

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи



ПАНФИЛОВ

Степан Владимирович

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ И
СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ
СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Лашин А.П.

Благовещенск, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Современный взгляд на процессы перекисного окисления липидов биомембран и возможности экспериментального моделирования оксидативного стресса	11
1.2 Позиции переменного магнитного поля низкой частоты в диапазоне прооксидантных факторов	16
1.3 Возможности антиоксидантной фармакокоррекции процессов липопероксидации в доклинических и клинических исследованиях	23
ГЛАВА 2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Материалы и методы исследования	30
2.1.1 Дизайн исследования и характеристика объекта исследования	30
2.1.2 Характеристика используемых в исследовании лекарственных средств ..	34
2.1.3 Статистическая обработка материала	38
2.2 Результаты собственных исследований.....	39
2.2.1 Оценка эффективности моделирования оксидативного стресса воздействием высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты	39
2.2.1.1 Динамика параметров прооксидантной/антиоксидантной системы при воздействии высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на крыс в сравнении с интактными животными	39
2.2.1.2 Влияние высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на физическую выносливость и стресс-индуцированные изменения внутренних органов крыс в сравнении с интактными животными	56
2.2.2 Оценка антиоксидантной, актопротекторной и стресс-протективной активности природных и синтетических антиоксидантов в условиях	

воздействия переменного магнитного поля низкой частоты	64
2.2.2.1 Динамика параметров прооксидантной/антиоксидантной системы при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты на фоне фармакологической коррекции	64
2.2.2.2 Результаты оценки актопротекторной и стресс-протективной активности природных и синтетических фармакокорректоров при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты	77
2.3 Обсуждение результатов исследований	83
ГЛАВА 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
3.1 Выводы.....	91
3.2 Практические предложения и рекомендации	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Спектр стресс-факторов с негативным влиянием на организм сохраняет тенденцию к ежегодному увеличению (Торкунова О.В., Шабанов П.Д., 2019; Есин Р.Г., 2020; Разуваева Я.Г., 2020; Любимов А.В., Хохлов П.П., 2021; Foster J., Hodder S.G., Lloyd A.B., Havenith G., 2020; Adjirackor N.A., Harvey K.E., Harvey S.C., 2020; Puspitasari A., Cerri M., Takahashi A., 2021; Pirotta E., Thomas L., Costa D.P., 2022; Lee T.K., Kim D.W., Sim H., 2022). Актуальность доклинических и клинических исследований, посвященных изучению магнитобиологических эффектов, обосновывается ежегодным ухудшением электромагнитной обстановки и хроническим воздействием электромагнитных полей промышленной частоты 50 Гц, источниками которых являются электротехническое оборудование, линии электропередач, бытовая техника и т.д. (Перов С.Ю., 2015; Леошко И.С., 2016; Karthick T., 2017). На сегодняшний день опубликовано достаточное количество научных работ, подтверждающих наличие широкого спектра эффектов у переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ), в том числе показана способность индуцировать образование свободных радикалов в организме лабораторных животных при длительной экспозиции (Петренев Д.Р., 2015; Ширяева Н.В., 2020). Н.А. Темурьянц в эксперименте установлено, что ежедневное трехчасовое воздействие на крыс ПМП НЧ приводит к снижению функционального состояния нейтрофилов на 8-12% уже в первые дни эксперимента, на 4-5 сутки у опытных животных наблюдается достоверное (на 15-19%) снижение количества эритроцитов по отношению к контролю, на 16 сутки в эритроцитах увеличивается содержание более мелких форм клеток с последующим увеличением размеров печени и селезенки, указывающее на значительные изменения морфологического состава крови и нарушение гомеостаза при длительной магнитной индукции (Богачева Е.В., 2018). Учитывая, что проведенными ранее доклиническими исследованиями была показана

антиокислительная активность некоторых представителей синтетических и природных антиоксидантов в различных модельных системах (Доровских В.А., Симонова Н.В., 2020; Болотова В.Ц., Шустов Е.Б., Оковитый С.В., 2020; Новиков В.С., Шустов Е.Б., Оковитый С.В., 2021; Semenza G.L., 2019), попытка осуществить коррекцию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцированных воздействием ПМП НЧ, является вполне обоснованной.

Цель исследования – изучение сравнительной эффективности природных и синтетических антиоксидантов при окислительном стрессе в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Проанализировать эффективность моделирования оксидативного стресса в условиях *in vivo* воздействием ПМП НЧ в сравнении с гипертермией;
2. Оценить динамику параметров системы ПОЛ/антиоксидантной защиты (АОЗ) и их взаимосвязь с показателями физической выносливости и адаптационного потенциала лабораторных животных в условиях воздействия ПМП НЧ;
3. Изучить влияние фитосредств (настоев будры и лофанта) на интенсивность процессов липопероксидации, индуцированных ПМП НЧ, и выраженность стресс-реакции в теплокровном организме в ответ на воздействие стресс-фактора;
4. Оценить антиоксидантный, актопротекторный и стресс-протективный эффекты комбинированного сукцинатсодержащего препарата в условиях ПМП НЧ в сравнении с янтарной кислотой;
5. Провести фармакологический анализ пригодности природных и синтетических антиоксидантов в сравнительном аспекте для нормализации антиоксидантного статуса и восстановления адаптационного потенциала лабораторных животных в условиях магнитной нагрузки.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном подходе к моделированию оксидативного стресса с последующим изучением эффективности природных и синтетических антиоксидантов в условиях *in vivo*.

Впервые апробирована модель активации процессов липопероксидации воздействием переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с классической моделью индукции стресс-реакции гипертермией. Впервые выявлены корреляционные связи между маркёрами оксидативного стресса в условиях магнитной нагрузки и физической выносливостью, адаптационным потенциалом лабораторных животных. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности фитосредств на основе будры, лофанта и сукцинатсодержащих препаратов в условиях воздействия магнитного поля. Впервые показано антиоксидантное, актопротекторное и стресс-протективное действие препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота в условиях оксидативного стресса, индуцируемого магнитным полем, превосходящее по выраженности эффектов янтарную кислоту и фитопрепараты будры и лофанта. Новизна проведённого исследования подтверждена двумя патентами на изобретение «Способ снижения прооксидантного действия переменного магнитного поля низкой частоты в эксперименте» (№ 2792899), «Способ коррекции процессов липопероксидации при акустической нагрузке в эксперименте» (№2806662).

Практическая значимость работы и внедрение результатов.

Данные, полученные в исследовании, представляют интерес с позиции теоретической обоснованности знаний о механизмах действия фито- и сукцинатсодержащих препаратов в условиях формирования оксидативного стресса воздействием прооксидантных факторов. Результаты работы являются основанием для проведения дальнейших исследований с целью увеличения совокупности данных доклинической эффективности природных и синтетических антиоксидантов в коррекции процессов ПОЛ в условиях воздействия ПМП НЧ. Результаты исследования внедрены в образовательный процесс обучающихся ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный аграрный университет имени М.М. Джамбулатова», ФГБОУ ВО «Приморский ГАТУ».

Методология и методы исследования.

В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины и системного анализа. Научные исследования, разработка дизайна, определение методов исследования, выполнение экспериментальной работы с животными, статистическая обработка и анализ полученных данных проведены в условиях ФГБОУ ВО Дальневосточный ГАУ Минсельхоза РФ, биохимические исследования по определению параметров системы ПОЛ/АОС на базе ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. За период с 2021 по 2023 годы выполнен набор первичного материала с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 1 от 01.12.2021). Исследование проведено в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434 – 2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Структура исследования была представлена следующими основными этапами:

1. Разработка дизайна и определение методов исследования.
2. Получение разрешения на проведение исследования от локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России;
3. Подготовка обзора литературы по теме исследования, сбор данных, набор биологического материала в динамике и проведение лабораторных исследований;
4. Создание базы данных результатов, статистическая обработка полученных данных и их анализ, выводы о результатах исследования.

По определение и исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты включал изучение параметров системы ПОЛ/АОС, физической выносливости и адаптационного потенциала у лабораторных животных при окислительном стрессе, индуцируемом воздействием высоких температур ($n=66$) или переменного магнитного поля низкой частоты ($n=65$). С учетом полученных результатов на I этапе

исследования, показавших большую эффективность индукции процессов липопероксидации ПМП НЧ, на II этапе исследования, посвященному изучению антиоксидантной, актопротекторной и стресс-протективной активности природных и синтетических антиоксидантов, использовали модель магнитной индукции. Для проведения эксперимента животные были разделены на 5 групп: 1 группа – контрольная ($n = 30$), животных подвергали воздействию ПМП НЧ ежедневно в течение 21 дня (длительность экспозиции – 3 ч) на фоне предварительного ежедневного перорального (в дозе 5 мл/кг) и внутрибрюшинного (в дозе 1 мл/кг) введения животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ количества 0,9% раствора натрия хлорида; 2 группа – опытная ($n = 32$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно перорально вводили настой будры в дозе 5 мл/кг в течение 21 дня; 3 группа – опытная ($n = 35$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно перорально вводили настой лофанта в дозе 5 мл/кг в течение 21 дня; 4 группа – опытная ($n = 30$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно внутрибрюшинно вводили янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) в течение 21 дня; 5 группа – опытная ($n = 30$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно внутрибрюшинно вводили препарат инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) в течение 21 дня.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эффективность моделирования окислительного стресса с помощью переменного магнитного поля низкой частоты в сравнении с гипертермией.
2. Влияние переменного магнитного поля низкой частоты на процессы перекисного окисления липидов, адаптационный потенциал и физическую выносливость белых крыс.
3. Интенсивность процессов липопероксидации, индуцированных переменного магнитного поля низкой частоты, при введении фитосредств на основе будры и лофанта.
4. Динамика параметров антистрессорной активности сукцинатсодержащих препаратов при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты.

5. Сравнительная оценка эффективности природных и синтетических антиоксидантов в коррекции антиоксидантного и адаптационного статуса крыс в условиях переменного магнитного поля низкой частоты.

Степень достоверности и апробация результатов.

Соответствие дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточный объем наблюдений и комплексный подход с использованием современных методов, включая статистическую обработку полученных данных, определяет степень достоверности результатов. Согласно рекомендаций по проведению статистической обработки в медико-биологических исследованиях, количественные показатели были проанализированы по соответствуанию нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (количество животных в группах $n < 50$): были построены гистограммы и квантильные диаграммы распределения, произведено вычисление среднего арифметического, медианы, асимметрии и эксцесса. На основе выполненного количественного анализа и графического изображения гистограмм частот было установлено, что преобладающая часть количественных данных не соответствовала нормальному типу распределения. Учитывая ненормальность распределения количественных данных и малое число наблюдений, результаты описывались с помощью расчета медианы ($Мe$), нижнего и верхнего квартиля ($Q_1; Q_3$). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов); статистическую значимость изменений показателей в динамике у животных одной и той же группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона; для сравнения значений более чем в двух выборках и с учетом ненормального типа распределения количественных данных использовали непараметрическую альтернативу одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу – критерий Краскела-Уоллиса. Во всех процедурах оценки статистической значимости различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Сформулированные задачи исследования в полном объеме соответствуют

поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы базируются на фактическом материале, полученном в результате обоснованной статистической обработки.

Апробация результатов исследования включает представление на XVII и XVIII российско-китайских фармацевтических форумах (Благовещенск, 2022, 2023); III китайско-российском форуме аспирантов (Диплом лауреата 3 степени, 2022); XXIX, XXX российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2022, 2023); XXIII, XXIV региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2022, 2023); расширенном заседании кафедр госпитальной терапии с курсом фармакологии, физиологии и патофизиологии, химии, гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА (Благовещенск, 2024).

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, среди которых 6 статей в журналах ВАК, в том числе 3 статьи по научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки), 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных, 2 патента на изобретение.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа содержит 18 таблиц, 14 рисунков. Список литературы включает 165 источников (119 отечественных и 46 иностранных).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на процессы перекисного окисления липидов биомембран и возможности экспериментального моделирования оксидативного стресса

В течение нескольких десятилетий ученые занимаются проблемой оксидативного стресса и поиском возможных способов профилактики и коррекции повышенной интенсивности процессов липопероксидации. За эти годы накоплена значительная база данных, включающая результаты определения концентрации продуктов ПОЛ/компонентов АОС в различных модельных системах. Оксидативный стресс моделировали воздействием низких температур (Доровских В.А., 2013), высоких температур (Шаповаленко Н.С., 2011), ультрафиолетового облучения (Симонова Н.В., 2012). Необходимо указать на достоинства и недостатки каждой экспериментальной модели с позиции поиска эффективных фармакокорректоров, но прежде чем раскрывать преимущества отдельной модели, важно акцентировать внимание на ключевых аспектах современной мембранологии в проекции свободнорадикального (перекисного) окисления липидов.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются свободнорадикальными и происходят в теплокровном организме с большей или меньшей стационарной интенсивностью в референсном диапазоне. Этот диапазон обеспечивают ферментативные и неферментативные системы антиоксидантной защиты (АОЗ), предполагающие модуляцию полезного приспособительного результата в виде константы равновесия и состоятельность функциональной системы ПОЛ/АОС без смещения в прооксидантную сторону. Именно поэтому низкий стационарный уровень прооксидантов не позволяет потенцировать оксидативную деградацию биомембран, контролируемую антиоксидантной

системой (АОС) (Доровских В.А., 2019; Симонова Н.В., 2022). При чрезмерном накоплении продуктов окисления, что чаще всего возникает на внешние воздействия, происходит нарушение баланса между эндогенными антиоксидантами и прооксидантами в пользу последних. Данное состояние расценивается как оксидативный стресс, являющийся одним из ключевых патогенетических звеньев большинства заболеваний и патологических изменений в теплокровном организме.

Генерация активных форм кислорода происходит постоянно в водной фазе биологических жидкостей и в плазме крови, в ней принимают участие активно фагоцитирующие клетки и сосудистый эндотелий (Божедомов А.Ю., 2012). Важно, что активные формы кислорода повреждают структуру ДНК и различные мембранные структуры клеток (наиболее уязвимыми являются жирные кислоты, содержащие двойные связи (Зенков Н.К., 2001). Двойные связи в жирных кислотах, пространственно расположенные через CH_2 -группу, являются мишенью для свободного радикала, который у CH_2 спокойно заимствует электрон, превращая липид в свободный радикал. Появление в гидрофобном слое мембран гидрофильных зон за счёт образования гидропероксидов жирных кислот способствует повышению проницаемости клетки для ионов натрия, кальция, воды, что приводит к набуханию клеток, органелл и их разрушению (Дубинина Е.Е., 2006). Показано и подтверждено результатами исследований, что активация перекисного окисления липидов характерна для заболеваний различных органов и систем: накопление продуктов липопероксидации наблюдается при эпилепсии (Носаль Л.А., 2021) и органическом расстройстве личности и поведения (Браш Н.Г., 2024), в подостром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы (Кан Т.В., 2022), при заболеваниях кожи, в частности при розацеа (Котельникова М.А., 2022), на фоне реоксигенации при инфаркте миокарда (Переверзев Д.И., 2021), при прогрессировании онкологического процесса (Бондаренко Д.А., 2021) и т.д..

Снижение интенсивности свободнорадикального окисления является основной задачей антиоксидантов, которые обменивают свой атом водорода на кислород свободного радикала, нейтрализуя последний. В выведении свободных

радикалов и радикальных форм антиоксиданты играют роль системы естественной детоксикации (Кулинский В.И., 1999; Дадали В.А., 2003; Зенков Н.К., 2004). Установлено, что антиоксидантная активность может проявляться в неферментативных и в ферментативных процессах с участием эндогенных биооксидантов, а также с участием антиоксидантов синтетического происхождения (Кудаева И.В., 2015). Химические соединения, участвующие в неферментативных процессах, имеют подвижный атом водорода и поэтому реагируют со свободными радикалами, а также катализаторами свободнорадикального окисления и, прежде всего, с ионами металлов переменной валентности. Подвижность атома водорода обусловлена нестойкой связью с атомами углерода (C-H) или серы (S-H). В результате взаимодействия возникают малоактивные радикалы самого антиоксиданта (они не способны к продолжению цепи), гидроперекиси разлагаются без диссоциации на активные радикалы (под действием серосодержащих соединений), образуются комплексоны с металлами переменной валентности. Образующиеся свободные радикалы антиоксидантов малоактивны и выводятся из организма в виде молекулярных соединений – продуктов взаимодействия с другими антиоксидантами (токоферолами, хинонами, витаминами группы К, серосодержащими соединениями) (Симонов В.А., 2006; Меньшикова Е.Б., 2008).

Антиоксиданты могут обезвреживать свободные радикалы еще до развития эффекта повреждения биомолекул. Антиоксидантная защита направлена против всех видов радикалов, образующихся в организме (Кан Т.В., 2019). Жирорастворимые биоантиоксиданты (фосфолипиды, токоферолы, витамин А, каротиноиды, убихинон, витамины группы К, стероидные гормоны) осуществляют свою защитную функцию в биологических мембранах, водорастворимые (аскорбиновая кислота, лимонная, никотиновая, серосодержащие соединения – цистеин, гомоцистеин, липоевая кислота, бензойная, церулоплазмин, фенольные соединения – полифенолы, флавоноиды, трансферрин, лактоферрин, альбумин, мочевина, мочевая кислота) – в цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме крови, лимфе (Доровских В.А., 2012).

Структура антиоксидантной системы представлена следующими компонентами:

1. Энзиматические перехватчики, такие как супероксиддисмутаза, дисмутирующая O_2^- до H_2O_2 , каталаза и глутатионпероксидаза, конвертирующие H_2O_2 до воды. Глутатионпероксидаза вместе с глутатион-S-трансферазой участвует в детоксикации гидропероксидов жирных кислот;

2. Гидрофильные сквенджеры радикалов – восстановленный глутатион (GSH), аскорбат, урат, тиолы (цистеин, эрготионеин);

3. Липофильные перехватчики радикалов – токоферолы, флавоноиды, каротиноиды, убихиноны, билирубин;

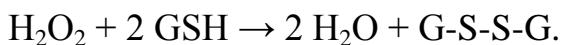
4. Ферменты, осуществляющие восстановление окисленных низкомолекулярных биоантиоксидантов (глутатионредуктаза) или участвующие в поддержании в функционально активном состоянии белковых тиолов (тиоредоксинредуктаза);

5. Ферменты, участвующие в поддержании внутриклеточного стационарного уровня восстановительных эквивалентов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, катализирующая образование НАДФН в пентозофосфатном пути окисления глюкозы);

6. Антиоксидантные белки (церулоплазмин, альбумин, ферритин, трансферрин, лактоферрин и др.), участвующие в хранении, транспорте или обезвреживании ионов металлов переменной валентности (Оковитый С.В., 2005; Меньшикова Е.Б., 2006).

Клеточная АОС представлена семейством супероксиддисмутаз, глутатионпероксидаз и глутатион-S-трансфераз, а также глутатионредуктазой, найденных в цитоплазме, митохондриях и ядре. Каталаза локализована в пероксисомах и цитоплазме, в эритроцитах существует в растворимой (в цитоплазме) и мембраносвязанной формах (Меньшикова Е.Б., 2008). Наиболее активны супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза в печени, надпочечниках и почках, где содержание митохондрий, цитохрома Р₄₅₀ и пероксисом особенно велико.

Глутатионпероксидаза – важнейший фермент, обеспечивающий инактивацию активных форм кислорода. Данный фермент разрушает и пероксид водорода, и гидропероксиды липидов, катализирует восстановление пероксидов с помощью трипептидаглутатиона (γ -глутамилцистеинилглицин). Сульфидрильная группа глутатиона (GSH) служит донором электронов и, окисляясь, образует дисульфидную форму глутатиона, в которой 2 молекулы глутатиона связаны через дисульфидную группу.



Окисленный глутатион восстанавливается глутатионредуктазой:



Глутатионпероксидаза, восстанавливающая гидропероксиды липидов в составе мембран, в качестве кофермента использует селен, при недостатке которого активность антиоксидантной защиты снижается.

Состав низкомолекулярных антиоксидантов достаточно обширен: восстановленный глутатион и аскорбиновая кислота находятся в водной фазе клетки, защищая компоненты цитозоля и матрикса митохондрий, токоферолы и каротиноиды – плазматическую и внутриклеточные мембранны (Меньщикова Е.Б., 2006).

Аскорбиновая кислота участвует с помощью двух различных механизмов в ингибировании ПОЛ. Во-первых, витамин С восстанавливает окисленную форму витамина Е и таким образом поддерживает необходимую концентрацию этого антиоксиданта непосредственно в мембранах клеток. Во-вторых, витамин С, будучи водорастворимым витамином и сильным восстановителем, взаимодействует с водорастворимыми активными формами кислорода – ${}^1\text{O}_2$, H_2O_2 , OH^- и инактивирует их (Меньщикова Е.Б., 2006).

Витамин Е (α -токоферол) является жирорастворимым антиоксидантом, способным инактивировать свободные радикалы непосредственно в гидрофобном слое мембран и таким образом предотвращать развитие цепи перекисного окисления. Различают 8 типов токоферолов, но наиболее активен и представляет преимущественную фракцию α -токоферол. Витамин Е отдаёт атом водорода

свободному радикалу пероксида липида (ROO^\bullet), восстанавливая его до гидропероксида (ROOH) и таким образом обрывает цепную реакцию ПОЛ. Свободный радикал витамина Е, образовавшийся в результате реакции, стабилен и не способен участвовать в развитии цепи. Наоборот, радикал витамина Е непосредственно взаимодействует с радикалами липидных перекисей, восстанавливая их, а сам превращается в стабильную окисленную форму – токоферолхинон.

Таким образом, роль процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантных механизмов защиты, осуществляемых компонентами эндогенного фона резистентности и приводящих к разрушению и (или) предотвращению образования избытка продуктов липопероксидации и восстановлению их стационарного уровня, для судьбы клетки, органа и организма в целом имеет особое значение, преимущественно в условиях воздействия прооксидантных факторов.

1.2 Позиции переменного магнитного поля низкой частоты в диапазоне прооксидантных факторов

В настоящее время совокупность факторов внешней среды с доказанным прооксидантным действием включает воздействие ультрафиолетовых лучей, влияние шума, температурное воздействие с широким диапазоном температур (гипо- и гипертермия), индуцирующих в теплокровном организме каскад патофизиологических реакций, следствием которых является формирование стресса (Данилкина О.П., 2016). Очевидно, что разные стресс-факторы способствуют развитию оксидативного стресса в различном временном интервале, однако смещения равновесия в системе ПОЛ/АОС в прооксидантную сторону запускает идентичные механизмы, направленные на изменение конформационных и функциональных свойств биомембран (Симонова Н.В.,

2012). Учитывая, что в условиях глобального потепления изучение влияния высоких температур позволяет расширить концепцию патомембранологии, задачей исследователей является уточнение возможных механизмов и динамики биохимических процессов в ответ на гипертермию. Поскольку данная модель оксидативного стресса не раз демонстрировала свою состоятельность в поиске и аprobации фармакокорректоров на базе Амурской ГМА, изучение влияния переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ) проведено в сравнении с воздействием высоких температур.

Итак, что мы знаем о гипертермии? В процессе эволюции для поддержания температуры в организме у человека выработаны физиологические механизмы, позволяющие адаптировать ответную реакцию на изменение внешней температуры, предупреждая перегревание организма. В основе этих механизмов лежит лабильная система саморегуляции и координации различных центральных и периферических звеньев. Известно, что в ответ на гипертермию немедленной физиологической реакцией является увеличение теплоотдачи путем потоотделения и/или с помощью системы кровообращения путем повышения интенсивности кровотока в коже вследствие дилатации сосудов и увеличения минутного объема крови (МОК) (Лемеш Е.Ю., 2019). В случае недостаточности данных компенсаторных механизмов и при дозированной гипертермии включаются механизмы, запускающие приспособительное увеличение потоотделения (Еналеев Р.Ш., 2011).

Важно учитывать, что при высокой температуре повышение интенсивности катаболических реакций является патогенетическим звеном формирования вторичной гипоксии, запускающей процессы повреждения мембранных аппаратов клеток. Гипоксия потенцирует разобщение окислительного фосфорилирования с нарушением синтеза АТФ на фоне усиленного распада фосфолипидов и белков. Это приводит к деструкции клеточных структур, повышению концентрация ненасыщенных жирных кислот и интенсивности свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (Приходько В.А., Оковитый С.В., 2021).

Толерантность к перегреванию зависит от индивидуальных составляющих метаболического статуса организма, вместе с тем в исследованиях отечественных ученых показано, что при экстремальной внешней гипертермии наблюдается снижение концентрации церулоплазмина и общего белка сыворотки крови, увеличение содержания в моче мочевины, общего азота, органических кислот. Максимальное увеличение уровня перекисных продуктов и снижение антиокислительной активности в организме наблюдается через сутки после однократного повышения температуры тела на 2-3°С. При остром перегревании человека специфической реакцией организма является усиленный катаболизм (активация протеолиза) на фоне нарастающего гемолиза, снижения количества эритроцитов, гемоглобина, обусловленных действием на эритроцитарные мембранны недоокисленных продуктов метаболизма, вторичной тканевой гипоксией, изменением физико-химических параметров плазмы (Невмывако Е.Е., 2011; Шаповаленко Н.С., 2011, Доровских В.А., 2016). Подтверждением данных выводов являются результаты исследований процесса адаптации молодых людей к условиям гипертермии горно-пустынной местности (Кудрин А.И., 2019): в первые три месяца психоэмоциональное напряжение у добровольцев существенно нарастает, в течение первого месяца наблюдается гипергликемия, которая к концу первого полугодия сменяется гиперлипидемией. Подобная динамика свидетельствует об энергетическом дефиците, индуцирующем для энергопродукции первоначальную мобилизацию углеводного обмена с последующей перестройкой энергетического обмена на мобилизацию жиров как более энергоёмкого субстрата. В эти же сроки у молодых людей в крови отмечалось первоначальное нарастание концентрации мочевины (маркёра избыточного катаболизма белков) с последующим снижением в динамике от первого ко второму полугодию. Об эндокринно-метаболических нарушениях катаболического характера в условиях высоких температур свидетельствует и низкое содержание в плазме крови витаминов всех групп, и повышение концентрации лактата и пирувата. Важно отметить изменения в психоэмоциональном статусе добровольцев с констатацией признаков

хронического психоэмоционального напряжения в условиях гипертермии: наблюдалось формирование депрессии, тревожности на фоне активации стресс-лимитирующей опиатергической системы мозга (повышение уровня бета-эндорфинов и мет-энкефалинов практически в два раза) и выраженной межполушарной асимметрии. Параллельно оценка работоспособности показала снижение параметра на 25-30% по сравнению с исходными значениями в первые месяцы пребывания молодых людей в условиях гипертермии.

Как и любое внешнее воздействие, экстремальное нагревающее воздействие (гипертермия) количественно характеризуется дозой воздействия, определяемой интенсивностью и длительностью. По данным А.Е. Кима и Е.Б. Шустова (2024), в доклинических исследованиях прирост ректальной температуры может характеризовать степень физиологического напряжения у лабораторных животных, поскольку у грызунов отсутствуют эффективные механизмы теплоотдачи (испарение пота, излучение с открытых поверхностей туловища): наиболее плавный рост температуры ядра тела у крыс осуществлялся при +35 °C; при воздействии температуры +45 °C гибель животных начинает развиваться при относительно небольшом приросте температуры, что питерские ученые связывает с возникающей гипертермией головного мозга как наиболее чувствительного к температуре органа, смерть животных может развиваться как следствие гиперемии мозговых сосудов и отека мозга; наибольший прирост температуры ядра тела характерен для животных, подвергнутым воздействию нагревающей среды +40°C, что объясняется с позиции формирования типичного для гипертермии комплекса метаболических нарушений, ведущих к несовместимым с жизнью нарушениям функций липидных структур и белковых молекул.

Учитывая, что одной из опосредованных мишней воздействия высоких температур являются биологические мембранны, для состоятельности сравнительной оценки моделирования оксидативного стресса при воздействии ПМП НЧ мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в литературе данные, отражающие влияние магнитной нагрузки на теплокровный организм.

В настоящее время имеется достаточно большое количество работ, свидетельствующих о нетепловых эффектах электромагнитных полей при воздействии на организм (Леошко И.С., 2016). Высокую чувствительность к воздействиям низкочастотного электромагнитного поля демонстрируют все живые организмы, включая как одноклеточные и многоклеточные, так и человека, при этом самые различные организмы чувствительны к постоянному магнитному и переменному электромагнитному полю различных частот (Барышев М.Г., 2008). По данным В.В. Новикова, эффекты при воздействии ЭМП НЧ предполагают совокупность взаимодействий внешних электрических и магнитных полей с системой большого числа взаимодействующих ионов, приводящих к образованию заряженных ионных структур – кластеров, преобразующих энергию внешнего электрического поля в энергию химических реакций. Первичные механизмы действия поглощенной энергии на молекулярном, субклеточном, клеточном уровнях описаны в единичных работах: И.Г. Акоевым подтверждено влияние ЭМП на клеточные мембранные структуры некоторых белков, электрическую активность нейронов (Акоев И. Г., 2012). Электрические свойства электролитов, начиная с частоты от нескольких до десятков МГц, изменяются, вкладывая свой задел в поглощение энергии МП клетками и тканями. Повышение проводимости и, как следствие, поглощение энергии излучения связано с процессом периодического образования и перемещения ионной атмосферы вокруг иона, движущейся под действием электрической составляющей МП (Богачева, 2018).

Механизм взаимодействия МП с биологическими системами, такими как биополимеры, мембранные клетки, реализуется за счет электрических свойств тканей, определяемых относительной диэлектрической проницаемостью и удельной проводимостью. Важно отметить зависимость первого параметра от частоты практически для всех тканей с преобладающей концентрацией воды: для малых частот магнитной нагрузки характерны высокие значения диэлектрической проницаемости, для низких, средних и высоких частот – три области релаксации α , β и γ соответственно. В литературе показано, что

поляризация в ответ на воздействие МП возникает в результате перезарядки мембранны внутри- и внеклеточными жидкостями (Barcal J., 2014).

С учетом задач настоящей работы наибольший интерес представили данные доклинических исследований: ежедневное трехчасовое воздействие на белых беспородных крыс ($n=1330$) переменного магнитного поля с частотой 8 Гц индукцией 5 мкТл приводит к снижению функционального состояния нейтрофилов на 8-12% уже в первые дни эксперимента (Леошко И.С., 2016). Экспериментально установлено, что после начала ежедневного воздействия ЭМП НЧ на 4-5 сутки у опытных животных наблюдается достоверное (на 15-19%) снижение количества эритроцитов в крови по сравнению с контролем, при этом на третьей неделе опыта в эритроцитах увеличивается содержание более мелких форм клеток на фоне увеличения размеров депо крови (печени и селезенки) [Барышев М.Г., 2008].

Важный блок исследований касается влияния магнитного поля низкой частоты на сердечно-сосудистую систему: установлено снижение артериального давления, брадикардия и замедление атриовентрикулярной проводимости (Sano R., 2013; Vecchia P., 2009). A.H. Frey и E. Seifert в опытах на изолированном сердце лягушки показали, что облучение импульсами ЭМП частотой 1,425 ГГц достоверно увеличивает ЧСС. При этом необходимо подчеркнуть, что эффекты влияния ЭМП на изолированное сердце вариабельны и зависят от частоты, интенсивности и режимов облучения. Интересна оценка магнитной нагрузки на ЦНС: ЭМП сверхнизкого диапазона частот и амплитудно-модулированные ЭМП ультравысокого диапазона частот вызывают изменения выведения из ткани мозга ионов Ca^{2+} , которые обладают "оконным" эффектом на частотах 6-20 Гц (с максимумом на 16 Гц) при интенсивности 0,1-1 мВт/см² [Богачева, 2018].

Рассматривая воздействие магнитного поля в проекции интенсивности свободнорадикального (перекисного) окисления липидов, необходимо вспомнить о заключении ВОЗ, согласно которому биологические эффекты неионизирующих излучений связаны с увеличением температуры ткани или тела в среднем на 1°C, однако во время низко-интенсивной экспозиции ПМП НЧ тепловой гомеостаз

организма практически не меняется, чему способствует функционал мощной системы терморегуляции. Это обуславливает возможность прямого воздействия ПМП НЧ на межатомные и межмолекулярные химические связи, в первую очередь на чрезвычайно уязвимые к физическим факторам внешней среды свободнорадикальные цепные реакции. Результаты исследований антиоксидантного статуса, доступные в литературе, у биообъектов на фоне воздействия магнитного поля низкой интенсивности свидетельствуют об изменениях концентрации продуктов ПОЛ/компонентов АОС: египетские исследователи наблюдали увеличение содержания продуктов липопероксидации и снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы у добровольцев после острого воздействия магнитного поля с частотой 900-1800 МГц; в доклинических исследованиях M. Kerman и N. Senol установлено увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) и снижение концентрации компонентов АОС в нервной ткани у крыс, получавших получасовую магнитную нагрузку (900 МГц с плотностью потока энергии $1,04 \text{ мкВт/см}^2$) ежедневно в течение 10 дней (Kerman M., 2012); M. Çenesiz отметил статистически значимое увеличение концентрации в плазме крови пероксида водорода на фоне отсутствия изменений суммарного содержания токоферолов у морских свинок в условиях воздействия магнитного поля (900 МГц и 1800 МГц) с временем экспозиции 4 часа в течение трех недель ежедневно (Çenesiz M., 2011); при аналогичной частоте воздействия на крыс с временем экспозиции 2 часа ежедневно в течение 30 дней наблюдали повышение концентрации МДА и карбонилов, являющихся продуктами перекисного окисления белков (Megha K., 2012); воздействие магнитного поля с частотой 900 МГц на сердце крыс приводит к увеличению МДА на фоне снижения супероксиддисмутазы и каталазы (Ozguner F., 2005); I. Meral наблюдал снижение уровня глутатиона и активности каталазы в ткани мозга крыс на фоне увеличения в плазме крови МДА, каталазы, ретинола, холекальциферола, токоферола при воздействии ПМП НЧ по 12 ч в день ежедневно в течение 30 дней (Meral I. , 2007); при анализе уровня МДА в ткани сердца крыс при воздействии ПМП НЧ в течение четырех и восьми недель

(длительность ежедневной экспозиции 1, 2 и 3 ч) статистически значимое увеличение МДА по сравнению с контролем наблюдалось при максимальном времени экспозиции (8 нед по 3 ч). Подострое непрерывное ежедневное воздействие ЭМП на крыс (24 ч, 40 и 60 дней) приводит к достоверному снижению продуктов липопероксидации, ферментативных и неферментативных антиоксидантов (Акоев И. Г., 2012).

Согласно полученным Е.В. Богачевой (2018) результатам исследований, электромагнитное поле усиливает процессы ПОЛ в изолированных кардиомиоцитах и в организме в целом, причем прооксидантное действие магнитного поля прямо пропорционально времени экспозиции и практически не зависит от уровня облучения и количества удельной поглощенной мощности. В целом, анализ литературных данных, свидетельствующих о включении и лидирующих позициях магнитного поля низкой частоты в диапазоне прооксидантных факторов позволяет выдвинуть рабочую гипотезу о возможности фармакокоррекции процессов ПОЛ, индуцируемых магнитной нагрузкой, применением лекарственных средств антиоксидантного действия.

1.3 Возможности антиоксидантной фармакокоррекции процессов липопероксидации в доклинических и клинических исследованиях

Известно, что оксидативный стресс и гипоксия находятся во взаимосвязанных и взаимоусугубляющих друг друга положениях, в связи с чем зачастую для облегчения прооксидантного состояния организма используют антигипоксанты, поскольку большинство из них обладают непрямым антиоксидантным действием за счет обеспечения субстратом (зачастую) энергозависимых процессов функционирования антиоксидантной системы. Более того, с учетом рассмотренных выше механизмов формирования вторичной гипоксии при экзогенных прооксидантных воздействиях, попытка оценить

эффективность сукцинатсодержащих антигипоксантов и антиоксидантов в модельных системах индуцирования оксидативного стресса безусловно представляет интерес.

По данным ученых-фармакологов Санкт-Петербургской военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, являющихся пионерами в создании лекарственных средств антиоксидантного и антигипоксантного действия, ряд антигипоксантов, антиоксидантов и адаптогенов продемонстрировали в экспериментальных исследованиях достаточную эффективность – препараты нашли применение при различных гипоксических состояниях в клинической практике, однако арсенал высокоэффективных противогипоксических средств требует пополнения и дальнейшего изучения (Ким, Шустов Е.Б., 2024).

Вторичная гипоксия и ранние изменения функционирования дыхательной цепи предполагают применение лекарственных средств, потенцирующих компенсаторные метаболические пути, не попадающие под зависимость от НАДН-оксидазного пути. Таким путем является сукцинатоксидазное окисление, требующее наличия в системе субстрата – янтарной кислоты. Энергетическая ценность сукцината заключается в синтезе пяти молекул АТФ в процессе полного окисления одной молекулы янтарной кислоты в реакциях окислительного фосфорилирования – это более чем в два раза превышает энергию, получаемую из системы анаэробного гликолиза. В условиях гипоксии и невозможности получить энергию в цикле аэробного метаболизма глюкозы, эффективность сукцинатоксидазного окисления трудно переоценить (Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кирнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р., 2014). Важно, что экзогенное пополнение пула сукцината в организме оказывает умеренное антигипоксическое действие, при этом выраженный защитный эффект при воздействии внешних неблагоприятных факторов зачастую не проявляется ввиду низкой проницаемости янтарной кислоты через биомембранны. Достаточно высокая активность экзогенного сукцината проявляется в отношении печени и повышении её детоксицирующей функции, поскольку янтарная кислота в первую очередь захватывается печенью. С этих позиций отчасти уникальным является

создание отечественного препарата янтарная кислота+инозин+никотинамид+метионин (ремаксол), уменьшающего цитолиз и, как следствие, снижающего активность ферментов (щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы), улучшающего экскрецию прямого билирубина в желчь, ускоряющего окисление холестерина в желчные кислоты (Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г., 2015). Наличие янтарной кислоты в рецептуре комбинированного препарата предполагает не только коррекцию изменений функциональной активности печени, индуцированных введением токсических соединений, но и снижать лекарственную нагрузку на печень при курсовом использовании препаратов в онкологии (химиотерапия), неврологии (противоэпилептическая терапия) и других областях медицины. Так, в исследованиях Д.А. Бондаренко (2021) показано, что внутривенное капельное введение янтарная кислота+инозин+никотинамид+метионин 400 мл ежедневно в течение пяти дней пациенткам с раком яичников, получавшим полихимиотерапию, стабилизирует антиоксидантный статус, снижая при этом концентрацию продуктов ПОЛ на фоне повышения активности АОС, способствуя нормализации клеточного состава крови и снижению уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, тем самым препятствуя развитию гепатотоксических эффектов платиносодержащей химиотерапии. На этапе доклинических исследований, выполненных на кафедре фармакологии Амурской ГМА, показана антиоксидантная и актопротекторная активность препарата янтарная кислота+инозин+никотинамид+метионин в условиях гипо- и гипертермии, ультрафиолетового облучения, что авторы исследований связали с преобладающими над другими компонентами в рецептуре возможностями янтарной кислоты (Доровских В.А. и соавт., 2013, 2015).

Использование органических производных сукцината способствует более активному прохождению янтарной кислоты через биомембранны с последующим отщеплением молекулы сукцината и использованием непосредственно дыхательной цепью в качестве энергетического субстрата. В данном аспекте речь идет о препарате сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксиридин (мексидол), сочетающем антиоксидантное действие производного 3-оксиридина с

антигипоксическим эффектом сукцинат. В экспериментальных исследованиях на изолированном сердце крыс препарат уменьшал вызванное гипоксией изменение функциональной активности сердца на фоне увеличения скорости восстановления кардиомиоцитов в постгипоксический период. Вместе с тем, антигипоксическая активность сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксипиридина в различных клинически значимых состояниях, вызванных воздействием экзогенных факторов, оценивается как умеренная, несмотря на способность препарата вызывать компенсаторную активацию аэробного гликолиза и уменьшать угнетение окислительных процессов в цикле Кребса с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацией клеточных мембран в условиях гипоксии. В присутствии сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксипиридина повышается интенсивность сукцинатоксидазного пути окисления, которая в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить способность цитохромного участка дыхательной цепи к образованию энергии. Кроме того, как и другие производные янтарной кислоты, препарат в условиях гипоксии сохраняет и восстанавливает уровень адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, креатинфосфата, стимулирует активность аденилатциклазы, фосфодиэстеразы, ацетилхолинэстеразы, активирует при гипоксии анаэробный гликолиз, способствует восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, нормализует соотношение холестерол/липопротеины высокой плотности в мембранных структурах, что является весьма существенным для поддержания энергообеспечения и устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям.

Подобно сукцинат-2-этил-3-метил-3-оксипиридину, реализующему конечное действие через вышеобозначенные механизмы, другой сукцинатсодержащий препарат – меглюмина натрия сукцинат (реамберин) – подтвердил свою эффективность в доклинических и клинических исследованиях, в том числе проведенных при непосредственном участии амурских фармакологов. Результаты исследований подтвердили наличие антиоксидантной активности у

препарата при воздействии на лабораторных животных низких и высоких температур, ультрафиолетового облучения, акустической нагрузки (Симонова Н.В., 2018, 2020; Затворницкий В.А., 2024). Сформирована достаточная доказательная база эффективности маглюмина натрия сукцинат в фармакокоррекции процессов липопероксидации в клинике: доказана возможность профилактики побочных эффектов химиотерапии рака яичников (Бондаренко Д.А., 2021) и противоэпилептической терапии (Носаль Л.А., 2021), получены результаты положительного влияния сукцинатсодержащего препарата на регресс неврологической симптоматики у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (Кан Т.В., 2022), и пациентов с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы в виде органического расстройства личности и поведения (Браш Н.Г., 2024).

Ещё одним сукцинатсодержащим препаратом, попавшим под прицел изучения фармакологов Амурской ГМА, стал инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота (цитофлавин). Детальное исследование эффективности комбинированного препарата и всех входящих в состав компонентов в различных модельных системах показали преимущества комбинированного препарата над отдельными компонентами, включая янтарную кислоту, по антиоксидантной активности при охлаждении и перегревании крыс, в условиях ультрафиолетового облучения животных (Доровских В.А., 2017, 2019; Симонова Н.В., 2022, 2023). Учитывая способность препарата инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота препятствовать избыточному накоплению липидных перекисей при воздействии прооксидантных факторов, возможность фармакокоррекции процессов ПОЛ при магнитной нагрузке несомненно представляет интерес.

Другим направлением антиоксидантной фармакокоррекции, достаточно изученным на базе Амурской ГМА, является поиск и апробация лекарственных средств растительного происхождения, в том числе среди растений, произрастающих на территории Приамурья (Горовой П.Г., 2017; Симонова Н.В., 2022, 2023). Подтверждено наличие антиоксидантных свойств у жидких

лекарственных форм для приема внутрь на основе таких растений, как элеутерококк, родиола, лимонник, подорожник, крапива, береза (Кривошеева Е.М., 2011; Симонова Н.В., 2014, 2021; Лашин А.П., 2015, 2020). На сегодняшний день в фокусе фармакологических исследований – представители семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), в частности растения, произрастающие на территории Амурской области, будра плющевидная (*Glechoma hederacea*) и лофант анисовый (*Lophanthus anisatus*).

Будра плющевидная является многолетним травянистым растением с ползучим укореняющимся стеблем длиной от 10 до 50 см. Растение интенсивно размножается ползучими побегами или плетьюми, которые оно пускает на расстояние до 120 см. Побеги укореняются и дают новые побеги. Междоузлия, которые соединяют побеги с материнским растением, сгнивают и быстро погибают. Благодаря такому способу размножения будру иногда называют наземным плющом. Листья супротивные, черешковые, округлые, опущенные. Мелкие цветки голубого или сине-фиолетового цвета с темными пятнами на нижней губе, они собраны в пучки по 2–3 цветка в пазухах листьев. Плод – яйцевидные орешки темно-коричневого цвета. Цветет будра с конца апреля по июль. Имеет сильный запах, несколько похожий на запах мяты. Будра плющевидная распространена повсеместно в европейской части РФ. Растет она у дорог, по полям, под заборами, по зарослям, в лесах и среди кустарников.

В растении содержатся тритерпеновые соединения, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновая кислота, алкалоиды, дубильные вещества, микроэлементы (бор и ванадий, железо, магний и марганец, медь и молибден, серебро и титан, хром и цинк и др.).

Достаточный диапазон фармакологических эффектов включает отхаркивающий, противовоспалительный, потогонный, желчегонный, мочегонный, тонизирующий, противомикробный, обезболивающий, кровоостанавливающий, ранозаживляющий, возбуждающий аппетит, нормализующий обмен веществ. В связи с обозначенными эффектами показаниями к применению являются простудные заболевания (кашель, бронхит,

плеврит, пневмония), болезнь Боткина, желчнокаменная болезнь, печеночные колики, заболевания мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, заболевания нервной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, диспепсии). Необходимо отметить, что растение ядовито, поэтому строгое соблюдение дозировки и употребление только по рекомендации врача является обязательным! Лекарственным сырьем является трава, которая заготавливается во время цветения будры, оптимальной лекарственной формой является настой травы будры.

Широкий спектр биологически активных веществ в химическом составе растения лофант анисовый, и прежде всего содержание в траве лофанта различных фенольных соединений, в том числе оксикиоричных кислот, умбеллиферона, лютеолина, кверцетина (общее количество флавоноидов в пересчёте на лютеолин составляет 5,5-6%), аскорбиновой кислоты (от 0,1 до 0,15%), и достаточный ареал распространения в Амурской области явились основанием к изучению диапазона фармакологической активности лофанта анисового.

Учитывая, что в спектре фармакологической активности будры плющевидной и лофанта анисового не обозначен антиоксидантный эффект, однако химический состав растений предполагает наличие данной активности, нами была выдвинута рабочая гипотеза о возможности нивелировать избыточное ПОЛ, индуцируемое магнитной нагрузкой, не уступая в сравнительном аспекте сукцинатсодержащим фармакокорректорам, чему и была посвящена настоящая экспериментальная работа.

ГЛАВА 2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

2.1.1 Дизайн исследования и характеристика объекта исследования

Научные исследования, разработка дизайна, определение методов исследования, выполнение экспериментальной работы с животными, статистическая обработка и анализ полученных данных проведены в условиях ФГБОУ ВО Дальневосточный ГАУ Минсельхоза России, биохимические исследования по определению параметров системы ПОЛ/АОС на базе ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. За период с 2021 по 2023 годы выполнен набор первичного материала с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 1 от 01.12.2021). Исследование проведено в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434 – 2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Структура исследования была представлена следующими основными этапами:

1. Разработка дизайна и определение методов исследования.
2. Получение разрешения на проведение исследования от локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России;
3. Подготовка обзора литературы по теме исследования, сбор данных, набор биологического материала в динамике и проведение лабораторных исследований;
4. Создание базы данных результатов, статистическая обработка полученных данных и их анализ, выводы о результатах исследования.

Исследования выполнены на беспородных белых крысах (*Rattus norvegicus*) отряда *Rodentia* массой 150-250 граммов. При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили с соблюдением требований гуманности путем декапитации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

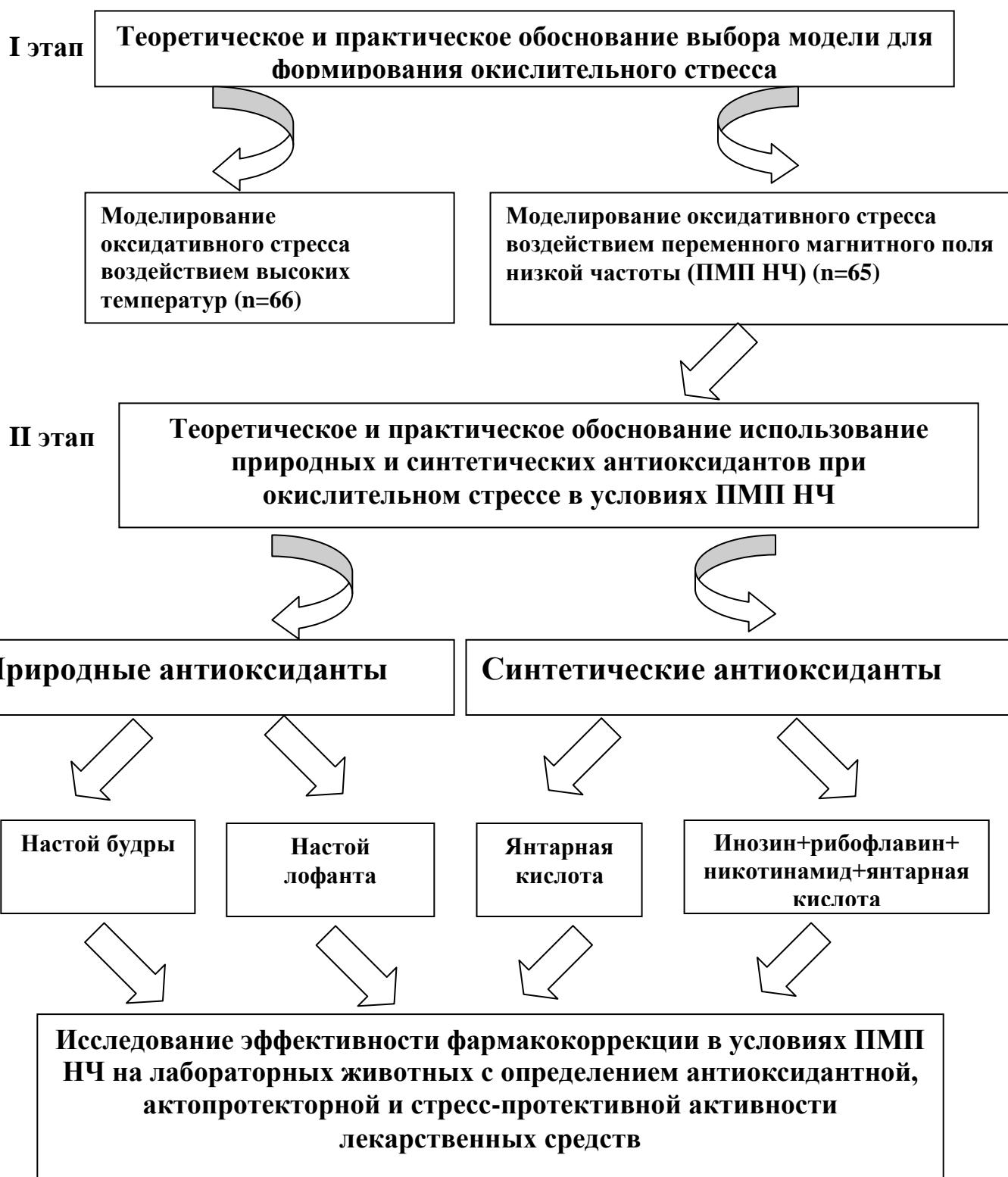


Рисунок 1 – Дизайн исследования

I этап исследования включал изучение параметров системы ПОЛ/АОС, физической выносливости и адаптационного потенциала у лабораторных животных при окислительном стрессе, индуцируемом воздействием высоких температур (ВТ) или переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ). Окислительный стресс в теплокровном организме создавали при помощи 2-х моделей: воздействием высоких температур (ВТ) и переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ).

Для индукции ПОЛ путем гипертермии животные подвергались воздействию температуры $+40\pm1-2^{\circ}\text{C}$ с помощью двух тепловентиляторов, создающих постоянную температуру при адекватных условиях влажности (45%). Для измерения температуры использовали универсальный безрутный термометр. Воздействие высоких температур осуществляли ежедневно в течение 7, 14, 21 дня, длительность экспозиции – 45 минут (время определено на основании проводимых ранее исследований и установлено с учетом достаточной активации свободнорадикального (перекисного) окисления липидов при минимальной экспозиции).

Переменное магнитное поле низкой частоты (ПМП НЧ) создавали системой колец Гельмгольца (диаметр 1 метр), запитанной от источника переменного тока частотой 50 Гц, с индукцией магнитного поля 0,4 мТл, при этом клетки с животными помещали в центре установки. Для измерения магнитной индукции использовали тесlamетр-веберметр универсальный ТПУ-2В. Воздействие ПМП НЧ осуществляли ежедневно в течение 7, 14, 21 дня, длительность экспозиции – 3ч.

В процессе моделирования окислительного стресса воздействием ВТ и ПМП НЧ смертности животных не наблюдалось.

С учетом полученных результатов на I этапе исследования, показавших большую эффективность индукции процессов липопероксидации ПМП НЧ, на II этапе исследования, посвященному изучению антиоксидантной, актопротекторной и стресс-протективной активности природных и синтетических антиоксидантов, использовали модель магнитной индукции. Для проведения

эксперимента животные были разделены на 5 групп: 1 группа – контрольная ($n = 30$), животных подвергали воздействию ПМП НЧ ежедневно в течение 21 дня (длительность экспозиции – 3 ч) на фоне предварительного ежедневного перорального (в дозе 5 мл/кг) и внутрибрюшинного (в дозе 1 мл/кг) введения животным непосредственно перед воздействием ПМП НЧ количества 0,9% раствора натрия хлорида; 2 группа – опытная ($n = 32$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно перорально вводили настой будры в дозе 5 мл/кг в течение 21 дня; 3 группа – опытная ($n = 35$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно перорально вводили настой лофанта в дозе 5 мл/кг в течение 21 дня; 4 группа – опытная ($n = 30$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно внутрибрюшно вводили янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) в течение 21 дня; 5 группа – опытная ($n = 30$), животным перед воздействием ПМП НЧ ежедневно внутрибрюшно вводили препарат инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг) в течение 21 дня.

Актопротекторную активность лекарственных средств определяли на 7, 14, 21 дни от начала эксперимента по длительности плавания в воде крыс с фиксированным лигатурой отягощением (металлический груз весом 10% от массы животного). Для проведения эксперимента использовали стеклянные аквариумы, заполненные водой (температура воды $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$) на высоту 65 см. Наблюдение проводили в утренние часы (с 7.30 до 10.30 ч). Время плавания регистрировали с помощью секундомера, при этом окончанием эксперимента для каждого животного считали погружение на дно в течение 10 с и отказ крысы от плавания.

Убой животных путем декапитации осуществляли на 7, 14, 21 дни опыта. После декапитации животных: 1) кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином натрия, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму крови хранили при температуре -18°C до момента исследования; 2) вскрывали брюшную полость, печень перфузировали 0,15 молярным раствором KCl, содержащим 5 милимоль трис- HCl, pH=7,4, печень

выделяли, измельчали ножницами, взвешивали и гомогенизировали в гомогенезаторе Даунаса в течение 1 минуты, приготовленный гомогенат использовали для определения содержания продуктов ПОЛ и компонентов АОС. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов по методикам, разработанным И.Д. Стальной (1977), малонового диальдегида по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, и основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмин по методике В.Г. Колба (2000), витамин Е по методике Р.Ж. Киселевич (1977), каталазу по методике в модификации Е.А. Бородина. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2МП (Загорский оптико-механический завод, производственное объединение «ЗОМЗ», Россия), спектрофотометр UNICO (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США), фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 C (ЗАО «СОЛАР», Беларусь, г. Минск).

Для определения стресс-протективной активности изучаемых лекарственных средств из декапитированного тела крысы извлекали желудок, тимус, селезенку, надпочечники. Желудок разрезали по малой кривизне и промывали 0,9% раствором натрия хлорида, затем с использованием увеличительного стекла на слизистой оболочке желудка подсчитывали количество эрозивных дефектов в расчете на 1 животное. Массу тимуса, селезенки, надпочечников определяли на аналитических весах, после этого рассчитывали коэффициент массы (K) по формуле: K = масса органа / масса тела x 1000.

2.1.2 Характеристика используемых в исследовании лекарственных средств

Для приготовления настоев сырьё (стебли и листья) заготавливали самостоятельно на территории Амурской области в период бутонизации и

цветения, настои готовили общепринятым методом, свежеприготовленные настои хранили при температуре $0\pm2^{\circ}$ С не более 3-х дней. Для приготовления настоев использовали нижеперечисленные растения.

Будра плющевидная – многолетнее травянистое растение семейства Яснотковые (Lamiaceae), или Губоцветные (Labiatae), с ползучим укореняющимся стеблем длиной от 10 до 50 см. Растение интенсивно размножается ползучими побегами или плетьми, которые оно пускает на расстояние до 120 см. Побеги укореняются и дают новые побеги. Междоузлия, которые соединяют побеги с материнским растением, сгнивают и быстро погибают. Благодаря такому способу размножения будру иногда называют наземным плющом. Листья супротивные, черешковые, округлые, опущенные. Мелкие цветки голубого или сине-фиолетового цвета с темными пятнами на нижней губе, они собраны в пучки по 2–3 цветка в пазухах листьев. Плод будры плющевидной – яйцевидные орешки темно-коричневого цвета. Цветет будра с конца апреля по июль. Имеет сильный запах, несколько похожий на запах мяты. *Действующие вещества:* в растении содержатся тритерпеновые соединения, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновая кислота, алкалоиды, дубильные вещества, микроэлементы (бор и ванадий, железо, магний и марганец, медь и молибден, серебро и титан, хром и цинк и др.). *Лекарственное сырье:* трава, которая заготавливается во время цветения будры.

Лофант анисовый, или Многоколосник фенхельный (лат. *Agastache foeniculum*) – многолетнее травянистое растение, вид рода Многоколосник (*Agastache*) семейства Яснотковые (Lamiaceae), или Губоцветные (Labiatae). Запах фенхельного многоколосника напоминает запах аниса, за что трава и получила свое название. Лофант анисовый, высотой от 45 до 150 см, имеет прямостоячие, ребристые, относительно мягкие, простые или ветвистые стебли, имеющие на верхушках цветки, образующие плотные колосовидные соцветия. Венчики тёмно-розовые, розово-голубые, фиолетовые. Листья супротивные, простые, ланцетные, с зубчатыми краями, длиной до 8 см. Время цветения лофанта – с июня по сентябрь. *Действующие вещества:* в свежесобранным сырье содержание

эфирного масла составляет около 2,5%, в высушенном – 2,2%. В эфирном масле доминирующими элементами являются пулегон (составляет 43% в эфирном масле, полученном из свежих растений, и 27% в масле из сухого сырья) и ментон (20% и 42% соответственно). Трава содержит различные фенольные соединения, в том числе оксикирнические кислоты (хлорогеновая, кофейная, галловая, π-кумаровая), умбеллиферон, лютеолин, кверцетин. Общее количество флавоноидов в пересчёте на лютеолин составляет 5,5-6%; содержание галловой кислоты – 2-2,5%. Дубильные вещества составляют от 6,5 до 8,5%, сумма органических кислот – около 1%, в том числе аскорбиновая кислота – от 0,1 до 0,15%. В траве лофанта установлено наличие микро- и макроэлементов – калий, кальций, натрий, магний, железо, цинк, йод. *Лекарственное сырье:* стебли и листья, заготовленные в период бутонизации и цветения.

Янтарная кислота (ООО «АЛМАКСФАРМ», Россия).

Активное вещество: янтарная кислота (succinic acid).

Лекарственная форма: порошок.

Белесоватый порошок в виде кристалликов, кисловатый на вкус.

Янтарная кислота вырабатывается в каждом теплокровном организме в достаточном количестве. Присутствует в виде солей и ионов. Янтарная кислота оказывает положительный эффект на внутриклеточные аэробные процессы, уменьшает продукцию свободных радикалов, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы. Восстанавливает энергетический потенциал клеток при интоксикациях. При воздействии неблагоприятных условий – стрессов, повышенных физических нагрузок, при обострении заболеваний – янтарной кислоты организмом используется гораздо больше, что приводит к нехватке сукцинатов. При дефиците янтарной кислоты наблюдаются слабость, снижение иммунитета и т.д. Фармакологическое действие: антигипокисческое, метаболическое, антиоксидантное.

Препарат инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота производится ООО НТФФ «ПОЛИСАН» (Санкт-Петербург) под торговым названием **цитофлавин** (Регистрационный номер: Р-003135/01 от 21.11.2008 г.).

Препарат цитофлавин представляет собой раствор для парентерального введения (фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство), в состав которого входят следующие активные компоненты (на 1 л раствора): янтарная кислота – 100 г; никотинамид – 10 г; рибоксин (инозин) – 20 г; рибофлавина мононуклеотид – 2 г; вспомогательные вещества: N-метилглюкамин (меглумин) 165 г, натрия гидроксид 34 г, вода для инъекций. При внутривенной инфузии со скоростью около 2 мл/мин (в пересчёте на неразбавленный цитофлавин) янтарная кислота и инозин утилизируются практически мгновенно и в плазме крови не определяются. Янтарная кислота - пик концентрации определяется в течение первой минуты после введения, с дальнейшим быстрым снижением без кумуляции и возвращением её уровня к фоновым значениям вследствие метаболизации до воды и углекислого газа. Инозин метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты. В незначительном количестве выводится почками. Никотинамид быстро распределяется во всех тканях, проникает через плаценту, метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида, выводится почками. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часов, равновесный объём распределения – около 60 литров, общий клиренс – около 0,6 л/мин. Рибофлавин распределяется неравномерно: наибольшее количество в миокарде, печени, почках. Период полувыведения из плазмы составляет около 2 часов, равновесный объём распределения – около 40 литров, общий клиренс – около 0,3 л/мин. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Связь с белками плазмы – 60%. Выводится почками, частично в форме метаболита; в высоких дозах – преимущественно в неизменённом виде.

2.1.3 Статистическая обработка материала

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Excel 2016 («Microsoft») и пакета прикладных программ «Statistica v.16.0» (Statsoft Inc., США). Согласно рекомендаций по проведению статистической обработки в медико-биологических исследованиях, количественные показатели были проанализированы по соответствуанию нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (количество животных в группах $n < 50$): были построены гистограммы и квантильные диаграммы распределения, произведено вычисление среднего арифметического, медианы, асимметрии и эксцесса. На основе выполненного количественного анализа и графического изображения гистограмм частот было установлено, что преобладающая часть количественных данных не соответствовала нормальному типу распределения: на гистограмме распределения была зафиксирована отличная от колоколообразной форма, на квантильной диаграмме точки не принадлежали прямой линии, значение среднего арифметического и медианы отличались друг от друга, значения асимметрии и эксцесса были ниже 1. Учитывая ненормальность распределения количественных данных и малое число наблюдений, результаты описывались с помощью расчета медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля ($Q_1; Q_3$). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов); статистическую значимость изменений показателей в динамике у животных одной и той же группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона; для сравнения значений более чем в двух выборках и с учетом ненормального типа распределения количественных данных использовали непараметрическую альтернативу одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу – критерий Краскела-Уоллиса. Во всех процедурах оценки различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Оценка эффективности моделирования оксидативного стресса воздействием высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты

2.2.1.1 Динамика параметров прооксидантной/антиоксидантной системы при воздействии высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на крыс в сравнении с интактными животными

Результаты анализа диеновой конъюгации липидов в плазме крови и ткани печени крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ) позволили установить статистически значимые изменения параметра в сравнении с интактными животными, отраженные в таблице 1. В условиях воздействия ВТ достоверный рост концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови составил 24% (7 день), 26% (14 день) и 31% (21 день) ($p < 0,05$); в ткани печени – 30%, 29% и 27% соответственно ($p < 0,05$). Влияние ПМП НЧ на крыс сопровождалось статистически значимым превышением относительно интактных крыс уровня продукта пероксидации в плазме крови на 17% к концу первой недели опыта, на 20% - к концу второй, на 21% - к концу третьей ($p < 0,05$); в ткани печени – на 37%, 36% и 43% соответственно ($p < 0,05$), причем необходимо указать на достоверный рост концентрации диеновых конъюгатов в ткани печени крыс контрольной группы в динамике воздействия ПМП НЧ от 7-го к 21-му дню ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация ДК	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	36,9 [33,8; 39,0]	124,3 [119,5; 128,1]
	14-й день	36,2 [33,0; 38,8]	123,8 [118,6; 126,9]
	21-й день	35,8 [32,2; 37,6]	124,7 [120,2; 128,0]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	45,7 [42,9; 48,3] *	161,0 [155,4; 166,0] *
	14-й день	45,6 [42,0; 49,1] *	159,5 [154,2; 165,4] *
	21-й день	46,9 [44,1; 49,5] *	158,8 [153,5; 164,6] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	35,6 [32,2; 37,8]	126,2 [120,8; 129,7]
	14-й день	36,0 [33,1; 38,9]	125,5 [119,4; 131,2]
	21-й день	35,3 [33,0; 38,2]	126,6 [121,9; 131,0]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	41,5 [38,7; 44,9] *	172,8 [168,1; 178,3] *
	14-й день	43,1 [39,8; 46,2] *	171,3 [165,5; 177,8] *
	21-й день	42,7 [39,5; 45,8] *	180,5 [172,7; 184,5] * **

Примечание. Здесь и в таблицах 2-18: * p < 0,05, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни); ** p < 0,05, по сравнению с контрольными животными на 7-й день (статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона)

Таблица 2 – Концентрация гидроперекисей липидов (ГЛ) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация ГЛ	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	30,3 [26,5; 33,1]	63,7 [59,2; 67,4]
	14-й день	29,7 [25,9; 33,0]	62,9 [58,0; 66,5]
	21-й день	30,6 [26,2; 34,3]	62,1 [57,8; 66,4]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	37,3 [34,2; 40,5] *	75,3 [72,1; 79,0] *
	14-й день	37,4 [33,8; 39,9] *	75,6 [73,2; 78,4] *
	21-й день	35,5 [32,3; 38,6] *	73,9 [69,8; 78,1] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	30,2 [26,8; 33,4]	62,5 [58,4; 66,5]
	14-й день	31,0 [28,5; 34,6]	64,4 [59,5; 67,8]
	21-й день	30,5 [27,1; 34,2]	64,0 [58,7; 68,1]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	34,5 [30,1; 36,7] *	82,9 [78,2; 87,5] *
	14-й день	35,3 [30,9; 37,6] *	85,7 [80,9; 88,6] *
	21-й день	36,6 [33,0; 39,2] *	83,4 [79,5; 87,0] *

Статистически значимые изменения относительно интактных крыс установлены в отношении гидроперекисей липидов, содержание которых превысило на 23% (7 день), 26% (14 день) и 16% (21 день) в плазме крови, и на 18%, 20% и 19% соответственно в ткани печени на фоне гипертермии ($p < 0,05$); в условиях ПМП НЧ – на 14%, 14% и 20% соответственно в плазме крови, и на 32%, 33% и 30% в ткани печени ($p < 0,05$) (таблица 2).

Вторичный продукт липопероксидации малоновый диальдегид накапливался при воздействии ВТ и ПМП НЧ, о чем свидетельствуют статистически значимые различия с соответствующими интактными группами в плазме крови к концу первой (на 39% и 46% соответственно), второй (на 38% и 45%) и третьей (на 31% и 46%) недель эксперимента; в ткани печени – на 41% (ВТ) и 58% (ПМП НЧ), 50% (ВТ) и 60% (ПМП НЧ), 41% (ВТ) и 62% (ПМП НЧ) соответственно (таблица 3).

Таким образом, регистрируется статистически значимое накопление всех исследуемых продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени подопытных животных как в условиях гипертермии, так и при магнитной индукции. Результаты анализа позволяют заключить более выраженную степень накопления продуктов ПОЛ при воздействии ВТ в плазме крови, при ПМП НЧ – в ткани печени, что подтверждают данные дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (таблица 4). Из представленных в таблице данных видно, что, во-первых, критерий Краскела-Уоллиса по всем показателям высоко значим ($0,0000 \leq p \leq 0,0460$), что доказывает наличие прооксидантного влияния воздействий ВТ и ПМП НЧ на концентрацию продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени крыс. Во-вторых, большая ранговая сумма по первичным продуктам ПОЛ в крови принадлежит группе Контроль 1 (ВТ), по концентрации МДА (рисунок 1) и по всем параметрам в печени – группе Контроль 2 (ПМП НЧ), что позволяет констатировать более выраженное влияние гипертермии на накопление первичных продуктов пероксидации в плазме крови.

Таблица 3 – Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация МДА	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	3,8 [3,6; 4,0]	10,1 [9,9; 10,5]
	14-й день	3,9 [3,6; 4,2]	10,0 [9,6; 10,3]
	21-й день	3,9 [3,6; 4,1]	10,5 [10,2; 11,0]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	5,3 [5,0; 5,6] *	14,2 [13,9; 14,6] *
	14-й день	5,4 [5,2; 5,6] *	15,0 [14,7; 15,4] *
	21-й день	5,1 [4,9; 5,4] *	14,8 [14,4; 15,1] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	3,9 [3,7; 4,0]	9,8 [9,5; 9,9]
	14-й день	3,8 [3,6; 4,1]	10,2 [9,7; 10,4]
	21-й день	3,9 [3,6; 4,2]	12,0 [11,5; 12,3]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	5,7 [5,5; 6,0] *	15,5 [15,1; 16,0] *
	14-й день	5,5 [5,2; 5,8] *	16,3 [15,9; 16,7] *
	21-й день	5,7 [5,5; 5,9] *	19,4 [19,0; 20,1] * **

Таблица 4 – Влияние высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на концентрацию продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени крыс

Группы	N	Кровь				Печень			
		Сумма рангов	Среднее - ранг	Кр. Краскела- Уоллиса: Н (3, N=131)	P	Сумма рангов	Среднее - ранг	Кр. Краскела- Уоллиса: Н (3, N=131)	p
Диеновые конъюгаты									
Интактная 1	30	585,7644	19,52548	14,89435	p=0,0026	715,1100	23,83700	13,95890	p=0,0065
Контрольная 1	36	2338,2000	64,95000			1728,5832	48,01620		
Интактная 2	30	668,5680	22,28560			641,0445	21,36815		
Контрольная 2	35	1744,9747	49,85642			2326,9750	66,48500		
Гидроперекиси липидов									
Интактная 1	30	730,5720	24,35240	9,56312	p=0,0115	1040,5350	34,68450	7,98458	p=0,0460
Контрольная 1	36	2505,0679	69,58522			1533,4603	42,59612		
Интактная 2	30	614,0700	20,46900			911,2560	30,37520		
Контрольная 2	35	1832,8853	52,36815			1745,4500	49,87000		
Малоновый диальдегид									
Интактная 1	30	508,6584	16,95528	46,55076	p=0,0000	737,4900	24,50830	35,89700	p=0,0012
Контрольная 1	36	1535,4540	42,65150			1750,7952	48,63320		
Интактная 2	30	922,0926	30,73642			964,5825	32,15275		
Контрольная 2	35	2079,9800	59,42800			2279,7348	65,13528		

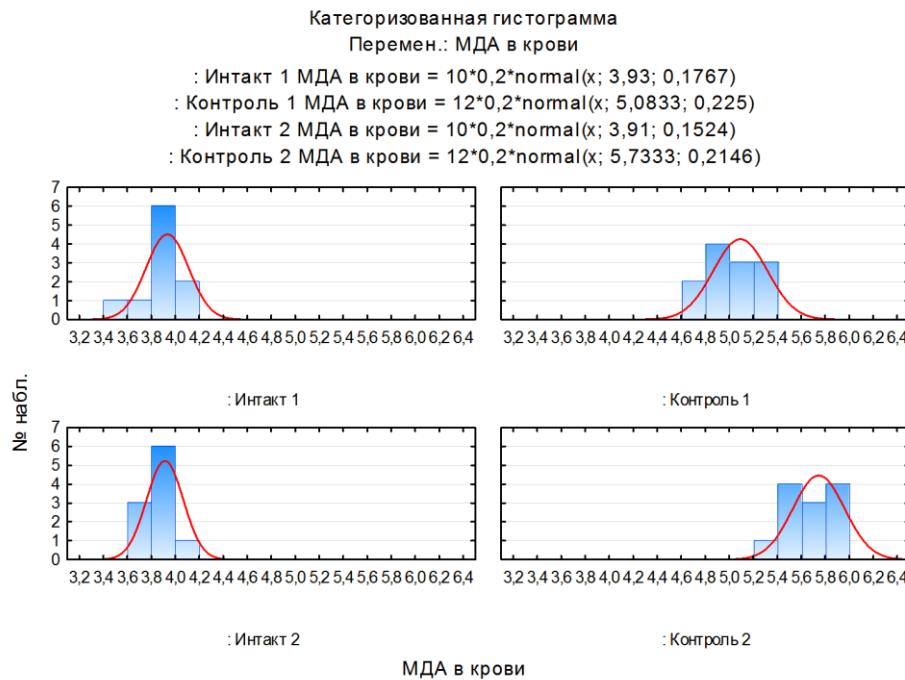


Рисунок 1 – Концентрация малонового диальдегида в плазме крови животных интактных и контрольных групп

Примечание. Здесь и на рисунке 2: Контроль 1 – ВТ, Контроль 2 – ПМП НЧ.

В свою очередь интенсивность процессов ПОЛ в печени преобладает в условиях магнитной индукции. Данные факты целесообразно использовать при моделировании оксидативного стресса в эксперименте с целью апробации лекарственных веществ с антиоксидантной активностью для коррекции осложнений со стороны печени или системы крови. Учитывая наиболее высокую статистическую значимость различий показателей по уровню МДА, представление данного параметра на гистограмме наглядно подтвердит эффективность использования фактора с целью моделирования. Категоризованная гистограмма подтверждает более выраженное прооксидантное действие ПМП НЧ (Контроль 2) как в плазме крови (рисунок 1), так и в ткани печени (рисунок 2): распределение слегка скосено вправо в сравнении с другими группами.

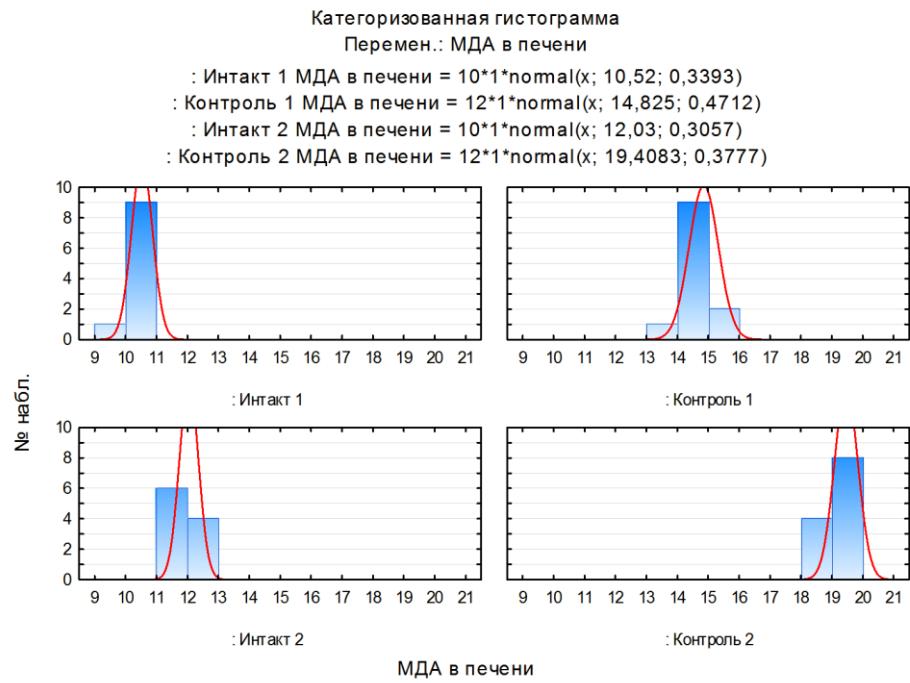


Рисунок 2 – Концентрация малонового диальдегида в ткани печени животных интактных и контрольных групп

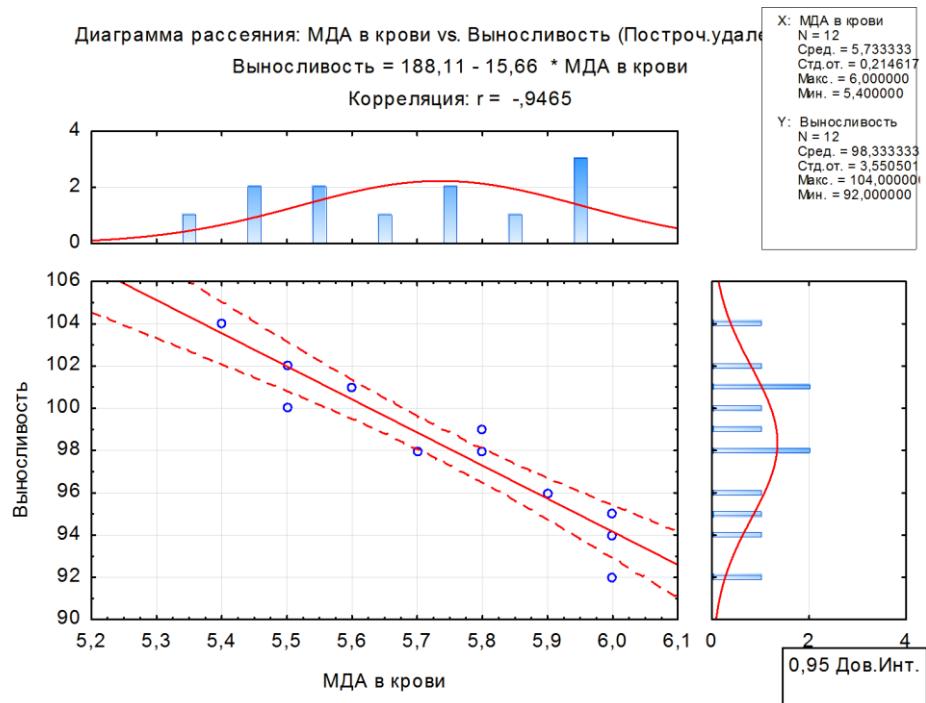


Рисунок 3 – Корреляция степени накопления МДА в плазме крови и физической выносливости крыс в условиях ПМП НЧ

Оценка корреляции степени накопления МДА в плазме крови и физической

выносливости крыс в условиях ПМП НЧ представлена на рисунке 3. Из представленных на диаграмме рассеяния данных видно, что с увеличением концентрации вторичного продукта липопероксидации в плазме крови снижается длительность плавания крыс в воде, что свидетельствует о формировании сильной обратной корреляционной связи между этими показателями с высоким коэффициентом корреляции ($r = -0,9465$).

Аналогичная обратная связь зарегистрирована при воздействии ПМП НЧ между МДА в ткани печени и выносливостью с высоким коэффициентом корреляции ($r = -0,9250$) (рисунок 4).

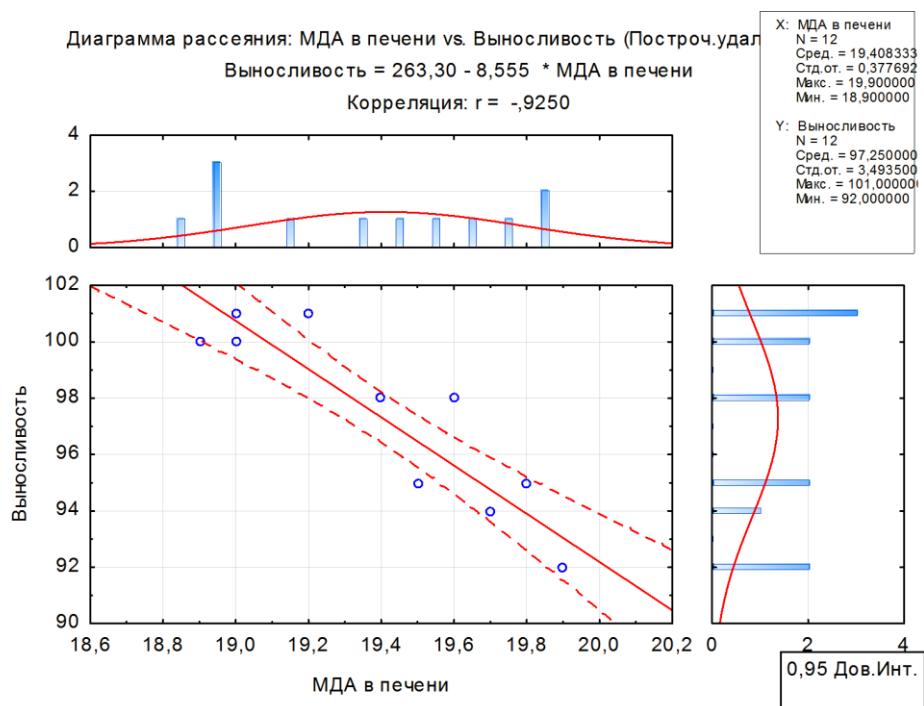


Рисунок 4 – Корреляция степени накопления МДА в ткани печени и физической выносливости крыс в условиях ПМП НЧ

Таким образом, концентрация одного из маркёров оксидативного стресса – малонового диальдегида – в большей степени статистически значимо реагирует на воздействие ПМП НЧ в сравнении с влиянием гипертермии, стабильно превышая содержание у интактных крыс как в плазме крови, так и в ткани печени во все контрольные точки эксперимента (7-й, 14-й, 21-й дни), что подтверждает

эффективность моделирования активации процессов липопероксидации магнитной индукцией. При этом физическая выносливость лабораторных животных статистически значимо зависит от степени накопления малонового диальдегида: с увеличением концентрации последнего снижается длительность плавания крыс в воде, что подтверждается наличием сильных обратных корреляционных связей. Отражение степени реагирования первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов) на воздействие изучаемых прооксидантных факторов имеет меньшую значимость, несмотря на полученные результаты, подтверждающие возможность использования данных моделей в эксперименте, ввиду нестойкости первичных соединений, образующихся в результате перегруппировки двойных связей в полиненасыщенных жирных кислотах во время свободнорадикального окисления липидов, поэтому более значимым предиктором патологических изменений в теплокровном организме, индуцируемых воздействием прооксидантных факторов, является увеличение уровня вторичных продуктов ПОЛ. С другой стороны, прооксидантная система, представленная продуктами липопероксидации, находится под контролем антиоксидантной системы (АОС), которая до определенного времени способна сдерживать интенсивность процессов ПОЛ повышением активности как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты. Именно поэтому в любом доклиническом и клиническом исследовании, посвященном изучению антиоксидантного статуса организма и фармакокоррекции последнего, определяется не только содержание продуктов ПОЛ, но и активность ключевых компонентов АОС, поскольку возвращение равновесия в системе ПОЛ/АОС с достижением референсных значений показателей является конечной целью антиоксидантной коррекции.

Изучение активности основных компонентов АОС в плазме крови и ткани печени при воздействии ВТ и ПМП НЧ показало статистически значимое снижение относительно интактных крыс уровня церулоплазмина в плазме крови на 21% (7 день), 19% (14 день) и 21% (21 день) на фоне гипертермии, на 30%, 23%

и 29% соответственно на фоне ПМП НЧ; в ткани печени – на 22% к концу первой недели, 23% - к концу второй, 27% - к концу третьей в условиях воздействия ВТ, на 32%, 35% и 37% соответственно – в условиях ПМП НЧ, причем под влиянием последнего фактора наблюдалось статистически значимое уменьшение церулоплазмина в печени в динамике от 7-го к 21-му дню опыта (таблица 5).

Анализ результатов по определению уровня витамина Е позволил установить статистически значимые изменения параметра в плазме крови лишь к концу третьей недели воздействия ВТ и ПМП НЧ, причем на фоне гипертермии аналогичная картина регистрировалась и в ткани печени в отличие от магнитной индукции, которая привела к достоверному снижению показателя относительно интактных крыс в ткани печени на 29% (7 день), 32% (14 день) и 35% (21 день опыта) (таблица 6).

Являясь субстратзависимым ферментом, каталаза одной из первых реагирует на накопление продуктов липопероксидации, что нашло подтверждение в проведенном эксперименте (таблица 7). Из представленных в таблице данных следует, что индукция перекисного окисления липидов воздействием высоких температур активирует каталазу в эритромассе и ткани печени ($p < 0,05$), менее выраженно, чем при воздействии ПМП НЧ на лабораторных животных – активность фермента статистически значимо превышает значения в группе интактных крыс на 19-23% в эритромассе, на 12-17% в ткани печени ($p < 0,05$). Повышение активности каталазы, как правило, свидетельствует об увеличении интенсивности процессов ПОЛ, что подтверждают данные рисунка 5, на котором отражена корреляция фермента с уровнем вторичного продукта липопероксидации в крови крыс, подвергнутых ПМП НЧ: с накоплением МДА повышается активность каталазы с высоким коэффициентом корреляции ($r=0,84383$). Более высокий коэффициент корреляции зарегистрирован при анализе корреляционной связи между МДА и каталазой в печени ($r=0,93238$), что свидетельствует о формировании сильной прямой связи указанных параметров при ПМП НЧ.

Таблица 5 – Концентрация церулоплазмина в плазме крови (мкг/мл) и ткани печени (мкг/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация церулоплазмина	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	26,0 [24,3; 27,5]	28,5 [26,9; 30,1]
	14-й день	25,8 [24,0; 27,2]	28,0 [26,4; 30,3]
	21-й день	25,5 [23,9; 27,4]	29,1 [27,7; 31,2]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	20,5 [18,4; 22,2] *	22,2 [21,0; 24,1] *
	14-й день	21,0 [19,1; 23,2] *	21,7 [19,8; 23,5] *
	21-й день	20,2 [19,0; 22,8] *	21,3 [19,5; 23,2] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	26,5 [25,1; 28,0]	29,9 [28,7; 31,0]
	14-й день	27,1 [25,5; 28,4]	29,6 [27,2; 31,5]
	21-й день	26,8 [24,9; 27,6]	28,5 [26,8; 30,7]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	18,6 [16,9; 19,9] *	20,4 [19,2; 22,0] *
	14-й день	18,2 [16,7; 20,1] *	19,2 [17,5; 21,1] *
	21-й день	19,0 [17,8; 20,8] *	18,0 [17,1; 19,5] * **

Таблица 6 – Концентрация витамина Е в плазме крови (мкг/мл) и ткани печени (мкг/г ткани) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация витамина Е	
		в плазме крови	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	45,4 [42,9; 47,6]	50,4 [47,6; 53,0]
	14-й день	46,1 [43,4; 48,5]	51,0 [48,3; 54,1]
	21-й день	45,2 [43,0; 48,1]	49,8 [46,9; 52,2]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	44,5 [42,0; 46,3]	46,1 [43,2; 49,5]
	14-й день	44,0 [41,5; 46,2]	47,4 [44,8; 49,0]
	21-й день	41,3 [39,2; 43,4] *	41,7 [39,2; 43,8] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	46,0 [43,5; 48,1]	49,1 [45,9; 53,4]
	14-й день	45,5 [43,8; 48,0]	49,5 [47,0; 52,2]
	21-й день	46,2 [44,1; 49,3]	50,3 [46,7; 53,5]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	43,3 [41,5; 45,8]	35,0 [32,5; 36,8] *
	14-й день	42,1 [40,0; 44,5]	33,7 [31,2; 35,6] *
	21-й день	40,8 [39,2; 42,8] *	32,8 [30,5; 35,0] *

Таблица 7 – Активность каталазы в эритромассе (ммоль H_2O_2 $l^{-1}s^{-1}$) и ткани печени (ммоль H_2O_2 $g^{-1}s^{-1}$) крыс в условиях воздействия высоких температур (ВТ) и ПМП НЧ в сравнении с интактными животными (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Активность каталазы	
		в эритромассе	в ткани печени
Интактная группа 1 n = 30	7-й день	102,5 [98,0; 105,8]	107,4 [103,2; 111,2]
	14-й день	105,3 [101,2; 110,4]	106,5 [102,4; 110,5]
	21-й день	106,1 [101,0; 111,5]	107,8 [102,9; 112,0]
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7-й день	122,3 [118,8; 126,2] *	118,9 [115,3; 124,0] *
	14-й день	124,5 [121,4; 128,0] *	119,6 [114,8; 122,7] *
	21-й день	124,0 [120,7; 127,1] *	121,0 [117,5; 125,2] *
Интактная группа 2 n = 30	7-й день	104,0 [99,5; 111,2]	108,3 [102,9; 114,0]
	14-й день	106,5 [100,4; 112,5]	107,0 [103,5; 110,9]
	21-й день	109,2 [103,2; 112,9]	106,1 [101,5; 110,6]
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7-й день	127,4 [124,2; 129,7] *	121,0 [117,6; 125,3] *
	14-й день	128,6 [125,1; 132,4] *	122,3 [119,4; 127,0] *
	21-й день	129,8 [126,0; 133,5] *	124,5 [121,2; 129,0] *

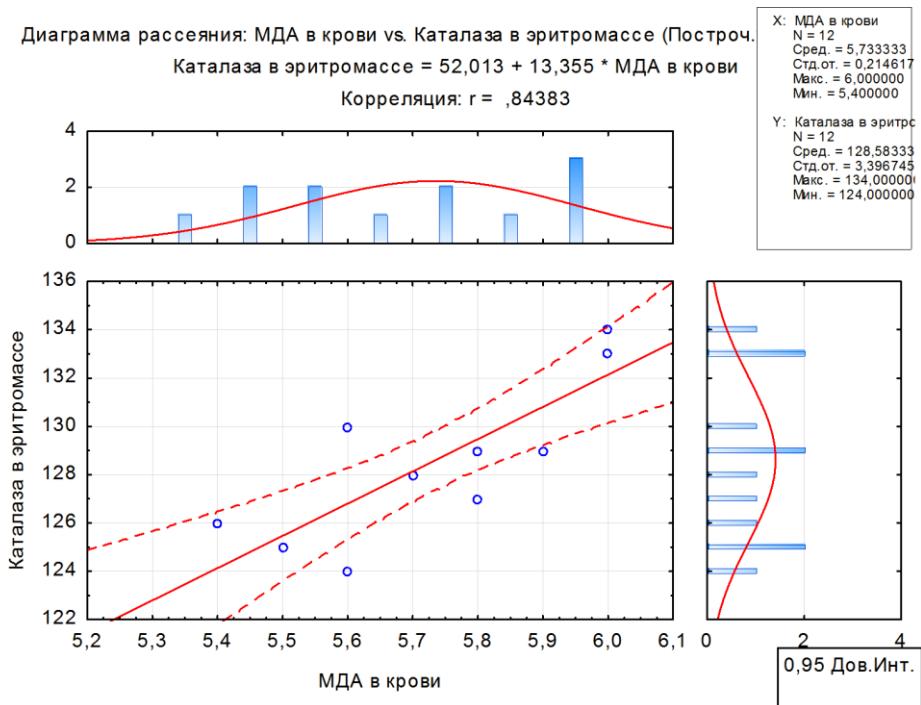


Рисунок 5 – Корреляция степени накопления МДА и активности каталазы в крови животных в условиях ПМП НЧ

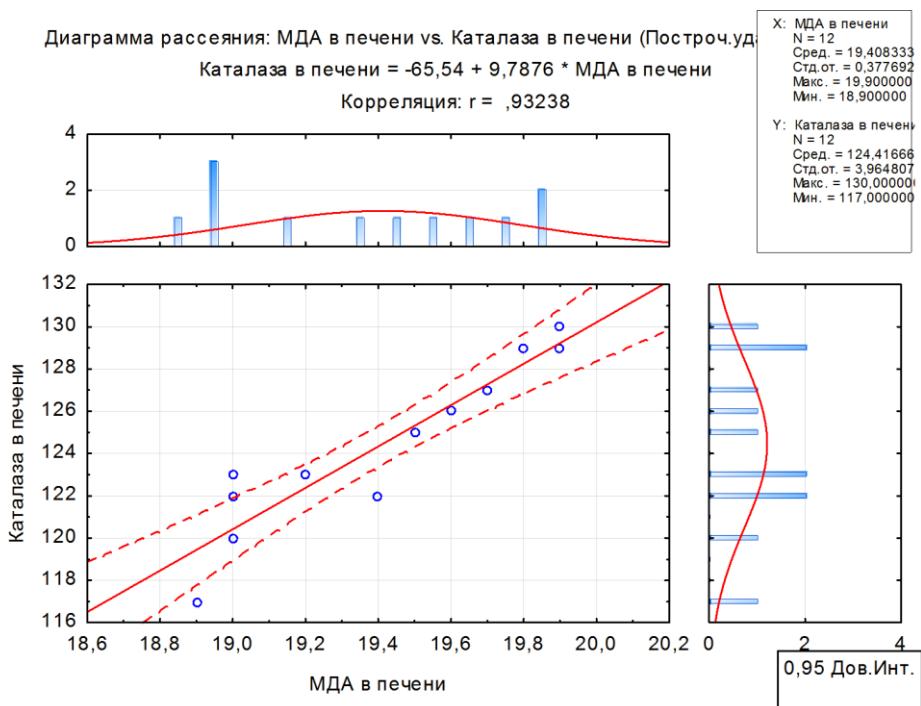


Рисунок 6 – Корреляция степени накопления МДА и активности каталазы в печени животных в условиях ПМП НЧ

Учитывая предстоящую на втором этапе работы задачу поиска эффективных фармакокорректоров процессов липопероксидации, важным аспектом являлось провести оценку в сравнительном аспекте двух экспериментальных моделей по степени влияния на функционирование системы антиоксидантной защиты, что аналогично с прооксидантной системой проводили с использованием рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (таблица 8). Из результатов, представленных в таблице, видно, что критерий Краскела-Уоллиса статистически значим в отношении церулоплазмина и каталазы в крови и печени животных, что позволяет утверждать о влиянии и гипертермии, и ПМП НЧ на данные показатели. Наименьшая ранговая сумма по параметру церулоплазмин принадлежит группе Контроль 2, наибольшая ранговая сумма по параметру каталаза принадлежит также группе Контроль 2, что свидетельствует о более выраженном влиянии магнитного поля на дисбаланс в антиоксидантной системе и её напряжение в сравнении с моделированием оксидативного стресса гипертермией. Учитывая полученные результаты, для обозначения церулоплазмина в качестве маркёра оксидативного стресса при ПМП НЧ необходимым становится подтверждение корреляционной связи данного компонента АОС с вторичным продуктом липопероксидации, которая отражена на рисунке 7.

Таблица 8 – Влияние высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на активность компонентов антиоксидантной системы в крови и печени крыс

Группы	N	Кровь				Печень			
		Сумма рангов	Среднее – ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: Н (3, N=131)	p	Сумма рангов	Среднее – ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: Н (3, N=131)	p
Церулоплазмин									
Интактная 1	30	1480,0707	49,33569	16,45672	p=0,0011	1397,5398	46,58466	12,34085	p=0,0086
Контрольная 1	36	850,2732	23,61870			847,6459	23,54572		
Интактная 2	30	1152,6750	38,42250			1176,2400	39,20800		
Контрольная 2	35	694,9061	19,85446			757,8953	21,65415		
Витамин Е									
Интактная 1	30	1155,7500	38,52500	2,394303	p=0,6744	1345,5000	44,8500	5,81324	p=0,15324
Контрольная 1	36	1305,3067	36,25852			1463,5152	40,6532		
Интактная 2	30	1149,4791	38,31597			1095,3840	36,5128		
Контрольная 2	35	1626,1000	46,46000			1741,3690	49,7534		
Каталаза									
Интактная 1	30	804,4590	26,81530	26,76015	p=0,0018	735,7680	24,52560	18,75520	p=0,0045
Контрольная 1	36	1957,9518	54,38755			1733,5548	48,15430		
Интактная 2	30	1043,9865	34,79955			980,6670	32,68890		
Контрольная 2	35	2356,4800	67,35280			2030,9363	58,02675		

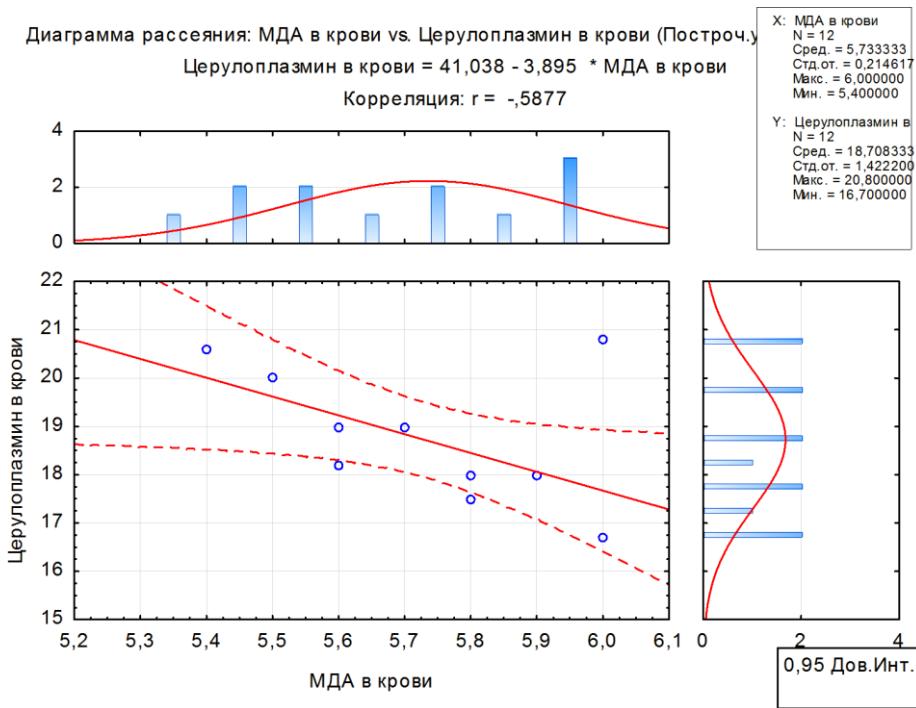


Рисунок 7 – Корреляция степени накопления МДА и уровня церулоплазмина в плазме крови животных в условиях ПМП НЧ

Диаграмма рассеяния позволяет заключить наличие умеренной обратной связи в вышеобозначенной паре признаков ($r=-0,5877$), что свидетельствует о снижении уровня церулоплазмина с ростом содержания малонового диальдегида в плазме крови животных, подвергнутых ПМП НЧ.

2.2.1.2 Влияние высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на физическую выносливость и стресс-индуцированные изменения внутренних органов крыс в сравнении с интактными животными.

Изменения в функционировании системы антиоксидантной защиты на фоне магнитной индукции отражаются на физической выносливости лабораторных животных, о чем свидетельствуют данные рисунков 8-10: с увеличением уровня церулоплазмина статистически значимо повышается длительность плавания крыс в воде (сильная прямая связь, $r=0,98995$), напротив, выносливость животных

снижается с ростом каталазы в печени (сильная обратная связь, $r=-0,8417$), при этом активность фермента в эритромассе слабо коррелирует с продолжительностью плавания ($r=-0,2815$) на фоне аналогичной обратной взаимосвязи.

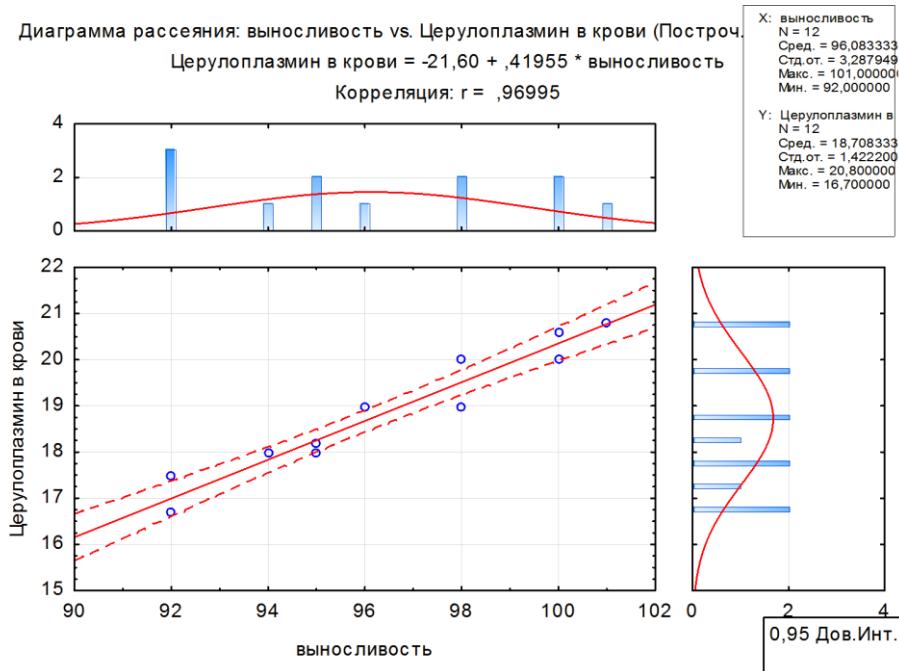


Рисунок 8 – Корреляция уровня церулоплазмина в плазме крови и физической выносливости крыс в условиях ПМП НЧ

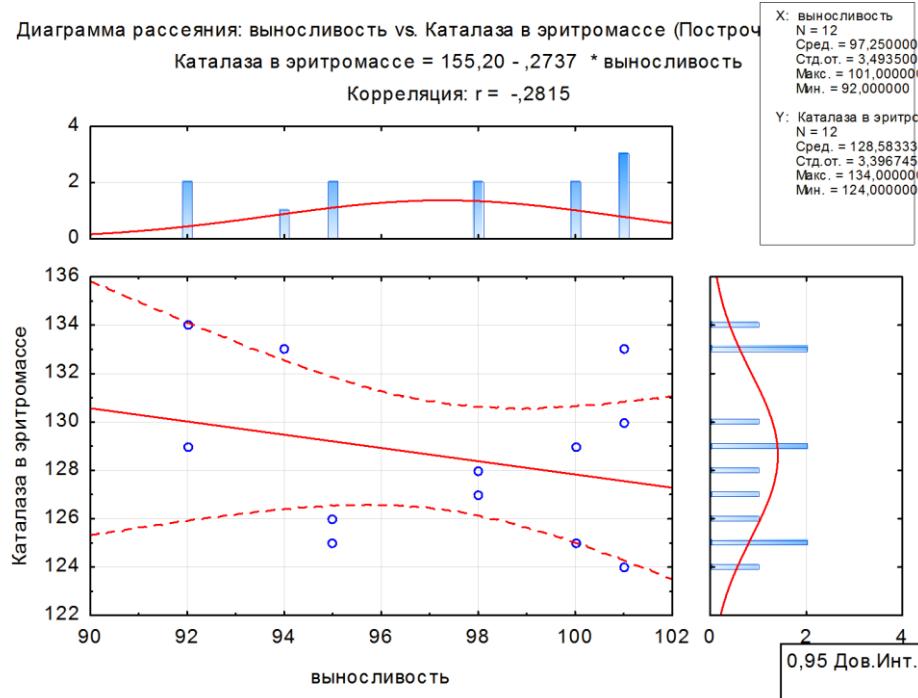


Рисунок 9 – Корреляция активности каталазы в эритромассе и физической выносливости крыс в условиях ПМП НЧ

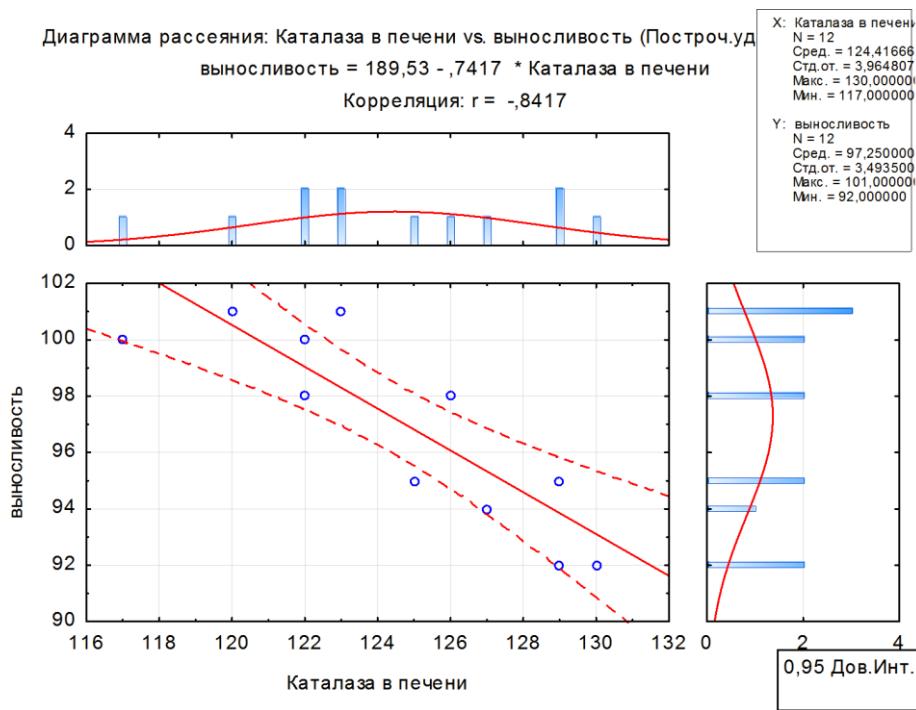


Рисунок 10 – Корреляция активности каталазы в ткани печени и физической выносливости крыс в условиях ПМП НЧ

Таким образом, анализ корреляционных взаимосвязей между параметрами системы ПОЛ/АОС и физической выносливостью крыс в условиях ПМП НЧ позволяет определить такие маркёры оксидативного стресса, как МДА, церулоплазмин и каталаза, в качестве предикторов ухудшения физического состояния лабораторных животных, и предполагает выдвижение рабочей гипотезы об эффективности применения лекарственных средств антиоксидантного действия с целью нормализации физиологических констант организма в условиях воздействия прооксидантных факторов.

Учитывая апробацию в сравнительном аспекте двух прооксидантных факторов, необходимо подчеркнуть, что анализ корреляционных связей между отдельными параметрами антиоксидантного статуса и физической выносливостью проводился только при моделировании оксидативного стресса ПМП НЧ, поскольку данный фактор более статистически значимо влиял на длительность плавания животных в сравнении с полученными показателями при гипертермии (рисунок 11).

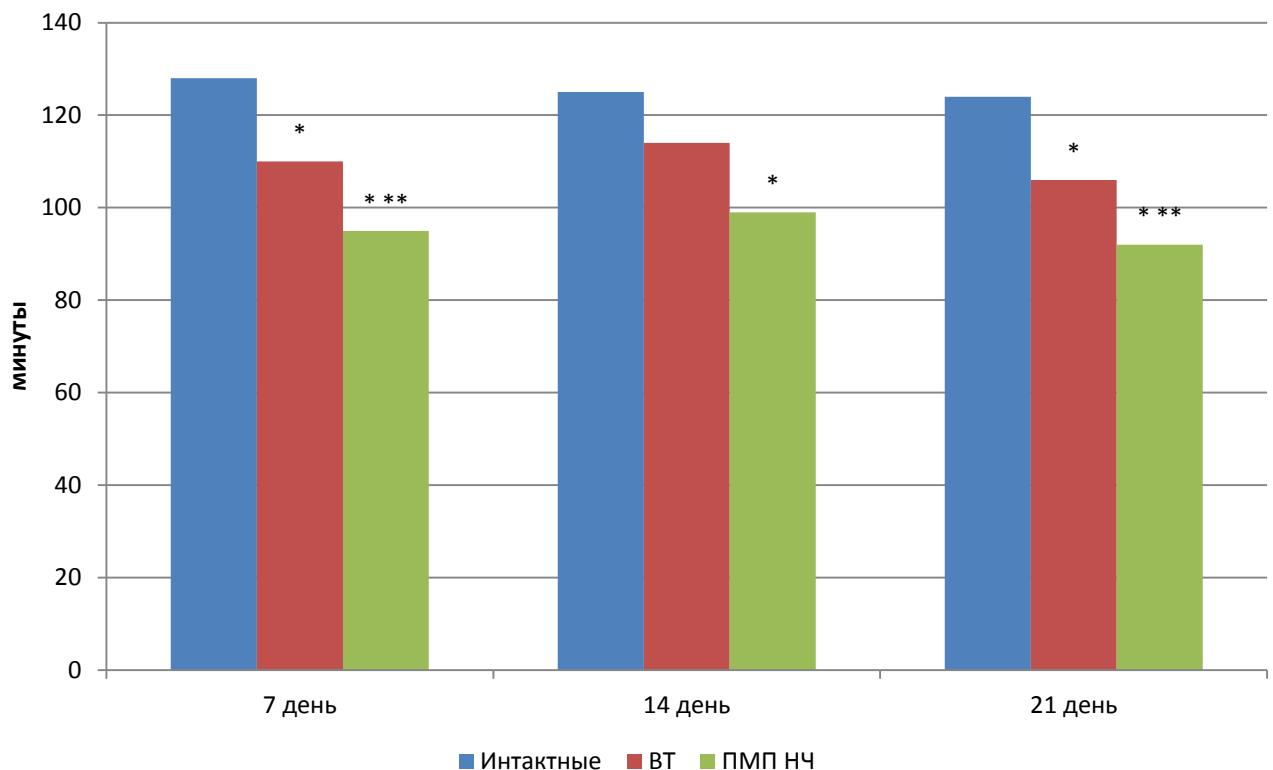


Рисунок 11 – Длительность плавания в воде интактных животных и крыс, подвергнутых воздействию высоких температур (ВТ) и переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ)

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента; ** $p < 0,05$, по сравнению с животными, подвергнутыми ВТ, в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни)

Из представленных на диаграмме данных видно, что в условиях магнитной индукции физическая выносливость крыс достоверно ниже, чем у интактных животных и крыс, подвергнутых ВТ, - на 7-й и 21-й дни эксперимента между двумя экспериментальными моделями зарегистрированы статистически значимые различия ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждаются результатами оценки массы внутренних органов крыс, изменяющейся вследствие воздействия стресс-факторов согласно классической триаде Г. Селье (таблица 9).

Таблица 9 – Влияние высоких температур и переменного магнитного поля низкой частоты на массу органов лабораторных животных

Группы	Сроки опыта	Масса органов, К (Me [Q1; Q3])			Количество дефектов слизистой желудка на 1 животное, абс.
		надпочечники	Тимус	селезенка	
Интактная группа 1 n = 30	7 день	0,09 [0,08; 0,10]	1,01 [1,00; 1,02]	3,40 [3,38; 3,43]	–
	14 день	0,09 [0,09; 0,10]	1,01 [1,01; 1,02]	3,42 [3,40; 3,43]	–
	21 день	0,09 [0,09; 0,10]	1,02 [1,02; 1,03]	3,42 [3,41; 3,43]	–
Контрольная группа 1 (ВТ) n = 36	7 день	0,10 [0,10; 0,11]	0,76 [0,72; 0,84]*	2,12 [2,10; 2,15]*	1,0
	14 день	0,11 [0,10; 0,12]*	0,72 [0,69; 0,76]*	2,11 [2,08; 2,15]*	1,2
	21 день	0,11 [0,11; 0,12]*	0,69 [0,67; 0,74]* **	2,11 [2,06; 2,13]*	1,5
Интактная группа 2 n = 30	7 день	0,09 [0,08; 0,10]	1,01 [1,00; 1,02]	3,41 [3,40; 3,45]	–
	14 день	0,09 [0,08; 0,10]	1,01 [1,00; 1,02]	3,42 [3,40; 3,44]	–
	21 день	0,09 [0,09; 0,10]	1,02 [1,01; 1,03]	3,43 [3,41; 3,45]	–
Контрольная группа 2 (ПМП НЧ) n = 35	7 день	0,11 [0,11; 0,12]*	0,65 [0,62; 0,69]* $p_{k1, k2} < 0,05$	1,92 [1,89; 1,99]* $p_{k1, k2} < 0,05$	1,5
	14 день	0,12 [0,11; 0,13]*	0,62 [0,60; 0,68]* $p_{k1, k2} < 0,05$	1,85 [1,83; 1,90]* $p_{k1, k2} < 0,05$	2,0
	21 день	0,12 [0,12; 0,13]*	0,57 [0,55; 0,61]* ** $p_{k1, k2} < 0,05$	1,78 [1,75; 1,82]* ** $p_{k1, k2} < 0,05$	2,5 $p_{k1, k2} < 0,05$

Примечание: $p_{k1, k2} < 0,05$, по сравнению с животными контрольной группы 1 (ВТ) в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса).

Из представленных в таблице 9 данных видно, что обе экспериментальные модели (воздействие ВТ и ПМП НЧ) запускают патогенетические механизмы формирования стресс-реакции в теплокровном организме с изъязвлениями слизистой оболочки желудка у крыс, гипертрофией надпочечников, инволюцией тимуса и селезенки, причем по влиянию на тимус гипертермии и магнитного поля, а на селезенку магнитного поля, получены статистически значимые прямые дозозависимые изменения (с увеличением длительности курсовой экспозиции фактора инволюция органов усугубляется). Сравнительный анализ двух экспериментальных моделей позволил констатировать статистически значимые преимущества ПМП НЧ в плане формирования стресс-реакции уже к концу первой недели воздействия стресс-фактора, прогрессирующей в динамике к 21-му дню.

Наглядное представление преимуществ магнитной экспозиции показано на рисунках 12-14.

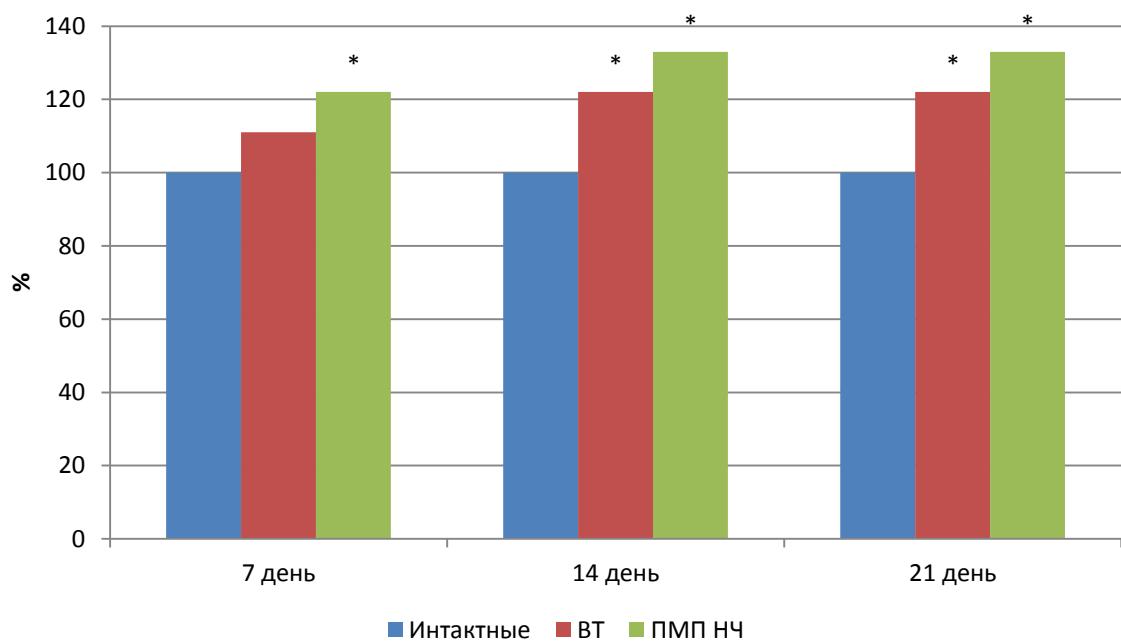


Рисунок 12 – Масса надпочечников у крыс, подвергнутых воздействию ВТ и ПМП НЧ, в % от массы надпочечников у интактных животных

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни)

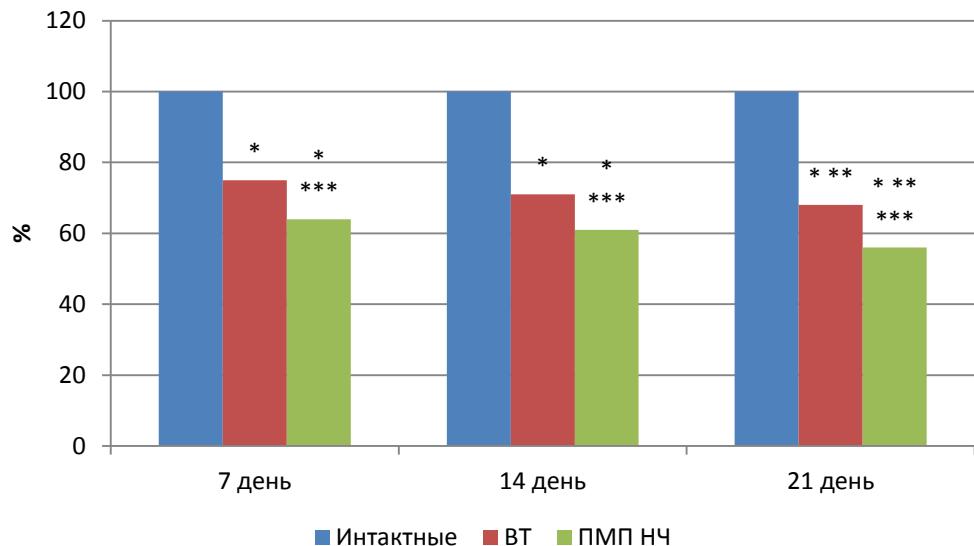


Рисунок 13 – Масса тимуса у крыс, подвергнутых воздействию ВТ и ПМП НЧ, в % от массы тимуса у интактных животных

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни); ** $p < 0,05$, по сравнению с контролем на 7-й день (по критерию Вилкоксона); *** $p < 0,05$, по сравнению с животными группы ВТ в аналогичный срок эксперимента (по критерию Краскела-Уоллиса)

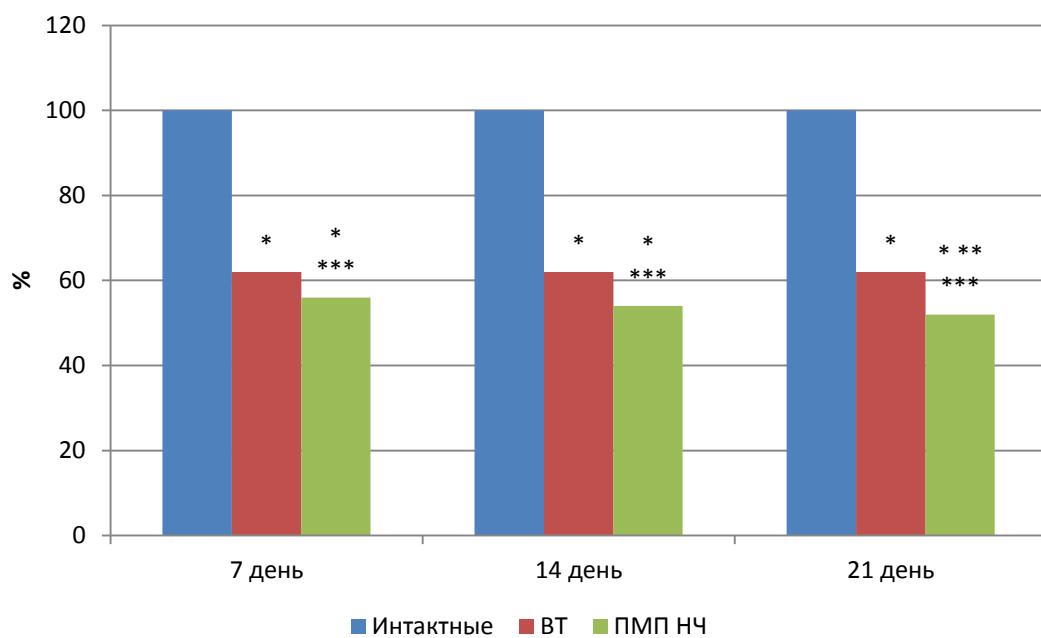


Рисунок 14 – Масса селезенки у крыс, подвергнутых воздействию ВТ и ПМП НЧ, в % от массы селезенки у интактных животных

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с интактными животными в аналогичный срок эксперимента (статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни); ** $p < 0,05$, по сравнению с контролем на 7-й день (по критерию Вилкоксона); *** $p < 0,05$, по сравнению с животными группы ВТ в аналогичный срок эксперимента (по критерию Краскела-Уоллиса).

Таким образом, используемая модель индукции оксидативного стресса гипертермией подтверждает свою состоятельность по ключевым позициям антиоксидантного статуса (ДК, ГЛ, МДА, церулоплазмин в плазме крови) и физической выносливости, оказывая стрессирующее влияние на животных с формированием триады Селье, однако уступает практически по всем параметрам модели активации процессов перекисного окисления липидов воздействием ПМП НЧ. Учитывая данный аспект, на втором этапе нашей работы изучение эффективности природных и синтетических антиоксидантов при оксидативном стрессе проводили с использованием модели ПМП НЧ.

2.2.2 ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ, АКТОПРОТЕКТОРНОЙ И СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ В УСЛОВЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ

2.2.2.1 Динамика параметров прооксидантной/антиоксидантной системы при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты на фоне фармакологической коррекции

Учитывая наличие широкого спектра биологически активных веществ (БАВ) в химическом составе растений Амурской области, являющихся объектом исследования настоящей работы, изучение антиоксидантной активности настоев будры и лофанта, не исследованных до настоящего времени при воздействии на лабораторных животных ПМП НЧ, в сравнении с синтетическими антиоксидантами, раскрывает перспективы применения при наличии доказательной базы эффективности. Результаты анализа диеновой конъюгации липидов в плазме крови и ткани печени крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакокоррекции (таблица 10) позволили установить статистически значимые изменения параметра в сравнении с контролем (ПМП НЧ) к концу третьей недели опыта при введении фитосредств (на 12-15%, $p < 0,05$), при использовании янтарной кислоты в эксперименте – к концу второй недели в плазме крови (на 15%, $p < 0,05$) и к концу третьей недели в плазме крови и ткани печени (на 18% и 14% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 10 – Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация ДК	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	42,4 [39,9; 45,0]	175,3 [170,7; 179,0]
	14-й день	43,0 [40,3; 45,8]	176,1 [172,4; 179,5]
	21-й день	42,5 [39,5; 44,6]	181,2 [177,5; 185,2]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	40,7 [37,5; 42,9]	178,0 [175,5; 180,2]
	14-й день	39,8 [37,4; 42,6]	169,5 [166,3; 173,0]
	21-й день	37,4 [34,8; 39,5] *	164,8 [161,2; 167,6] *
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	38,3 [36,1; 41,5]	165,2 [161,6; 168,0]
	14-й день	38,9 [36,0; 42,1]	160,7 [158,1; 163,9]
	21-й день	36,5 [34,1; 38,8] *	157,6 [154,9; 160,1] *
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	39,2 [37,0; 41,4]	168,0 [163,4; 172,5]
	14-й день	36,5 [34,3; 38,8] *	169,1 [165,3; 173,0]
	21-й день	34,8 [32,5; 37,7] * **	155,4 [151,5; 158,3] * **
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	34,2 [31,0; 36,5] *	129,4 [125,9; 133,5] *
	14-й день	33,8 [31,4; 35,9] *	126,2 [122,0; 129,1]*
	21-й день	30,1 [28,7; 32,2] * **	123,5 [121,8; 126,0] * **

На этом фоне более выраженный эффект зарегистрирован при внутрибрюшинном введении препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота, который способствовал достоверному снижению концентрации диеновых конъюгатов в сравнении с контролем уже к концу первой недели опыта на 19% в плазме крови и на 26% в ткани печени ($p < 0,05$), к концу второй – на 21% и 28% соответственно ($p < 0,05$), к концу третьей – на 29% и 32% ($p < 0,05$). Необходимо отметить статистически значимое снижение содержания диеновых конъюгатов в динамике от 7-го к 21-му дню при введении синтетических антиоксидантов янтарной кислоты и препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота ($p < 0,05$).

Анализируя изменения уровня гидроперекисей липидов на фоне фармакокоррекции в условиях воздействия ПМП НЧ (таблица 11), было установлено отсутствие статистически значимой динамики параметра при введении природных антиоксидантов, за исключением концентрации в ткани печени к концу третьей недели эксперимента в группе животных, получавших настой лофанта. Введение янтарной кислоты сопровождалось достоверным снижением относительно контроля гидроперекисей липидов на 19% в плазме крови на 21-й день, в ткани печени – на 12% (7-й день) и 13% (14-й день). Влияние на статистически значимое позитивное изменение показателя зарегистрировано у препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота, который достоверно уменьшал относительно контроля концентрацию гидроперекисей липидов на 18-32% в плазме крови в течение всего опыта ($p < 0,05$) и на 26-28% в ткани печени ($p < 0,05$), причем в плазме крови зарегистрирована статистически значимая положительная динамика от первой к третьей недели эксперимента, составившая 20% ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Концентрация гидроперекисей липидов (ГЛ) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация ГЛ	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	36,0 [32,5; 38,6]	86,3 [83,5; 88,9]
	14-й день	35,5 [33,0; 38,1]	85,5 [82,4; 88,3]
	21-й день	34,8 [32,6; 37,0]	82,9 [80,1; 85,4]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	36,9 [33,8; 39,2]	88,1 [84,3; 90,2]
	14-й день	31,5 [29,3; 33,8]	84,8 [82,0; 87,5]
	21-й день	32,0 [29,2; 34,7]	78,3 [75,0; 81,6] **
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	33,4 [31,2; 35,6]	81,5 [78,6; 84,2]
	14-й день	32,7 [30,1; 34,9]	79,3 [76,5; 82,0]
	21-й день	31,5 [29,6; 33,3]	77,8 [75,5; 80,2]
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	31,0 [29,4; 33,8]	76,8 [72,5; 79,3] *
	14-й день	30,2 [28,3; 33,0]	74,5 [71,2; 77,5] *
	21-й день	28,1 [25,9; 29,7] *	76,1 [72,3; 78,7]
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	29,7 [26,9; 32,0] *	64,1 [61,0; 66,8] *
	14-й день	28,5 [26,2; 30,8] *	61,5 [59,3; 64,0] *
	21-й день	23,8 [21,5; 26,5] * **	60,6 [57,4; 62,9] *

Вторичный продукт липопероксидации малоновый диальдегид отреагировал на введение настоя будры и настоя лофанта на 21-й день эксперимента снижением показателя на 17% (плазма крови) и 29% (ткань печени), 21% и 34% соответственно ($p < 0,05$), при этом на 20% снизился уровень МДА в динамике от 7-го к 21-му дню при использовании фитосредства на основе лофанта ($p < 0,05$) (таблица 12). Введение янтарной кислоты животным, подвергнутым воздействию ПМП НЧ, привело к достоверному снижению МДА относительно контроля в ткани печени на 44% к концу эксперимента, в плазме крови – на 31% (14-й день) и 33% (21-й день), что позволило зафиксировать статистически значимую позитивную динамику (на 17%, $p < 0,05$). Использование препарата инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота статистически значимо снижало содержание МДА в сравнении с контролем в плазме крови на 25-35% в течение всего опыта, в ткани печени – на 46-55% ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты оценки компонентов прооксидантной системы в условиях ПМП НЧ на фоне фармакокоррекции свидетельствуют о преобладающем положительном влиянии препарата инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота на уменьшение степени накопления продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени в сравнении с животными группы контроля, подвергнутыми воздействию ПМП НЧ. Уступая по эффективности комбинированному препарату, янтарная кислота также демонстрирует статистически значимые положительные изменения компонентов ПОЛ, однако в отличие от комбинированного сукцинатсодержащего препарата изменения регистрируются с 14-го дня опыта. Фитокоррекция процессов липопероксидации позволяет достичь положительного результата, но статистически значимая позитивная динамика регистрируется только к концу третьей недели опыта.

Таблица 12 – Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови (нмоль/мл) и ткани печени (нмоль/г ткани) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация МДА	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	5,6 [5,4; 5,8]	16,7 [14,5; 18,2]
	14-й день	5,8 [5,7; 6,0]	17,9 [16,0; 20,1]
	21-й день	5,8 [5,6; 5,9]	19,0 [17,2; 21,8]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	5,5 [5,3; 5,6]	16,5 [14,0; 18,8]
	14-й день	5,2 [4,9; 5,4]	15,8 [13,2; 18,4]
	21-й день	4,8 [4,5; 5,0] *	13,4 [11,0; 15,7] *
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	5,7 [5,5; 5,8]	16,6 [14,4; 19,0]
	14-й день	5,0 [4,7; 5,2]	14,3 [12,1; 16,9]
	21-й день	4,6 [4,4; 4,9] * **	12,5 [10,3; 15,5] *
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	4,7 [4,5; 4,9]	13,7 [11,2; 15,0]
	14-й день	4,0 [3,8; 4,3] *	12,5 [10,4; 15,0]
	21-й день	3,9 [3,8; 4,1] * **	10,6 [8,9; 12,7] *
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	4,2 [4,0; 4,3] *	12,0 [10,1; 14,6]
	14-й день	3,9 [3,7; 4,2] *	9,6 [8,0; 10,8] *
	21-й день	3,8 [3,6; 4,1] *	8,5 [6,6; 9,8] *

Таблица 13 – Влияние природных и синтетических антиоксидантов на концентрацию продуктов липопероксидации в плазме крови и ткани печени крыс в условиях ПМП НЧ

Группы	N	Кровь				Печень			
		Сумма рангов	Среднее – ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: H (3, n=127)	p	Сумма рангов	Среднее - ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: H (3, n=127)	p
Диеновые конъюгаты									
ПМП НЧ + настой будры	32	1237,6384	38,67620			1546,8096	48,33780		
ПМП НЧ + настой лофанта	35	1337,85925	38,22455			1574,4831	44,98523		
ПМП НЧ + янтарная кислота	30	1409,8284	46,99416	2,493903	p=0,4764	1187,9430	39,59810	2,2855	p=0,6825
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота	30	1095,7836	36,52612			1028,6895	34,28965		

Продолжение таблицы 13

Группы	N	Кровь				Печень			
		Сумма рангов	Среднее – ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: H (3, n=127)	p	Сумма рангов	Среднее - ранг	Кр. Краскела-Уоллиса: H (3, n=127)	p
Гидроперекиси липидов									
ПМП НЧ + настой будры	32	1573,7706	49,18033	3,2587	p=0,5630	1136,1078	35,50337	2,8580	p=0,6420
ПМП НЧ + настой лофанта	35	1594,0351	45,54386			1334,5115	38,12890		
ПМП НЧ + янтарная кислота	30	1179,7671	39,32557			981,6045	32,72015		
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота	30	1104,8115	36,82705			886,7466	29,55822		
Малоновый диальдегид									
ПМП НЧ + настой будры	32	910,2038	28,44387	2,6185	p=0,9528	1097,9136	34,30980	2,9630	p=0,6965
ПМП НЧ + настой лофанта	35	858,2455	24,52130			1261,8235	36,05210		
ПМП НЧ + янтарная кислота (ЯК)	30	613,1346	20,43782			922,3587	30,74529		
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+ЯК	30	566,1300	18,87100			835,3314	27,84438		

Несмотря на положительное влияние изучаемых фармакокорректоров на снижение концентрации продуктов ПОЛ в разные сроки эксперимента, результаты межгруппового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы между группами животных, получавших природные и синтетические антиоксиданты (таблица 13), что позволяет констатировать наличие влияния и достаточную эффективность апробируемых лекарственных средств, и требует рассмотрения данных в конкретные временные отрезки.

Результаты оценки состояния системы АОЗ на фоне фармакологической коррекции процессов липопероксидации в условиях ПМП НЧ представлены в таблицах 14-16. Анализ концентрации церулоплазмина у лабораторных животных позволил зарегистрировать статистически значимое увеличение значения данного показателя в плазме крови крыс к концу третьей недели опыта при введении фитосредств как в сравнении с контролем, так и в динамике от 7-го к 21-му дню (таблица 14): на фоне применения настоя будры церулоплазмин вырос на 35% и 22% соответственно ($p < 0,05$), настоя лофанта – на 39% и 18% ($p < 0,05$), при этом последний фитопрепарат увеличивал относительно контроля значение параметра и в ткани печени к концу эксперимента (на 38%, $p < 0,05$). В свою очередь, использование янтарной кислоты статистически значимо влияло на концентрацию церулоплазмина в плазме крови и ткани печени относительно контрольных крыс к концу второй (на 42% и 38% соответственно, $p < 0,05$) и третьей (на 48% и 49% соответственно, $p < 0,05$) недель опыта, введение препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота в условиях ПМП НЧ сопровождалось статистически значимым увеличением эндогенного антиоксиданта в плазме крови и ткани печени на 7-й (на 36% и 39% соответственно, $p < 0,05$), 14-й (на 47% и 40%, $p < 0,05$) и 21-й (на 58% и 57%, $p < 0,05$) дни опыта.

Таблица 14 – Концентрация церулоплазмина в плазме крови (мкг/мл) и ткани печени (мкг/г ткани) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация церулоплазмина	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	19,5 [17,0; 21,7]	21,2 [19,9; 23,1]
	14-й день	18,9 [16,8; 20,3]	20,7 [18,5; 22,0]
	21-й день	18,4 [16,1; 20,0]	19,4 [17,5; 21,2]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	20,4 [18,9; 22,0]	20,9 [18,5; 22,4]
	14-й день	21,7 [20,2; 23,9]	22,2 [21,0; 24,8]
	21-й день	24,8 [23,5; 26,9] * **	24,5 [23,2; 26,6]
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	21,6 [20,1; 23,9]	22,0 [20,7; 23,9]
	14-й день	23,3 [22,0; 25,4]	22,6 [20,8; 24,2]
	21-й день	25,5 [24,1; 27,0] * **	26,8 [25,0; 28,3] *
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	24,9 [23,5; 27,0]	27,2 [25,8; 28,1]
	14-й день	26,8 [25,1; 28,3] *	28,5 [27,0; 30,2] *
	21-й день	27,2 [25,4; 29,1] *	29,0 [27,2; 31,3]*
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	26,5 [25,1; 27,8] *	29,4 [27,8; 31,2] *
	14-й день	27,7 [26,4; 29,0] *	29,0 [27,3; 31,0] *
	21-й день	29,0 [28,1; 30,4] *	30,5 [29,4; 31,7] *

Таким образом, фитопрепараты повышают активность компонента АОС через три недели фитокоррекции, янтарная кислота обеспечивает увеличение содержания церулоплазмина через две недели применения, фармакопейный комбинированный препарат проявляет свою активность уже при недельном курсовом введении с последующим сохранением эффекта на фоне введения.

Результаты исследования концентрации витамина Е в плазме крови и ткани печени лабораторных животных, подвергнутых ПМП НЧ, представлены в таблице 15. Из данных таблицы можно констатировать статистически значимые позитивные изменения эндогенного компонента АОС лишь при введении настоя лофанта и комбинированного сукцинатсодержащего препарата (при введении остальных фармакокорректоров наблюдалась лишь тенденция к положительной динамике): фитопрепарат на основе лофанта приводил к нормализации витамина Е к концу опыта, препарат инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота демонстрировал свою активность на 7-й, 14-й и 21-й день эксперимента. При этом необходимо указать на статистически значимую позитивную динамику от 7-го к 21-му дню при использовании настоя лофанта, которая составила 12-15% ($p < 0,05$).

Оценивая активность каталазы в эритромассе (таблица 16), необходимо заключить односторонние статистически значимые изменения фермента при введении настоя будры и лофанта в условиях ПМП НЧ: к концу опыта активность каталазы снижалась относительно контроля на 13% и 14% соответственно. Использование экзогенного сукцината привело к уменьшению активности фермента в эритромассе на 15% (7-й день) и 18% (14-й день опыта) по отношению к крысам контрольной группы, комбинированного препарата – на 16% (7-й), 18% (14-й) и 21% (21-й).

Таблица 15 – Концентрация витамина Е в плазме крови (мкг/мл) и ткани печени (мкг/г ткани) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (Me [Q₁;Q₃])

Группы животных	Сроки эксперимента	Концентрация витамина Е	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	44,6 [43,0; 46,2]	34,8 [33,2; 36,7]
	14-й день	42,9 [41,3; 44,8]	32,1 [30,9; 34,3]
	21-й день	40,5 [39,1; 42,5]	30,6 [29,8; 32,2]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	48,3 [47,4; 49,6]	42,5 [40,9; 43,7]
	14-й день	48,0 [46,5; 49,9]	41,0 [38,6; 43,5]
	21-й день	49,2 [47,8; 50,1]	40,2 [38,5; 41,7]
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	45,8 [43,9; 48,2]	36,5 [34,9; 38,3]
	14-й день	47,4 [46,1; 49,0]	39,1 [37,7; 41,0]
	21-й день	50,8 [48,9; 52,4] * **	42,0 [40,5; 43,8] * **
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	46,8 [45,1; 49,0]	40,0 [38,8; 42,3]
	14-й день	46,5 [45,0; 48,2]	41,4 [40,1; 43,0]
	21-й день	47,3 [45,4; 49,6]	39,5 [37,8; 41,3]
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	54,2 [52,0; 56,5] *	46,3 [44,8; 48,2] *
	14-й день	56,4 [54,8; 58,1] *	45,7 [44,1; 47,3] *
	21-й день	56,3 [54,7; 57,9] *	47,0 [45,4; 48,9] *

Таблица 16 – Активность каталазы в эритромассе ($\text{ммоль H}_2\text{O}_2 \text{ л}^{-1}\text{с}^{-1}$) и ткани печени ($\text{ммоль H}_2\text{O}_2 \text{ г}^{-1}\text{с}^{-1}$) крыс в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции ($\text{Me [Q}_1;\text{Q}_3]$)

Группы животных	Сроки эксперимента	Активность каталазы	
		в плазме крови	в ткани печени
Контрольная группа (ПМП НЧ) n = 30	7-й день	125,2 [123,0; 127,8]	118,6 [116,0; 122,1]
	14-й день	127,9 [125,4; 129,5]	121,2 [119,9; 123,5]
	21-й день	130,5 [127,8; 132,9]	123,5 [120,7; 125,8]
ПМП НЧ + настой будры n = 32	7-й день	122,6 [120,2; 125,0]	117,5 [114,5; 119,3]
	14-й день	123,1 [121,2; 125,7]	118,0 [116,4; 120,6]
	21-й день	114,5 [112,0; 116,5] * **	116,7 [114,2; 119,0]
ПМП НЧ + настой лофанта n = 35	7-й день	121,7 [118,5; 123,8]	116,2 [114,0; 118,7]
	14-й день	120,2 [118,0; 122,4]	116,5 [113,9; 118,9]
	21-й день	112,9 [110,3; 115,1] * **	111,2 [109,8; 113,5]
ПМП НЧ + янтарная кислота n = 30	7-й день	114,6 [112,0; 117,1]	115,2 [112,7; 118,0]
	14-й день	109,3 [107,1; 112,4] *	114,1 [112,0; 116,5]
	21-й день	106,5 [104,0; 109,3] * **	108,5 [106,1; 110,5] *
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота n = 30	7-й день	104,7 [102,0; 107,5] *	105,9 [103,0; 108,5] *
	14-й день	105,5 [102,0; 108,8] *	102,5 [99,7; 104,8] *
	21-й день	103,2 [100,6; 106,0] *	101,4 [97,6; 104,0] *

При этом в ткани печени антиоксидантную активность продемонстрировали синтетические антиоксиданты: янтарная кислота – к концу эксперимента, препарат инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота – к концу первой, второй и третьей недель опыта.

В целом, результаты анализа влияния фармакокорректоров на состояние АОС в условиях ПМП НЧ позволяют заключить наличие антиоксидантной активности у фитопрепаратов, проявляющейся через три недели приема настоев и более выраженной по значениям параметров в плазме крови по сравнению с аналогичными показателями в ткани печени. Синтетические антиоксиданты начинают «работать» раньше природных: комбинированный сукцинатсодержащий препарат обеспечивает нормализацию антиоксидантной защиты уже к концу первой недели введения, янтарная кислота – к концу второй.

2.2.2.2 Результаты оценки актопротекторной и стресс-протективной активности природных и синтетических фармакокорректоров при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты

Результаты оценки физической выносливости лабораторных животных в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции, представленные в таблице 17, свидетельствуют о наличии актопротекторной активности у изучаемых в эксперименте природных и синтетических лекарственных средств, подтверждением чему явились практически идентичное повышение длительности плавания крыс в воде, статистически значимо отличающееся от аналогичного параметра у контрольных животных.

Таблица 17 – Результаты оценки физической выносливости лабораторных животных в условиях воздействия ПМП НЧ на фоне фармакологической коррекции (длительность плавания крыс в воде в минутах)

Группы животных	Сроки эксперимента	Me [Q ₁ ;Q ₃]	P
Контрольная группа (ПМП НЧ), I n = 30	7-й день (1)	96,5 [93,0; 99,5]	
	14-й день (2)	101,0 [98,0; 104,8]	p _{1,2} = 0,645
	21-й день (3)	93,2 [90,4; 96,5]	p _{1,3} = 0,968
ПМП НЧ + настой будры, II n = 32	7-й день (1)	118,8 [115,9; 121,4]	p_{I,II} = 0,034
	14-й день (2)	124,5 [122,0; 126,5]	p _{1,2} = 0,452, p_{I,II} = 0,029
	21-й день (3)	125,2 [123,1; 128,0]	p _{1,3} = 0,580, p_{I,II} = 0,018
ПМП НЧ + настой лофанта, III n = 35	7-й день (1)	121,0 [118,9; 123,5]	p_{I,III} = 0,031
	14-й день (2)	120,5 [116,9; 124,7]	p _{1,2} = 0,837, p_{I,III} = 0,048
	21-й день (3)	122,6 [118,5; 125,2]	p _{1,3} = 0,665, p_{I,III} = 0,024
ПМП НЧ + янтарная кислота, IV n = 30	7-й день (1)	124,3 [122,0; 127,6]	p_{I,IV} = 0,022
	14-й день (2)	126,0 [123,8; 128,5]	p _{1,2} = 0,780, p_{I,IV} = 0,012
	21-й день (3)	127,5 [125,3; 129,3]	p _{1,3} = 0,568, p_{I,IV} = 0,008
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота, V n = 30	7-й день (1)	124,0 [122,1; 127,0]	p_{I,V} = 0,015
	14-й день (2)	125,2 [122,0; 128,5]	p _{1,2} = 0,924, p_{I,V} = 0,011
	21-й день (3)	123,5 [120,4; 126,1]	p _{1,3} = 0,839, p_{I,V} = 0,024

При введении настоя будры физическая выносливость выросла на 23-34% во все контрольные временные отрезки, настоя лофанта – на 19-32%, янтарной кислоты – на 25-37%, препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота – на 24-33%.

При этом необходимо подчеркнуть отсутствие статистически значимой разницы между группами животных, получавших природные и синтетические антиоксиданты в условиях ПМП НЧ, в отличие от представленной в предыдущем подразделе оценки антиоксидантной активности, что позволяет зарегистрировать актопротекторную активность у фитопрепаратов к 7-му дню эксперимента, связанную, на наш взгляд, с наличием в химическом составе изучаемых растений определенных БАВ, о которых скажем чуть позже. Кроме этого необходимо указать, что статистически значимой динамики физической выносливости от 7-го к 21-му дню ни в одной из подопытных групп зарегистрировано не было, что свидетельствует о проявлении актопротекторной активности уже после недельного курса фармакокоррекции.

Полученные результаты подтверждаются исследованием стресс-протективной активности природных и синтетических фармакокорректоров в условиях ПМП НЧ (таблица 18), которая свидетельствует о возможности препятствовать негативным изменениям во внутренних органах лабораторных животных, вызванных воздействием стресс-фактора (ПМП НЧ), в частности, предупреждать инволюцию тимуса, гипертрофию надпочечников и селезенки, формирование эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка.

Таблица 18 – Результаты оценки стресс-протективной активности природных и синтетических фармакокорректоров в условиях воздействия ПМП НЧ

Группы	Сроки опыта	Масса органов, К (Me [Q1; Q3])			Количество дефектов слизистой желудка на 1 животное, абс.
		Надпочечники	Вилочковая железа	Селезенка	
Контрольная группа (ПМП НЧ), n = 30	7 день	0,12 [0,11; 0,12]	0,66 [0,64; 0,69]	1,93 [1,90; 1,95]	1,5
	14 день	0,12 [0,11; 0,13]	0,61 [0,59; 0,66]	1,86 [1,82; 1,89]	2,0
	21 день	0,12 [0,12; 0,14]	0,56 [0,54; 0,59]**	1,77 [1,74; 1,80]**	2,5
ПМП НЧ + настой будры, n = 32	7 день	0,10 [0,08; 0,11]	0,88 [0,85; 0,90]*	2,89 [2,86; 2,93]*	0,5
	14 день	0,10 [0,09; 0,11]	0,85 [0,82; 0,89]*	2,92 [2,88; 2,94]*	1,0
	21 день	0,09 [0,08; 0,10]	0,91 [0,89; 0,95]*	2,90 [2,88; 2,93]*	1,0
ПМП НЧ + настой лофанта, n = 35	7 день	0,09 [0,08; 0,11]*	1,00 [0,98; 1,02]*	3,42 [3,39; 3,44]*	–
	14 день	0,09 [0,08; 0,10]*	1,01 [0,99; 1,03]*	3,42 [3,40; 3,45]*	–
	21 день	0,09 [0,08; 0,10]*	1,02 [1,00; 1,05]*	3,43 [3,41; 3,45]*	–
ПМП НЧ + янтарная кислота, n = 30	7 день	0,10 [0,08; 0,11]	0,96 [0,93; 0,99]*	2,93 [2,90; 2,95]*	0,5
	14 день	0,10 [0,09; 0,11]	0,95 [0,93; 0,98]*	2,93 [2,91; 2,94]*	0,5
	21 день	0,10 [0,08; 0,11]	0,96 [0,94; 0,98]*	2,92 [2,89; 2,95]*	1,0
ПМП НЧ + инозин+рибофлавин+ никотинамид+янтарная кислота, n = 30	7-й день	0,09 [0,08; 0,10]*	1,01 [1,00; 1,02]*	3,41 [3,40; 3,45]*	–
	14-й день	0,09 [0,08; 0,10]*	1,01 [1,00; 1,02]*	3,42 [3,40; 3,44]*	–
	21-й день	0,09 [0,09; 0,10]*	1,02 [1,01; 1,03]*	3,43 [3,41; 3,45]*	–

Необходимо отметить, что воздействие ПМП НЧ демонстрирует статистически значимую прямую дозозависимость в отношении тимуса, селезёнки и слизистой желудка: с увеличением длительности курсовой экспозиции ПМП НЧ (от 7-го к 21-му дню) негативные изменения в перечисленных органах прогрессировали ($p < 0,05$).

Более выраженным антистрессорным действием среди природных фармакокорректоров обладает фитопрепарат на основе лофанта. Фармакологическая коррекция отрицательного воздействия магнитного поля на теплокровный организм с использованием янтарной кислоты сопровождалась статистически значимой позитивной динамикой, предупреждая инволюцию тимуса на 45% (7 день), 56% (14 день), 71% (21 день) и селезёнки на 52%, 58%, 66% соответственно на фоне уменьшения количества эрозивно-язвенных дефектов в 3 раза к концу первой недели опыта, в 4 раза – к концу второй, в 2,5 раза – к концу третьей недели в сравнении с животными группы контроля в аналогичные периоды ($p < 0,05$). В свою очередь, введение комбинированного сукцинатсодержащего препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота более выраженно в сравнении с янтарной кислотой сдерживало формирование стресс-реакции в организме крыс, подвергнутых ПМП НЧ: коэффициент массы надпочечников был статистически значимо ниже, чем у контрольных животных, на 25% во все контрольные временные точки ($p < 0,05$); коэффициент массы тимуса – выше в 1,5 раза (7 день), в 1,7 раза (14 день) и в 1,8 раза (21 день опыта); коэффициент массы селезёнки – выше в 1,8, 1,8 и практически в 2 раза соответственно ($p < 0,05$); при этом формирования эрозивно-язвенных дефектов на поверхности слизистой оболочки желудка у крыс, получавших комбинированный сукцинатсодержащий препарат, зарегистрировано не было.

Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность препятствовать негативным изменениям во внутренних органах лабораторных животных, вызванных воздействием стресс-фактора ПМП НЧ, в частности, предупреждать инволюцию тимуса, гипертрофию надпочечников и селезенки,

формирование эрозивных дефектов на поверхности слизистой оболочки желудка. Более выраженным стресс-протективным действием обладает настой лофанта и комбинированный сукцинатсодержащий препарат инозин+рибофлавин + никотинамид+янтарная кислота.

В целом, результаты исследования позволяют констатировать наличие актопротекторной и стресс-протективной активности у изученных лекарственных средств, при этом антистрессорный эффект можно представить следующей зависимостью: инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота = настой лофанта > янтарная кислота \geq настой будры.

Проведенное исследование указывает на эффективность природных и синтетических лекарственных средств в плане коррекции прооксидантного действия стресс-фактора ПМП НЧ, что позволяет рекомендовать обозначенные фармакокорректоры к дальнейшему доклиническому изучению с целью расширения доказательной базы целесообразности использования в качестве антиоксидантов и стресс-протекторов.

2.3 Обсуждение и анализ результатов исследования

Достижениями экспериментальной фармакологии следует считать обозначение потенциальных кандидатов среди лекарственных средств для клинических исследований с целью профилактики и коррекции изменений, входящих в диапазон патогенетических механизмов формирования патологических состояний и заболеваний. В условиях современного расширения спектра неблагоприятных факторов окружающей среды, проблема оксидативного стресса рассматривается исследователями как одна из ключевых, поскольку влияние продуктов липопероксидации на регуляторные белки, ионные каналы, внутриклеточные ферменты, специфические рецепторы и др. приводит к нарушению процессов адаптации клетки и организма в целом. С другой стороны эти биообъекты становятся мишениями для лекарственных средств, восстановление функционала которых способно нивелировать последствия атак свободными радикалами.

Спектр прооксидантных воздействий на теплокровный организм ежегодно расширяется, в нём особое место отведено влиянию переменного магнитного поля низкой частоты (ПМП НЧ) с учетом напряженной магнитной обстановки и возрастающей магнитной нагрузки на человека. Настоящим исследованием показано, что ПМП НЧ способно активировать процессы свободнорадикального (перекисного) окисления липидов биомембран в условиях *in vivo*, при этом вызывая изменения во внутренних органах крыс с формированием классической триады Г. Селье и снижая физическую выносливость животных. Необходимо заметить, что по выраженности отрицательной нагрузки ПМП НЧ превосходит гипертермию (ранее фармакологами Амурской ГМА было доказано более выраженное прооксидантное действие ультрафиолета в сравнении с гипотермией), что связано с более агрессивным в отношении биомембран воздействием облучения в сравнении с температурным фактором. Ответом на вопрос «Почему?» может служить обоснование механизма действия ПМП НЧ с

позиции патомембранологии: при воздействии электрического магнитного поля низкой частоты эффекты реализуются за счет совокупности взаимодействий внешних электрических и магнитных полей с системой большого числа взаимодействующих ионов, приводящих к образованию заряженных ионных кластеров, преобразующих энергию внешнего электрического поля в энергию химических реакций. Вследствие изменения ионного статуса клетки происходит нарушение электрических свойств коллоидных компонентов с последующим увеличением проницаемости клеточных мембран и перераспределением катионов: нарушение баланса калий/натрий соответственно внутри/вне клеток, характерного для клетки в физиологических условиях, обусловлено потерей клетками калия и повышением концентрации внутриклеточного натрия, последний, безусловно, являясь основным осмотически активным катионом, потянет за собой анионы хлора и диполи воды (напомним, что каждый катион натрия притягивает на себя до шести диполей воды). Это приводит к увеличению клеточного объема, набуханию митохондрий со срывом всех биоэнергетических процессов в них. При этом необходимо подчеркнуть, что в таких патологических митохондриях не аккумулируется кальций, так как разобщается окислительное фосфорилирование ввиду повышенной проницаемости мембран для протонов водорода и гидроксильных радикалов. Ещё одним из ключевых моментов формирования патологической клетки становится активация кальцием гидролитических ферментов, индуцирующих мембранодеструктивные процессы, в частности при участии фосфолипазы А₂ фосфолипиды клеточных мембран активно превращаются в арахидоновую кислоту с последующим метаболизмом до простагландинов и лейкотриенов в циклооксигеназном и лipoоксигеназном циклах соответственно. На этом фоне нельзя не забывать о последствиях повреждения лизосомальных мембран, которое провоцирует нагрузку на внутриклеточные структуры клетки лизосомальными ферментами. Безусловно, продукты перекисного окисления липидов биологических мембран, накапливаемые в данных условиях в геометрической прогрессии в тканях и инактивирующие мембранные ферменты, такие как цитохром Р-450, K⁺/Na⁺-АТФ-

аза, Ca^{2+} -АТФ-аза, МАО и т.д., приводят к прогрессированию ионной проницаемости мембран и катастрофическим для клетки последствиям.

Полученные в нашем исследовании результаты о снижении активности антиоксидантной системы в условиях накопления продуктов ПОЛ, индуцированных ПМП НЧ, согласуются с опубликованными ранее результатами (В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, 2013), констатирующими напряжение эндогенной АОС (СОД, КАТ, ЦП) при воздействии неблагоприятных факторов и гипоксии. Вполне логично, что дополнительное введение природных соединений с антиокислительной активностью с целью увеличения «пула» эндогенных антиоксидантов способно обеспечить нормализацию антиоксидантного статуса и/или поддержать равновесие в системе ПОЛ/АОС, близкое к оптимальному. Кроме того необходимо подчеркнуть, что использование структурных антиоксидантов направлено на конформационную стабилизацию биомембран, причем большая доля структурных антиоксидантов содержится в составе лекарственных растений. При этом особую актуальность приобретает изучение фармакологической активности и возможности использования в качестве стресс-корректоров невостребованного фармпроизводством растительного сырья, т.е. растений, не применяемых в официальной медицине. Рожденная рабочая гипотеза об эффективности представителей семейства Яснотковые будры плющевидной и лофанта анисового в коррекции прооксидантного действия ПМП НЧ привела к включению данных растений в эксперимент на втором этапе настоящей работы.

Результаты анализа влияния растительных фармакокорректоров на состояние ПОЛ/АОС в условиях ПМП НЧ позволили установить наличие антиоксидантной активности у фитопрепаратов, проявляющейся через три недели приема настоев, причем более выраженной по значениям параметров в плазме крови по сравнению с аналогичными показателями в ткани печени, что связано по-видимому с синергестическими в отношении антиоксидантной активности взаимодействиями аскорбиновой кислоты и флавоноидов в составе растений. Связывание данной комбинацией ионов железа в биосистемах в неактивные

комплексы, профилактика флавоноидами прооксидантного действия самой аскорбиновой кислоты в присутствии Fe^{3+} или кверцетина повышает вероятность стабилизации антиоксидантного потенциала за счет нормализации равновесия в системе ПОЛ/АОС.

Актопротекторная активность фитосредств в проведенном исследовании, в отличие от антиоксидантной активности, была зарегистрирована уже к концу первой недели эксперимента, при этом важно, что данный эффект был достаточно стабильным во все контрольные временные точки (7-й, 14-й, 21-й дни опыта) без существенных колебаний в динамике: использование настоя будры позволило зарегистрировать увеличение длительности плавания крыс в воде относительно контроля на 23 – 34 %, настоя лофанта – на 19 – 32 %. Это связано, на наш взгляд, с наличием в химическом составе изучаемых растений биологически активных веществ, и прежде всего флавоноидов. Необходимо вспомнить, что проведенными ранее на кафедре фармакологии Амурской ГМА исследованиями было показано наличие корреляционных взаимосвязей между физической выносливостью лабораторных животных и параметрами антиоксидантного статуса: при снижении активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы в условиях избытка продуктов ПОЛ длительность плавания крыс в воде снижается. Флавоноиды, поступающие в организм в составе будры плющевидной и лофанта анисового, нормализуют антиоксидантный статус, проявляя свою активность за счет коннекта с другими антиоксидантами (аскорбиновая кислота, глутатион или мочевая кислота). Известно, что липофильность аскорбата является чрезвычайно низкой, в связи с чем выраженность его протекторных свойств при окислении в мембранных клеток довольно слабая. При дополнительном подключении флавоноидов в систему антиоксидантное действие последнего значительно возрастает, потенцируя стабилизацию мембрально-связанных цитохромов в присутствии гидроперекисей. Кроме того, в структуре молекулы флавонов присутствует гидроксильная структура, необходимая для связывания ионов металлов переменной валентности и ингибирования процессов ПОЛ на этапе разветвления цепей, что указывает на антирадикальную активность

флавоноидов. С другой стороны важным аспектом является способность флавоноидов проявлять свойства структурных антиоксидантов за счет достаточной степени проникновения в гидрофобную часть клеточных мембран и снижения при этом подвижности липидов, потенцируя уменьшение лимитирующей для цепных процессов ПОЛ стадии взаимодействия пероксильных радикалов с новыми молекулами липидов. Все вышеперечисленные механизмы антиоксидантной активности флавоноидов направлены на снижение интенсивности процессов липопероксидации биомембран в целом.

Полученные результаты подтверждаются исследованием стресс-протективной активности фитопрепаратов в условиях ПМП НЧ, которая свидетельствует о возможности предупреждать инволюцию тимуса, гипертрофию надпочечников и селезенки, формирование эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка, при этом более выраженным антистрессорным действием среди природных фармакокорректоров обладает фитопрепарат на основе лофанта. Природные антиоксиданты, входящие в состав растений, более физиологично включаются в эндогенные антиокислительные системы, но при этом, работая на эффекте накопления, реализуют свое действие в отсроченном порядке, что подтверждает преимущества синтетических препаратов с антиоксидантной активностью в плане преобладающей скорости формирования ответной реакции на лекарственное средство. Это было подтверждено результатами исследования антиоксидантной, стресс- и актопротекторной активности сукцинатсодержащих антиоксидантов. В антиоксидантном перечне препараты, содержащие янтарную кислоту, занимают особое место ввиду комбинации полезных для организма эффектов, включающих в том числе адаптогенную активность, причем в здоровом организме препараты работают как профилактические агенты, в условиях патологии – как терапевтические (Доровских В.А., 2013; Оковитый С.В., 2019). Важно при этом возможность оптимизации функций при введении в организм сукцината, который нормализует функционал митохондрий и ионообменник на уровне клетки (Орлов Ю.П., 2016). Активация клеточного дыхания при участии янтарной кислоты базируется на увеличении градиента концентрации кислорода и

его диффузии в органы и ткани (Орлов Ю.П., 2019). Важно с фармакоэкономических позиций, что именно отечественной фармкомпанией был предложен целый ряд препаратов, содержащих янтарную кислоту, подтвердивших свою эффективность в клинике и эксперименте, один из которых стал предметом изучения настоящего исследования.

Сравнительная оценка доклинической эффективности янтарной кислоты и препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота на модели формирования оксидативного стресса воздействием ПМП НЧ показало преобладающее положительное влияние комбинированного препарата в отношении нормализации антиоксидантного статуса как в плазме крови, так и в ткани печени в сравнении с контрольными животными. В свою очередь акцентируем внимание на статистически значимых положительных изменениях компонентов ПОЛ при введении «чистой» янтарной кислоты, однако в отличие от комбинированного сукцинатсодержащего препарата изменения регистрируются с 14-го дня опыта, что аналогичным образом подтверждается и в плане нормализации антиоксидантной защиты в организме: комбинированный сукцинатсодержащий препарат начинает «работать» к концу семидневного курса фармакокоррекции, янтарной кислоте необходимо четырнадцатидневное курсовое введение для реализации эффекта. Подтвержденная антиоксидантная активность сукцинатсодержащих препаратов в условиях ПМП НЧ связана со способностью сукцината вмешиваться в цикл трикарбоновых кислот, снижая при этом содержание лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся при гипоксии, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ. Являясь субстратным антигипоксантом, янтарная кислота участвует в фосфорилировании белков, улучшает тканевое дыхание, индуцируя повышение интенсивности транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

В условиях трехнедельного ежедневного воздействия на лабораторных животных ПМП НЧ применение янтарной кислоты и комбинированного препарата предупреждает формирование классической триады Г. Селье,

статистически значимо увеличивает длительность плавания крыс в воде в сравнении с контролем, что связано со стимуляцией синтеза АТФ на фоне введения энергодающего субстрата и компенсирует энергодефицит в условиях физической нагрузки, сочетаемой с магнитной индукцией, позволяя реализовать актопротекторный эффект.

Необходимо подчеркнуть, что комбинированный сукцинатсодержащий препарат, вводимый внутрибрюшинно животным на фоне ПМП НЧ, по антиоксидантной, актопротекторной и стресс-протективной активности превосходит янтарную кислоту. Это связано с рецептурой препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота: помимо положительного действия янтарной кислоты, дополнение рецептуры комбинированного препарата рибофлавином, обладающим непрямым антиоксидантным действием (восстановление окисленного глутатиона) и способным за счет своих коферментных свойств увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы, позволяет активировать потребление сукцината через метаболические шунты и окисление субстратов в цикле Кребса, вызывать усиление переамионирования аминокислот с α-кетокислотами – продуктами цикла Кребса; введение никотинамида повышает активность антиоксидантных систем убихиноновых оксидоредуктаз, защищающих мембранны клеток от разрушения активными радикалами; антиоксидантное действие рибоксина реализуется за счёт активации синтеза никотинамидадениндинуклеотида в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и никотинамидадениндинуклеотида, ингибирования фермента ксантинооксидазы и подавления радикальных процессов [Лебедева Е.А., 2019].

Таким образом, способность препарата инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота препятствовать формированию оксидативного стресса в организме за счет восстановления прооксидантно-антиоксидантного равновесия, что обеспечивает повышение адаптационных возможностей, включая физическую выносливость и предупреждение развития классической триады Г.

Селье, позволяет осуществлять коррекцию патологических изменений, индуцированных магнитной нагрузкой на теплокровный организм.

Двадцать первый век ознаменовался расширением диапазона стресс-факторов, нарушающих физиологические константы здорового организма, среди которых особое место занимает магнитное воздействие, индуцирующее изменения антиоксидантного статуса и снижение адаптационного потенциала. Применение природных и синтетических антиоксидантов в качестве стресс-корректоров негативных изменений в организме, вызванных ПМП НЧ, при подтверждении доказательной базы эффективности в клинических исследованиях, позволит, на наш взгляд, снизить количество патологических состояний и заболеваний, обусловленных воздействием прооксидантных факторов. Поиск и апробация эффективных антиоксидантов продолжается!

ГЛАВА 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3.1 Выводы

1. В условиях *in vivo* воздействие высоких температур сопровождается формированием оксидативного стресса, уступая модели ПМП НЧ по степени накопления диеновых конъюгатов (на 17-21% в плазме крови, $p=0,0026$, и 37-43% в ткани печени, $p=0,0065$), гидроперекисей липидов (соответственно на 14-20%, $p=0,0115$, и 30-32%, $p=0,0460$), малонового диальдегида (соответственно в среднем на 46%, $p=0,0000$, и 60%, $p=0,0012$), при этом содержание вторичного продукта ПОЛ в плазме крови и ткани печени находится в обратной корреляционной взаимозависимости с физической выносливостью крыс ($r = -0,9465$ и $r = -0,9250$ соответственно).

2. На 7-й, 14-й и 21-й дни эксперимента магнитное воздействие приводит к статистически значимым изменениям уровня церулоплазмина в плазме крови на 30%, 23% и 29% соответственно ($p=0,0011$), в ткани печени на 32%, 35% и 37% ($p=0,0086$), и активности каталазы ($p=0,0018$ и $p=0,0045$ соответственно), корреляционно взаимосвязанных с физической выносливостью ($r=0,98995$ в паре с церулоплазмином и $r=-0,8417$ в паре с каталазой) и адаптационным потенциалом лабораторных животных.

3. В условиях ПМП НЧ настои будры и лофанта увеличивают физическую выносливость крыс в сравнении с животными контрольной группы (на 23-34% и 19-32% соответственно, $p < 0,05$) и предупреждают развитие стресс-реакции, снижая при этом интенсивность процессов липопероксидации к концу третьей недели опыта, статистически значимо нормализуя равновесие прооксидантной/антиоксидантной системы ($p=0,0085/p=0,0026$).

4. Комбинированный сукцинатсодержащий препарат, вводимый внутрибрюшинно животным на фоне ПМП НЧ, обладает антиоксидантным и актопротекторным действием, предупреждает инволюцию вилочковой железы (коэффициент массы статистически значимо выше в сравнении с контролем в 1,5

раза к концу первой недели, в 1,7 раза к концу второй и в 1,8 раза к концу третьей, $p < 0,05$) и селезенки (коэффициент массы выше в 1,8, 1,8 и 2 раза соответственно, $p < 0,05$), гипертрофию надпочечников (коэффициент ниже на 25% во все контрольные временные точки, $p < 0,05$) и формирование эрозивно-язвенных дефектов на поверхности слизистой оболочки желудка у крыс, подтверждая стресс-протективную активность препарата, превосходящую аналогичную у янтарной кислоты.

5. Природные антиоксиданты нивелируют отрицательную динамику физической выносливости и адаптационного потенциала лабораторных животных, обусловленную влиянием МП, уступая при этом сукцинатсодержащим средствам в антиоксидантной активности, более выраженной у комбинированного препарата инозин + рибофлавин + никотинами + янтарная кислота, стабилизирующего процессы ПОЛ к 7-му дню воздействия ПМП НЧ в сравнении с янтарной кислотой, проявляющей подобную активность на 14-й день магнитной нагрузки.

3.2 Практические предложения и рекомендации

1. Модель формирования оксидативного стресса воздействием ПМП НЧ (частота 50 Гц, индукция магнитного поля 0,4 мТл, длительность экспозиции 3 ч ежедневно в течение 7, 14, 21 дней) рекомендуем для использования в доклинических исследованиях при апробации лекарственных средств с антиоксидантной активностью.

2. Настой будры плющевидной и лофанта анисового (суточная доза 5 мл/кг ежедневно перорально в течение 3-х недель) рекомендуем для дальнейшего изучения с целью расширения доказательной базы эффективности и апробации в качестве антиоксидантов, а также кандидатов для исследования возможностей в качестве регуляторов адаптационных реакций организма при оксидативном стрессе в условиях воздействия прооксидантных факторов.

3. Внутрибрюшинное введение лабораторным животным препарата инозин+рибофлавин+никотинамид+янтарная кислота в суточной дозе 100 мг/кг по сукцинату рекомендуем для дальнейшего изучения с целью уточнения фармакодинамических характеристик лекарственного средства при стресс-индуцированных магнитной нагрузкой изменениях в теплокровном организме.

Результаты исследований могут быть использованы:

1. При написании соответствующих разделов руководств, учебников, монографий по фармакологии и патофизиологии, в учебном процессе на биологических и медицинских факультетах при изучении фармакологии и патофизиологии.

2. В лабораториях НИИ, занимающихся разработкой теоретических и проблемных экспериментов, основанных на изучении механизмов процессов липопероксидации в условиях воздействия прооксидантных факторов на фоне фармакологической коррекции препаратами растительного и синтетического происхождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акоев, И.Г. Ферментная активность некоторых тканей и сыворотки крови животных и человека при воздействии микроволн и гипотеза о возможной роли свободнорадикальных процессов в нелинейных эффектах и модификации эмоционального поведения животных // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 42. – № 3. – С. 322- 330.
2. Барышев М.Г., Васильев Н.С., Куликова Н.Н., Джимак С.С. Влияние низкочастотного электромагнитного поля на биологические системы. – Ростов-на-Дону: ЮНЦ РАН, 2008. – 288 с.
3. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методические рекомендации. MP21-44-2017 / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. – М. : ФМБА России, 2017. – 97 с.
4. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации. MP21.43 / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. – М. : ФМБА России, 2017. – 133 с.
5. Богачева, Е.В. Влияние электромагнитных полей метрового диапазона длин волн на $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен в изолированном сердце крысы: дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: 03.01.02/Богачева Елена Васильевна; Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2018.
6. Болотова, В. Ц. Изучение нейропротекторной активности нового производного фумаровой кислоты / В. Ц. Болотова, И. А. Титович, Е. Б. Шустов // Биомедицина. – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 100-104. – DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-100-104.
7. Болотова, В. Ц. Изыскание соединений с актопротекторной активностью среди производных аминоэтанола с кислотами цикла Кребса /

В. Ц. Болотова, Е. Б. Шустов, С. В. Оковитый // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 28-35. – DOI: 10.17816/phf50230/2713-153x2020-4-2-28-35.

8. Бондаренко, Д.А. Эффективность сукцинатсодержащих препаратов в коррекции осложнений химиотерапии рака яичников: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 14.03.06/ Бондаренко Дмитрий Анатольевич; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2021. – 24 с.

9. Бондаренко, Д.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников / Д.А. Бондаренко, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова, В.А. Доровских, М.А. Штарберг // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 6. – С. 40-44.

10. Браш, Н.Г. Фармакологическая коррекция когнитивной дисфункции и антиоксидантного статуса у пациентов с органическим расстройством личности и поведения: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 3.3.6/ Браш Наталья Геннадьевна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2024. – 24 с.

11. Валеев, В.В. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) / В.В. Валеев, А.Л. Коваленко, Е.В. Таликова и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т.60, № 9-10. – С. 33-37.

12. Ганапольский В.П., Агафонов П.В., Матыцын В.О. Моделирование холода-стрессовой дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2022;7(1):3–15.

13. Ганапольский, В. П. Моделирование холода-стрессовой дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции / В. П. Ганапольский, П. В. Агафонов, В. О. Матыцын // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 3-15. – DOI: 10.56871/2489.2022.64.64.001.

14. Горовой, П.Г. Возможности и перспективы использования лекарственных растений Российского Дальнего Востока / П.Г. Горовой, М.Е. Балышев // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. - №3. – С. 5-14.

15. Данилкина, О.П. Физиология стресса животных: методические указания [Электронный ресурс] / О.П. Данилкина. – Красноярский гос. аграрный университет, Красноярск, 2016. - 32 с.
16. Доровских, В.А. Адаптогены в регуляции холодового стресса / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Н.В. Коршунова//Saabrucken, 2013. – 266 с.
17. Доровских, В.А. Влияние реамберина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, индуцированных противоэпилептическими средствами / Доровских В.А., Симонова Н.В., Носаль Л.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2019. – Т. 82, №10. – С. 69-74.
18. Доровских, В.А. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов пероксидации в условиях холодового воздействия / В. А. Доровских, Н. В. Симонова, О. Н. Ли [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. - № 50. – С. 56-60.
19. Доровских, В.А. Влияние цитофлавина и его составных компонентов на перекисное окисление липидов в эксперименте / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, С.В. Панфилов, А.В. Моталыгина, А.А. Лялина, А.М. Махмудова, М.А. Штарберг // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 3. – С. 8-12.
20. Доровских, В.А. Влияние цитофлавина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, индуцированных шумовым воздействием в эксперименте / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, В.А. Затворницкий, М.И. Архипова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 6. – С. 41-45.
21. Доровских, В.А. Ремаксол в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодовым воздействием / В. А. Доровских, О. Н. Ли, Н. В. Симонова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. - № 4 (52). – С. 21-24.
22. Доровских, В.А. Сравнительная оценка интенсивности оксидативного стресса в различных экспериментальных моделях / В.А. Доровских, Н.В.

Симонова, М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, М.И. Архипова, В.А. Затворницкий, М.О. Шарапова // Якутский медицинский журнал. – 2023. – Т. 82, № 2. – С. 21-25.

23. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в фундаментальной активности клеток / Е.Е. Дубинина. – Санкт-Петербург: «Медицинская пресса». – 2006. – 400 с.

24. Евглевский, А.А. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская и др. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - 2013. - № 9. - С. 67-69.

25. Зарубина, И.В. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминотиоловых сукцинатсодержащих антигипоксантов / И.В. Зарубина, М.В. Лукк, П.Д. Шабанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 153, № 3. - С. 313-317.

26. Затворницкий, В.А. Защитные эффекты реамберина при шумовом воздействии в эксперименте / В.А. Затворницкий, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, Т.А. Терещенко, А.С. Гуляева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, №1. – С. 25-30.

27. Зенков, Н.К. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2019. – Т.18, №2. – С. 195–214.

28. Зенков, Н.К. Оксидательный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – Москва: МАИК «Наука Интерperiодика», 2001. – 343 с.

29. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архив внутренней медицины. – 2016. - № 2(28). – С. 16-21.

30. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архив внутренней медицины. – 2016. - № 3(29). – С. 8-18.

31. Кан, Т.В. Антиоксидантная активность препарата реамберин в комплексном лечении черепно-мозговой травмы / Т.В. Кан, В.А. Доровских, Н.В. Симонова и др. //Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 52-56.
32. Кан, Т.В. Эффективность сукцинатсодержащих препаратов в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 3.3.6/ Кан Татьяна Владимировна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2022. – 24 с.
33. Кисилевич, Р. Ж. Определение витамина Е в сыворотке крови / Р.Ж. Киселевич, С.И. Скварко // Лабораторное дело. - 1977. - № 8. - С. 473–475.
34. Колб, В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 2000.
35. Королюк, Н.Д. Метод определения активности каталазы / Н. Д. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 2000. - №1. – С. 16 – 19.
36. Косолапов, В. А. Моделирование стресса в эксперименте / В. А. Косолапов, И. А. Трегубова // Лекарственный вестник. – 2022. - № 2 (86). – С. 17-19.
37. Котельникова, М.А. Фармакологическая коррекция психоэмоционального и антиоксидантного статуса у больных розацеа: 3.3.6/ Котельникова Маргарита Александровна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2022. – 24 с.
38. Кривошеева, Е.М. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов / Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С. 85-88.
39. Кудаева, И.В. Методы оценки оксидативного статуса в лабораторной практике/ И.В. Кудаева, Л.Б. Масnavиева// Медицинский алфавит.- 2015.- №2.- С.14 – 18.

40. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал ISSEP, 1999. – Т. 5. – №1 (38). – С. 2 – 7.
41. Куркин, В.А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов / В.А. Куркин, И.К. Петрухина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11. – С. 366-371.
42. Ланкин В.З. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т.1, №3 (109). – С. 160 – 167.
43. Laшин, A.P. Защитные эффекты янтарной кислоты при воздействии переменного магнитного поля низкой частоты в эксперименте / С.В. Панфилов, А.П. Laшин, Н.В. Симонова, И.Ю. Саяпина // Ветеринарная патология. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 16-22.
44. Laшин, A. P. Клинико-биохимический статус животных при окислительном стрессе и его коррекция: автореф. на соиск. учен. степ. докт. биол. наук : 06.02.01/ Laшин Антон Павлович; Дальневосточный государственный аграрный университет. – Благовещенск, 2021. – 48 с.
45. Laшин, A. P. Фитопрофилактика диспепсии у новорожденных телят / A. P. Laшин, N. V. Симонова, N. P. Симонова // Вестник КрасГАУ.–2015. - №9 (108). – С. 189-192.
46. Лебеда, А.Ф. Лекарственные растения /А.Ф. Лебеда, Н.И. Джуренко, А.П. Исайкина // Самая полная энциклопедия. – Москва: АСТ-Пресс, 2011. – 496 с.
47. Лебедева, Е.А. Клиническая эффективность включения цитофлавина в комплекс интенсивного лечения пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой / Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов, М.Е. Белоусова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 77, №4. – С. 42–44.
48. Левченкова, О.С. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова // Обзоры по

клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2012. - Т. 10, №3. - С. 3-12.

49. Леошко И.С., Ильченко Г.П., Шашков Д.И., Дубинина В.Н. ЭПР спектроскопия свободных радикалов, вызванных воздействием ЭМП НЧ у лабораторных животных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5. – С. 406-409.

50. Литвицкий, П.Ф. Гипоксия / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, №1. – С. 45-58

51. Лоскутова, Е.В. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов, А.М. Капралова и др. // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №4(64). – С. 92 - 96. 78.

52. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патологическая физиология. - 2011. - №1. – С. 3-19.

53. Лукьянова, Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии / Л. Д. Лукьянова. – М. : РАН, 2019. – 215 с.

54. Любимов, А. В. Участие HIF-1 в механизмах нейроадаптации к острому стрессогенному воздействию / А. В. Любимов, П. П. Хохлов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 183-188. – DOI: 10.17816/rcf192183-188.

55. Люблинская, О.Г. Сравнительное влияние антиоксидантов на уровень активных форм кислорода в нормальных и трансформированных фибробластах / О.Г. Люблинская, К.М. Кирпичникова, И.А. Гамалей // Цитология. - 2013. - Т. 55. - № 10. - С. 732-736.

56. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин// Новосибирск: Изд-во «Арта». – 2008. – 284 с.

57. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. – Москва: Фирма

«Слова», 2006. – 556 с.

58. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты / Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин, А.Г. Кырнышев [и др.] // Общая реаниматология. - 2014. – Т. 10, №1. – С. 2-6.

59. Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии / Е. Б. Шустов, Г. Д. Капанадзе, Ю. В. Фокин, Е. Л. Матвеенко // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 4-15.

60. Методы коррекции функционального состояния военнослужащих в условиях жаркого влажного климата / А. И. Кудрин, О. В. Лучникова, М. М. Леонтьев [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 38. – № 3. – С. 143-146.

61. Новиков, В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия / Новиков В.Е., Левченкова О.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, №5. – С. 37–47.

62. Новиков, В. С. Методология исследований фундаментальных свойств адаптации и адаптогенной активности биологически активных веществ / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, С. В. Оковитый // Вестник Образования И Развития Науки Российской Академии Естественных Наук. – 2021. – Т. 25. – № 2. – С. 99-114. – DOI: 10.26163/raen.2021.14.31.014.

63. Новиков, В. С. Современные представления о механизмах клеточной гибели / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2021. – № 4. – С. 15-27. – DOI: 10.26163/RAEN.2021.20.19.002.

64. Носаль, Л.А. Фармакологическая коррекция побочных эффектов антиконвульсантов при лечении эпилепсии у детей: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 14.03.06/ Носаль Людмила Андреевна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2021. – 24 с.

65. Оковитый, С.В. Сукцинаты как быстродействующие корректоры астении / С.В. Оковитый, С.В Радько // Фарматека. – 2017. – № 4 (337). – С. 67-71.
66. Оковитый, С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Доктор.Ру. – 2015.- № 12 (113). – С. 30-33.
67. Оковитый, С.В. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии / С.В. Оковитый, С.В. Радько, Е.Б. Шустов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. - №9. – С.24-28.
68. Оковитый, С.В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов и др. // Клиническая медицина. - 2012. – Т. 90, № 9. – С. 69-74. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов / С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин, А.В. Смирнов. – Санкт-Петербург: ФАРМиндекс, 2005. – 72 с.
69. Оковитый, С. В. Работоспособность. Утомление. Коррекция / С. В. Оковитый, Е. Б. Шустов, В. Ц. Болотова. – М. : КНОРУС, 2019. – 330 с.
70. Орлов, Ю. П. Энергетический дефицит при критических состояниях: значение сукцинатов / Ю. П. Орлов // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 7 (78). – С. 124-131.
71. Орлов, Ю.П. Коррекция реологических расстройств с использованием растворов сукцинатов (обмен опытом). – Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2016. – 68 с.
72. Орлов, Ю.П. Энергетический дефицит при критических состояниях: значение сукцинатов (обзор проблемы) // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2013. – Т. 17, №3. – С. 3-7.
73. Орлов, Ю.П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? / Ю.П. Орлов// Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, №7-8. – С.63 – 68.
74. Орлов, Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических состояниях / Ю.П. Орлов. – СПб.: Корона прнт, 2019. – 220 с.
75. Павелкина, В.Ф. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной

активности Ремаксола и Эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах/ В.Ф. Павелкина, Ю.Г. Ускова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №10. – С. 21-26.

76. Панфилов, С.В. Оценка интенсивности процессов липопероксидации при воздействии стресс-факторов в эксперименте / С.В. Панфилов // В сборнике: Молодежь XXI века: шаг в будущее. Материалы XXIV региональной научно-практической конференции. В 4-х томах. – Благовещенск, 2023. С. 139-140.

77. Панфилов, С.В. Преимущества моделирования оксидативного стресса воздействием переменного магнитного поля низкой частоты / С.В. Панфилов, Н.В. Симонова, Т.В. Миллер, И.Ю. Саяпина, А.П. Лашин // Дальневосточный аграрный вестник. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 69-76.

78. Панфилов, С.В. Фармакокоррекция оксидативного стресса в эксперименте / С.В. Панфилов, Е.Ф. Конюк // В сборнике: Молодежь XXI века: шаг в будущее. Материалы XXIII региональной научно-практической конференции. В 4-х томах. – Благовещенск, 2022. – С. 137-139.

79. Переверзев, Д.И. Закономерности развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и его коррекция: 3.3.3/ Переверзев Денис Игоревич; Амурская гос. мед. академия. – Благовещенск, 2021. – 27 с.

80. Перов С.Ю., Богачева Е.В., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А. Экспериментальное исследование влияния электромагнитных полей метрового диапазона на некоторые показатели окислительного стресса // Известия Саратовского университета. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 44-48.

81. Петренев Д.Р. Реакции перитонеальных макрофагов крыс на продолжительное воздействие переменного магнитного поля низкой частоты 50 Гц // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 147-149.

82. Петренев, Д. Р. Реакции перитонеальных макрофагов крыс на продолжительное воздействие переменного магнитного поля низкой частоты 50 Гц / Д. Р. Петренев // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. – 2015. – 93(6). – С. 147–149.

83. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 2. – С. 52-61.
84. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 3. – С. 62-69.
85. Рапиев, Р.А. Биохимический статус организма животных как компенсаторно-регуляторная реакция на фоне действия стресса / Р.А. Рапиев, Р.Т. Маннапова // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 10-12. – С. 2663-2666.
86. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» // Редакция решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.10.2022 N 143. – Москва, 2022.
87. Романова, Л.А. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония / Л.А. Романова, И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. - С. 64–66.
88. Симонов, В.А. Способы коррекции перекисного окисления липидов при беломышечной болезни животных: учебное пособие / В.А. Симонов, Н.В. Симонова. – Красноярск, 2006. – 196 с.
89. Симонова, Н.В. Антиоксидантная активность настоя лофанта анисового в условиях ультрафиолетового облучения / Н.В. Симонова, С.В. Панфилов, В.И. Тиханов, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг // В сборнике: Инновационные технологии в фармации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Иркутск, 2023. – С. 248-252.
90. Симонова, Н.В. Влияние цитофлавина и его составных компонентов на перекисное окисление липидов в эксперименте Симонова Н.В., Доровских В.А., Панфилов С.В., Моталыгина А.В., Лялина А.А., Махмудова А.М., Штарберг

М.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 3. – С. 8-12.

91. Симонова, Н.В. Коррекция окислительного стресса природными антиоксидантами / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, О. Н. Ли [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. - № 53. – С. 84-88.

92. Симонова, Н.В. Лекарственные растения Приамурья: учебное пособие / Н.В. Симонова. – Калуга, 2025. – 436 с.

93. Симонова, Н.В. Пат. RU, 2792899 RU. Способ снижения прооксидантного действия переменного магнитного поля низкой частоты в эксперименте / Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, А.В. Моталыгина, К.А. Шевчук, А.М. Махмудова, А.А. Лялина, А.П. Laшин: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Амурская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Опубл. 28.03.2023, БИ №10.

94. Симонова, Н.В. Пат. RU, 2806662 RU. Способ коррекции процессов липопероксидации при акустической нагрузке в эксперименте / Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, С.В. Панфилов, В.А. Затворницкий, М.И. Архипова, М.О. Шарапова, А.П. Laшин: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Амурская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Опубл. 02.11.2023, БИ №31.

95. Симонова, Н.В. Сравнительная эффективность янтарной кислоты и реамберина при окислительном стрессе в эксперименте / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, А. В. Кропотов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. - № 70. – С. 78-82.

96. Симонова, Н.В. Стress-протективная и актопротекторная активность янтарной кислоты при акустической нагрузке на лабораторных крыс в эксперименте / Симонова Н.В., Панфилов С.В., Саяпина И.Ю., Laшин А.П. // Ветеринарная патология. – 2025. – Т. 24, №1. – С. 15-22.

97. Симонова, Н.В. Эффективность янтарной кислоты и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, А. В. Кропотов [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2018. - № 4 (24). – С. 50-53.
98. Симонова, Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра биол. наук: 06.02.01/Симонова Наталья Владимировна; Дальневост. гос. аграр. ун-т. – Благовещенск, 2012. – 46 с.
99. Симонова, Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: дис. на соиск. учен. степ. д-ра биол. наук: 06.02.01/Симонова Наталья Владимировна; Дальневост. гос. аграр. ун-т. - Благовещенск, 2012.
100. Симонова, Н.В. Эффективность элеутерококка на фоне ультрафиолетового облучения при адаптации организма к холоду: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук 14.00.25/ Н.В. Симонова; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2004. – 24 с.
101. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метabolизма организма человека / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. - 2014. - Том 18, №2. – С. 33 – 41.
102. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. - 2014. - Том 18, №2. – С. 12 – 24.
103. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России / ред.-сост. Н. Б. Николаева и др. - М.: АстраФармСервис, 2018. – 689 с.
104. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 63–64.
105. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с

помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66–68.

106. Степанова, М.С. Коррекция окислительного стресса мозга с помощью природных и синтетических антиоксидантов: автореф. дис. ... канд. бiol. наук: 03.00.04 / Степанова Мария Сергеевна. – М., 2009. – 24 с.

107. Суханов, Д.С. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных // Хирургия. – 2011. - №1. – С. 56-60.

108. Усенко, Л.В. Современные возможности энергопroteкции при критических состояниях / Л.В. Усенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2016. - №4(75). – С. 72 – 78.

109. Тимофеев, Н.П. Сравнительная активность и эффективность растительных адаптогенов / Н.П. Тимофеев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2016. - №12. – С. 502-505.

110. Фазуллина, О.Ф. Разработка состава и технологии получения биологически активной добавки к пище на основе лекарственных растений / О.Ф. Фазуллина, М.И. Лындина // Ползуновский вестник. – 2018. – № 4. – С. 89-94.

111. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – Москва: Медицина, 2005. – 216 с.

112. Шабанов, П.Д. Клиническая фармакология / П.Д. Шабанов, В.В. Воробьева. – СПб.: Арт-Экспресс, 2020. – 960 с.

113. Шаповаленко, Н.С. Фармакологическая регуляция теплового и холодового воздействия в эксперименте: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 14.03.06/ Шаповаленко Наталья Сергеевна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2011. – 24 с.

114. Шах, Б.Н. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты / Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин, А.Г. Кырнышев, Д.Б. Смирнов, Н.Р. Бережная // Общая реаниматология. – 2014. – № 10 - С. 33-42.

115. Шахмарданова, С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакологические свойства, использование в практической медицине / С.А. 143 Шахмарданова, О.Н. Гулевская и др. // Журнал фундаментальной биологии и медицины. – 2016. – №3. – С. 4-15.
116. Швец, О.М. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения янтарной кислоты для потенцирования биологической активности иммуномодуляторов и их клиническая эффективность: дис. на соиск. учен. степ. д-ра ветер. наук: 06.02.02/ Швец Ольга Михайловна; Курск. Гос. с.-х. акад. им. И.И. Иванова.- Курск, 2015.
117. Ширяева, Н.В. Влияние электромагнитных излучений на ориентировочно-исследовательскую активность и когнитивные функции крыс с контрастной возбудимостью нервной системы / Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Павлова М.Б., Сурма С.В. и др. // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 123–132.
118. Шустов, Е.Б. Экспрессия гипоксия-индукционного фактора HIF-1 α как критерий развития гипоксии тканей / Е. Б. Шустов, Н. Н. Каркищенко, М. С. Дуля [и др.] // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4-15.
119. Юртаева, Е.Ю. Эффективность природных антиоксидантов при окислительном стрессе: автореф. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 3.3.6/ Юртаева Елена Юрьевна; Владивосток. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2019. – 24 с.
120. Achudume A. et al. Induction of oxidative stress in male rats subchronically exposed to electromagnetic fields at non-thermal intensities // Journal of Electromagnetic Analysis and Applications. – 2010. – V. 2 – P. 482-487.
121. Adjirackor, N. A. Eukaryotic response to hypothermia in relation to integrated stress responses / N. A. Adjirackor, K. E. Harvey, S. C. Harvey // Cell Stress and Chaperones. – 2020. – Vol. 25. – № 6. – P. 833-846. – DOI: 10.1007/s12192-020-01135-8.
122. Association between exposure to extreme temperature and injury at the workplace / J. Lee, W. Lee, W. J. Choi [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16. – № 24. – P. 4955. – DOI:

10.3390/ijerph16244955.

123. Akimoto S. et al. SAR Calculation Using Numerical Human Model Exposed to EM Wave from Commercial Wireless Terminal at 150 MHz // Proceedings of EMC'09, Kyoto. - 2009. - P. 385-388.

124. Ayrapetyan S.N. Na⁺ /K⁺ pump α3 isoform is a universal membrane sensor for weak environmental signals // J. Bioequiv. Availab. – 2013. – V. 5. – № 1. – P. 031-040.

125. Barcal J., Stopka P., Křížová J. et al. High-frequency electromagnetic radiation and the production of free radicals in four mouse organs // Act. Nerv. Super. Rediviva. – 2014. – V. 56. – № 1-2. – P. 9-14.

126. Belevych A. E. et al. Shortened Ca²⁺ signaling refractoriness underlies cellular arrhythmogenesis in a postinfarction model of sudden cardiac death novelty and significance // Circulation research. – 2012. – V. 110. – № 4. – P.569-577.

127. Çenesiz M. et al. Effects of 900 and 1800 MHz electromagnetic field application on electrocardiogram, nitric oxide, total antioxidant capacity, total oxidant capacity, total protein, albumin and globulin levels in guinea pigs // J. Veterinary Med. Fac. Kafkas Univ. – 2011. – V. 17. – № 3. – P. 357-362.

128. Chabert, P. Systems biology of free radicals and antioxidants / P. Chabert, C. Anger, J. Pincemail, V.B. Schini-Kerth // Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. – 2014. – 349 p.

129. Chaudhari N. et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress // Frontiers in cellular neuroscience. – 2014. – V. 8. – P. 213.

130. Cheng, J. Mitochondrial Proton Leak Plays a Critical Role in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases / J. Cheng, G. Nanayakkara, Y. Shao // Adv Exp Med Biol.– 2017. – Vol. 982. – P. 359-370.

131. Dabala D. et al. Oxidative and immune response in experimental exposure to electromagnetic fields // Electromagnetic Field, Health and Environment: Proceedings of EHE'07. – 2008. – V. 29. – P. 105-109.

132. Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Genes and Cells.* 2018;1(13):6–19.
133. Deev, R. V. Modern ideas about cell death / R. V. Deev, A. I. Bilyalov, T. M. Zhampeisov // *Genes and Cells.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 6-19. – DOI: 10.23868/201805001.
134. Detaille, D. An old medicine as a new drug to prevent mitochondrial complex I from producing oxygen radicals / D. Detaille, P. Pasdois [et all.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (5). – P.178-189.
135. Görlach A. et al. Calcium and ROS: a mutual interplay // *Redox biology.* – 2015. – V. 6. – P.260-271.
136. Grivennikova V. G., Kareyeva A. V., Vinogradov A. D. What are the sources of hydrogen peroxide production by heart mitochondria? // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* – 2010. – V. 1797. – № 6. – P.939- 944.
137. Heim, K.E. Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships / K.E. Heim, A.R. Tagliaferro, D. J. Boblya // *J. of Nutritional Biochemistry.* – 2002. – Vol. 13 (10). – P. 572-584.
138. Holmström K.M., Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2014. – V. 15. – № 6. – P.411-421.
139. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1 α expression after transient ischemia in gerbils / T. K. Lee, D. W. Kim, H. Sim [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine.* – 2022. – Vol. 49. – № 4. – P. 55. – DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111.
140. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity / J. Foster, S. G. Hodder, A. B. Lloyd, G. Havenith // *Frontiers in Physiology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 541483. – DOI: 10.3389/fphys.2020.541483.
141. Irshad, M. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body / M. Irshad, P.S.Chaudhuri // *Indian J. Exp. Biol.* – 2002. – Vol. 40(11). – 1233-

1239.

142. Karthick T., Sengottuvelu S., Haja Sherief H., Duraisami R. Review: Biological effects of magnetic fields on rodents // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. – 2017. - Vol. 5 (4E). - P. 1569–1580.
143. Kerman M., Senol N. Oxidative stress in hippocampus induced by 900 MHz electromagnetic field emitting mobile phone: Protection by melatonin // Biomedical Research. – 2012. – V. 23. – № 1. – P. 147-151.
144. Liguori, I. Oxidative stress, aging, and diseases / I.Liguori, G. Russo, F. Curcio [et all.] // Clin. Interv. Aging. – 2018. – Vol. 13. – P. 757-772.
145. Lin J.C. Coupling of electromagnetic fields into biological systems // Electromagnetic Fields into Biological Systems / J.C. Lin ed. – CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, New York, 2012. – P.1-69.
146. Megha K. et al. Microwave radiation induced oxidative stress, cognitive impairment and inflammation in brain of Fischer rats // Indian Journal of Experimental Biology. – 2012. – V. 50. – P. 889-896.
147. Meral I. et al. Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs // Brain research. – 2007. – V. 1169. – P. 120-124.
148. Ozguner F. et al. Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester // Toxicology and Industrial Health. – 2005. – V. 21. – № 7-8. – P. 223-230.
149. Pall M.L. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects // J. Cell Mol. Med. – 2013. – V.17. – № 8. – P. 958-965.
150. Panagopoulos D. J. Electromagnetic interaction between environmental fields and living systems determines health and well-being //International Journal of Condensed Matter, Advanced Materials, and Superconductivity Research. – 2014. – V. 13. – № 2/3. – P.99.
151. Panfilov, S. Substantiation of the choice of the model for the formation of oxidative stress in preclinical studies / S. Panfilov, A. Lashin, N. Simonova, T. Miller,

A. Chubin // E3S Web of Conferences. International Scientific and Practical Conference “Development and Modern Problems of Aquaculture” (AQUACULTURE 2022). – EDP Sciences, 2023. – P. 01106-01111.

152. Panfilov, S.V. The effect of herbal medicines on the physical endurance of laboratory animals under the influence of an alternatingmagneting field of low frequency S.V. Panfilov, N.V. Simonova, A.P. Lashin // The 17th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. - 2022. – P. 875-877.

153. Pirotta E., Thomas L., Costa D. et al. Understanding the combined effects of multiple stressors: A new perspective on a longstanding challenge. *Science of The Total Environment*. 2022;821:153322.

154. Prochazkova, D. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids /D. Prochazkova, I. Bousova, N. Wilhelmova // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 513-523.

155. Sano R., Reed J. C. ER stress-induced cell death mechanisms // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. – 2013. – T. 1833. – № 12. – C. 3460-3470.

156. Semenza G. L. Pharmacologic Targeting of Hypoxia-Inducible Factors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2019;1(59):379–403.

157. Semenza, G. L. Pharmacologic Targeting of Hypoxia-Inducible Factors / G. L. Semenza // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – Vol. 59. – № 1. – P. 379-403. – DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637.

158. Shtarberg, M.A. Advantages of modeling oxidative stress by exposure to ultraviolet rays / M.A. Shtarberg, N.V. Simonova, S.V. Panfilov, V.A. Zatvornitsky, A.P. Lashin // *Б сборнике: Innovative methods of diagnosis and treatment in traditional Russian and Chinese medicine. Materials of the XVIII Russian-Chinese Biomedical Forum*. - Blagoveshchensk, 2023. - P. 80-81.

159. Simonova, N.V. Preclinical study of anis lofant infusion under the exposure of ultraviolet irradiation to a warm - blooded organism N.V. Simonova, S.V. Panfilov,

V.I. Tikhanov, R.A. Anokhina, M.A. Shtarberg, A.P. Lashin // В сборнике: Innovative methods of diagnosis and treatment in traditional Russian and Chinese medicine. Materials of the XVIII Russian-Chinese Biomedical Forum. - Blagoveshchensk, 2023. - P. 83-84.

160. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. / S. C. Anenberg, S. Haines, E. Wang [et al.] // Environmental health : a global access science source. – 2020. – Vol. 19. – № 1. – P. 130. – DOI: 10.1186/s12940-020-00681-z.

161. Understanding the combined effects of multiple stressors: A new perspective on a longstanding challenge / E. Pirotta, L. Thomas, D. P. Costa [et al.] // Science of The Total Environment. – 2022. – Vol. 821. – P. 153322. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.153322.

162. Vecchia P. et al. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz) // International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. – 2009.

163. Wallace, K.B. Mitochondrial toxicity / K.B. Wallace, J. H. Hartman, D. F. Mello // Toxicology. – 2018. – Vol. 162 (1). – P. 15-23.

164. Ward, Milledge and West's High Altitude Medicine and Physiology. Ward, Milledge West's High Alt. Med. Physiol. / A. M. Luks, P. N. Ainslie, J. S. Lawley [et al.]. – CRC Press, 2021. – 554 p.

165. Zhang L. et al. Oxidative modifications of mitochondria complex II // Heart Proteomics: Methods and Protocols. – 2013. – P. 143-156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	антиоксидантная защита
АОС	антиоксидантная система
ВТ	высокие температуры
ГЛ	гидроперекиси липидов
ДА	дисперсионный анализ
ДК	диеновые конъюгаты
КАТ	катализ
ЛС	лекарственное средство
МАО	моноаминооксидаза
МДА	малоновый диальдегид
МП	магнитное поле
ПМП НЧ	переменное магнитное поле низкой частоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СОД	супероксиддисмутаза
ЦП	церулоплазмин

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2806662

СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ АКУСТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Амурская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Симонова Наталья Владимировна (RU), Штарберг Михаил Анатольевич (RU), Панфилов Степан Владимирович (RU), Затворницкий Виталий Алексеевич (RU), Архипова Мария Игоревна (RU), Шарапова Марина Олеговна (RU), Лашин Антон Павлович (RU)*

Заявка № 2023116223

Приоритет изобретения **21 июня 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **02 ноября 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **21 июня 2043 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe38c5164ba956f83b73b4aa7
Владелец: Зубов Юрий Сергеевич
Действителен с 18.05.2023 по 02.08.2024





«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор
ФГБОУ ВО Дагестанский ГАУ,
доктор с.-х. наук, профессор
Мукаилов М.Д.

Карта обратной связи

Результаты научных исследований Панфилова Степана Владимировича по диссертационной работе на тему «Сравнительная эффективность природных и синтетических антиоксидантов при окислительном стрессе в эксперименте», приняты к внедрению в учебный процесс по научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология. Они используются как справочный материал для лекций, лабораторно-практических занятий и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры терапии и клинической диагностики факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный аграрный университет имени М.М. Джамбулатова», протокол № 8 от 17 апреля 2025 г.

Почтовый адрес

367032, РД, г. Махачкала, ул. Магомета Гаджиева, 180
тел. +7(8722) 69-35-25, факс +7(8722) 68-24-19,
электронная почта: daguau@list.ru

Декан факультета ветеринарной медицины,
кандидат ветеринарных наук, доцент

Б.М. Гаджиев

Зав. кафедрой терапии и клинической диагностики,
доктор ветеринарных наук, профессор

М.Г. Зухрабов

Министерство сельского хозяйства
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(ФГБОУ ВО Алтайский ГАУ)
(FSBEI HE Altai SAU)

пр. Красноармейский, 98, г. Барнаул, 656049
тел. (3852) 628-046, (3852) 628-396
www.asau.ru, e-mail: rector@asau.ru
ОКПО 00493184, ОГРН 1022200900479
ИНН 2221016531, КПП 222101001

06.05.2025 № ИКР-1223-00

на № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и
инновационной работе

А.А. Смышляев

2025 г.

Карта обратной связи

Результаты научных исследований Панфилова Степана Владимировича по диссертационной работе на тему: «Сравнительная эффективность природных и синтетических антиоксидантов при окислительном стрессе в эксперименте», принятые к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций, лабораторно-практических занятий и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры морфологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет», протокол № 6 от 27.03.2025.

Наименование организации

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет», факультет ветеринарной медицины

Почтовый адрес

656922, г. Барнаул, ул. Попова, 276
Тел. +7 (3852) 20-31-05; +7 (3852) 20-31-04
E-mail: ivmagau@mail.ru Web-сайт: www.asau.ru

Декан факультета
ветеринарной медицины,
доктор ветеринарных наук, доцент

Медведева Л.В.

Утверждаю:

Проректор по научной работе и
инновационным технологиям ФГБОУ
ВО Приморский государственный
аграрно-технологический университет
Бородин И.И.

«18 марта 2025 г.»



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Панфилова Степана Владимировича на тему «Сравнительная эффективность природных и синтетических антиоксидантов при окислительном стрессе в эксперименте», рассмотрены на заседании института животноводства и ветеринарной медицины (протокол № 7 от 18 марта 2025 г.) и приняты к внедрению в учебный процесс.

Данные исследования имеют научное и практическое значение и используются, как справочный материал для лекций и практических занятий у студентов ФГБОУ ВО Приморского ГАТУ.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Приморский государственный аграрно-технологический
университет»

Почтовый адрес:
692510, г. Уссурийск, пр. Блюхера, 44
Тел./факс +7(4234) 26-03-13, 26-54-60
e-mail: pgsa@rambler.ru
web-сайт: www.primacad.ru

Директор института животноводства
и ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО Приморский ГАТУ


Яковенко Н.А.