

УДК: 619: 616.441-001.28: 636.028
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.213

МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У КРЫС ПРИ ОСТРОМ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДАФС-25 И МОНКЛАВИТ-1

Бревнова С.А. * – аспирант кафедры ветеринарной радиобиологии и БЖЧС
(ORCID 0000-0002-6043-1326)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной
медицины»

* sonya-24.96@mail.ru

Ключевые слова: малоновый диальдегид, щитовидная железа, лучевая болезнь, радиозащитные свойства, ДАФС-25, Монклавит-1.

Key words: malondialdehyde, thyroid, radiation sickness, radioprotective properties, DAFS-25, Monclavit-1

Благодарности: Материалы подготовлены в рамках регионального конкурса Российского научного фонда 2021 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» (соглашение № 22-16-20007 от 25.03.2022 г).

Поступила: 20.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Опубликована онлайн: 29.06.2023



РЕФЕРАТ

Поиск рецептур радиозащитных средств с различными механизмами действия является одним из перспективных направлений в радиобиологии. Одним из компонентов антиоксидантной системы организма являются глутатионпероксидазы – селен-зависимые протеины, способные нейтрализовать активные формы кислорода и ингибировать перекисное окисление липидов. Кроме того, селен участвует в метаболизме тиреоидных гормонов и поддержании клеточного гомеостаза тироцитов. Щитовидная железа участвует в регуляции метаболизма, а также влияет на функционирование многих систем организма. Следовательно, от функционального состояния щитовидной железы будет зависеть течение и исход лучевой патологии. Для синтеза гормонов щитовидной железы необходим йод. ДАФС-25 – кормовая добавка для сельскохозяйственных животных, содержащая дицетофенонилселенид (массовая доля селена – 25%). Монклавит-1 – ветеринарный препарат, содержащий йод в виде полимерного комплекса. Комбинированное применение селена и йода в качестве радиозащитного средства на данный момент малоизучено. Таким образом, целью данной работы явилось оценить изменения концентрации малонового диальдегида и функционального состояния щитовидной железы при остром радиационном поражении на фоне применения кормовой добавки ДАФС-25 и препарата Монклавит-1. С целью проведения эксперимента по принципу пар-аналогов было сформировано 5 групп животных по 10 особей в каждой. Определение концентрации малонового диальдегида проводили колориметрическим методом. Отобранный для гистологического исследования материал фиксировали в растворе формалина, затем обезвоживали, парафинировали и окрашивали гематоксилин-эозином.

Применение ДАФС-25 и Монклавит-1 способствует снижению концентрации малонового диальдегида в крови облученных животных и относительному восстановлению гистоструктуры щитовидной железы на 30 сутки эксперимента.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Для осуществления клеточного дыхания в аэробном организме необходим кислород. Однако, это приводит к постоянному образованию активных форм кислорода (АФК), которые обладают потенциально повреждающим эффектом. К АФК относятся такие соединения, как свободные радикалы, перекиси, ионы кислорода. АФК образуются эндогенно – в митохондриях, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме и в плазматической мембране клеток. Кроме того, существуют экзогенные факторы, которые могут индуцировать образование АФК. Одним из таких факторов является ионизирующее излучение. [1] Первичное взаимодействие ионизирующего излучения с тканями и клетками организма животных сопровождается поглощением энергии излучения и подразделяется на прямое (ионизация органических молекул) и косвенное (ионизация молекул воды). Первичная ионизация воды (или радиолиз воды) является одной из ведущих радиационно-химических реакций. В результате данного процесса образуются свободные радикалы, в том числе гидроксил-радикал, атомарный водород, а также продукты их взаимодействия – перекись водорода, гидропероксильный радикал. АФК окисляют липиды мембран клеток, содержащие двойные углеродные связи (например, полинасыщенные жирные кислоты фосфолипидов). В ответ на окислительный стресс, вызванный АФК, происходит перекисное окисление липидов. [2] Перекисное окисление липидов проходит как по ферментативным, так и по неферментативным механизмам. Ферментативные механизмы включают активацию липоксигеназ, миелопероксидаз, циклооксигеназ и цитохрома P450. Неферментативные механизмы опосредованы свободными радикалами, которые могут косвенно генерироваться НАДФН оксидазами и синтазами оксида азота. В результате взаимодействия свободных радикалов с по-

линасыщенными жирными кислотами, образуются липидно-гидропероксидные молекулы и новые диенильные радикалы. [3, 4]. При распаде липидно-гидропероксидных радикалов образуются различные соединения, в том числе малоновый диальдегид (МДА). Основными субстратами для образования МДА являются арахидоновая и докозагексаеновая кислоты, присутствующие в мембранных фосфодипидах [1]. Этот альдегид представляет собой высокотоксичную молекулу и способствует дальнейшему распространению окислительного повреждения. Его взаимодействие с ДНК и белками влечет ряд потенциально мутагенных и атерогенных эффектов [2]. Дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантными механизмами приводит к патологическому окислению. [3–5]. Уровень МДА в плазме крови отражает степень перекисного окисления липидов, а также тяжесть окислительного стресса [6, 7].

Как правило, перекисное окисление липидов ингибируется ферментами глутатионпероксидазой, супероксиддисмутазой и каталазой, или антиоксидантами, например, витамином С и витамином Е [8]. Глутатионпероксидазы (GPx) – селензависимые ферменты, являющиеся одним из основных компонентов антиоксидантной системы организма. Селен также необходим для синтеза тиоредоксинредуктаз (TXNRD) и йодтирониндейодиназ (DIO), которые играют особую роль в отношении щитовидной железы и обладают широким спектром функций – от противовоспалительной и антиоксидантной активности до регуляции метаболизма тиреоидных гормонов [9]. Щитовидная железа влияет на работу множества систем организма, и снижение её активности, особенно на фоне хронической недостаточности йода и селена, может усугубить течение лучевой болезни [10].

Таким образом, целью нашего исследования было определение уровня МДА в

крови облученных животных на фоне применения ДАФС-25 и Монклавит-1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHODS

Эксперимент проводился на 50 аутбредных крысах-самцах, приобретенных в питомнике лабораторных животных (Ленинградская область, д. Рапполово). По прибытии в виварий животные проходили период адаптации в течение 7 дней и карантинирование в течение 14 дней. Кормление и поение осуществлялись вволю. Всем экспериментальным животным в воду добавляли пробиотик «Ветом 1.1» из расчёта 75 мг/кг на животное в сутки.

В соответствии с требованиями «Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ» для первоначального отбора эффективных радиозащитных препаратов срок клинического наблюдения за животными составлял 30 суток [11]. По принципу аналогов среди животных было сформировано 5 групп, по 10 особей в каждой.

Первая группа – «Интактные животные». Животным проводили «ложное» введение препаратов и «ложное» облучение.

Вторая группа – «Контроль облучения». Подопытным крысам вводили растительное масло за 3 часа до воздействия гамма-излучения в объёме 1 мл на 100 г массы тела, а затем через 12 часов после облучения и с интервалом 48 часов питьевую воду в объёме 1 мл на 100 г массы тела.

Третья группа – «Монклавит-1» (М1). Животным вводили раствор Монклавита-1 в количестве 1 мл на 100 г массы тела, через 12 часов после облучения с интервалом 48 часов.

Четвертая группа – «ДАФС-25 (1,3 мг/кг)». Крысам вводили масляный раствор ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг за 3 часа до облучения.

Пятая группа – «ДАФС-25 (1,3 мг/кг)» + М1. Подопытным животным вводили масляный раствор препарата ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг, 3 часа до воздействия гамма-излучения, в объёме 1 мл на 100 г мас-

сы тела и водный раствор Монклавита-1 в объёме 1 мл на 100 г массы, через 12 часов после облучения и с интервалом 48 часов.

Крысы подвергались однократному общему внешнему воздействию гамма-излучения в дозе 7,0 Гр при этом мощности дозы 0,99 Гр/мин. Источником гамма-излучения был изотоп ^{137}Cs .

Масляный раствор ДАФС-25 готовили путем растворения 0,13 г кормовой добавки в 100 мл предварительно подогретого растительного масла при постоянном помешивании, тем самым получив масляный раствор в концентрации 1,3 %. ДАФС-25 вводили крысам внутривенно, в дозе 1,3 мг/кг, за 3 часа до воздействия γ -излучения, однократно. Указанная дозировка ДАФС-25 является 1/8 частью от экспериментально определённой ЛД₅₀ – 10,308 мг/кг, что соответствует требованиям, указанным в «Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ» [11]. В предыдущих исследованиях именно на данной дозе препарата были установлены наиболее выраженные радиозащитные свойства. Применение ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг за 3 часа до общего, внешнего, однократного воздействия гамма-излучения в дозе 7,0 Гр определяло выживаемость 50 % особей, а комбинирование применения ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг с последующим десятикратным внутривенным введением Монклавит-1, повышало выживаемость до 60 %, облучённых крыс, против 80 % в «контроле облучения» [12].

Монклавит-1 (ООО «Оргполимерсинтез СПб», Санкт-Петербург, Россия) в 100 мл водного раствора содержит 120 мг йода кристаллического и 360 мг калия йодида. Кристаллический йод связан с молекулой поливинил-N-амидациклосульфойодида. Данный препарат применяли внутривенно в виде водного раствора, через 12 ч после облучения, а затем с интервалом 48 ч, предварительно смешав с водой в соотношении 1:1, общим объёмом 1,0 мл на 100

грамм массы тела, на одно введение, 10 раз.

Дозу Монклавит-1 определяли методом межвидового переноса доз на основании коэффициентов, учитывающих разную площади поверхности тела у животных, выведенных в руководстве, опубликованном Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств «Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry» [13]. Схема применения водного раствора Монклавит-1 – 1 раз в 48 ч, 10 раз была выбрана эмпирическим методом, основываясь на не крупном размере животных и объёма введения раствора для санации желудочно-кишечного тракта и учётом максимальной дозы препарата, рекомендуемой инструкцией на курс лечения.

Кровь у животных отбирали из хво-

стовой вены до эксперимента, затем на 6, 12, 20 и 30 сутки. Концентрацию МДА определяли колориметрическим методом. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Полученные результаты подвергались статистической обработке в программе Statistica 10. С целью сравнения показателей животных контрольной группы и интактных животных использовали U-критерий Манна-Уитни. Показатели животных контрольной и подопытных групп сравнивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса и Тьюки. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты исследования концентрации МДА в крови животных представлены в Таблице 1.

Таблица 1.
Изменения уровня малонового диальдегида (МДА) в крови крыс в период с 6 по 30 сутки, n = 10

Срок наблюдения	Фон	6 сут	12 сут	20 сут	30 сут
Содержание МДА, мкмоль/л					
1. Интактные животные	1,3[1,3;1,4]	1,4[1,2;1,4]	1,4[1,3;1,4]	1,4[1,3;1,4]	1,4[1,3;1,4]
2. Контроль облучения	1,35[1,3;1,4]	2,9*[2,8;3,0]	2,6*[2,4;2,6]	2,3*[2,2;2,3]	2,1*[2,0;2,2]
3. Монклавит-1+масло	1,35[1,2;1,4]	3,5*#[3,4;3,73]	2,8*[2,35;2,9]	1,9*#[1,8;2,0]	1,6#[1,6;1,7]
4. ДАФС-25+вода	1,25[1,2;1,38]	2,3*#[2,2;2,33]	2,5*[2,45;2,55]	2,2*[2,2;2,3]	1,8*[1,75;1,9]
5. ДАФС-25+Монклавит-1	1,3[1,23;1,3]	2,3*#[2,2;2,33]	2,6*[2,5;2,6]	2,3*[2,2;2,4]	1,5#[1,4;1,5]

* – достоверность различий относительно животных интактной группы согласно U-критерия Манна-Уитни составляет $p \leq 0,05$.

– достоверность различий относительно животных группы «Контроль облучения» согласно критерию Краскела-Уоллиса составляет $\leq 0,05$.

Согласно данным, представленным в Таблице 1, у животных группы «Контроль облучения» уровень МДА в крови был статистически значимо выше, чем у интактных животных, на 6 и 12 сутки эксперимента. При этом наибольших значений данный показатель достиг на 6 сутки, после чего постепенно снижался вплоть до окончания наблюдений. К 30 суткам содержание МДА в крови животных контрольной группы превышало аналогичный показатель у необлученных крыс на 37,6% ($p \leq 0,05$).

Среди животных третьей подопытной группы (Монклавит-1+масло) уровень МДА изменялся аналогично показателям крыс группы «Контроль облучения». К 6 суткам в данной группе отмечалось повышение содержания МДА на 1,6 мкмоль/л относительно контрольных животных. В период с 6 по 30 сутки уровень МДА постепенно снижался, и на 30 сутки эксперимента был на 18,8% выше показателей крыс интактной группы, однако, эти отличия не являлись статистически значимыми.

У животных четвертой подопытной группы (ДАФС-25+вода) отмечалось постепенное повышение уровня МДА в крови к 12 суткам с последующим снижением к 30 суткам эксперимента. На 6 сутки эксперимента содержание МДА в крови животных было на 20,7% ниже ($p \leq 0,05$) аналогичного показателя крыс контрольной группы. В период с 12 по 20 сутки содержание МДА установилось на уровне контрольных животных, однако к 30 суткам снизилось на 14,3% относительно данного показателя у крыс контрольной группы.

В пятой группе (ДАФС-25+Монклавит-1) концентрация МДА изменялась аналогично четвертой группе. Пик значений приходился на 12 сутки эксперимента и составлял 2,6 мкмоль/л, что на 46,2% ($p \leq 0,05$) превышало показатели интактных животных. На момент окончания эксперимента содержание МДА в пятой группе было на 28,6% ниже показателей животных контрольной группы ($p \leq 0,05$).

При изучении гистологического строе-

ния щитовидной железы у животных контрольной группы (Рис. 1) отмечали признаки её гипофункции: резорбционные вакуоли практически отсутствовали, стенки фолликулов были утончены из-за уплощения тироцитов, при этом объем коллоида и полостей фолликулов увеличен; в некоторых фолликулах наблюдалось уплотнение коллоида. Были обнаружены застойные явления, что проявлялось в полнокровии сосудов щитовидной железы и образовании тромбов. Некоторые фолликулы были разрушены, в паренхиме присутствовали единичные очаги лимфоидной инфильтрации. Также отмечали полиморфизм ядер тироцитов.

В щитовидной железе крыс 3, 4 и 5 подопытных групп патологические изменения были менее выражены, чем у животных контрольной группы. В коллоиде фолликулов обнаруживались резорбционные вакуоли. Наибольшую толщину стенок фолликулов и выраженные резорбционные вакуоли отмечали у животных 5 подопытной группы (Рис. 2). Наблюдались единичные незаполненные и частично заполненные коллоидом фолликулы, а также тироциты с вакуолизированной цитоплазмой.

Согласно данным, представленным в Таблице 2, у крыс группы «Контроль облучения» наблюдалось увеличение диаметра фолликулов в 1,9 раза и снижение высоты тироцитов в 1,6 раза относительно животных интактной группы. Диаметр фолликулов щитовидной железы крыс 3 и 4 подопытных групп также увеличивался (на 69 и 36 % соответственно) по сравнению с интактными животными, однако был на 9 и 27 % соответственно ниже чем у крыс группы «контроль облучения». Высота тироцитов у животных 3 и 4 подопытных групп была соответственна в 1,6 ($p \leq 0,05$) и 1,3 раза ниже, чем аналогичный показатель у контрольных животных. Комбинированное применение ДАФС-25 и Монклавит-1 обеспечивало уменьшение диаметра фолликулов на 37 % ($p \leq 0,05$) на фоне увеличения высоты фолликулярного эпителия на 57 % относительно животных контрольной группы.

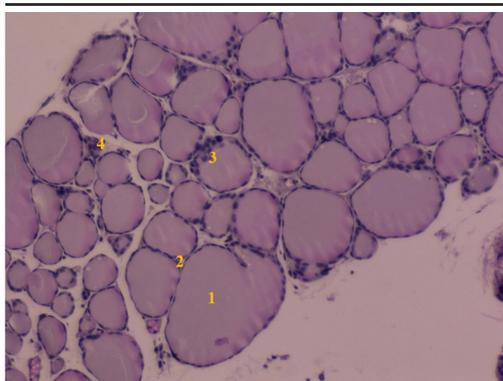


Рисунок 1. Щитовидная железа крысы группы «контроль облучения» на 30 сутки после воздействия гамма излучения (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400).

1 – фолликул; 2 – фолликулярный эпителий; 3 – сплюснутые в просвет фолликула тироциты; 4 – очаг лимфоидной инфильтрации

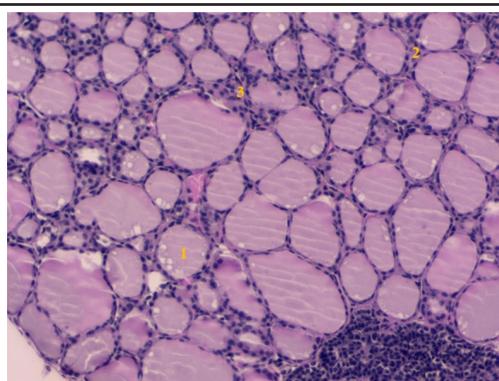


Рисунок 2. Щитовидная железа крысы группы «ДАФС-25 + Монклавит-1» на 30 сутки после воздействия гамма излучения (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400).

1 – фолликул с множеством резорбционных вакуолей; 2 – фолликулярный эпителий; 3 – очаг лимфоидной инфильтрации

Таблица 2

Микроморфометрические показатели фолликулов щитовидной железы крысы на 30 сутки после лучевого воздействия, мкм (Ме [Q25;Q75])

№ группы	Диаметр фолликулов, мкм	Высота фолликулярного эпителия, мкм
1. Интактные животные	117 [71;184]	8,9 [5,4;9,3]
2. Контроль облучения	218* [86;302]	5,4* [2,9;8,2]
3. Монклавит-1+масло	198 [77;293]	8,6# [3,9;9,9]
4. ДАФС-25+вода	159 [74;267]	6,8 [4,4;9,1]
5. ДАФС-25+ Монклавит-1	138# [68;241]	8,5# [5,0;9,7]

* – статистическая значимость различий относительно интактных животных согласно U-критерия Манна-Уитни составляет менее 0,05;

– статистическая значимость различий относительно животных группы «Контроль облучения» согласно H-критерия Краскела-Уоллиса составляет менее 0,05.

Выводы / Conclusion

Согласно полученным результатам, применение ДАФС-25 и Монклавит-1 способствует снижению концентрации МДА в крови облученных животных. Это обусловлено тем, что селен является кофактором глутатионпероксидазы – фер-

мента, который является частью антиоксидантной системы организма. Глутатионпероксидазы нейтрализуют образовавшиеся в результате воздействия ионизирующего излучения АФК [14, 15]. Монклавит-1 представляет собой йодсодержащий препарат, который применяет-

ся в ветеринарии в качестве бактерицидного и фунгицидного средства широкого спектра действия [16]. При дефиците йода усиливается тяжесть окислительного стресса из-за дисбаланса АФК и антиоксидантов [17–19]. Эти данные подтверждаются в исследовании Лыгденова Д. В., где у подопытных животных на фоне нарушения гормонального фона щитовидной железы развивался выраженный окислительный стресс. [20] Выраженность гистологических изменений у крыс, получавших ДАФС-25 и Монклавит-1, ниже, чем у животных группы «Контроль облучения», что связано с участием селена и йода в метаболизме гормонов щитовидной железы, регуляции окислительно-восстановительных реакций и нейтрализации АФК [9, 21].

Механизм радиозащитного и радиотерапевтического действия изученных соединений является купирование звена непрямого действия гамма-излучения, в частности перекисных соединений, в том числе и на щитовидную железу. Система «глутатион-пероксидазы-тиоредоксин редуктазы», состоящая в том числе из селен зависимых протеинов влияет на пролиферацию и дифференцировку тироцитов, их апоптоз.

Кроме того, при повышенных дотациях йода в организме происходит синтез и накопление тиреоидных гормонов в фолликулах щитовидной железы в виде коллоида. Активация функциональной активности желёз, в том числе щитовидной, (инициируемая воздействием ионизирующей радиации) в период первичных реакций с последующим выраженным угнетением активности за счёт истощения запасов коллоида и интоксикации организма в период «разгара» заболевания является звеном опосредованного биологического воздействия гамма-излучения. Оно влияет на степень тяжести и сход заболевания [22]. Дотации данных микроэлементов в составе Монклавит-1 определили тиреостабилизирующий эффект, который проявлялся в уменьшении диаметра фолликулов на фоне увеличения высоты фолликулярного эпителия щитовидной железы,

что свидетельствует о сохранении функциональной активности органа. Описанные изменения микроморфометрических показателей щитовидной железы облучённых животных контрольной и подопытных групп коррелируют с данными динамики концентрации тиреоидных гормонов (свободного тироксина и общего трийодтиронина) в сыворотке периферической крови крыс при остром радиационном поражении на фоне применения ДАФС-25 и Монклавит-1, описанной в предыдущей работе [23].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

Комбинированное применение ДАФС-25 в дозе 1,3 мг/кг за 3 часа до общего, внешнего, однократного воздействия γ -излучения в дозе 7,0 Гр с последующим десятикратным внутрижелудочным введением Монклавит-1 предварительно смешанным с водой в соотношении 1:1, общим объёмом 1,0 мл на 100 грамм живой массы, с интервалом 48 ч способствует снижению концентрации МДА в крови животных в период первичных реакций и восстановления в среднем на 21 и 30 % соответственно относительно аналогичного показателя у контрольных животных.

Применение ДАФС-25 и Монклавит-1 обеспечивало уменьшение диаметра фолликулов на 37 % на фоне увеличения высоты фолликулярного эпителия на 57 % относительно животных контрольной группы, что определяет сохранение функциональной активности щитовидной железы к 30 суткам после воздействия ионизирующей радиации.

Комбинация селен-содержащей кормовой добавки ДАФС-25 и йодсодержащего препарата Монклавит-1 обеспечивает эутиреоидный статус за счёт защиты щитовидной железы от действия перекисных соединений и сохранения высокой функциональной активности органа в период «разгара» острого радиационного поражения, как следствие, является механизмом реализации радиозащитного действия.

EVALUATION OF CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MALONDIALDEHYDE AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID IN ACUTE RADIATION DAMAGE AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF DAPS-25 AND MONCLAVIT-1

Brevnova S.A. * – Postgraduate student of the Department of Veterinary Radiobiology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University of Veterinary Medicine»

* sonya-24.96@mail.ru

Acknowledgmen: the materials were prepared within the framework of the regional competition of the Russian Science Foundation in 2021 "Conducting foundation scientific research and search for scientific research by individual scientific groups" (Agreement No. 22-16-20007 of 25.03.2022).

ABSTRACT

The search for formulations of radioprotective agents with different mechanisms of action is one of the promising areas in radiobiology. One of the components of the body's antioxidant system are glutathione peroxidases, selenium-dependent proteins capable of neutralizing reactive oxygen species and inhibiting lipid peroxidation. In addition, selenium is involved in the metabolism of thyroid hormones and the maintenance of cellular homeostasis of thyrocytes. The thyroid gland is involved in the regulation of metabolism, and also affects the functioning of many body systems. Consequently, the course and outcome of radiation pathology will depend on the functional state of the thyroid gland. Iodine is required for the synthesis of thyroid hormones. DAPS-25 is a feed additive for farm animals containing diacetophenonyl selenide (mass fraction of selenium is 25%). Monclavit-1 is a veterinary drug containing iodine in the form of a polymer complex. The combined use of selenium and iodine as a radioprotective agent is currently poorly understood. Thus, the purpose of this work was to evaluate changes in the concentration of malondialdehyde and the functional state of the thyroid gland in

acute radiation injury against the background of the use of DAPS-25 and Monclavit-1.

In order to conduct the experiment on the principle of pairs of analogues, 5 groups of animals were formed, 10 individuals each. The determination of the concentration of malondialdehyde was carried out by the colorimetric method. The material selected for histological examination was fixed in a formalin solution, then dehydrated, paraffinized, and stained with hematoxylin-eosin.

The use of DAPS-25 and Monclavit-1 contributes to a decrease in the concentration of malondialdehyde in the blood of irradiated animals and a relative restoration of the histological structure of the thyroid gland on the 30th day of the experiment.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Barrera, G. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders / G. Barrera, S. Pizzimenti, M. Daga [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2018. – Vol. 7. – №8. – P. 102. doi: 10.3390/antiox7080102.
2. Daniele Del Rio. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress / Daniele Del Rio, J. A. Stewart, N. Pellegrini // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 15. – №4. – P. 316–328.
3. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. doi: 10.1038/35041687
4. Nathan, C. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. / C. Nathan, A. Cunningham-Bussel // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – Vol. 13. – №5. – P. 349–361. doi: 10.1038/nri3423.
5. Карпенко, Л. Ю. Оценка влияния применения йод- и селенсодержащих препаратов на биохимический статус коров в биогеохимической провинции / Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта, К. П. Иванова // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2023. – № 1. – С. 126-128. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2023.1.126.
6. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxida-

- tion by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. / D. Tsikas // *Anal Biochem.* – 2017. – №524. – P. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.
7. Weismann, D. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. / D. Weismann, K. Hartvigsen, N. Lauer [et al.] // *Nature.* – 2011. Vol. 478(7367). – P. 76–81. doi: 10.1038/nature10449.
8. Niki, E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. / E. Niki // *Free Radic BiolMed.* – 2009. – Vol. 47. – №5. P. 469–484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032.
9. Wang, F. Selenium and thyroid diseases. / F. Wang, C. Li, S. Li [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol.14. – P. 1133000. doi: 10.3389/fendo.2023.1133000.
10. Влияние препаратов йода и селена на течение и исход острого радиационного поражения / Р. О. Васильев, И. С. Драчев, Н. Ю. Югатова [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 480–491. – DOI 10.31857/S0869803121050106.
11. Михайлов П.П., Коровкина Э.П. Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. С. 724–429.
12. Влияние комбинированного применения ДАФС-25к и "Монклавит-1" на клиническое проявление острого радиационного поражения у крыс / Р. О. Васильев, Е. И. Трошин, Н. Ю. Югатова, С. А. Бревнова // *Ветеринарный врач.* – 2021. – № 4. – С. 69–76. – DOI 10.33632/1998-698X.2021-4-69-76.
13. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз / Е.В. Шекунова, М.А. Ковалева, М.Н. Макарова [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2020. –Т. 10 – № 1. – С. 19–28.
14. Trenz, T.S. Going Forward and Back: The Complex Evolutionary History of the GPx. / T.S. Trenz, C.L. Delaix, A.C. Turchetto-Zolet [et al.] // *Biology (Basel).* – 2021. – Vol.10. – №11. – P. 1165. doi: 10.3390/biology10111165.
15. Anipchenko, P.S. The state of the antioxidant system in cows at different densities of radioactive contamination of the soil / P. S. Anipchenko, R. M. Vasilev, V. N. Gaponova [et al.] // . – 2020. – Vol. 34, No. S1. – P. 05122. – DOI 10.1096/fasebj.2020.34.s1.05122.
16. Васильев, Р.О. Патоморфологические изменения в органах у мышей при длительном внутрижелудочном введении "Монклавит-1" / Р.О. Васильев, Е. И. Трошин, Н.Ю. Югатова // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* – 2018. – № 2. – С. 91–95.
17. Аметов, А.С. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А.С. Аметов, Е.С. Белоножкина, И.И. Павлюченко, А.А. Басов // *Проблемы эндокринологии.* – 2007. – № 2 (53). – С. 49 – 54.
18. Попова, О.С. Влияние фитобиотического комплекса на лабораторных животных / О.С. Попова, В.А. Барышев // *Международный вестник ветеринарии.* – 2018. – № 2. – С. 60–64.
19. Кузьмин, В.А. Терапевтическая эффективность комплексных препаратов на основе наносеребра / В.А. Кузьмин, А.М. Лунегов, А.В. Кудрявцева [и др.] // *Иппология и ветеринария.* – 2014. – № 3(13). – С. 61–64.
20. Лыгденов, Д.В. Влияние органических форм йода и цинка на соотношение прооксидантных и антиоксидантных систем организма при йодной недостаточности / Д.В. Лыгденов, Е.В. Сордонова, С.Д. Жамсаранова // *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология.* – 2017. – № 7 (4). – С. 36–43.
21. Васильев, Р.О. Структурные и функциональные изменения в щитовидной железе крыс, подвергнутых общему гамма-облучению на фоне препаратов йода / Р.О. Васильев, Е.И. Трошин // *Ветеринар-*

ный врач. – 2015. – № 1. – С. 37-43.

22. Функциональная активность щитовидной железы крыс при остром радиационном поражении на фоне применения жидкой кормовой добавки "ActiveMix VMG-500" / Р. О. Васильев, А. В. Шишкин, А. Н. Куликов [и др.] // Ветеринарный врач. – 2022. – № 4. – С. 7-15. – DOI 10.33632/1998-698X.2021_7_15

23. Оценка динамики концентрации тиреоидных гормонов у крыс при воздействии гамма-излучения на фоне применения йод-, селен-содержащих кормовых добавок / Р. О. Васильев, Е. И. Трошин, С. А. Бревнова, Н. Ю. Югатова // Ильинские чтения 2022 : Сборник материалов школы-конференции молодых учёных и специалистов, Москва, 06–07 октября 2022 года. – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2022. – С. 83-86.

REFERENCES

1. Barrera, G. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders / G. Barrera, S. Pizzimenti, M. Daga [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2018. – Vol.7. – №8. – P. 102. doi: 10.3390/antiox7080102.

2. Daniele Del Rio. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress / Daniele Del Rio, J. A. Stewart, N. Pellegrini // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 15. – №4. – P. 316–328.

3. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. doi: 10.1038/35041687

4. Nathan, C. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. / C. Nathan, A. Cunningham-Bussel // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – Vol. 13. – №5. – P. 349–361. doi: 10.1038/nri3423.

5. Karpenko, L. Ju. Ocenka vlijaniya primeneniya jod- i selenosoderzhashhih preparatov na biohimicheskiy status korov v biogeo-

himicheskoj provincii / L. Ju. Karpenko, A. A. Bahta, K. P. Ivanova // *Normativno-pravovoe regulirovanie v veterinarii*. – 2023. – № 1. – S. 126-128. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2023.1.126.

6. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. / D. Tsikas // *Anal Biochem*. – 2017. – №524. – P. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

7. Weismann, D. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. / D. Weismann, K. Hartvigsen, N. Lauer [et al.] // *Nature*. – 2011. Vol. 478(7367). – P. 76–81. doi: 10.1038/nature10449.

8. Niki, E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. / E. Niki // *Free Radic BiolMed*. – 2009. – Vol. 47. – №5. P. 469–484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032.

9. Wang, F. Selenium and thyroid diseases. / F. Wang, C. Li, S. Li [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol.14. – P. 1133000. doi: 10.3389/fendo.2023.1133000.

10. Vlijanie preparatov joda i selena na techenie i ishod ostrogo radiacionnogo porazheniya / R. O. Vasil'ev, I. S. Drachev, N. Ju. Jugatova [i dr.] // *Radiacionnaja biologija. Radiojekoologija*. – 2021. – T. 61, № 5. – S. 480–491. – DOI 10.31857/S0869803121050106.

11. Mihajlov P.P., Korovkina Je.P. Metodicheskih ukazanij po doklinicheskomu izucheniju radioprotekturnyh svojstv farmakologicheskikh veshhestv // *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* / Pod red. R.U. Habrieva. 2-e izd. M.: Medicina, 2005. S. 724–429.

12. Vlijanie kombinirovannogo primeneniya DAFS-25k i "Monklavit-1" na klinicheskoe projavlenie ostrogo radiacionnogo porazheniya u krysa / R. O. Vasil'ev, E. I. Troshin, N. Ju. Jugatova, S. A. Brevnova // *Veterinarnyj vrach*. – 2021. – № 4. – S. 69-76. – DOI 10.33632/1998-698X.2021-4-69-76.

13. Vybor dozy preparata dlja doklinicheskogo issledovaniya: mezhvidovoj perenos doz / E.V. Shekunova, M.A. Kovaleva, M.N. Makarova [i dr.] // *Vedomosti Nauchnogo*

- centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. – 2020. – Т. 10 – № 1. – С. 19–28.
14. Trenz, T.S. Going Forward and Back: The Complex Evolutionary History of the GPx. / T.S. Trenz, C.L. Delaix, A.C. Turchetto-Zolet [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol.10. – №11. – P. 1165. doi: 10.3390/biology10111165.
15. Anipchenko, P.S. The state of the antioxidant system in cows at different densities of radioactive contamination of the soil / P. S. Anipchenko, R. M. Vasilev, V. N. Gaponova [et al.] // . – 2020. – Vol. 34, No. S1. – P. 05122. – DOI 10.1096/fasebj.2020.34.s1.05122.
16. Vasil'ev, R.O. Patomorfologicheskie izmeneniya v organah u myshej pri dlitel'nom vnutrizheludochnom vvedenii "Monklavit-1" / R.O. Vasil'ev, E. I. Troshin, N.Ju. Jugatova // *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii*. – 2018. – № 2. – С. 91-95.
17. Ametov, A.S. Pro- i antioksidantnaja sistema u bol'nyh gipotireozom i ee izmeneniya pod vlijaniem preparatov lipoevoj kisloty / A.S. Ametov, E.S. Belonozhkina, I.I. Pavljuchenko, A.A. Basov // *Problemy jendokrinologii*. – 2007. – № 2 (53). – С. 49–54.
18. Popova, O.S. Vlijanie fitobioticheskogo kompleksa na laboratornyh zhivotnyh / O.S. Popova, V.A. Baryshev // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. – 2018. – № 2. – С. 60-64.
19. Kuz'min, V.A. Terapevticheskaja jeffektivnost' kompleksnyh preparatov na osnove nanoserebra / V.A. Kuz'min, A.M. Lunegov, A.V. Kudrjavceva [i dr.] // *Ippologija i veterinarija*. – 2014. – № 3(13). – С. 61-64.
20. Lygdenov, D.V. Vlijanie organicheskikh form joda i cinka na sootnoshenie prooksidantnyh i antioksidantnyh sistem organizma pri jodnoj nedostatochnosti / D.V. Lygdenov, E.V. Sordonova, S.D. Zhamsaranova // *Izvestija vuzov. Prikladnaja himija i biotehnologija*. – 2017. – № 7(4). – С. 36-43.
21. Vasil'ev, R.O. Strukturnye i funkcional'nye izmeneniya v shhitovidnoj zheleze krysa, podvergnutyh obshhemu gamma-oblucheniju na fone preparatov joda / R.O. Vasil'ev, E.I. Troshin // *Veterinarnyj vrach*. – 2015. – № 1. – С. 37-43.
22. Funkcional'naja aktivnost' shhito-vidnoj zhelezy krysa pri ostrom radiaci-onnom porazhenii na fone primeneniya zhidkoj kormovoj dobavki "ActiveMix VMG-500" / R. O. Vasil'ev, A. V. Shishkin, A. N. Kulikov [i dr.] // *Veterinarnyj vrach*. – 2022. – № 4. – С. 7-15. – DOI 10.33632/1998-698X.2021_7_15
23. Ocenka dinamiki koncentracii ti-reoidnyh gormonov u krysa pri vozdejstvii gamma-izlucheniya na fone primeneniya jod-, selenosoderzhashhih kormovyh dobavok / R. O. Vasil'ev, E. I. Troshin, S. A. Brevnova, N. Ju. Jugatova // *Il'inskie chteniya 2022 : Sbornik materialov shkoly-konferencii molodyh uchjonyh i specialistov, Moskva, 06–07 oktjabrja 2022 goda*. – Moskva: Gosudarstvennyj nauchnyj centr Rossijskoj Federacii - Federal'nyj medicinskij biofizicheskij centr imeni A.I. Bur-nazjana, 2022. – С. 83-86.