiflora* к питательной среде объемом 17,6 мл, этопозиды в концентрации 0,04 мкг/мл питательной среды и смеси данных компонентов, а также на контрольной среде.

Измерение локомоторной активности дрозофил проводили, используя метод вертикального подъема насекомых в пробирке ($d=20$ mm) на расстоянии 10 см в течение 10 с, затем рассчитывая индекс локомоции по % особей, достигших отметку, к общему числу тестируемых объектов. В эксперименте тестировались группы по 10–20 особей в трех повторах в каждом варианте опыта.

Уровень ДНК повреждений в клетках кишечника дрозофил определяли с использованием метода ДНК-комет. Метод

ДНК-комет включал в себя: отбор личинок 3-го возраста всех исследуемых вариантов в количестве 20 особей, выделение кишечника в солевом р-ре Позля (15 mM NaCl; 6,4 mM NaH_2PO_4 ; 42 mM KCl; 7,9 mM CaCl_2 ; 1,8 mM KHCO_3 ; 20,8 mM MgSO_4 ; pH=6,95), гомогенизацию биоматериала, этап лизиса, электрофореза, окрашивания красителем SyberGreen и микроскопирование. Согласно полученным фотографиям производили ранжирование типов повреждения ДНК в различных экспериментальных группах и вычисляли индекс ДНК-комет (ИДК). Для каждого варианта эксперимента было приготовлено по три стекла и подсчитано 50 клеток (150 клеток на один вариант).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в тесте по изучению влияния этопозиды на формирование нейромышечной активности, показывает, что в линии дикого типа по сравнению с контрольной группой наблюдается достоверное снижение индекса локомоции на 63% ($p<0,0001$), что указывает на нейротоксичные свойства данного цитостатика (рис.).

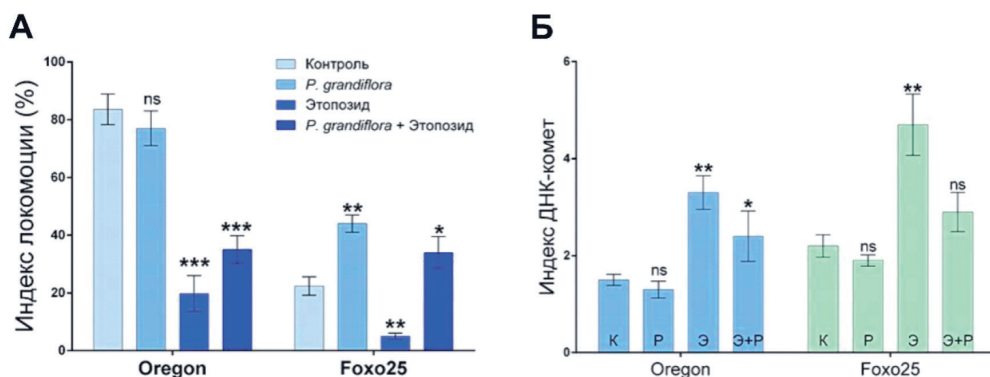


Рис. Влияние *P. grandiflora* в отношении этопозиды на двигательную активность (А) и на возникновение ДНК-повреждений в клетках кишечника (Б) имаго дрозофил с мутацией в гене *FOXO25*.

Fig. Effect of *P. grandiflora* in relation to etoposide on motor activity (А) and on the occurrence of DNA damage in intestinal cells (Б) of adult *Drosophila* with a mutation in the *FOXO25* gene.

Анализ поведения мутантов по гену *dFOXO*, выращенных на стандартной диете, показывает, что у мутантных мух наблюдается резкое снижение значения индекса локомоции по сравнению с линией дикого типа, в 3,6 раза ($p < 0,0001$). В группе мутантов *Foxo25*, получавшей этопозид, доля активных особей составляет только 5%. Культивирование мутантов *Foxo25* на среде с комбинацией цитостатика и растительного экстракта приводит к достоверному увеличению двигательной активности по сравнению с опытной группой, которая получала этопозид, на 29% ($p < 0,005$).

Было выявлено, что мухи с мутацией в гене *FOXO*, выращенные при стандартных условиях культивирования, характеризуются по сравнению с линией дикого типа увеличением на 32% частоты ДНК-повреждений в клетках кишечника. Индекс ДНК-комет для линии *Foxo25* в опыте с этопозидом увеличивается по сравнению с контролем на 54% ($p < 0,05$). Одновременное введение мухам этопозид и экстракта снижает индекс ДНК-

повреждений в клетках кишечника мутантных мух на 39% по сравнению с опытной группой, получавшей этопозид ($p > 0,07$).

Закключение

Полученные в данной работе результаты позволяют заключить, что экстракт из *P. grandiflora* не оказывает токсичного действия и проявляет геро- и нейропротекторные свойства в отношении биологической модели *D. melanogaster*, но о его протекторной роли в отношении токсичного действия этопозида однозначные выводы пока делать рано. Выявленные свойства *P. grandiflora* делают его важным природным сырьем, которое предположительно может быть использовано в качестве основы для профилактики нейродегенеративных и социально значимых возрастных заболеваний. Наличие протекторных свойств в отношении противоопухолевого препарата этопозид может быть использовано в области персонализированной медицины при планировании комплексной терапии, а также на посттерапевтическом этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Антосюк О.Н., Болотник Е.В., Постовалова А.С. Протекторный эффект экстракта *Prunella grandiflora* L. относительно токсического воздействия этопозид на примере *Drosophila melanogaster*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):7–11. [Antosyuk O.N., Bolotnik E.V., Postovalova A.S. Protekornyj effekt ekstrakta *Prunella grandiflora* L. otноситel'no toksicheskogo vozdejstviya etopozida na primere *Drosophila melanogaster* [Protective effect of the *Prunella grandiflora* L. extract in relation to the toxic effect of etoposide through the example of *Drosophila melanogaster*]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):7–11. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-7-11.
2. Altun I., Sonkaya A. The Most Common Side Effects Experienced by Patients Were Receiving First Cycle of Chemotherapy. *Iranian J. of Public Health*. 2018;47(8):1218–1219.
3. Beretta G.L., Corno C., Zaffaroni N., Perego P. Role of FoxO Proteins in Cellular Response to Antitumor Agents. *Cancers*. 2019;11(1):90.
4. Kramer J.M., Davidge J.T., Lockyer J.M., Staveley B.E. Expression of Drosophila FOXO regulates growth and can phenocopy starvation. *BMC Developmental Biology*. 2003;3:5.
5. Rasool R., Ganai B. *Prunella vulgaris* L. A Literature Review on its Therapeutic Potentials. *Pharmacologia*. 2013;4:441–448.
6. Sandner G., König A., Wallner M., Weghuber J. Alternative model organisms for toxicological fingerprinting of relevant parameters in food and nutrition. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62(22):5965–5982.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жудловский Дмитрий Геннадьевич, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: dgzhudlovskiy@kpfu.ru

Dmitry G. Zhudlovsky, Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: dgzhudlovskiy@kpfu.ru

Бобков Ярослав Николаевич, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: YarikBB@mail.ru

Yaroslav N. Bobkov, Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: YarikBB@mail.ru

Антосюк Ольга Николаевна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;
e-mail: antosuk-olga@mail.ru

Olga N. Antosyuk, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin;
e-mail: antosuk-olga@mail.ru

Костенко Виктория Викторовна*, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: vykostenko1@gmail.com

Viktoria V. Kostenko*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: vykostenko1@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author