



Научная статья

УДК [616-006:616.15]-092.9:[615.919+616-001.16]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z292

Влияние пчелиного яда и гипертермии на перекисное окисление липидов в печени крыс-опухоленосителей

Михаил Александрович Шабалин¹, Зульфия Ваизовна Туктарова², Полина Андреевна Попова³,
Ольга Владимировна Красникова⁴✉, Екатерина Алексеевна Левеева⁵,
Ольга Михайловна Московцева⁶, Анна Вячеславовна Дерюгина⁷

^{1-3, 7}Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия

⁴⁻⁶Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

¹shabalin-mihail@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2070-4948>

²<https://orcid.org/0009-0006-3075-2336>

³<https://orcid.org/0000-0003-0972-0832>

⁴lala-g@yandex.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>

⁵leveeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4042-3837>

⁶moskovtseva1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5721-9332>

⁷kfg.unn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>

Аннотация. Поиск малотоксичных препаратов с высокой терапевтической активностью остается актуальной проблемой онкологии. **Цель** исследования – оценка действия пчелиного яда в сочетании с гипертермией на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксид-дисмутазы (СОД) в гомогенате печени крыс-опухоленосителей. **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 135 крыс-самок линии Вистар (возраст 3 мес.). Группами сравнения (по 15 особей) были крысы-опухоленосители (контроль) и крысы (здоровые или опухоленосители), подвергнутые моно воздействи́ям гипертермии (42 или 43 °С), пчелиного яда, а также совокупному их действию. В качестве физиологической нормы изучены данные 15 интактных (здоровых) животных. Опухолевый процесс моделировался путем перевития штамма РС-1 в паховую область. Материалом исследования послужила ткань печени, извлеченная на 1, 7, 14-е сутки после терапевтических воздействий. Концентрации продуктов ПОЛ: диеновых (ДК), триеновых (ТК) конъюгатов и оснований Шиффа (ОШ) – оценивались путем спектрофотометрического анализа. Активность антиоксидантной системы устанавливалась по активности СОД, также методом спектрофотометрии. **Результаты.** При совместном использовании гипертермии 43 °С и пчелино-

го яда на 14-е сутки последействия регистрировалось снижение концентраций ДК, ТК, ОШ в гомогенате печени крыс относительно данных контрольной группы до значений интактных животных. При совместном использовании гипертермии 42 °С и пчелиного яда уменьшение содержания ДК, ТК, ОШ было менее выражено. Монодействие гипертермии было неэффективно и сохраняло рост вышеуказанных показателей, вызванный опухолевым процессом. Активность СОД в гомогенате печени крыс-опухоленосителей под сочетанным влиянием гипертермии и пчелиного яда повышалась на всех сроках наблюдения относительно интактной и контрольной групп, особенно при использовании гипертермии 43 °С. Таким образом, доказано положительное совместное действие гипертермии и пчелиного яда при онкопатологии, выражающееся в достоверном снижении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенате печени, а также в значительной активации антиоксидантной системы.

Ключевые слова: комбинированная противоопухолевая терапия, лечебная гипертермия, пчелиный яд, альвеолярный рак печени, продукты перекисного окисления липидов, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, гепатопротективный эффект

Для цитирования: Шабалин М.А., Туктарова З.В., Попова П.А., Красникова О.В., Левеева Е.А., Москвцева О.М., Дерюгина А.В. Влияние пчелиного яда и гипертермии на перекисное окисление липидов в печени крыс-опухоленосителей // Журнал медико-биологических исследований. 2026. Т. 14, № 3. С. 64–77. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z292>

Original article

The Effect of Bee Venom and Hyperthermia on Lipid Peroxidation in the Liver of Tumor-Bearing Rats

Mikhail A. Shabalin¹, Zulfiya V. Tuktarova², Polina A. Popova³, Olga V. Krasnikova^{4✉}, Ekaterina A. Leveeva⁵, Olga M. Moskovtseva⁶, Anna V. Deryugina⁷

^{1-3, 7}National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

⁴⁻⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

¹shabalin-mihail@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2070-4948>

²<https://orcid.org/0009-0006-3075-2336>

³<https://orcid.org/0000-0003-0972-0832>

⁴lala-g@yandex.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>

⁵leveeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4042-3837>

⁶moskovtseval@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5721-9332>

⁷kfg.unn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>

Abstract. The search for low-toxic drugs with high therapeutic activity remains a pressing issue in oncology. The **purpose** of the study is to analyze the effect of bee venom in combination with hyperthermia on the content of lipid peroxidation products (LPPs) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in the liver homogenate of tumor-bearing rats. **Materials and methods.** The study involved 135 female Wistar rats (3 months old). The comparison groups (15 individuals each) included tumor-bearing rats (control group) and rats (healthy or tumor-

bearing) exposed solely to hyperthermia (42 or 43 °C), and bee venom, as well as their combined effect. Data from 15 intact (healthy) animals were studied as a physiological norm. The tumor process was modeled by transplanting the PC-1 strain into the inguinal region. The materials for the study were liver tissues extracted from rats on the 1st, 7th, and 14th days after therapeutic interventions. Concentrations of LPPs – diene conjugates (DC), triene conjugates (TC) and Schiff bases (SB) – were assessed spectrophotometrically. Antioxidant system activity was assessed by SOD activity, also determined spectrophotometrically. **Results.** With the combined effect of 43 °C hyperthermia and bee venom, a decrease in the concentrations of DC, TC, and SB in the rat liver homogenate was recorded on the 14th day after the interventions, reaching levels similar to those of intact animals, compared to the control group data. With the combined effect of 42 °C hyperthermia and bee venom, the decrease in DC, TC and SB levels was less pronounced. Hyperthermia alone was not effective and maintained the tumor-induced increases in the parameters mentioned above. SOD activity in the liver homogenate of tumor-bearing rats exposed to the combined effect of hyperthermia and bee venom increased during all observation periods compared to the intact and control groups, particularly with 43 °C hyperthermia. Thus, the study demonstrates a positive combined effect of hyperthermia and bee venom in oncopathology, resulting in a significant reduction in the content of primary and secondary lipid peroxidation products in the liver homogenate, as well as a significant activation of the antioxidant system.

Keywords: combination antitumor therapy, therapeutic hyperthermia, bee venom, alveolar liver cancer, lipid peroxidation products, antioxidant system, superoxide dismutase, hepatoprotective effect

For citation: Shabalin M.A., Tuktarova Z.V., Popova P.A., Krasnikova O.V., Leveeva E.A., Moskovtseva O.M., Deryugina A.V. The Effect of Bee Venom and Hyperthermia on Lipid Peroxidation in the Liver of Tumor-Bearing Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2026, vol. 14, no. 3, pp. 64–77. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z292>

Онкологические заболевания остаются одними из наиболее неблагоприятных патологий, поскольку характеризуются выраженными сложностями диагностики и лечения, значительным влиянием на трудоспособность и качество жизни больных, низкими показателями продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Трудности лечения рака связаны со способностью опухоли ускользать от иммунного ответа [3, 4]. Вследствие генетической нестабильности раковые клетки могут выработать резистентность к проводимому лечению, более того, в некоторых случаях развивается множественная лекарственная устойчивость, даже к лекарствам, с которыми эти клетки не встречались прежде.

В то же время показано, что опухолевые клетки избирательно термочувствительны (при повышении температуры тела до 42–45 °C) [5]. При тепловом воздействии опухолевая ткань перенасыщается собственными продуктами

обмена, кислотами, в ней нарушаются системы регуляции, вследствие чего опухолевая клетка становится более восприимчивой к лучевой или химиотерапии [6]. Гипертермия, используемая совместно с другими способами лечения, такими как химиотерапия и лучевая терапия, дает синергический эффект: при лучевой терапии выступает как радиосенсибилизатор, при химиотерапии – как химиосенсибилизатор. Она подавляет восстановление поврежденных раковых клеток после химиотерапии или лучевой терапии [4, 7, 8]. При этом по-прежнему актуальна проблема поиска малотоксичных препаратов с высокой терапевтической активностью. В качестве возможного компонента комбинированной схемы терапии с гипертермией можно рассматривать пчелиный яд, который оказывает противоопухолевое действие при онкозаболеваниях печени, легких, почек, простаты, мочевого пузыря, молочной железы

и крови [9]. Также пчелиный яд за счет содержания мелиттина обладает антиоксидантными свойствами [10], что важно учитывать, поскольку нарушение регуляции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается при злокачественном росте [11]. Активация ПОЛ нарушает проницаемость клеточной мембраны и в конечном итоге приводит к гибели клеток [12]. Взаимодействие активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами липидного слоя мембран повреждает структуру и ухудшает функциональное состояние клеток, снижая резистентность организма к опухолевому росту и оказывая неблагоприятное влияние на результаты лечения [13]. Кроме того, использование химических и физических методов противоопухолевой терапии часто способствует увеличению интенсивности свободнорадикальных реакций в организме [14].

Важное место, занимаемое печенью в обмене веществ, делает ее причастной к функциям почти всех органов и систем [15]. При этом гепатотоксичность сочетанного действия пчелиного яда и гипертермии при канцерогенезе, в основе которой лежит развитие окислительных реакций и увеличение содержания активных форм кислорода, на сегодняшний день не изучена. В связи с этим целью исследования стала оценка действия пчелиного яда в сочетании с гипертермией на процессы ПОЛ и антиоксидантную активность в печени крыс-опухоленосителей.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 135 крысах-самках (возраст 3 мес.) линии Вистар с массой тела 180–200 г. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с рекомендациями, представленными в международном документе “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Вашингтон, 2011), и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19 июня 2003 года № 267. Работа одобрена локальным этическим комитетом института биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета

им. Н.И. Лобачевского (протокол от 5 сентября 2023 года).

Были сформированы 9 групп крыс по 15 особей в каждой: интактные (здоровые); контрольные (опухоленосители); здоровые, подвергнутые воздействию пчелиного яда; здоровые, подвергнутые гипертермии 42 °С; здоровые, подвергнутые гипертермии 43 °С; опухоленосители, подвергнутые гипертермии 42 °С; опухоленосители, подвергнутые гипертермии 43 °С; опухоленосители, подвергнутые сочетанному воздействию пчелиного яда и гипертермии 42 °С; опухоленосители, подвергнутые сочетанному воздействию пчелиного яда и гипертермии 43 °С.

Для моделирования опухолевого процесса штамм PC-1 (30 %-я взвесь опухолевых клеток в растворе Хенкса) перевивали подкожно в паховую область в объеме 0,5 мл на животное, спустя 28 сут животных вводили в эксперимент. В работе применяли раствор яда пчелы медоносной (*Apis mellifera* L.), полученный в Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского (в качестве растворителя использован физиологический раствор), в дозе 0,5 мг/кг массы тела животного при каждом воздействии. Терапию пчелиным ядом и гипертермией проводили в течение 7 сут. Пчелиный яд вводили внутрибрюшинно за 15 мин до начала гипертермии. Сеансы гипертермии проводили в климатической камере с автоматической стабилизацией температуры. Животных нагревали в течение 15 мин до достижения ректальных температур 42 или 43 °С. Ректальную температуру измеряли с помощью медицинского термометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Россия). Материалом для исследования служила ткань печени крыс, извлеченная на 1, 7, 14-е сутки после терапии. Из тканей делали 10 %-й гомогенат и изучали изменения активности СОД и содержания продуктов ПОЛ.

Для определения концентраций продуктов ПОЛ к 4,5 мл смеси изопропанола и гептана (1:1) добавляли 0,5 мл гомогената печени. Встряхивали 15 мин и затем центрифугировали

10 мин при 5000 об/мин. Липидный экстракт отбирали в сухую чистую пробирку, к нему добавляли 2,5 мл смеси изопропанола и гептана (3:7) и 1 мл 1 Н соляной кислоты, встряхивали содержимое и оставляли на 15 мин при 4 °С. Гептан сверху отбирали в отдельную чистую сухую пробирку. К оставшейся водно-спиртовой смеси добавляли 0,5 мл хлорида натрия, встряхивали и оставляли на 10 мин. Далее изопропанол отбирали в отдельную чистую пробирку. Контрольное измерение делали аналогичным образом, только вместо гомогената добавляли этилендиаминтетрауксусную кислоту.

Уровни диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) устанавливали путем спектрофотометрического анализа [16] на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия). Оценивали каждую фазу против соответствующего контроля при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ) [17]. Содержание ДК, ТК, ОШ определяли по отношениям оптических плотностей E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220} , E_{400}/E_{220} соответственно и выражали в относительных единицах.

Активность СОД выявляли по ингибированию образования продукта аутоокисления адреналина спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность при длине волны 347 нм [18].

Полученные результаты обрабатывали при помощи пакетов прикладных программ BioStat и Microsoft Excel методами одномерной статистики. Данные представляли в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическую значимость различий средних значений определяли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями (two-way repeated measures ANOVA) и апостериорного теста Тьюки для множественного сравнения между группами. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Применение гипертермии 42 °С у крыс-опухоленосителей вызывало увеличение концентрации ТК на 1-е и 7-е сутки,

ДК – на 1-е и 14-е сутки эксперимента относительно значений интактных и контрольных крыс. Сочетанное действие пчелиного яда и гипертермии 42 °С определило увеличение концентрации ТК только на 7-е сутки, при сохранении в остальные сроки наблюдения приближенного к значениям интактных животных содержания ДК и ТК, тогда как у крыс контрольной группы на 1-е сутки регистрировался рост уровня ДК, а на 14-е сутки – содержания ТК относительно значений интактных крыс. Моно воздействия (пчелиного яда или гипертермии 42 °С) на крыс без опухоли вызывали снижение концентрации ДК при повышении содержания ТК на 1-е сутки с последующим уменьшением по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

При исследовании содержания ОШ у крыс контрольной группы регистрировался рост показателя в 4–5 раз по сравнению с интактными крысами на протяжении всего эксперимента. Гипертермия 42 °С как у здоровых крыс, так и у крыс-опухоленосителей вызывала максимальное увеличение показателя на 1-е сутки с превышением значений интактных животных в 6–7 раз и контрольных – в 1,5–2 раза. При этом у здоровых крыс в дальнейшем регистрировалось снижение содержания ОШ, а у крыс-опухоленосителей оно сохранялось повышенным, сопоставимым с показателем на 1-е сутки исследования. Действие пчелиного яда определило рост уровня ОШ у крыс-опухоленосителей по сравнению с интактными крысами, но менее выраженный, чем в контроле. Сочетанное действие гипертермии 42 °С и пчелиного яда на крыс-опухоленосителей приводило к снижению показателя по сравнению с контролем, хотя он оставался повышенным относительно значений интактных животных (табл. 1).

В дальнейшем было проведено исследование с применением гипертермии 43 °С. Выявлен рост уровня ДК после воздействия гипертермии у здоровых животных на 1-е сутки по сравнению с интактными крысами и у крыс-опухоленосителей на 7-е и 14-е сутки относительно значений интактных и контрольных животных. Содержание ТК у крыс-

Таблица 1

Изменение содержания ДК, ТК и ОШ в тканях печени крыс под действием злокачественной опухоли, гипертермии 42 °С и/или пчелиного яда ($M \pm m$)

Changes in the content of diene conjugates, triene conjugates and Schiff bases in rat liver tissues exposed to malignant tumors, hyperthermia at 42 °C, and/or bee venom ($M \pm m$)

Крысы	Содержание, отн. ед.		
	ДК	ТК	ОШ
<i>1-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,20±0,03	0,27±0,01	0,52±0,03
Контрольные (опухоленосители)	0,28±0,03*	0,30±0,02	2,30±0,03*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,17±0,01	0,50±0,03*	3,12±0,14*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,11±0,05*	0,73±0,06*	1,77±0,03*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,08±0,11**	0,52±0,02**	0,84±0,02**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,32±0,08**	0,55±0,02**	3,50±0,20**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,23±0,03#	0,22±0,08**	2,50±0,23**
<i>7-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,33±0,03	0,27±0,01	0,50±0,03
Контрольные (опухоленосители)	0,22±0,03*	0,20±0,02*	2,80±0,03*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,17±0,02*	0,06±0,02*	1,99±0,11*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,05±0,01*	0,73±0,05*	1,17±0,40*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,04±0,01**	0,06±0,05**	1,11±0,05**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,30±0,04#	1,08±0,05**	4,50±0,34**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,23±0,02*	0,48±0,12**	1,60±0,21**
<i>14-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,20±0,03	0,27±0,01	0,54±0,03
Контрольные (опухоленосители)	0,22±0,03	0,29±0,02*	2,83±0,03*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,18±0,04*	0,08±0,02*	1,13±0,30*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,21±0,04	0,35±0,01*	1,00±0,22*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,17±0,01**	0,25±0,03**	0,82±0,03**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,35±0,03**	0,30±0,04*	3,30±0,50**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,21±0,05	0,19±0,04**	1,73±0,03**

Примечание. Здесь и далее отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – по отношению к интактным крысам; # – по отношению к контрольным крысам.

опухоленосителей, подвергнутых гипертермии 43 °С, возрастало на всех этапах исследования в 1,5–2 раза относительно значений интактных и контрольных животных, так же как и при моно воздействии пчелиного яда, которое приводило к повышению уровня ТК на 1–7-е сутки.

Сочетанное применение гипертермии 43 °С и пчелиного яда не вызывало роста концентраций ДК и ТК относительно значений интактных животных (табл. 2).

Уровень ОШ при сочетанном действии гипертермии 43 °С и пчелиного яда также сохранялся

Таблица 2

Изменение содержания ДК, ТК и ОШ в тканях печени крыс под действием злокачественной опухоли, гипертермии 43 °С и/или пчелиного яда ($M \pm m$)Changes in the content of diene conjugates, triene conjugates and Schiff bases in rat liver tissues exposed to malignant tumors, hyperthermia at 43 °C, and/or bee venom ($M \pm m$)

Крысы	Содержание, отн. ед.		
	ДК	ТК	ОШ
<i>1-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,20±0,03	0,27±0,03	0,54±0,04
Контрольные (опухоленосители)	0,22±0,03	0,29±0,03	3,10±0,04*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,40±0,01*	0,18±0,06*	1,12±0,01*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,11±0,01*	0,73±0,05*	1,77±0,02*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,15±0,01**	0,53±0,05**	0,90±0,02**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,22±0,03	0,55±0,02**	0,57±0,06#
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,15±0,01**	0,24±0,04**	0,40±0,01#
<i>7-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,22±0,03	0,24±0,03	0,44±0,04
Контрольные (опухоленосители)	0,23±0,03	0,30±0,03*	2,83±0,04*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,25±0,01	0,18±0,04*	1,01±0,10*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,05±0,02*	0,73±0,06*	1,17±0,10*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,04±0,11**	0,63±0,04**	0,68±0,05**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,50±0,04**	0,48±0,07**	5,80±0,30**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,24±0,02	0,10±0,01**	0,60±0,20#
<i>14-е сутки</i>			
Интактные (здоровые)	0,22±0,01	0,17±0,03	0,50±0,04
Контрольные (опухоленосители)	0,24±0,03	0,31±0,03*	2,83±0,04*
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,17±0,04*	0,20±0,01	0,50±0,10
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	0,21±0,05	0,35±0,02*	1,65±0,04*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,24±0,02**	0,20±0,01**	0,37±0,02**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,32±0,06**	0,50±0,04**	3,50±0,20**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	0,21±0,03#	0,16±0,03#	0,60±0,03#

в пределах значений интактных крыс, тогда как моновоздействие гипертермии 43 °С на крыс-опухоленосителей вызывало значительный рост показателя на 7-е и 14-е сутки по сравнению с данными интактных и контрольных крыс. При воздействии только пчелиного яда или гипертермии 43 °С на крыс без опухоли происходило по-

вышение уровня ОШ на 1–7-е сутки относительно значений интактных крыс (табл. 2).

Анализ активности СОД показал ее увеличение при действии пчелиного яда на здоровых животных по сравнению с интактными. Гипертермия 42 и 43 °С у крыс-опухоленосителей вызывала менее значимое повышение дан-

ного показателя по сравнению с действием пчелиного яда. Наиболее существенные изменения регистрировались при сочетанном действии пчелиного яда и гипертермии (42 или 43 °C), что выражалось в росте показателя на всех этапах наблюдения относительно значений интактной группы (табл. 3 и 4).

Таким образом, в ходе эксперимента выявлено снижение содержания продуктов ПОЛ в гомогенате печени животных-опухоленосителей, подвергавшихся сочетанному действию гипертермии и пчелиного яда. При воздействии гипертермии 43 °C и пчелиного яда на 14-е сутки регистрировалось снижение уров-

Таблица 3

Изменение активности СОД в тканях печени крыс под действием злокачественной опухоли, гипертермии 42 °C и/или пчелиного яда ($M \pm m$)

Changes in the superoxide dismutase activity in rat liver tissues exposed to malignant tumors, hyperthermia 42 °C and/or bee venom ($M \pm m$)

Крысы	Активность СОД, %		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Интактные (здоровые)	0,10±0,05	0,08±0,05	0,06±0,05
Контрольные (опухоленосители)	0,14±0,01	0,12±0,01	0,12±0,01
Здоровые, подвергнутые гипертермии	0,60±0,05*	0,53±0,03*	0,40±0,02*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	1,92±0,11*	1,80±0,40*	0,50±0,04*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	2,10±0,04**	1,80±0,04**	1,72±0,03**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,90±0,01	1,60±0,04**	0,40±0,02**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	1,70±0,30*	1,50±0,30*	1,66±0,03*

Таблица 4

Изменение активности СОД в тканях печени крыс под действием злокачественной опухоли, гипертермии 43 °C и/или пчелиного яда ($M \pm m$)

Changes in the superoxide dismutase activity in rat liver tissues exposed to malignant tumors, hyperthermia 43 °C and/or bee venom ($M \pm m$)

Крысы	Активность СОД, %		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Интактные (здоровые)	0,10±0,05	0,07±0,05	0,08±0,05
Контрольные (опухоленосители)	0,13±0,01	0,22±0,01*	0,12±0,01
Здоровые, подвергнутые гипертермии	1,70±0,02*	0,90±0,10*	0,81±0,10*
Здоровые, подвергнутые действию пчелиного яда	1,52±0,01*	1,31±0,03*	0,94±0,03*
Опухоленосители, подвергнутые действию пчелиного яда	0,11±0,05**	0,19±0,10**	0,12±0,02**
Опухоленосители, подвергнутые гипертермии	0,40±0,01**	0,40±0,01**	0,54±0,10**
Опухоленосители, подвергнутые действию гипертермии и пчелиного яда	1,80±0,03*	1,56±0,08*	1,40±0,04*

ней ДК, ТК, ОШ относительно значений контрольной группы до значений интактных животных. При действии гипертермии 42 °С и пчелиного яда уменьшение концентраций ДК, ТК, ОШ было менее выражено. Также установлено, что активность СОД в гомогенате печени крыс-опухоленосителей повышалась под совместным влиянием гипертермии и пчелиного яда, при этом больший эффект достигался при 43 °С, чем при 42 °С.

Обсуждение. Выявленный нами рост содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенате печени крыс с перевитым штаммом РС-1 свидетельствует об усилении процессов липопероксидации, что типично для опухолевого процесса. Известно, что в норме интенсификация цепных реакций свободнорадикального окисления в организме купируется своевременным функциональным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты [14, 16]. Патологические последствия для метаболического фона возникают прежде всего в случае неспособности эндогенной антиоксидантной системы обеспечить поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия в границах физиологического оптимума, что в итоге приводит к катализации свободнорадикальных реакций и генерации токсичных продуктов пероксидации [19].

Анализ полученных результатов показал, что гипертермия неэффективна в качестве монотерапии рака печени, о чем свидетельствует смещение роста окислительного потенциала у крыс в сторону образования ТК и ОШ, которые характерны для высокой агрессивности опухоли и прогрессирования заболевания [20]. По всей видимости, это связано с несколькими факторами. В частности, при повышении температуры усиливается синтез белков теплового шока, которые играют важную роль в устойчивости раковых клеток к гипертермии. Белки HSP27, HSP70, HSP90 постоянно сверхэкспрессируются в опухоли, HSP70 действует как эффективный ингибитор апоптоза [4, 7]. Гипертермия стимулирует агрессивное прооксидантное состояние в гепатоцитах крыс и мышей [21, 22]. Кроме того, повышение уров-

ней продуктов ПОЛ при действии гипертермии можно объяснить индукцией гибели раковых клеток. Продукты деградации липидов поступают в печень, особенно при гипертермии от 40 до 44 °С [7, 23]. При этом следует отметить, что воздействие гипертермии усиливало ПОЛ в группе здоровых крыс, что, вероятно, обусловлено увеличением на фоне гипертермии концентрации лабильного железа, приводящим к окислительному повреждению печени [23, 24].

Гипертермия и пчелиный яд вызывали ослабление процессов липопероксидации и рост активности СОД. В литературе показано, что яд, выделенный из протеома железы медоносной пчелы, обладает высокой антиоксидантной активностью благодаря наличию в своем составе антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы-1 (SOD1), глутатион-S-трансферазы сигма-1 (GSTS1), пероксиредоксина 2540 (PXR2540) и изоформы А пероксидазы 1 (TPX1) [10, 15, 25]. Также апитоксин способствует увеличению активности СОД у животных. При введении пчелиного яда у них отмечается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Восстановление цитохрома P450, происходящее при гидроксировании в процессе синтеза стероидных гормонов, в частности кортизола, сопровождается активацией кислорода. Образующийся при этом супероксидный анион-радикал индуцирует синтез фермента антиоксидантной системы защиты СОД [26].

Однако пчелиный яд как поликомпонентное соединение, вероятно, вызывает множественные реакции при канцерогенезе. Так, фермент фосфолипаза A2, содержащийся в пчелином яде, ингибирует апоптоз гепатоцитов у мышей, подавляя сигнальный каскад трансформирующего фактора роста бета, который ответствен за пролиферацию раковых клеток [26]. Мелиттин как основной компонент пчелиного яда обладает различными противораковыми свойствами, включая сохранение клеточного цикла и ингибирование роста различных злокачественных клеток, и в дополнение к этому проявляет антибактериальную, противовоспалительную и противовирусную активность

[27]. Мелиттин оказывает ингибирующее действие на высвобождение провоспалительных цитокинов, участвующих в усилении перекисного окисления [10]. Кроме мелиттина противовоспалительными свойствами обладают апамин, адолапин, МСД-пептид [28, 29]. Пчелиный яд повышает уровень интерлейкина-10 и снижает уровень фактора некроза опухоли альфа [18]. В свою очередь, гипертермия выступает в роли химиосенсибилизатора: повышает поглощение пчелиного яда раковыми клетками за счет повреждения их мембраны [4, 8], увеличивает перфузию крови, поддерживающую высокие концентрации апитоксина [30–32], приводит к усилению регуляции метаболизма, росту дренажа пчелиного яда в нормальных клетках [4, 30]. Таким образом, совместное использование гипертермии и пчелиного яда имеет положительное синергическое действие, что проявляется в ослаблении окислительных процессов и усилении антиоксидантной активности в печени животных-опухоленосителей. Полученные результаты указывают на отсутствие гепатотоксичности пчелиного яда в условиях гипертермии для крыс-опухоленосителей и позволяют рекомендовать сочетанное применение гипертермии и пчелиного яда в качестве возможной стратегии терапии онкологических заболеваний.

Сформулируем основные выводы исследования:

1. Развитие злокачественного опухолевого процесса у крыс сопровождается значительной активацией ПОЛ в печени, о чем свидетельствует рост содержания ДК, ТК и ОШ, а также умеренное повышение активности СОД.

2. Гипертермия в качестве монотерапии опухолевого процесса не только не корректирует, но в ряде случаев даже усугубляет прооксидантный сдвиг у крыс-опухоленосителей, усиливая накопление токсичных продуктов липопероксидации, что говорит о низкой эффективности данного метода лечения и его потенциальной гепатотоксичности при изолированном использовании.

3. Ключевым результатом работы является доказательство положительного совместного действия гипертермии и пчелиного яда при онкопатологии, выражающегося в достоверном снижении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенате печени, а также в значительной активации антиоксидантной системы. Таким образом, гепатопротективный эффект при данной схеме лечения достигается благодаря нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени за счет подавления свободнорадикального окисления и стимуляции ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Шабалин М.А. – формулирование идеи, гипотезы, цели и задач исследования; Туктарова З.В. – проведение экспериментов, сбор данных; Попова П.А. – проверка результатов, их воспроизводимости; Красникова О.В. – написание текста статьи; Левеева Е.А. – статистический или теоретический анализ данных; Москвитцева О.М. – редактирование, доработка текста статьи; Дерюгина А.В. – научное руководство проектом.

Authors' contributions: M.A. Shabalin – formulation of the idea, hypothesis, purpose and objectives of the research; Z.V. Tuktarova – experimentation, data collection; P.A. Popova – verification of results and their reproducibility; O.V. Krasnikova – manuscript writing; E.A. Leveeva – statistical or theoretical data analysis; O.M. Moskovtseva – editing, finalizing the text; A.V. Deryugina – research supervision.

Список литературы

1. Москвитцева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местнораспространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2020. Т. 7, № 4. С. 118–134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>

2. Martinello M., Mutinelli F. Antioxidant Activity in Bee Products: A Review // *Antioxidants* (Basel). 2021. Vol. 10, № 1. Art. № 71. <https://doi.org/10.3390/antiox10010071>
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview // *Int. J. Cancer*. 2021. Vol. 179, № 4. P. 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
4. Yagawa Y., Tanigawa K., Kobayashi Y., Yamamoto M. Cancer Immunity and Therapy Using Hyperthermia with Immunotherapy, Radiotherapy, Chemotherapy, and Surgery // *J. Cancer Metastasis Treat*. 2017. Vol. 3. P. 218–230. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.35>
5. Попович И.Г., Анисимов В.Н. Геропротекторы и канцерогенез // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии*. 2004. Т. 3, № 1. С. 61–69.
6. Мимун Н., Баху М.В., Букхекем С., Маруф Н.О., Келеф Д., Кауди Р. Рак (краткий обзор) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021. № 2. С. 77–103. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-77-103>
7. Mahmoudi K., Bouras A., Bozec D., Ivkov R., Hadjipanayis C. Magnetic Hyperthermia Therapy for the Treatment of Glioblastoma: A Review of the Therapy's History, Efficacy and Application in Humans // *Int. J. Hyperthermia*. 2018. Vol. 34, № 8. P. 1316–1328. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1430867>
8. Mortezaee K., Narmani A., Salehi M., Bagheri H., Farhood B., Haghi-Aminjan H., Najafi M. Synergic Effects of Nanoparticles-Mediated Hyperthermia in Radiotherapy/Chemotherapy of Cancer // *Life Sci*. 2021. Vol. 269. Art. № 119020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119020>
9. Oršolić N. Bee Venom in Cancer Therapy // *Cancer Metastasis Rev*. 2012. Vol. 31, № 1–2. P. 173–194. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9339-3>
10. Moise S., Byrne J.M., El Haj A.J., Telling N.D. The Potential of Magnetic Hyperthermia for Triggering the Differentiation of Cancer Cells // *Nanoscale*. 2018. Vol. 10, № 44. P. 20519–20525. <https://doi.org/10.1039/c8nr05946b>
11. Prasad S., Srivastava S.K. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala // *Antioxidants* (Basel). 2020. Vol. 9, № 1. Art. № 72. <https://doi.org/10.3390/antiox9010072>
12. Дерюгина А.В., Шуилова А.В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 11. С. 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55>
13. Kangari P., Zarnoosheh Farahany T., Golchin A., Ebadollahzadeh S., Salmaninejad A., Mahboob S.A., Nourazarian A. Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2018. Vol. 19, № 12. P. 3511–3515. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2018.19.12.3511>
14. Кузьменко Д.Б., Лукьянов И.Б., Ефремов А.В., Лукьянова Е.С. Выживаемость крыс с карциносаркомой Walker-256 при воздействии общей гипертермии // *Медицина и образование в Сибири*. 2013. № 1. Ст. № 30.
15. Кселико Д.А., Генинг Т.П. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери // *Фундам. исследования*. 2012. № 9-2. С. 304–307.
16. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифищ Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии*. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131.
17. Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П., Пичугин В.В., Федоров С.А., Таранов Е.В., Назаров Е.И., Рязанов М.В., Большухин Г.В., Дерюгина А.В. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // *Соврем. технологии в медицине*. 2021. Т. 13, № 1. С. 71–77. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09>
18. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. Ростов н/Д., 2001. 160 с.
19. Овчинников А.Н., Дерюгина А.В. Ротовая жидкость как высокоинформативный субстрат неинвазивного исследования процессов липопероксидации и повреждения мышечной ткани у высококвалифицированных спортсменов в условиях физических нагрузок // *Клин. лаб. диагностика*. 2019. Т. 64, № 7. С. 405–408. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-405-408>
20. Bloomer S.A., Brown K.E., Buettner G.R., Kregel K.C. Dysregulation of Hepatic Iron with Aging: Implications for Heat Stress-Induced Oxidative Liver Injury // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2008. Vol. 294, № 4. P. R1165–R1174. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00719.2007>
21. Araújo A.M., Enea M., Carvalho F., Bastos M.L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. Hepatic Metabolic Derangements Triggered by Hyperthermia: An *in vitro* Metabolomic Study // *Metabolites*. 2019. Vol. 9, № 10. Art. № 228. <https://doi.org/10.3390/metabo9100228>

22. Chang D., Lim M., Goos J.A.C.M., Qiao R., Ng Y.Y., Mansfeld F.M., Jackson M., Davis T.P., Kavallaris M. Biologically Targeted Magnetic Hyperthermia: Potential and Limitations // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. Art. № 831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00831>
23. Elkomy A., El-Hanoun A., Abdella M., El-Sabrou K. Improving the Reproductive, Immunity and Health Status of Rabbit Does Using Honey Bee Venom // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2021. Vol. 105, № 5. P. 975–983. <https://doi.org/10.1111/jpn.13552>
24. Waller L.P., Deshpande V., Pysopoulos N. Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review // *World J. Hepatol.* 2015. Vol. 7, № 26. P. 2648–2663. <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i26.2648>
25. Somwongin S., Chantawannakul P., Chaiyana W. Antioxidant Activity and Irritation Property of Venoms from *Apis* Species // *Toxicon.* 2018. Vol. 145. P. 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.02.049>
26. Kim W.-H., An H.-J., Kim J.-Y., Gwon M.-G., Gu H., Lee S.-J., Park J.Y., Park K.-D., Han S.-M., Kim M.-K., Park K.-K. Apamin Inhibits TNF- α - and IFN- γ -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines via Suppressions of NF- κ B Signaling Pathway and STAT in Human Keratinocytes // *Pharmacol. Rep.* 2017. Vol. 69, № 5. P. 1030–1035. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.006>
27. Mansour G.H., El-Maghd M.A., Mahfouz D.H., Abdelhamid I.A., Mohamed M.F., Ibrahim N.S., Abdel Wahab A.H.A., Elzayat E.M. Bee Venom and Its Active Component Melittin Synergistically Potentiate the Anticancer Effect of Sorafenib Against HepG2 Cells // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 116. Art. № 105329. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105329>
28. Красникова О.В., Сметанина О.А., Кондрашина О.В., Шабалин М.А., Дерюгина А.В., Хомутов А.Е. Влияние пчелиного яда на состояние тканей пародонта // *Науч. вед. Белгор. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация.* 2019. Т. 42, № 2. С. 235–243. <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-2-235-243>
29. Salama M.A., Younis M.A., Talaat R.M. Cytokine and Inflammatory Mediators Are Associated with Cytotoxic, Anti-Inflammatory and Apoptotic Activity of Honeybee Venom // *J. Complement. Integr. Med.* 2020. Vol. 18, № 1. P. 75–86. <https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0182>
30. Kim J.-Y., Jang H.-J., Leem J., Kim G.-M. Protective Effects of Bee Venom-Derived Phospholipase A₂ against Cholestatic Liver Disease in Mice // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, № 8. Art. № 992. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080992>
31. Luzhin A.V., Avanesyan B., Velichko A.K., Shender V.O., Ovsyannikova N., Arapidi G.P., Shnaider P.V., Petrova N.V., Kireev I.I., Razin S.V., Kantidze O.L. Chromatin Trapping of Factors Involved in DNA Replication and Repair Underlies Heat-Induced Radio- and Chemosensitization // *Cells.* 2020. Vol. 9, № 6. Art. № 1423. <https://doi.org/10.3390/cells9061423>
32. Deryugina A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Galkina Y.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Functional and Biochemical Parameters of Erythrocytes During Mexicor Treatment in Posttraumatic Period after Experimental Blood Loss and Combined Traumatic Brain Injury // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 164, № 1. P. 26–29. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3918-4>

References

1. Moskvicheva L.I., Bolotina L.V. Possibilities of Palliative Chemotherapy in Patients with Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. *Res. Pract. Med. J.*, 2020, vol. 4, no. 7, pp. 118–134 (in Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>
2. Martinello M., Mutinelli F. Antioxidant Activity in Bee Products: A Review. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 1. Art. no. 71. <https://doi.org/10.3390/antiox10010071>
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *Int. J. Cancer*, 2021, vol. 149, no. 4, pp. 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
4. Yagawa Y., Tanigawa K., Kobayashi Y., Yamamoto M. Cancer Immunity and Therapy Using Hyperthermia with Immunotherapy, Radiotherapy, Chemotherapy, and Surgery. *J. Cancer Metastasis Treat.*, 2017, vol. 3, pp. 218–230. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.35>
5. Popovich I.G., Anisimov V.N. Geroprotektory i kantserogenez [Geroprotectors and Carcinogenesis]. *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.*, 2004, vol. 1, no. 3, pp. 61–69.

6. Mimoun N., Bahouh M.W., Boukhechem S., Marouf N.O., Khelef D., Kaidi R. Cancer at a Glance. *J. Sib. Med. Sci.*, 2021, vol. 2, pp. 77–103. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-77-103>
7. Mahmoudi K., Bouras A., Bozec D., Ivkov R., Hadjipanayis C. Magnetic Hyperthermia Therapy for the Treatment of Glioblastoma: A Review of the Therapy's History, Efficacy and Application in Humans. *Int. J. Hyperthermia*, 2018, vol. 34, no. 8, pp. 1316–1328. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1430867>
8. Mortezaee K., Narmani A., Salehi M., Bagheri H., Farhood B., Haghi-Aminjan H., Najafi M. Synergic Effects of Nanoparticles-Mediated Hyperthermia in Radiotherapy/Chemotherapy of Cancer. *Life Sci.*, 2021, vol. 269. Art. no. 119020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119020>
9. Oršolić N. Bee Venom in Cancer Therapy. *Cancer Metastasis Rev.*, 2012, vol. 31, no. 1–2, pp. 173–194. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9339-3>
10. Moise S., Byrne J., El Haj A., Telling N. The Potential of Magnetic Hyperthermia for Triggering the Differentiation of Cancer Cells. *Nanoscale*, 2018, vol. 10, no. 44, pp. 20519–20525. <https://doi.org/10.1039/c8nr05946b>
11. Prasad S., Srivastava S. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala. *Antioxidants (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 1. Art. no. 72. <https://doi.org/10.3390/antiox9010072>
12. Deryugina A.V., Shumilova A.V. An Influence of Cytoflavin on Oxidative Stress and Activity of Na/K-ATPase Erythrocytes after Brain Trauma. *S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiatry*, 2017, vol. 117, no. 11, pp. 51–55 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55>
13. Kangari P., Zarnosheh Farahany T., Golchin A., Ebadollahzadeh S., Salmaninejad A., Mahboob A., Nourazarian A. Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2018, vol. 19, no. 12, pp. 3511–3515. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2018.19.12.3511>
14. Kuzmenko D.B., Lukyanov I.B., Efremov A.V., Lukyanova E.S. Survival of Rats with Walker256 Carcinosarcoma at the Influence of General Hyperthermia. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*, 2013, no. 1. Art. no. 30 (in Russ.).
15. Kseyko D.A., Gening T.P. Lipid Peroxidation Processes and Protective Role of the Antioxidant System in Liver and in Erythrocytes in the Case of Acute Blood Loss. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 2012, no. 9-2, pp. 304–307 (in Russ.).
16. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Lifshits R.I. Sopotavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi [Comparison of Different Approaches to the Determination of Lipid Peroxidation Products in Heptane-Isopropanol Blood Extracts]. *Voprosy meditsinskoy khimii*, 1989, vol. 35, no. 1, pp. 127–131.
17. Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P., Pichugin V.V., Fedorov S.A., Taranov E.V., Nazarov E.I., Ryazanov M.V., Bolshukhin G.V., Deryugina A.V. Application of Molecular Hydrogen in Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 71–77. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09>
18. Svetitsky P.V. *Ispol'zovanie tepla v lechenii zlokachestvennykh opukholey* [Use of Heat in the Treatment of Malignant Tumors]. Rostov-on-Don, 2001. 160 p.
19. Ovchinnikov A.N., Deryugina A.V. Saliva as Highly Informative Substrate for Non-Invasive Analysis of Lipoperoxide Processes And Muscle Damage in Highly Skilled Athletes. *Klin. Lab. Diagn.*, 2019, vol. 64, no. 7, pp. 405–408 (in Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-405-408>
20. Bloomer S.A., Brown K.E., Buettner G.R., Kregel K.C. Dysregulation of Hepatic Iron with Aging: Implications for Heat Stress-Induced Oxidative Liver Injury. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2008, vol. 294, no. 4, pp. R1165–R1174. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00719.2007>
21. Araújo A.M., Enea M., Carvalho F., Bastos M.L., Carvalho M., Guedes de Pinho P. Hepatic Metabolic Derangements Triggered by Hyperthermia: An *in vitro* Metabolomic Study. *Metabolites*, 2019, vol. 9, no. 10. Art. no. 228. <https://doi.org/10.3390/metabo9100228>
22. Chang D., Lim M., Goos J.A., Qiao R., Ng Y., Mansfeld F.M., Jackson M., Davis T.P., Kavallaris M. Biologically Targeted Magnetic Hyperthermia: Potential and Limitations. *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 9. Art. no. 831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00831>
23. Elkomy A., El-Hanoun A., Abdella M., El-Sabrou K. Improving the Reproductive, Immunity and Health Status of Rabbit Does Using Honey Bee Venom. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2021, vol. 105, no. 5, pp. 975–983. <https://doi.org/10.1111/jpn.13552>
24. Waller L.P., Deshpande V., Pysopoulos N. Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 26, pp. 2648–2663. <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i26.2648>

25. Somwongin S., Chantawannak P., Chaiyana W. Antioxidant Activity and Irritation Property of Venoms from Apis Species. *Toxicon*, 2018, vol. 145, pp. 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.02.049>
26. Kim W.-H., An H.-J., Kim J.-Y., Gwon M.-G., Gu H., Lee S.-J., Park J.Y., Park K.-D., Han S.-M., Kim M.-K., Park K.-K. Apamin Inhibits TNF- α - and IFN- γ -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines via Suppressions of NF- κ B Signaling Pathway and STAT in Human Keratinocytes. *Pharmacol. Rep.*, 2017, vol. 69, no. 5, pp. 1030–1035. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.006>
27. Mansour G.H., El-Magd M.A., Mahfouz D.H., Abdelhamid I.A., Mohamed M.F., Ibrahim N.S., Abdel Wahab A.H.A., Elzayat E.M. Bee Venom and Its Active Component Melittin Synergistically Potentiate the Anticancer Effect of Sorafenib against HepG2 Cells. *Bioorg. Chem.*, 2021, vol. 116. Art. no. 105329. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105329>
28. Krasnikova O.V., Smetanina O.A., Kondrashina O.V., Shabalin M.A., Deryugina A.V., Khomutov A.E. Vliyaniye pchelinoogo yada na sostoyaniye tkaney parodonta [The Influence of Bee Venom on the Condition of Periodontal Tissues]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2019, vol. 42, no. 2, pp. 235–243. <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-2-235-243>
29. Salama M.A., Younis M.A., Talaat R.M. Cytokine and Inflammatory Mediators Are Associated with Cytotoxic, Anti-Inflammatory and Apoptotic Activity of Honeybee Venom. *J. Complement. Integr. Med.*, 2020 vol. 18, no. 1, pp. 75–86. <https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0182>
30. Kim J.-Y., Jang H.-J., Leem J., Kim G.-M. Protective Effects of Bee Venom-Derived Phospholipase A₂ against Cholestatic Liver Disease in Mice. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 8. Art. no. 992. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080992>
31. Luzhin A.V., Avanesyan B., Velichko A.K., Shender V.O., Ovsyannikova N., Arapidi G.P., Shnaider P.V., Petrova N.V., Kireev I.I., Razin S.V., Kantidze O.L. Chromatin Trapping of Factors Involved in DNA Replication and Repair Underlies Heat-Induced Radio- and Chemosensitization. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 6. Art. no. 1423. <https://doi.org/10.3390/cells9061423>
32. Deryugina A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Galkina Ya.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Functional and Biochemical Parameters of Erythrocytes During Mexicor Treatment in Posttraumatic Period after Experimental Blood Loss and Combined Traumatic Brain Injury. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 164, no. 1, pp. 26–29. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3918-4>

Поступила в редакцию 27.11.2025 / Одобрена после рецензирования 16.03.2026 / Принята к публикации 18.03.2026.
 Submitted 27 November 2025 / Approved after reviewing 16 March 2026 / Accepted for publication 18 March 2026.