



ВЛИЯНИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА И ГИПЕРТЕРМИИ НА ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

М.А. Шабалин¹, З.В. Туктарова¹, П.А. Попова¹, О.В. Красникова^{2,*}, А.В. Дерюгина¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Поиск малотоксичных препаратов с высокой терапевтической активностью остается актуальной проблемой при лечении злокачественных новообразований.

Цель исследования — оценка действия пчелиного яда в сочетании с гипертермией на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате печени крыс-опухоленосителей.

В эксперименте использовали крыс-опухоленосителей со штаммом РС-1. В работе изучали воздействие пчелиного яда на фоне гипертермии 42 и 43°C. Группами сравнения были крысы-опухоленосители и моновоздействия гипертермии 42, 43°C, пчелиного яда (в зависимости от группы). Для анализа физиологической нормы проводили исследование интактных животных. Материалом для исследования служила ткань печени, извлеченная из крыс на 1, 7, 14-е сут после терапии. Концентрацию продуктов ПОЛ оценивали по содержанию диеновых (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) на основе спектрофотометрического измерения. Об активности антиоксидантной системы судили по анализу активности СОД, определяемой спектрофотометрически.

В работе показано снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов в гомогенате печени крыс-опухоленосителей в группах, подвергавшихся сочетанному воздействию гипертермии и пчелиного яда. При воздействии гипертермии 43°C и пчелиного яда на 14-е сут регистрировалось снижение ДК, ТК, ОШ относительно значений контрольной группы до значений интактных животных. При гипертермии 42°C и пчелиного яда уменьшение содержания ДК, ТК, ОШ были менее выражены. Моновоздействие гипертермии было неэффективно и сохраняло рост исследуемых показателей, выявленный в контрольной группе у крыс-опухоленосителей. Уровень СОД в гомогенате печени крыс-опухоленосителей повышался на всех сроках наблюдения, более выраженно при действии гипертермии 43°C.

Совместное использование гипертермии и пчелиного яда оказывает положительное синергичное действие.

Ключевые слова: гипертермия, пчелиный яд, печень, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, крысы-опухоленосители

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шабалин М.А., Туктарова З.В., Попова П.А., Красникова О.В., Дерюгина А.В. Влияние пчелиного яда и гипертермии на процессы липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в печени животных-опухоленосителей. *Биомедицина*. 2026;22(1):118–128.

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-118-128>

Поступила 25.11.2024

Принята после доработки 04.12.2025

Опубликована 30.04.2026

EFFECT OF BEE VENOM AND HYPERTHERMIA ON HEPATIC LIPID PEROXIDATION AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN TUMOR-BEARING ANIMALS

Mikhail A. Shabalin¹, Zulfiya V. Tuktarova¹, Pauline A. Popova¹,
Olga V. Krasnikova^{2,*}, Anna V. Deryugina¹

¹ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Gagarin Ave., 23

² Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1

The search for low-toxicity drugs with high therapeutic efficacy remains a critical challenge in cancer therapy. This study aimed to evaluate the effect of bee venom combined with hyperthermia on lipid peroxidation (LPO) product levels and superoxide dismutase (SOD) activity in the liver homogenate of tumor-bearing rats. The experiment used RS-1 tumor-bearing rats. The study examined the effects of bee venom combined with hyperthermia at 42°C and 43°C. Comparison groups included untreated tumor-bearing rats and those subjected to hyperthermia (42°C or 43°C) or bee venom. Intact animals were used to establish the physiological norm. Liver tissue samples were collected on days 1, 7, and 14 post-treatment. The LPO product levels were assessed by measuring diene conjugates (DC), triene (TC) conjugates, and Schiff bases (SB) via spectrophotometry. The status of the antioxidant system was evaluated by analyzing SOD activity, also determined spectrophotometrically. The study demonstrated a reduction in LPO products in the liver homogenates of tumor-bearing rats following the combined application of hyperthermia and bee venom. By day 14, the combination of 43°C hyperthermia and bee venom resulted in a decrease in DC, TC, and SB relative to the control group, reaching the values observed in intact animals. With 42°C hyperthermia and bee venom, the reduction in these markers was less pronounced. Hyperthermia monotherapy proved ineffective, as the levels of the studied parameters continued to rise, consistent with the trends observed in the tumor-bearing control group. Hepatic SOD activity in tumor-bearing rats increased across all observation periods, with the most significant elevation occurring under 43°C hyperthermia. The combined use of hyperthermia and bee venom exerts a beneficial synergistic effect.

Keywords: hyperthermia, bee venom, liver, antioxidant system, superoxide dismutase, tumor-bearing rats

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

For citation: Shabalin M.A., Tuktarova Z.V., Popova P.A., Krasnikova O.V., Deryugina A.V. Effect of Bee Venom and Hyperthermia on Hepatic Lipid Peroxidation and Superoxide Dismutase Activity in Tumor-Bearing Animals. *Journal Biomed.* 2026;22(1):118–128. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-118-128>

Submitted 25.11.2024

Revised 04.12.2025

Published 30.04.2026

Введение

Онкологические заболевания остаются одними из наиболее неблагоприятных патологий, характеризующихся выраженными сложностями диагностики и лечения, значительным влиянием на трудоспособность и качество жизни больных, низкими показателями продолжительности жизни

пациентов [6]. Несмотря на продолжающиеся исследования в области терапии рака, всё применяемое лечение по-прежнему имеет самые низкие показатели эффективности в клинических испытаниях среди всех основных болезней [23]. Трудности лечения рака связаны с его отличительной способностью к побегу от иммунитета,

метастазированию и толерантностью к терапии [16, 32]. Вследствие генетической нестабильности раковые клетки могут выработать резистентность к проводимому лечению, и, более того, в некоторых случаях развивается множественная лекарственная устойчивость даже к лекарствам, с которыми эти клетки не встречались прежде.

При этом показано, что опухолевые клетки избирательно термочувствительны (при повышении температуры тела до 42–45°C) [8], и при тепловом воздействии опухолевая ткань перенасыщается собственными продуктами обмена, кислотами, в ней нарушаются системы регуляции, вследствие чего опухолевая клетка становится более чувствительной к лучевой или химиотерапии [24]. Гипертермия, используемая совместно с другими способами лечения, такими как химиотерапия и лучевая терапия, дает синергетический эффект: при лучевой терапии выступает как радиосенсибилизатор, при химиотерапии — химиосенсибилизатор. Она подавляет восстановление поврежденных раковых клеток после химиотерапии или лучевой терапии [21, 26, 32]. При этом по-прежнему актуальной остается проблема поиска малотоксичных препаратов с высокой терапевтической активностью. В качестве возможного варианта при комбинированной схеме воздействия с гипертермией можно рассматривать пчелиный яд, который оказывает противоопухолевое действие при лечении опухолей, в т.ч. печени, легких, почек, простаты, мочевого пузыря, раковых клеток молочной железы и лейкозных клеток [27]. Также пчелиный яд за счет содержания мелиттина обладает антиоксидантными свойствами [25], что необходимо учитывать, поскольку нарушение регуляции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается при злокачественном росте [28]. Активация ПОЛ нарушает проницаемость клеточной мембраны и в итоге приводит к гибели клеток [2]. Взаимодействие активных форм кислорода с полиненасыщенными

жирными кислотами липидного слоя мембран нарушает структуру и функциональное состояние клеток органов и тканей, снижая резистентность организма к опухолевому росту и оказывая неблагоприятное влияние на результаты лечения [17]. Кроме того, использование химических и физических методов противоопухолевой терапии часто способствует увеличению интенсивности свободнорадикальных реакций в организме [5]. Важное место, занимаемое печенью в обмене веществ, делает ее причастной к функциям почти всех органов и систем [4]. При этом гепатотоксичность сочетанного действия пчелиного яда и гипертермии при канцерогенезе, в основе которой лежит развитие окислительных реакций и увеличение активных форм кислорода, на сегодняшний день не изучена. В связи с этим **целью исследования** является оценка действия пчелиного яда в сочетании с гипертермией на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате печени крыс-опухоленосителей.

Материалы и методы

Животные. Исследование было выполнено на 135 крысах-самках популяции линий Wistar массой тела 180–200 г, по 15 особей в каждой группе. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с руководством «Guide for care and use of laboratory animals» и требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Были сформированы 9 групп крыс: 1-я — интактные; 2-я — контроль (крысы-опухоленосители); 3-я — здоровые крысы с воздействием пчелиного яда; 4-я — здоровые крысы с воздействием гипертермии 42°C; 5-я — здоровые крысы с воздействием гипертермии 43°C; 6-я — крысы-опухоленосители с воздействием гипертермии 42°C; 7-я — крысы-опухоленосители с воздействием гипертермии 43°C; 8-я — крысы-опухоленоси-

тели с сочетанным воздействием пчелиного яда и гипертермии 42°C; 9-я — крысы-опухоленосители с сочетанным воздействием пчелиного яда и гипертермии 43°C.

Дизайн исследования. В эксперименте использовали крыс-опухоленосителей. Опухолевый штамм РС-1 (30% взвеси опухолевых клеток в р-ре Хенкса) перевивали подкожно в паховую область в объеме 0,5 мл, спустя 28 сут животных вводили в эксперимент. В работе применили р-р яда пчелы медоносной (*Apis mellifera* L.) (Нижний Новгород, ННГУ), в дозе 0,5 мг/кг массы тела животного при каждом воздействии, в качестве растворителя применялся физ. р-р. Воздействие пчелиным ядом с гипертермией проводили в течение 7 сут. Пчелиный яд вводился внутривенно за 15 мин до начала гипертермии. Сеансы гипертермии проводили в климатической камере с автоматической стабилизацией температуры. Животных нагревали в течение 15 мин после достижения ректальных температур 42 и 43°C. Ректальную температуру измеряли с помощью медицинского термометра ТПЭМ-1. Материалом для исследования служила ткань печени, извлеченная из крыс на 1, 7, 14-е сут после терапии. Из тканей делали 10%-ный гомогенат и исследовали изменения активности СОД и содержания продуктов ПОЛ.

Определение концентрации продуктов ПОЛ. К 4,5 мл смеси изопропанол-гептан (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 ней добавляли 2,5 мл смеси изопропанол-гептана (3:7) и 1 мл 1 Н соляной кислоты, встряхивали и оставляли на 15 мин при 4°C. Гептан сверху отбирали в отдельную чистую сухую пробирку. К оставшейся водно-спиртовой смеси добавляли 0,5 мл NaCl, встряхивали и оставляли на 10 мин. Далее изопропанол отбирали в отдельную чистую пробирку. Контроль делали аналогичным

образом, только вместо гомогената добавляли этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА).

Получение и обработка спектров. Уровень диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) оценивали на основе спектрофотометрического измерения [1] на спектрофотометре СФ 2000 (Россия). Оценивалась каждая фаза против соответствующего контроля при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение диеновых конъюгатов), 278 нм (поглощение триеновых конъюгатов), 400 нм (поглощение оснований Шиффа) [13]. Содержание ДК, ТК и ОШ оценивали по относительным величинам E232/E220, E278/E220, E400/E220 и выражали в относительных единицах.

Определение активности СОД. Активность СОД определяли по ингибированию образования продукта аутоокисления адреналина, измеряя величину оптической плотности при 347 нм спектрофотометрически [9].

Статистическая обработка. Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Статистически значимость различий средних определяли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями (two-way repeated measures ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки для множественного сравнения между группами. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Применение гипертермии 42°C у крыс-опухоленосителей вызывало увеличение концентрации ТК на 1–7 сут регистрации, ДК — к 1-м и 14-м сут эксперимента относительно значений интактной и контрольной групп. Сочетанное действие пчелиного яда и гипертермии 42°C определило рост

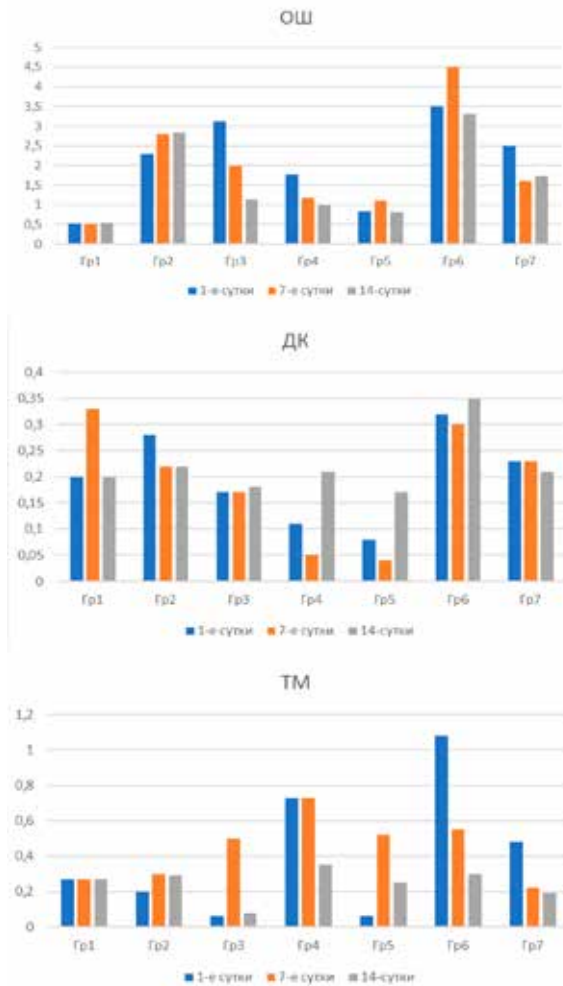


Рис. 1. Динамика содержания ДК, ТК и ОШ (отн. ед.) в тканях печени крыс сравниваемых групп ($M \pm m$) при действии гипертермии 42°C и пчелиного яда.
Fig. 1. Dynamics of Schiff base, diene conjugate, triene conjugate levels (rel. units) in rat liver tissues of the compared groups ($M \pm m$) subjected to 42°C hyperthermia and bee venom.

ТК только к 7-м сут, при сохранении содержания ДК и ТК в остальных сроках наблюдения, приближенного к значениям интактных животных, тогда как у крыс-опухоленосителей к 1-м сут регистрировался рост ДК и к 14-м сут — повышение содержания ТК относительно значений интактной группы. Действие моновоздействий пчелиного яда или гипертермии 42°C на крыс без опухоли вызывало снижение ДК на протяжении всего

исследования при росте ТК к 1-м сут с последующим их уменьшением ($p < 0,05$) (рис. 1).

При исследовании ОШ было показано, что у крыс-опухоленосителей регистрировался рост показателя в 5 раз на протяжении всего эксперимента. Гипертермия 42°C как у интактных, так и у крыс-опухоленосителей вызывала максимальный рост показателя к 1-м сут, превышающий значения интактных крыс в 6–7 раз и значения крыс-

пухолоносителей в 1,5–2 раза. При этом у интактных крыс в дальнейшем регистрировалось снижение ОШ, а у крыс-опухоленосителей их содержание сохранялось на повышенном уровне, сопоставимом с 1-ми сут исследования. Действие пчелиного яда определило рост ОШ, но менее значимый по сравнению с контролем. Сочетанное действие гипертермии 42°C и пчелиного яда на крыс-опухоленосителей определило снижение показателя по сравнению с контролем, хотя оставалось повышенным относительно значений интактной группы (рис. 1).

В дальнейшем было проведено исследование с применением гипертермии 43°C. Был выявлен рост ДК при гипертермии 43°C у интактных животных на 1-е сут и у крыс-опухоленосителей — на 7-е и 14-е сут относительно значений интактной и контрольной групп животных. Содержание ТК при действии гипертермии 43°C у крыс-опухоленосителей возросло во всех точках регистрации в 1,5–2 раза относительно значений интактной и контрольной групп животных, так же, как и при моновоздействии пчелиным ядом, которое вызывало рост ТК на 1–7-е сут. Сочетанное применение гипертермии 43°C и пчелиного яда не вызывало роста ДК и ТК относительно значений интактной группы животных ($p < 0,05$) (рис. 2).

Уровень ОШ при сочетанном действии гипертермии 43°C и пчелиного яда также сохранялся в пределах значений интактной группы, тогда как моновоздействие гипертермии 43°C на крыс-опухоленосителей вызывало значительный рост показателя на 7-е и 14-е сут. При самостоятельном действии пчелиного яда или гипертермии 43°C на крыс без опухоли происходило повышение уровня ОШ на 1–7-е сут относительно значений интактной группы крыс (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что интенсификация цепных реакций свободнорадикального окисления в организме в норме купируется своевременным функциональным ответом

со стороны системы антиоксидантной защиты [31]. 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 [7].

Анализ активности СОД показал ее увеличение при действии пчелиного яда на интактных животных. Гипертермия 42 и 43°C вызывала менее значимое увеличение данного показателя по сравнению с действием пчелиного яда. Самые выраженные 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 и контрольной групп (табл. 1, 2).

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что гипертермия неэффективна в качестве монотерапии, о чем свидетельствует смещение роста окислительного потенциала у крыс в сторону образования ТК и ОШ, которые характерны для высокой агрессивности опухоли и прогрессирования заболевания [11]. По всей видимости, это связано с несколькими факторами. В частности, при повышении температуры увеличивается синтез белков теплового шока, которые играют жизненно важную роль в устойчивости раковых клеток к гипертермии. HSP27, HSP70, HSP90 постоянно сверхэкспрессируются в опухоли, HSP70 действует как эффективный ингибитор апоптоза [21, 32]. Гипертермия стимулирует агрессивное прооксидантное состояние в гепатоцитах крыс и мышей [10, 12]. Кроме того, повышение уровней продуктов ПОЛ при действии гипертермии можно объяснить индукцией гибели раковых клеток. Продукты деградации ПОЛ поступают в печень, особенно при гипертермии со значениями от 40 до 44°C [21]. При этом следует отметить, что

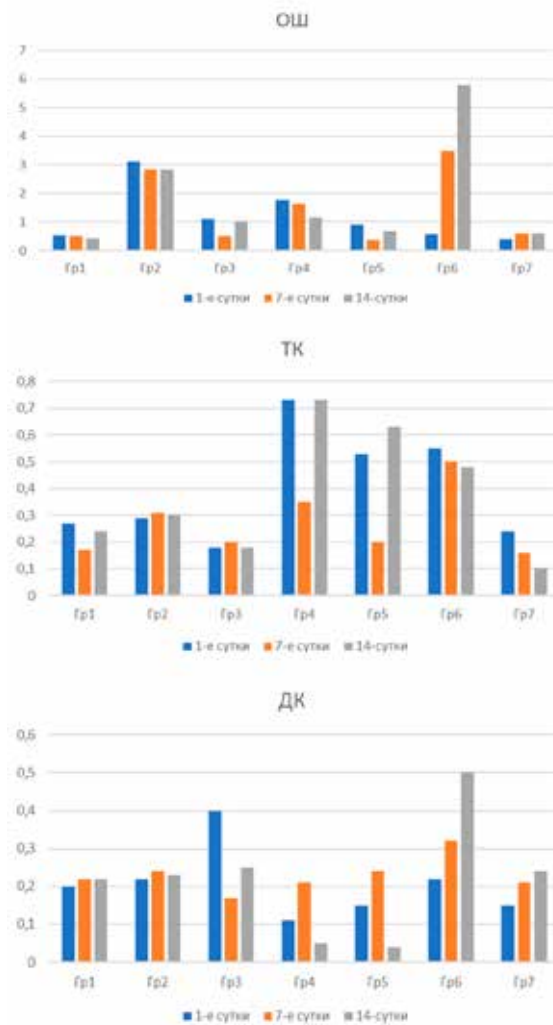


Рис. 2. Динамика содержания ДК, ТК и ОШ (отн. ед.) в тканях печени крыс сравниваемых групп ($M \pm m$) при действии гипертермии 43°C и пчелиного яда.

Fig. 2. Dynamics of Schiff base, triene conjugate, and diene conjugate levels (rel. units) in rat liver tissues of the compared groups ($M \pm m$) subjected to 43°C hyperthermia and bee venom.

воздействие гипертермии повышало ПОЛ в группе здоровых крыс, вероятно, обусловленное увеличением на фоне гипертермии концентрации лабильного железа, что приводит к окислительному повреждению печени [31].

Гипертермия и пчелиный яд вызывали снижение процессов липопероксидации и усиление активности СОД. В литературе показано, что пчелиный яд, выделенный

из протеомной ткани железы медоносной пчелы, обладает высокой антиоксидантной активностью благодаря наличию в своем составе антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы-1 (SOD1), глутатион-S-трансферазы сигма-1 изоформы А (GSTS1), пероксиредоксина 2540 (PXR2540) и пероксидазы 1 изоформа А (TPX1) [15, 25, 30]. Также апитоксин способствует СОД у жи-

Таблица 1. Изменение содержания СОД в тканях печени крыс при действии гипертермии 42°C (M±m)
Table 1. Superoxide dismutase activity in rat liver tissues under 42°C hyperthermia (M±m)

Группы	СОД		
	1-е сут	7-е сут	14-е сут
Интактные	0,10±0,05	0,08±0,05	0,06±0,05
Контроль	0,14±0,010	0,12±0,001	0,12±0,010
Действие гипертермии на крыс без опухоли	0,60±0,05*	0,53±0,03*	0,40±0,02*
Действие яда на крыс без опухоли	1,92±0,11*	1,80±0,40*	0,50±0,04*
Действие яда на опухоленосителей	2,10±0,04*#	1,80±0,04*#	1,72±0,03*#
Действие гипертермии 42°C на опухоленосителей	0,90±0,01	1,60±0,04*#	0,40±0,02*#
Действие гипертермии 42°C с ядом на опухоленосителей	1,70±0,30*	1,50±0,30*	1,66±0,03*

Примечание (здесь и далее): * — статистически значимые различия по отношению к группе «Интактные» ($p < 0,05$); # — статистически значимые различия по отношению к группе «Контроль» ($p < 0,05$).

Note (hereafter): * — significantly different from the intact group ($p < 0,05$); # — significantly different from the control group ($p < 0,05$).

Таблица 2. Изменение содержания СОД в тканях печени крыс при действии гипертермии 43°C (M±m)
Table 2. Superoxide dismutase activity in rat liver tissues under 43°C hyperthermia (M±m)

Группы	СОД		
	1-е сут	7-е сут	14-е сут
Интактные	0,10±0,05	0,07±0,05	0,08±0,05
Контроль	0,13±0,01	0,22±0,01*	0,12±0,01
Действие яда на крыс без опухоли	1,70±0,02*	0,90±0,10*	0,81±0,10*
Действие гипертермии на крыс без опухоли	1,52±0,01*	1,31±0,03*	0,94±0,03*
Действие яда на опухоленосителей	0,11±0,05*#	0,19±0,10*#	0,12±0,02*#
Действие гипертермии 43°C на опухоленосителей	0,40±0,01*#	0,40±0,01*#	0,54±0,10*#
Действие гипертермии 43°C с ядом на опухоленосителей	1,80±0,03*	1,56±0,08*	1,40±0,04*

вотных в ответ на введение яда. При введении пчелиного яда 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 супероксид-анион-радикал индуцирует синтез фермента антиоксидантной системы защиты СОД. Однако пчелиный яд как поликомпонентное соединение, вероятно, оказывает 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 ответственен за пролиферацию раковых

клеток [19]. 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 [22]. Мелиттин оказывает ингибирующее действие на высвобождение провоспалительных цитокинов, участвующих в усилении перекисного окисления [25]. Кроме мелиттина, противовоспалительными свойствами обладают апамин, адолапин, МСД-пептид [3, 29]. Пчелиный яд повышает уровень IL-10 и снижает уровень TNF-α [18]. В свою очередь, гипертермия выступает в роли химиосенсибилизатора: повышается поглощение пчелиного яда раковыми клетками

за счёт повреждения их мембраны [26, 32], при гипертермии увеличивается перфузия крови, поддерживающая высокие концентрации апитоксина [14, 20], высокая температура приводит к повышению регуляции метаболизма, увеличивается дренаж пчелиного яда в нормальных клетках [32]. Таким образом, совместное использование гипертермии и пчелиного яда оказывает положительное синергичное действие, что проявляется в снижении окислительных процессов и усилении антиоксидантной активности в печени животных-опухоленосителей. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии гепатотоксичности пчелиного яда в условиях гипертермии у крыс-опухоленосителей и позволяют рекомендовать сочетанное действие гипертермии и пчелиного яда в качестве возможной стратегии в терапии канцерогенеза.

Заключение

В ходе эксперимента выявили снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов в гомогенате печени животных-опухоленосителей в группах, подвергавшихся сочетанному воздействию гипертермии и пчелиного яда. При воздействии гипертермии 43°C и пчелиного яда на 14-е сут регистрировалось снижение ДК, ТК, ОШ относительно значений контрольной группы до значений интактных животных. При гипертермии 42°C и пчелиного яда уменьшение ДК, ТК, ОШ было менее выражено.

Уровень супероксиддисмутазы в гомогенате печени крыс-опухоленосителей повышался при действии гипертермии с пчелиным ядом, при этом активность СОД при гипертермии 43°C с пчелиным ядом повышалась сильнее, чем при гипертермии 42°C с пчелиным ядом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127–131. [Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshits R.I. Sopotavleniye 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* [Questions of medicinal chemistry]. 1989;35(1):127–131. (In Russian)].
2. Дерюгина А.В., Шумилова А.В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;11(117):51–55. [Deryugina A.V., Shumilova A.V. Vliyaniye tsitoflavina na oksitel'nyy stress i aktivnost' Na/K-ATFazy eritrotsitov posle cherepno-mozgovoy travmy [Effect of cytoflavin on oxidative stress and erythrocyte Na/K-ATPase activity after traumatic brain injury]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;11(117):51–55. (In Russian)].
3. 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. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2019;42(2):235–243. [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]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Scientific Bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2019;42(2):235–243. (In Russian)].
4. Ксейко Д.А., Генинг Т.П. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери. *Фундаментальные исследования*. 2012;(9-2):304–307. [Kseiko D.A., Gening T.P. Protsestry perekisnogo okisleniya lipidov i zashchitnaya rol' antioksidantnoy sistemy v pecheni i eritrotsitakh v usloviyakh ostroy krovopoteri [Processes of lipid peroxidation and the protective role of the antioxidant system in the liver and erythrocytes in conditions of acute blood loss]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Basic research]. 2012;(9-2):304–307. (In Russian)].
5. 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;1:30. [Kuzmenko D.B., Lukyanov I.B., Efremov A.V., Lukyanova E.S. Vyizhivaemost' krys s karciносаркомой Walker-256 pri vozdeystvii obshchey gipertermii. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2013;1:30. (In Russian)].

- Lukyana E.S. Vyzhivayemost' kry's s kartsinosarkomoy Walker-256 pri vozdeystvii obshchey gipertermii [Survival of rats with Walker-256 carcinosarcoma when exposed to general hyperthermia]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri* [Medicine and education in Siberia]. 2013;1:30. (In Russian).
6. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местнораспространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2020;4(7):118–134. [Moskvicheva L.I., Bolotina L.V. Vozmozhnosti khimioterapii u bol'nykh mestnorasprostrannym i metastaticheskim adenogennym rakom podzheludochnoy zhelezy [Possibilities of chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic adenogenic pancreatic cancer]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [Research and practice in medicine]. 2020;4(7):118–134. (In Russian)].
 7. 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. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;7(64):405–408. [Ovchinnikov A.N., Deryugina A.V. Rotovaya zhidkost' kak vysokoinformativnyu substrat neinvazivnogo issledovaniya protsessov lipoperoksidatsii i povrezhdeniya myshechnoy tkani u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov v usloviyakh fizicheskikh nagruzok [Oral fluid as a highly informative substrate for non-invasive research into the processes of lipid peroxidation and damage to muscle tissue in highly qualified athletes under conditions of physical activity]. *Clinical laboratory diagnostics*. 2019;7(64):405–408. (In Russian)].
 8. Попович И.Г., Анисимов В.Н. Геропротекторы и канцерогенез. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004;1(3):61–69. [Popovich I.G., Anisimov V.N. Geroprotektory i kantserogenez [Geroprotectors and carcinogenesis]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2004;1(3):61–69. (In Russian)].
 9. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. В кн.: *Рак*. Ростов н/Д: Эверест, 2001:160. [Svetitsky P.V. Ispol'zovaniye tepla v lechenii zlokachestvennykh opukholey [Use of heat in the treatment of malignant tumors]. V kn.: *Rak* [In the book: *Cancer*]. Rostov-on-Don: Everest Publ., 2001:160. (In Russian)].
 10. 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;9(10):228.
 11. 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. of Physiology*. 2008;294(4):1165–1174.
 12. 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;9:20.
 13. 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. *Modern technologies in medicine*. 2021;13(1):71–77.
 14. 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. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;1(164):26–29.
 15. Elkomy A., El-Hanoun A., Abdella M., El-Sabrou K. Improving the reproductive, immunity and health status of rabbit does using honey bee venom. *Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2021;105(5):975–983.
 16. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñe-ros M., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
 17. Kangari P., Farahany Z., 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;19(12):3511–3515.
 18. Kim J., Jang H., Leem J., Kim G. Protective Effects of Bee Venom-Derived Phospholipase A2 against Cholestatic Liver Disease in Mice. *Biomedicines*. 2021;9(8):992.
 19. Kim W., An H., Kim J., Gwon M., Gu H., Lee S., Park J., Park K., Han S., Kim M., Park 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;69(5):1030–1035.
 20. Luzhin A., Avanesyan B., Velichko A., Shender V., Ovsyannikova N., Arapidi G., Shnaider P., Petrova N., Kireev I., Razin S., Kantidze O. Chromatin Trapping of Factors Involved in DNA Replication and Repair Underlies Heat-Induced Radio- and Chemosensitization. *Cells*. 2020;9(6):1423.
 21. 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. of Hyperthermia*. 2018;8(34):1316–1328.
 22. Mansour G.H., El-Magd M.A., Mahfouz D.H., Abdelhamid I.A., Mohamed M.F., Ibrahim N.S., Hady A., Abdel Wahab A., Elzayat E.M. Bee venom and its active component Melittin synergistically potentiate the anticancer effect of Sorafenib against HepG2 cells. *Bioorganic Chemistry*. 2021;116:1–13.

23. Martinello M., Mutinelli F. Antioxidant Activity in Bee Products: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):71.
24. Mimoun N., Bahu M.V., Bukhehem S., Marouf N.U., Kelef D., Kaidi R. Cancer. *J. of Siberian Medical Sciences*. 2021;(2):77–103.
25. Moise S., Byrne J., El Haj A., Telling N. The potential of magnetic hyperthermia for triggering the differentiation of cancer cells. *Royal Society of Chemistry*. 2018;10:519–525.
26. Mortezaee K., Narmani A., Salehi M., Bagheri H., Farhood B., Haghi-Aminjanh H., Najafi M. Synergic effects of nanoparticles-mediated hyperthermia in radiotherapy. *Chemotherapy of Cancer Life Sciences*. 2015;(269):119020.
27. Oršolić N. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(1-2):173–194.
28. Prasad S., Srivastava S. Oxidative stress and cancer: chemopreventive and therapeutic role of triphala. *Antioxidants*. 2020;9(1):72.
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;18(1):75–86.
30. Somwongin S., Chantawannak P., Chaiyana W. Antioxidant activity and irritation property of venoms from Apis species. *Toxicon*. 2018;(145):32–39.
31. Waller L.P., Deshpande V., Pysropoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J. Hepatol*. 2015;7(26):2648–2663.
32. Yohsuke Y., Keishi T., Yasunobu K., Masakazu Y. Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery. *J. Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:218–230.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шабалин Михаил Александрович, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
e-mail: shabalin-mihail@rambler.ru

Mikhail A. Shabalin, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;
e-mail: shabalin-mihail@rambler.ru

Туктарова Зульфия Ваизовна, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
e-mail: kfg.unn@mail.ru

Zulfiya V. Tuktarova, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;
e-mail: kfg.unn@mail.ru

Попова Полина Андреевна, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
e-mail: kfg.unn@mail.ru

Pauline A. Popova, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;
e-mail: kfg.unn@mail.ru

Красникова Ольга Владимировна*, к.б.н., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: lala-g@yandex.ru

Olga V. Krasnikova*, Cand. Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: lala-g@yandex.ru

Дерюгина Анна Вячеславовна, д.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
e-mail: derugina69@yandex.ru

Anna V. Deryugina, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod;
e-mail: derugina69@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author