

## Влияние пчелиного яда и гипертермии на липопероксидацию и антиоксидантную активность крови животных-опухоленосителей

Шабалин М.А.<sup>1</sup>, Дерюгина А.В.<sup>1</sup>, Назарова В.В.<sup>1</sup>, Грачева Е.А.<sup>1</sup>, Лизунова А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

## The effect of bee venom and hyperthermia on the lipoperoxidation and antioxidant activity of the blood of tumor-bearing animals

Shabalin M.A.<sup>1</sup>, Deryugina A.V.<sup>1</sup>, Nazarova V.V.<sup>1</sup>, Gracheva E.A.<sup>1</sup>, Lizunova A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Ryazan State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** На сегодняшний день показано, что одним из возможных путей повышения эффективности лечения злокачественных опухолей является применение комбинированных методов лечения.

**Цель.** Изучить интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) при гипертермии на фоне действия пчелиного яда в крови крыс-опухоленосителей.

**Материалы и методы.** Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: 1-я — интактные; 2-я — контроль (животные-опухоленосители (опухолевый штамм РС-1) с внутрибрюшинным (в/б) введением физиологического раствора); 3-я, 4-я и 5-я группы — животные-опухоленосители с в/б введением 0.5 мл р-ра пчелиного яда на фоне гипертермии 42, 43 и 44 °С соответственно. Определяли содержание в крови животных диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) и активности СОД.

**Результаты.** С 1-х суток после окончания эксперимента регистрировалось статистически значимое снижение триеновых конъюгатов во всех опытных группах по сравнению с группой контроля. ОШ снижались на 1–7-е сутки после окончания эксперимента при действии гипертермии 42 °С и пчелиного яда, на 7–28-е сутки — при действии гипертермии 43 °С и пчелиного яда и на 28-е сутки — при действии пчелиного яда и гипертермии 44 °С, что сопровождалось ростом активности СОД с 7-х суток во всех опытных группах по сравнению с группой контроля.

**Заключение.** Гипертермия в комбинации с действием пчелиного яда обуславливает снижение продуктов липопероксидации и рост антиоксидантной активности в крови крыс-опухоленосителей. Наиболее эффективным действием, на наш взгляд, обладает использование пчелиного яда на фоне гипертермии 43 °С, при которой регистрируется пролонгированное действие как в отношении снижения концентрации ОШ, так и роста активности СОД.

**Ключевые слова:** гипертермия, пчелиный яд, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, прооксидантная система, животные-опухоленосители.

Поступила 05.02.2021  
Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку  
Лизунова Алла Сергеевна: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.  
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

Received 05.02.2021  
Accepted 15.03.2021

Corresponding author  
Lizunova Alla Sergeevna: Ryazan State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russia.  
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

**ABSTRACT**

**Introduction.** Nowadays, it has been shown that one of the possible ways to increase the effectiveness of the treatment of malignant tumors is the use of combined treatment methods.

**Aim.** To study the intensity of lipid peroxidation (LPO) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in hyperthermia against the background of bee venom in the blood of tumor-bearing rats.

**Materials and methods.** The experimental animals were divided into 5 groups: 1<sup>st</sup> – intact; 2<sup>nd</sup> – control (tumor-bearing animals (PS-1 tumor strain) with intraperitoneal (IP) administration of saline solution); 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> groups – tumor-bearing animals with IP administration of 0.5 ml of bee venom against the background of hyperthermia 42, 43 and 44°C respectively. The content of diene and triene conjugates, Schiff bases (SB) and SOD activity in the blood of animals was determined.

**Results.** From the 1<sup>st</sup> day after the end of the experiment, a statistically significant decrease in triene conjugates was recorded in all experimental groups compared to the control group. SB decreased on the 1<sup>st</sup>–7<sup>th</sup> day after the end of the experiment with the action of hyperthermia 42°C and bee venom, on the 7<sup>th</sup>–28<sup>th</sup> day – with the action of hyperthermia 43°C and bee venom, and on the 28<sup>th</sup> day – with the action of bee venom and hyperthermia 44°C, which was accompanied by an increase in SOD activity from the 7<sup>th</sup> day in all experimental groups compared to the control group.

**Conclusion.** Hyperthermia in combination with the action of bee venom causes a decrease in lipid peroxidation products and an increase in antioxidant activity in the blood of tumor-bearing rats. The most effective action, in our opinion, is the use of bee venom against the background of hyperthermia of 43°C, at which a prolonged effect is recorded both with respect to a decrease in the concentration of SB and an increase in the activity of SOD.

**Keywords:** hyperthermia, bee venom, antioxidant system, superoxide dismutase, prooxidant system, tumor-bearing animals.

**ВВЕДЕНИЕ**

Развитие опухолевого процесса сопровождается значительным увеличением в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. При этом естественная антиоксидантная система организма оказывается перегруженной и бывает не в состоянии инактивировать огромное количество свободных радикалов, что влечет за собой повышенный риск опухолевого роста [2].

Общая гипертермия организма относится к факторам, оказывающим угнетающее действие на рост опухоли [3]. При воздействии общей гипертермии происходит усиление окислительно-метаболической функции лейкоцитов крови и клеток костного мозга, что может оказывать позитивный эффект при опухолевых процессах. Однако усиление окислительного потенциала приводит к негативным последствиям в здоровых клетках организма [4]. В свою очередь, пчелиный яд, как и любой другой раздражитель (стрессор), способен вызывать в организме развитие стандартных приспособительных (неспецифических) реакций [5]. В малых концентрациях пчелиный яд выступает в качестве адаптогена [6, 7]. В связи с указанным важным представляется исследование совместного применения гипертермии и пчелиного яда у животных-опухоленосителей.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить интенсивность перекисного окисления липидов и активность супероксиддисмутазы

**INTRODUCTION**

The development of the tumor process is accompanied by a significant increase in the blood plasma of lipid peroxidation products (LPO) [1]. At the same time, the body's natural antioxidant system is overloaded and is unable to inactivate a huge amount of free radicals, which entails an increased risk of tumor growth [2].

Whole-body hyperthermia refers to factors that have a depressing effect on tumor growth [3]. When exposed to whole-body hyperthermia, the oxidative-metabolic function of blood leukocytes and bone marrow cells increases, which can have a positive effect in tumor processes. However, an increase in the oxidative potential leads to negative consequences in healthy cells of the body [4]. In turn, bee venom, like any other irritant (stressor), is able to cause the development of standard adaptive (non-specific) reactions in the body [5]. In low concentrations, bee venom acts as an adaptogen [6, 7]. In this regard, it is important to study the course of hyperthermia and bee venom in tumor-bearing animals.

**AIM OF THE RESEARCH**

To study the intensity of lipid peroxidation and the activity of superoxide dismutase (SOD) in hyperthermia against the background of the action of bee venom in the blood of tumor-bearing rats.

(СОД) при гипертермии на фоне действия пчелиного яда в крови крыс-опухоленосителей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали крыс-опухоленосителей линии SD, массой 200–250 г. Животные были разделены на 5 групп (по 5 особей в каждой):

1. Интактные.
2. Контроль (животные-опухоленосители с внутрибрюшинным (в/б) введением 0.5 мл физиологического раствора).
3. Опыт 1 (животные-опухоленосители с в/б введением 0.5 мл раствора пчелиного яда при гипертермии 42 °С).
4. Опыт 2 (животные-опухоленосители с в/б введением 0.5 мл раствора пчелиного яда при гипертермии 43 °С).
5. Опыт 3 (животные-опухоленосители с в/б введением 0.5 мл раствора пчелиного яда при гипертермии 44 °С).

Опухолевый штамм РС-1 (30 % взвеси опухолевых клеток в растворе Хенкса), полученный в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.И. Блохина, перевивали подкожно в паховую область. Спустя 14 сут животных вводили в эксперимент. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к корму. Эксперименты проводились в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях (1986 г.), с учетом этических норм обращения с животными и отвечали требованиям Общества защиты животных [8].

Для увеличения адаптационных возможностей организма экспериментальных животных к гипертермии использовали раствор яда пчелы медоносной (фармакопейная статья 42-26583-89 «Яд пчелиный») в объеме 0.5 мл 0.9% физиологического раствора и дозе 0.5 мг/кг, который вводился внутрибрюшинно за 15 мин до начала гипертермического воздействия [6], проводившегося в климатической камере с автоматической стабилизацией температуры. Животным проводили сеансы общей гипертермии, достигая температуры тела 42, 43 и 44 °С. Ректальную температуру измеряли с помощью термометра медицинского ТПЭМ-1. Продолжительность экспериментального воздействия составляла 7 сут.

Кровь у экспериментальных животных забирала из подъязычной вены в пробирки с антикоагулянтом на 1, 7, 28-е сутки после проведения эксперимента. В крови определяли содержание

## MATERIALS AND METHODS

In the experiment, SD tumor-bearing rats were used, weighing 200–250 g. The animals were divided into 5 groups (5 individuals each):

1. Intact.
2. Control (tumor-bearing animals with intraperitoneal (IP) administration of 0.5 ml of saline solution).
3. Experiment 1 (tumor-bearing animals with IP administration of 0.5 ml of bee venom solution at 42°C hyperthermia).
4. Experiment 2 (tumor-bearing animals with IP administration of 0.5 ml of bee venom solution with hyperthermia of 43°C).
5. Experiment 3 (tumor-bearing animals with IP administration of 0.5 ml of bee venom solution with hyperthermia of 44°C).

The PC-1 tumor strain (30% of the suspension of tumor cells in Hanks' solution), obtained at the NN Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, was transplanted subcutaneously into the inguinal region. After 14 days, the animals were introduced into the experiment. The animals were kept in standard vivarium conditions with free access to feeding stuff. The experiments were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purpose (1986), taking into account the ethical standards of animal treatment and met the requirements of the World Animals Protection [8].

To increase the adaptive capabilities of the body of experimental animals to hyperthermia, a solution of honey bee venom (pharmacopoeia article 42-26583-89 "Bee venom") was used in a volume of 0.5 ml of 0.9% saline solution and a dose of 0.5 mg/kg, which was administered intraperitoneally 15 min before the onset of hyperthermic exposure [6], carried out in a climate chamber with automatic temperature stabilization. The animals underwent sessions of whole-body hyperthermia, reaching body temperatures of 42, 43 and 44°C. Rectal temperature was measured using a TPЭM-1 medical thermometer. The duration of the experimental exposure was 7 days.

Blood from experimental animals was taken from the sublingual vein into tubes with anticoagulant on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup> day after the experiment. The content of diene and triene conjugates (DC and TC), Schiff bases (SB) [9] and the activity of SOD indicators [10] were determined in the blood. The content of these indicators was expressed in arbitrary units.

The obtained data were processed using BIO-STAT (Analystsoft, USA) and Excel (Microsoft, USA) application software packages using the Student's t-

диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК), оснований Шиффа (ОШ) [9] и активность показателей СОД [10]. Содержание указанных показателей выражалось в относительных условных единицах.

Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT (Analystsoft, США) и Excel (Microsoft, США) с использованием критерия Стьюдента для множественных сравнений. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0.05$  [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первые сутки после терапии было отмечено статистически значимое увеличение содержания ДК в контрольной и во всех опытных группах по сравнению с интактной группой (табл. 1). Рост концентрации ДК в опытных группах наблюдался на всем протяжении исследования. На 7–28-е сутки (кроме группы «Опыт 1» в 1-е сутки) содержание ДК было статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Менее выраженная динамика роста содержания ДК была зарегистрирована при действии пчелиного яда и гипертермии 42 °С (Опыт 1).

В отличие от ДК содержание ТК во всех опытных группах было снижено на 1-е сутки исследования относительно группы контроля, в которой значения показателя были выше значений интактной группы на протяжении всего срока наблюдения (табл. 2). На 7-е сутки после терапии в группах «Опыт 1» и «Опыт 2» сохранялось снижение уровня ТК относительно значений группы контроля. В группе «Опыт 3» на 7-е сутки было

test for multiple comparisons. The results are presented in the form  $M \pm m$ , where  $M$  is the arithmetic mean,  $m$  is the standard error of the mean. The differences were considered significant at the significance level  $p < 0.05$  [11].

## RESULTS AND DISCUSSION

On the first day after therapy, a statistically significant increase in the DC content was observed in the control and in all experimental groups compared to the intact group (Table 1). Throughout the study, an increase in the DC concentration was observed in the experimental groups. On the 7<sup>th</sup>–28<sup>th</sup> day (with the exception of the Experience 1 group on the 1<sup>st</sup> day), the content of DC was statistically significantly higher compared to the same indicator in the control group. A less pronounced dynamics of the growth of the DC content was recorded under the action of bee venom and hyperthermia of 42 °C (Experiment 1).

In contrast to DC, the TC content in all experimental groups was reduced on the 1<sup>st</sup> day of the study relative to the control group, in which the values of the indicator were higher than the values of the intact group throughout the entire follow-up period (Table 2). On the 7<sup>th</sup> day after therapy, the TC level decreased relative to the values of the control group in the Experiment 1 and Experiment 2 groups. In the Experiment 3 group on the 7<sup>th</sup> day, a sharp increase in the content of TC was noted compared to the control and intact groups. On the 28<sup>th</sup> day, a decrease in the TG content was noted in the group of animals with hyperthermia of 44 °C and the introduction of bee venom (Experiment 3).

The level of end products of LPO (SB) on the 1<sup>st</sup> day increased in the control and experimental groups with hyperthermia of 43 and 44 °C compared with the intact group (Table 3). On the contrary, by

**Таблица 1.** Изменение содержания ДК в крови крыс-опухоленосителей при действии пчелиного яда и гипертермии (усл. ед.)

**Table 1.** Changes in the content of DC in the blood of tumor-bearing rats under the action of bee venom and hyperthermia (arbitrary units)

Группа / Group	1-е сутки / 1 <sup>st</sup> day	7-е сутки / 7 <sup>th</sup> day	28-е сутки / 28 <sup>th</sup> day
Интактные / Intact	0.071 ± 0.06	0.072 ± 0.06	0.177 ± 0.01
Контроль / Control	0.133 ± 0.01*	0.163 ± 0.01*	0.279 ± 0.05*
Опыт 1 / Experiment 1	0.279 ± 0.05**	0.173 ± 0.09*	0.475 ± 0.11**
Опыт 2 / Experiment 2	0.124 ± 0.03**	0.201 ± 0.08**	0.732 ± 1.15**
Опыт 3 / Experiment 3	0.134 ± 0.01*	0.822 ± 0.14**	0.771 ± 0.68**

\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Интактные» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Intact group ( $p < 0.05$ ).

\*\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Контроль» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Control group ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 2.** Изменение содержания ТК в крови крыс-опухоленосителей при действии пчелиного яда и гипертермии (усл. ед.)**Table 2.** Changes in the TC content in the blood of tumor-bearing rats under the action of bee venom and hyperthermia (arbitrary units)

Группа / Group	1-е сутки / 1 <sup>st</sup> day	7-е сутки / 7 <sup>th</sup> day	28-е сутки / 28 <sup>th</sup> day
Интактные / Intact	0.075 ± 0.03	0.013 ± 0.01	0.024 ± 0.01
Контроль / Control	0.181 ± 0.01*	0.204 ± 0.06*	0.176 ± 0.02*
Опыт 1 / Experiment 1	0.022 ± 0.02*	0.104 ± 0.01**	0.465 ± 0.58**
Опыт 2 / Experiment 2	0.125 ± 0.01**	0.160 ± 0.01**	0.445 ± 1.77**
Опыт 3 / Experiment 3	0.158 ± 0.01**	0.892 ± 0.04**	0.048 ± 0.03

\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Интактные» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Intact group ( $p < 0.05$ ).\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Контроль» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Control group ( $p < 0.05$ ).

отмечено резкое увеличение содержания ТК по сравнению с контрольной и интактной группами. На 28-е сутки было отмечено снижение содержания ТК в группе животных с гипертермией 44 °С и введением пчелиного яда (Опыт 3).

Уровень конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в 1-е сутки вырос в контрольной и опытных группах с гипертермией 43 и 44 °С по сравнению с интактной группой (табл. 3). Напротив, к 7-м суткам во всех опытных группах было выявлено снижение ОШ относительно значений интактной и контрольной групп. К 28-м суткам увеличение показателя было зарегистрировано только в группе с гипертермией 42 °С и введением пчелиного яда.

Активность СОД в контрольной группе возросла к 1–7-м суткам со значительным падением к 28-м суткам относительно интактной группы. В опытных группах регистрировался рост активности фермента к 7-м суткам относительно контрольной и интактной групп. Наиболее значимые изменения регистрировались при действии пчелиного яда и гипертермии 42 и 43 °С. К 28-м

the 7<sup>th</sup> day, a decrease in SB was detected in all experimental groups relative to the values of the intact and control groups. By the 28<sup>th</sup> day, an increase in the indicator was registered only in the group with hyperthermia of 42 °С and the introduction of bee venom.

The activity of SOD in the control group increased by the 1<sup>st</sup>–7<sup>th</sup> day with a significant drop by the 28<sup>th</sup> day relative to the intact group. In the experimental groups, an increase in the activity of the enzyme was recorded by the 7<sup>th</sup> day relative to the control and intact groups. The most significant changes were registered under the action of bee venom and hyperthermia of 42 and 43 °С. By the 28<sup>th</sup> day, the increased activity of SOD was observed in all experimental groups with bee venom and hyperthermia compared to the control (Table 4).

The results of the study showed that against the background of tumor growth, the content of the antioxidant enzyme, SOD decreases in the body. It is shown that during the tumor process, the enzymes of the antioxidant system are the first to be destructive-

**Таблица 3.** Изменение содержания оснований Шиффа в крови крыс-опухоленосителей при действии пчелиного яда и гипертермии (усл. ед.)**Table 3.** Changes in the content of Schiff bases in the blood of tumor-bearing rats under the action of bee venom and hyperthermia (arbitrary units)

Группа / Group	1-е сутки / 1 <sup>st</sup> day	7-е сутки / 7 <sup>th</sup> day	28-е сутки / 28 <sup>th</sup> day
Интактные / Intact	3.444 ± 0.93	6.510 ± 0.95	6.655 ± 0.79
Контроль / Control	7.812 ± 0.26	7.561 ± 0.88	6.397 ± 0.48*
Опыт 1 / Experiment 1	3.357 ± 0.18*	2.873 ± 0.01*	9.068 ± 1.91**
Опыт 2 / Experiment 2	8.159 ± 4.10*	2.142 ± 0.02**	4.345 ± 0.22**
Опыт 3 / Experiment 3	7.188 ± 1.95**	5.008 ± 0.44**	3.771 ± 0.68**

\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Интактные» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Intact group ( $p < 0.05$ ).\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Контроль» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Control group ( $p < 0.05$ ).

суткам наблюдалось сохранение повышенной активности СОД во всех опытных группах с пчелиным ядом и гипертермией по сравнению с контролем (табл. 4).

Результаты исследования показали, что на фоне роста опухоли в организме происходит снижение содержания антиоксидантного фермента — СОД. Показано, что при опухолевом процессе первыми подвергаются деструктивному воздействию ферменты антиокислительной системы. Снижение активности СОД способствует накоплению супероксидного радикала, что вызывает повреждение ДНК, рост числа мутаций и малигнизацию клеток [12]. В результате действия гипертермии и пчелиного яда наблюдается изменение про- и антиоксидантного статуса крыс-опухоленосителей. В частности, это выражается в угнетении процессов ПОЛ и усилении активности СОД.

На сегодняшний день известно, что одним из возможных путей повышения эффективности лечения злокачественных опухолей является применение комбинированных методов лечения, когда для достижения максимального эффекта последовательно используются два разных вида лечения [13]. В частности, применение гипертермии и пчелиного яда, по всей видимости, вызывает синергичное действие. Гипертермия приводит к активации фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток крови, влияет на развитие цитокинпродуцирующей функции клеток и тканей [14, 15]. Противоопухолевая активность пчелиного яда связана с его основным компонентом — мелиттином, который является мощным ингибитором кальмодулина [16] — клеточного посредника с широким спектром действия. Так, известна его регуляторная роль в формировании и функционировании нитей веретена деления при митозе клеток, поэтому угнетение ак-

ly affected. A decrease in the activity of SOD contributes to the accumulation of a superoxide radical, which causes DNA damage, an increase in the number of mutations and cell malignancy [12]. As a result of the action of hyperthermia and bee venom, a change in the pro- and antioxidant status of tumor-bearing rats is observed. In particular, this is expressed in the suppression of LPO processes and increased activity of SOD.

Today, it is known that one of the possible ways to increase the effectiveness of the treatment of malignant tumors is the use of combined methods of treatment, when two different types of treatment are consistently used to achieve the maximum effect [13]. In particular, the use of hyperthermia and bee venom, apparently, causes a synergistic effect. Hyperthermia leads to activation of phagocytic activity of immunocompetent blood cells, affects the development of cytokine-producing function of cells and tissues [14, 15]. The antitumor activity of bee venom is associated with its main component — melittin, which is a powerful inhibitor of calmodulin [16] — a cellular mediator with a wide spectrum of action. Thus, its regulatory role in the formation and functioning of the threads of the cleavage spindle during cell mitosis is known, therefore, the inhibition of calmodulin activity under the action of bee venom is probably the most important mechanism of its antitumor activity. In addition, it should be taken into account that bee venom causes activation of the pituitary-adrenal system [17]. The release of corticosteroids, on the one hand, leads to a decrease in LPO, on the other hand, it increases the adaptive capabilities of the body [18].

Consequently, hyperthermia and bee venom, acting on different targets, can provide an increase in the antitumor effect. The obtained data indicate the effectiveness of the combined use of hyperthermia

**Таблица 4.** Изменение активности супероксиддисмутазы в крови крыс-опухоленосителей при действии пчелиного яда и гипертермии (усл. ед.)

**Table 4.** Changes in the activity of superoxide dismutase in the blood of tumor-bearing rats under the action of bee venom and hyperthermia (arbitrary units)

Группа / Group	1-е сутки / 1 <sup>st</sup> day	7-е сутки / 7 <sup>th</sup> day	28-е сутки / 28 <sup>th</sup> day
Интактные / Intact	2.541 ± 0.34	2.473 ± 0.40	3.440 ± 0.61
Контроль / Control	5.863 ± 0.64*	6.975 ± 0.31*	0.265 ± 0.10*
Опыт 1 / Experiment 1	2.917 ± 0.32	38.761 ± 3.11**	6.716 ± 0.14*
Опыт 2 / Experiment 2	1.265 ± 0.24**	44.372 ± 2.1**	5.834 ± 0.65**
Опыт 3 / Experiment 3	1.513 ± 0.24**	7.994 ± 0.62*	2.183 ± 0.71*

\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Интактные» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Intact group ( $p < 0.05$ ).

\*\* Статистически значимые различия по отношению к группе «Контроль» ( $p < 0.05$ ).  
Statistically significant differences in relation to the Control group ( $p < 0.05$ ).

тивности кальмодулина при действии пчелиного яда, вероятно, является важнейшим механизмом его противоопухолевой активности. Кроме того, необходимо учитывать, что пчелиный яд вызывает активацию гипофизарно-надпочечниковой системы [17]. Выделение кортикостероидов, с одной стороны, приводит к снижению ПОЛ, с другой — повышает адаптационные возможности организма [18].

Таким образом, гипертермия и пчелиный яд, действуя на различные мишени, могут обеспечивать повышение противоопухолевого эффекта. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированного использования гипертермии и пчелиного яда в коррекции про- и антиоксидантного баланса животных-опухоленосителей. Наиболее эффективным действием, на наш взгляд, обладает использование пчелиного яда на фоне гипертермии 43 °С, при которой регистрируется пролонгированное действие как в отношении снижения концентрации ОШ, так и роста активности СОД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гипертермии на фоне действия апитоксина в крови животных-опухоленосителей наблюдали наиболее значимое увеличение продуктов липопероксидации — ДК во всех опытных группах на 28-е сутки при первоначальном его снижении в группах с введением пчелиного яда и гипертермией 42 и 43 °С относительно значений группы контроля. Содержание ТК снижалось при действии пчелиного яда и гипертермии 42 и 43 °С на 1–7-е сутки, на 28-е сутки — при действии пчелиного яда и гипертермии 44 °С. Установлено снижение концентрации ОШ до уровня значений интактной группы при гипертермии 42 °С на 1, 7-е сутки, при гипертермии 43 °С — на 7 и 28-е сутки, при гипертермии 44 °С — на 28-е сутки. Выявлено увеличение активности СОД на 7, 28-е

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хасанов А.И. Антиоксидантная активность и перекисное окисление липидов у больных с местнораспространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух в зависимости от способа химиотерапии // *Вопр. онкологии*. 2009. Т. 55, № 1. С. 42–45.
2. Миromanova Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А Н1N1рdм09 // *Журн. инфектологии*. 2014. Т. 6, № 1. С. 29–34.
3. Ефремов А.В., Хегай И.И., Молоков К.В., Пахомова Ю.В. Изменения в липидном обмене при росте опухоли Walker 256 и терапевтический эффект ги-

and bee venom in correcting the pro- and antioxidant balance of tumor-bearing animals. The most effective action, in our opinion, is the use of bee venom against the background of hyperthermia of 43°C, at which a prolonged effect is recorded both with respect to a decrease in the SB concentration and an increase in the activity of SOD.

## CONCLUSION

With hyperthermia against the background of the action of apitoxin in the blood of tumor-bearing animals, the most significant increase in lipid peroxidation products, DC was observed in all experimental groups on the 28<sup>th</sup> day, with its baseline decrease in the groups with the administration of bee venom and hyperthermia of 42 and 43°C relative to the values of the control group. The TC content decreased with the action of bee venom and hyperthermia 42 and 43°C on the 1<sup>st</sup>–7<sup>th</sup> day, also on the 28<sup>th</sup> day with the action of bee venom and hyperthermia 44°C. A decrease in the concentration of SB to the level of the values of the intact group was found in hyperthermia of 42°C on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days, in hyperthermia of 43°C was on the 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days, in hyperthermia of 44°C was on the 28<sup>th</sup> day. An increase in the activity of SOD on the 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> day was revealed in the experimental groups relative to the control group, the most significant one was under the action of bee venom and hyperthermia of 42 and 43°C.

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

сутки в опытных группах относительно группы контроля, наиболее значительное при действии пчелиного яда и гипертермии 42 и 43 °С.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Khasanov A.I. (2009). Influence of chemotherapy regimen on antioxidant level in patients with locally-advanced tumors of the maxilla, nasal and paranasal sinuses. *Problems in Oncology*, 55, 1, 42–45.
2. Miromanova N.A. (2014). Condition peroxidation and antioxidative system with children at the influenza A H1N1 pdm09. *Jurnal Infectologii*, 6, 1, 29–34.
3. Efremov A.V., Hehay I.I., Molokov K.V., Pakhomova Yu.V. (2013). Changes in lipid metabolism during Walker 256 tumor growth and the therapeutic effect of hyperthermia. *Bull. Experimental Biology and Medicine*, 156, 12, 808–810. In Russ.

- пертермии // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 12. С. 808–810.
4. Ефремов А.В., Овсянко Е.В., Сафронов И.Д., Тулеутаев М.Е., Колодин Д.Л. Саногенетические механизмы влияния общей гипертермии при канцерогенезе // Астана медициналык журналы. 2012. № 3 (71). С. 274–277.
  5. Гелашвили Д.Б., Крылов В.Н., Романова Е.Б. Зоотоксикология: биоэкологические и биомедицинские аспекты. Нижний Новгород, 2015. 770 с.
  6. Ягин В.В. Эколого-физиологические аспекты термopротекторного действия зоотоксинов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Нижний Новгород, 2007. 48 с.
  7. Шабалин М.А., Хомутов А.Е. Адаптогенное действие пчелиного яда при гипертермии у животных-опухоленосителей // Аписфера: научные достижения в пчеловодстве и апитерапии: сб. статей I Всероссийской науч.-практ. конф. Нижний Новгород, 2019. С. 43–49.
  8. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I // Российский мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2019. Т. 27, № 1. С. 80–92.
  9. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. 2004. Т. 69, № 1. С. 52–55.
  10. Кондрахин И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник. М.: КолосС, 2004. 520 с.
  11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
  12. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47, № 6. С. 561–581.
  13. Jones E.L., Marks L.B., Prosnitz L.R. Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. Vol. 5 (3). P. 339–344.
  14. Лобанова Е.М., Таганович А.Д. Фагоцитарная активность стимулированных альвеолярных макрофагов в условиях гипоксии и гипертермии // Белорусский мед. журн. 2005. № 1. С. 66–68.
  15. Evans S.S., Fisher D.T., Skitzki J.J., Chen Q. Targeted regulation of a lymphocyte-endothelial-interleukin-6 axis by thermal stress // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24 (1). P. 67–78.
  16. Крылов В.Н., Агафонов А.В., Кривцов Н.И. Теория и средства апитерапии: монография / Российская акад. с.-х. наук, Нижегородский гос. ун-т им. Н.И. Лобачевского. М., 2007. 295 с.
  17. Красникова О.В., Сметанина О.А., Кондрашина О.В. и др. Влияние пчелиного яда на состояние тканей пародонта // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2019. Т. 42, № 2. С. 235–243.
  18. Дерюгина А.В., Иващенко М.Н., Игнатъев П.С., Лодяной М.С., Самodelкин А.Г. Изменение фазового портрета и электрофоретической подвижности эритроцитов при различных видах заболеваний // Совр. технологии в медицине. 2019. Т. 11, № 2. С. 63–68.
  4. Efremov A.V., Ovsyanko E.V., Safronov I.D., Tuleutayev M.E., Kolodin D.L. (2012). Sanogenetic mechanisms of the influence of general hyperthermia in carcinogenesis. *Astana Medicine Journal*, 3 (71), 274–277.
  5. Gelashvili D.B., Krylov V.N., Romanova E.B. (2015). *Zootoxinology: Bioecological and Biomedical Aspects*. Nizhniy Novgorod, 770 p. In Russ.
  6. Yagin V.V. (2007). *Ecological and physiological aspects of the thermoprotective effect of zootoxins*. Dr. Sci (Biol.) Thesis. Nizhniy Novgorod, 48 p. In Russ.
  7. Shabalin M.A., Khomutov A.E. (2019). Adaptogenic effect of bee venom in hyperthermia in tumor-bearing animals. *Apisphere: Scientific Achievements in Beekeeping and Apitherapy: collection of articles of the I All-Russian Scientific and Practical Conference*. Nizhniy Novgorod, 43–49. In Russ.
  8. Lipatov V.A., Kryukov A.A., Severinov D.A., Saakyan A.R. (2019). Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I. *I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Herald*, 27, 1, 80–92.
  9. Vladimirov Yu.A. (2004). Active forms of oxygen and nitrogen: significance for diagnosis, prevention and therapy. *Biochemistry*, 69, 1, 52–55. In Russ.
  10. Kondrakhin I.P. (2004). *Methods of Veterinary Clinical Laboratory Diagnostics: Guide*. Moscow, 520 p. In Russ.
  11. Glants S. (1999). *Biomedical Statistics*. Moscow, 459 p. In Russ.
  12. Dubinina E.E. (2001). The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism under conditions of oxidative stress. *Problems of Medical Chemistry*, 47, 6, 561–581. In Russ.
  13. Jones E.L., Marks L.B., Prosnitz L.R. (2007). Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 5 (3), 339–344.
  14. Lobanova E.M., Taganovich A.D. (2005). Stimulated alveolar macrophages phagocytic activity in the hypothermic and hypoxic conditions. *Medical Journal, Minsk*, 1, 66–68.
  15. Evans S.S., Fisher D.T., Skitzki J.J., Chen Q. (2008). Targeted regulation of a lymphocyte-endothelial-interleukin-6 axis by thermal stress. *Int. J. Hyperthermia*, 24 (1), 67–78.
  16. Krylov V.N., Agafonov A.V., Krivtsov N.I. (2007). *Theory and Means of Apitherapy*. Russ. Academy of Agriculture Science; Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 295 p. In Russ.
  17. Krasnikova O.V., Smetanina O.A., Kondrashina O.V. et al. (2019). Influence of bee poison on the condition of peridont tissues. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine, Pharmacy*, 42, 2, 235–243.
  18. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Ignatiev P.S., Lodyanoy M.S., Samodelkin A.G. (2019). Alterations in the phase portrait and electrophoretic mobility of erythrocytes in various diseases. *Modern Technologies in Medicine*, 11, 2, 63–68.

## ABOUT THE AUTHORS

**Shabalin Mikhail Aleksandrovich** — Assistant, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шабалин Михаил Александрович** — ассистент кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Ниžний Новгород).

**Дерюгина Анна Вячеславовна** — д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Ниžний Новгород).

**Назарова Виктория Вячеславовна** — магистрант кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Ниžний Новгород).

**Грачева Елена Александровна** — ассистент кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Ниžний Новгород).

**Лизунова Алла Сергеевна** — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

**Образец цитирования:** Шабалин М.А., Дерюгина А.В., Назарова В.В., Грачева Е.А., Лизунова А.С. Влияние пчелиного яда и гипертермии на липопероксидацию и антиоксидантную активность крови животных-опухоленосителей // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 3. С. 25–33.

**Deryugina Anna Vyacheslavovna** — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

**Nazarova Viktoriya Vyacheslavovna** — Graduate Student, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

**Gracheva Elena Aleksandrovna** — Assistant Professor, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

**Lizunova Alla Sergeevna** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Ryazan State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov.

**Citation example:** Shabalin M.A., Deryugina A.V., Nazarova V.V., Gracheva E.A., Lizunova A.S. (2021). The effect of bee venom and hyperthermia on the lipoperoxidation and antioxidant activity of the blood of tumor-bearing animals. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 25–33.

