

УДК 616 - 001.11

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-64-73>

## ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ ГБО НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ПРОСПЕКТИВНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1</sup>Я. В. Булгакова, <sup>2,3</sup>П. Н. Савилов\*<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия<sup>2</sup>Тамбовская центральная районная больница, с. Покрово-Пригородное, Россия<sup>3</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

**ЦЕЛЬ.** Изучить влияние однократного и многократного применения гипербарической оксигенации (ГБО) в терапевтическом режиме на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферменты антиоксидантной защиты филогенетически различных структур головного мозга в период ближайшего и отдаленного последействия экспозиций.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Опыты проведены на 87 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–230 г. Гипербарическую оксигенацию выполняли медицинским кислородом в экспериментальной барокамере в «мягком» режиме (2 ата, 50 мин изопрессии), 1 сеанс в сутки в утренние часы. Исследования проводили после 1, 5, 10 сеансов, через 5 и 10 дней после 1 сеанса и через 5 дней после 5 сеансов ГБО. В стволе, мозжечке и больших полушариях головного мозга определяли содержание малонового диальдегида (МДА). Состояние ферментного звена антиоксидантной защиты оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что воздействие кислорода под повышенным давлением вызывало в мозге увеличение интенсивности процессов ПОЛ, которое прогрессирует от 1-го до 5-го сеансов. При этом изменения МДА в стволе мозга обнаруживались позднее, чем в полушариях и мозжечке. Интенсификация ПОЛ в мозге протекала на фоне повышения активности СОД. После 10 сеансов ГБО интенсивность ПОЛ уменьшалась, что подтверждалось снижением содержания МДА и активности СОД в исследованных тканях мозга. Активность каталазы снижалась в стволе после 5 сеансов и увеличивалась в мозжечке и полушариях после 10 сеансов ГБО. Последействие 1 сеанса ГБО характеризовалось стойким повышением концентрации МДА в отделах мозга, которое обнаруживалось через 5 и через 10 сут после воздействия и сопровождалось повышенной активностью СОД на фоне снижения активности каталазы. Через 5 сут после 5 сеансов повышение содержания МДА и активация СОД наблюдались только в ткани больших полушарий.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Применение ГБО в режиме 2 ата, 50 мин стимулирует в мозге реакции свободно-радикального окисления (СРО). Динамика их развития при продолжении экспозиций показывает, что ресурсов антиоксидантной защиты мозга достаточно для компенсации гипероксической нагрузки, включая 10-кратные экспозиции, и истощения резервов ферментного антиоксидантного звена в мозге не наблюдается. После однократного воздействия гипербарического кислорода активация СРО сохраняется на протяжении 10 дней, что можно заключить из повышенного уровня МДА и увеличенной активности СОД во всех отделах мозга на фоне снижения активности каталазы стволовых структур и мозжечка. Повторяющиеся 5-кратные экспозиции имеют менее выраженный метаболический «след»: через 5 сут явления ПОЛ и активация СОД выражены менее, чем в периоде последействия 1 сеанса как через 5, так и через 10 сут.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Терапевтический «мягкий» режим ГБО (2 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки) вызывает в ткани мозга экспериментальных животных активацию СРО. Ее интенсивность контролируется активацией механизмов ферментной защиты, которой достаточно, чтобы компенсировать изменения СРО при данном режиме гипероксической нагрузки. После прекращения экспозиций более выраженное последействие ГБО в отделах мозга обнаруживают после 1 сеанса по сравнению с 5 сеансами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** морская медицина, гипербарическая оксигенация, мозг, последействие, супероксиддисмутаза, антиоксиданты, перекисное окисление липидов

\*Для корреспонденции: Булгакова Ярослава Викторовна, e-mail: [bulgakova\\_ya\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulgakova_ya_v@staff.sechenov.ru)

\*For correspondence: Yaroslava V. Bulgakova, e-mail: [bulgakova\\_ya\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulgakova_ya_v@staff.sechenov.ru)

© Авторы, 2023. Издатель ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-Share-Alike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

**Для цитирования:** Булгакова Я.В., Савилов П.Н. Последствие ГБО на перекисное окисление липидов и антиоксиданты головного мозга: проспективное экспериментальное исследование // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 3. С. 64–73, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-64-73>

**For citation:** Bulgakova Ya.V., Savilov P.N. The aftereffect of HBO on lipid peroxidation and enzyme antioxidants of the brain: prospective experiential study // *Marine medicine*. 2023. Vol. 9, No. 3. pp. 64–73, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-64-73>

## HBO AFTEREFFECT ON LIPID PEROXIDATION AND ENZYME ANTIOXIDANTS OF THE BRAIN: PROSPECTIVE EXPERIENTIAL STUDY

<sup>1</sup>Yaroslava V. Bulgakova, <sup>2,3</sup>Pavel N. Savilov\*

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Tambov Central District Hospital, Pokrovo-Prigodnoye village, Russia

<sup>3</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

**OBJECTIVE.** Study the effect of a single and multiple administration of hyperbaric oxygenation (HBO) in the therapeutic regime on the processes of lipid peroxidation (LPO) and enzyme of antioxidative defense in phylogenetically various structures of the brain in the period of the immediate and remote aftereffect of expositions.

**MATERIALS AND METHODS.** Experiments were carried out on 87 nonlinear white male rats weighing 180–230 grams. Hyperbaric oxygenation was conducted by medical oxygen in the experimental pressure chamber in the “mild” mode (2 ata, 50 min isopression), 1 session per day in the morning. The study was carried out after 1, 5, 10 sessions, in 5 and 10 days after 1 session and in 5 days after 5 sessions of HBO. The content of malondialdehyde (MDA) was determined in the brain stem, cerebellum and large brain hemispheres. The state of an enzyme element of antioxidant defense was evaluated by superoxide dismutase (SOD) and catalase.

**RESULTS.** It was found that exposure to oxygen under high pressure caused increased intensity of LPO processes in the brain that progresses from 1 to 5 sessions. While MDA changes in the brain stem were detected later than in the hemispheres and cerebellum. LPO intensification in the brain proceeded against the background of increased activity of SOD. After 10 sessions of HBO LPO intensity decreased that was confirmed by reduced MDA content and SOD activity in examined brain tissue. Catalase activity reduced in the stem after 5 sessions and increased in the cerebellum and hemispheres after 10 sessions of HBO. Aftereffect of 1 HBO session was characterized by persistent increase in MDA concentration in the brain regions, detected in 5 and 10 days after exposure and was accompanied by increased SOD activity against the background of reduced catalase activity. In 5 days after 5 sessions the increase in MDA content and SOD activation was observed only in the tissue of the cerebral hemispheres.

**DISCUSSION.** The use of HBO in the mode 2 ata, 50 min stimulates reactions of free radical oxidation (FRO) in the brain. The dynamics of their development with continued exposure shows that there are enough resources of the brain antioxidant defense to compensate hyperoxic load, including 10-fold exposure and no depletion of the reserves of enzyme antioxidant element in the brain is observed. After a single exposure of hyperbaric oxygen FRO activation remains during 10 days that can be concluded from an increased level of MDA and an increased activity of SOD in all the brain regions against the background of reduced catalase activity of stem structures and cerebellum. Repeated 5-fold exposures have a shorter metabolic “footprint”: in 5 days LPO effect and SOD activation are less pronounced than in the period of 1 session aftereffect both in 5 and 10 days.

**CONCLUSION.** The therapeutic “mild” mode of HBO (2 ata, 50 min, 1 session per day) causes FRO activation in the brain tissue of experimental animals. Its intensity is controlled by the activation of enzyme protection mechanisms that is enough to compensate FRO changes with this mode of hyperoxic load. After ending exposures more pronounced aftereffect of HBO in the brain regions is found after 1 session compared to 5 sessions.

**KEYWORDS:** marine medicine, hyperbaric oxygenation, brain, aftereffect, superoxide dismutase, antioxidants, lipid peroxidation

**Введение.** Лечение кислородом под повышенным давлением (кислородная терапия, гипербарическая оксигенация – ГБО) традиционно является частью патогенетической терапии при целом ряде патологических состояний, связанных с развитием гипоксии [1, 2]. В то же время отмечена его эффективность при патологиях, не сопровождающихся снижением содержания кислорода в организме: лечение травм, огнестрельных и минно-взрывных ранений [1, 3]. Используют ГБО и в лечении инфекционных осложнений у военнослужащих при их участии в вооружен-

ных конфликтах [4]. Гипероксия используется в тренировочном процессе для повышения работоспособности и выносливости при физических нагрузках и для устранения эффекта перетренированности [5, 6]. Вместе с тем многократное применение сеансов дыхания кислородом под повышенным давлением в организме, не испытывающем дефицит кислорода, ставит вопрос о возможности развития токсического хроноконцентрационного действия [1, 7, 8]. При этом одной из основных мишеней токсического действия кислорода являются структуры ЦНС [7–9]. Хотя

полностью механизм токсичности кислорода не изучен, в настоящее время наиболее правдоподобное объяснение связывают с избытком активных форм кислорода в головном мозге после увеличения мозгового кровотока [8].

Решить вопрос о предполагаемых рисках развития хроноконцентрационного токсического эффекта можно, оценивая состояние организма на протяжении времени после завершения курсового применения ГБО. В доступной для изучения литературе авторам встретились немногочисленные работы, в которых выяснялось последствие гипероксии на состояние головного мозга [10]. Так, при исследовании животных после однократного воздействия 100 % кислорода в течение 2 ч при 3 АТА отмечено повышение уровня активности веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, а также супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Окислительный эффект ГБО сохранялся в ткани мозга в течение 1–3 ч [10]. Изучение последствия многократного применения ГБО показало, что после 5 сеансов воздействия кислорода при давлении 2 АТА и последующей через 72 ч экспозиции при давлении 4 АТА у крыс, подвергавшихся воздействию ГБО, судороги возникали раньше, чем у животных контрольной группы ( $84 \pm 8$  мин по сравнению с  $147 \pm 11$  мин) [11]. При исследовании последствия 40 ежедневных сеансов ГБО в режиме 90 мин, 2,8 АТА было обнаружено, что ГБО не вызывала у крыс значительных отклонений в показателях содержания МДА, карбонилированного белка, активности глутатионпероксидазы в коре головного мозга, внутреннем белом веществе и мозжечке соответственно, что, с точки зрения авторов, свидетельствовало о безопасности ее курсового применения [12].

Описанные выше сведения создают весьма противоречивую картину. С одной сто-

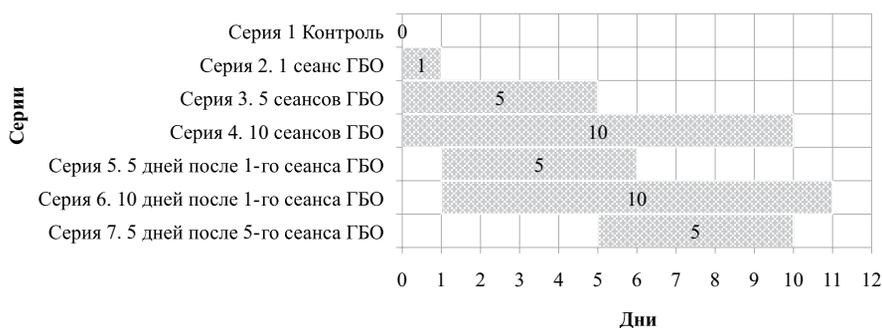
роны, положительный эффект применения ГБО подтверждается в экспериментальных и клинических исследованиях [6, 13–15], с другой – существует риск развития токсического хроноконцентрационного действия кислорода, который рождает сомнения в целесообразности применения ГБО [8, 9, 16].

**Целью настоящего исследования** стало изучение влияния одно- и многократного применения ГБО в терапевтическом режиме на процессы перекисного окисления липидов и ферменты антиоксидантной защиты филогенетически различных структур головного мозга непосредственно после экспозиций и в период их последствия.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 87 белых беспородных крысах-самцах массой 180–230 г в экспериментальной лаборатории кафедры нормальной физиологии (заведующий – профессор В. Н. Яковлев) Воронежского государственного медицинского университета им Н.Н. Бурденко.

Животных декапитировали на фоне эфирного наркоза с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977). Сеансы ГБО и декапитация животных были выполнены в 10.00 ч, чтобы избежать возможного влияния циркадианных ритмов [12, 17]. Животных разделили на экспериментальные группы, согласно количеству сеансов ГБО (рис. 1).

ГБО проводили в экспериментальной камере объемом 90 л, в которой находилась натронная известь («Пи-868», ГОСТ 4455-48), активированный уголь (ОЧ марки «Б» ГОСТ 4453), а также силикагель марки «КСК» ГОСТ 3956-54. Период компрессии и декомпрессии составил 10 мин. Перед созданием компрессии барокамера вентилировалась в течение 2–3 мин. Компрессию прекра-



**Рис. 1.** Организация экспериментальных серий.

**Fig. 1.** Organization of experimental series.

щали по достижении давления 202.6 кПа. Время изопрессии составило 50 мин. Выполняли 1 сеанс в сутки с использованием медицинского кислорода ГОСТ 5583-50, чистота не менее 99,2 %.

Объектом исследования служили отделы головного мозга: большие полушария, ствол и мозжечок. Мозг перфузировали ледяным изотоническим раствором хлорида калия (15–20 мл), извлекали на льду. Одни навески ткани гомогенизировали в растворе трис-НСI буфера (0,25М) при температуре +1 – (+3) °С, другие экстрагировали 17 % раствором трихлоруксусной кислоты при такой же температуре (гомогенизатор тефлон-стекло, 5000 об/мин). Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость использовали для определения биохимических показателей. Состояние антиоксидантной системы характеризовали по ферментному звену. Общую активность супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.11) в гомогенатах структур мозга оценивали методом хемиллюминисценции и выражали в УЕ/г сырой ткани [18] (табл. 1). Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли спектрофотометрически по разложившейся перекиси водорода, которая с солями молибдена образует стойкий окрашенный комплекс, и выражали в ммоль/мин · кг сырой ткани [19] (см. табл. 1). Для характеристики перекисного окисления липидов использовали определение в гомогенатах отделов головного мозга содержания МДА. Определение проводили спектрофотометрически, так как при нагревании в кислой среде в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой МДА образует окрашенный триметиновый комплекс [20].

Для проведения статистического анализа результатов использовали ПЭВМ с пакетом ста-

статических программ Statistica 5.0, Excel 2010. По результатам проверки гипотезы о нормальности распределения для анализа данных (независимые выборки) был использован критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Достоверными считались все изменения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исследования содержания МДА (табл. 2) в мозге интактных животных (1-я серия) не выявили различия по данному показателю. После 1 сеанса ГБО (2-я серия) содержание МДА в стволе мозга, филогенетически более старом, не изменилось, в то время как в мозжечке и больших полушариях увеличилось на 57 % ( $p < 0,01$ ) и 64 % ( $p < 0,001$ ) по отношению к контролю и стало выше, чем в стволе мозга. При увеличении гипероксической нагрузки до 5 сеансов ГБО (3-я серия) содержание МДА в стволе мозга увеличилось на 165 % по сравнению с животными после 1-го сеанса ГБО ( $p < 0,01$ ) и на 177 % – по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ). В мозжечке и больших полушариях отмечался дальнейший рост содержания МДА по сравнению с группой после 1-го сеанса и уровнем контроля на 69 % ( $p < 0,01$ ), 166 % ( $p < 0,001$ ) и 97 % – 224 % соответственно ( $p < 0,001$ ). После 10 сеансов ГБО (4-я серия) содержание МДА в ткани ствола, мозжечка и больших полушарий снизилось на 65, 58 и 66 % по сравнению с животными после 5 ( $p < 0,001$ ) и после 1 сеанса ГБО (в мозжечке и полушариях) и не отличалось от контроля.

Исследования содержания МДА в периоде последствия ГБО через 5 дней после 1 сеанса ГБО (5-я серия) выявили в стволе мозга рост концентрации МДА по сравнению с 1 сеансом ГБО и контролем на 159 % ( $p < 0,001$ ) и 171% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В мозжечке концен-

Таблица 1

**Количество животных в сериях опытов**

Table 1

**The number of animals in the series of experiments**

| Серия опытов                       | СОД | Каталаза | МДА |
|------------------------------------|-----|----------|-----|
| Серия 1. Контроль.                 | 10  | 12       | 24  |
| Серия 2. 1 сеанс ГБО               | 6   | 11       | 12  |
| Серия 3. 5 сеансов ГБО             | 9   | 9        | 20  |
| Серия 4. 10 сеансов ГБО            | 8   | 10       | 12  |
| Серия 5. 5 сут после 1 сеанса ГБО  | 6   | 6        | 6   |
| Серия 6. 10 сут после 1 сеанса ГБО | 8   | 6        | 6   |
| Серия 7. 5 сут после 5 сеансов ГБО | 7   | 7        | 7   |

Таблица 2

**Малоновый диальдегид (МДА, ммоль/кг сырой ткани) в отделах головного мозга крыс при ГБО, ( $M \pm m$ )**

Table 2

**Malondialdehyde (MDA, mmol/kg of raw tissue) in the regions of rats brain under HBO, ( $M \pm m$ )**

| Серия опытов                         | Содержание МДА  |                |                |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                      | ствол           | мозжечок       | полушария      |
| Серия 1. Контроль                    | 0,18 ± 0,01     | 0,21 ± 0,02    | 0,19 ± 0,02    |
| Серия 2. 1 сеанс ГБО                 | 0,19 ± 0,02     | 0,34 ± 0,03*   | 0,30 ± 0,04*   |
| Серия 3. 5 сеансов ГБО               | 0,51 ± 0,06*•   | 0,57 ± 0,05*•  | 0,60 ± 0,04*•  |
| Серия 4. 10 сеансов ГБО              | 0,17 ± 0,02■    | 0,24 ± 0,03*■  | 0,21 ± 0,03*■  |
| Серия 5. 5 суток после 1 сеанса ГБО  | 0,50 ± 0,02*•   | 0,43 ± 0,03*   | 0,52 ± 0,02*•  |
| Серия 6. 10 суток после 1 сеанса ГБО | 0,37 ± 0,02*•♦▲ | 0,49 ± 0,01*•♦ | 0,48 ± 0,01*•♦ |
| Серия 7. 5 суток после 5 сеансов ГБО | 0,19 ± 0,04■▲▼  | 0,28 ± 0,06■▲▼ | 0,35 ± 0,07*■♦ |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, • – с 1-м сеансом, ■ – с 5-м сеансом, ♦ – с 10-м сеансом, ▲ – с животными через 5 дней после 1 сеанса ГБО, ▼ – с животными через 10 дней после 1 сеанса ГБО

Note: \* –  $p < 0,05$  compared to the control, • – with the 1st session, ■ – with the 5th session, ♦ – with the 10th session, ▲ – with animals 5 days after 1 HBO session, ▼ – with animals 10 days after 1 HBO session

трация МДА возросла на 103 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). В больших полушариях содержание МДА возросло по сравнению с 1 сеансом ГБО и контролем на 70 % и 180 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, но не отличалось от уровня животных, взятых сразу после 5 сеансов ГБО. При этом уровень МДА в больших полушариях превосходил показатели ствола мозга и мозжечка.

Спустя 10 сут после 1-го сеанса ГБО (6-я серия) содержание МДА в стволе мозга превышало показатели животных после 1, 10 сеансов ГБО и контроля на 94 ( $p < 0,01$ ), 110 ( $p < 0,01$ ) и 104 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, хотя было меньше, чем в предыдущей серии на 59 %. Содержание МДА в ткани мозжечка превышало показатели у крыс после 1, 10 сеансов ГБО и контроля на 44, 206 ( $p < 0,01$ ) и 127 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Содержание МДА в больших полушариях было выше по сравнению с животными сразу после 1 сеанса на 60 % ( $p < 0,01$ ), после 10 сеансов ГБО – на 136 % ( $p < 0,01$ ), по сравнению с контролем – на 163 % ( $p < 0,001$ ). В филогенетически более старом отделе – стволе мозга – содержание МДА было меньше, чем в остальных.

Через 5 сут с момента прекращения 5 сеансов ГБО (7-я серия) обнаруживалось снижение содержания МДА в стволе мозга и мозжечке (по сравнению с животными сразу после 5 сеансов, через 5 и 10 дней после 1 сеанса) до уровня контроля. В больших полушариях содержание

МДА также снижалось на 42 % по сравнению с животными сразу после 5 сеансов ГБО. Однако по сравнению с животными, взятыми после 10 сеансов, и контрольной группой концентрация МДА была повышена на 88 % ( $p < 0,01$ ) и 69 % соответственно. Содержание МДА в больших полушариях в этой группе животных было выше, чем в мозжечке и стволе мозга.

*Исследования активности СОД.* Один сеанс ГБО (2-я серия) вызывал повышение активности СОД в стволе мозга на 46 % ( $p < 0,01$ ), мозжечке – на 38 % ( $p < 0,001$ ) и больших полушариях – на 47 % ( $p < 0,01$ ) от контроля (табл. 3). После 5 сеансов ГБО (3-я серия) в стволе мозга отмечалось увеличение активности СОД по сравнению с животными после 1 сеанса на 14 %, при этом она была выше уровня контроля на 66 % ( $p < 0,01$ ). Активность СОД в ткани мозжечка и больших полушарий также продолжала оставаться повышенной на 38 % ( $p < 0,01$ ) и 50 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. При этом активность СОД в стволе мозга животных этой группы превосходила активность СОД в мозжечке и больших полушариях.

После 10 сеансов ГБО (4-я серия) активность СОД ствола головного мозга снизилась на 24 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с животными после 5 сеансов ГБО и была ниже, чем у животных, исследованных после 1 сеанса. Активность СОД мозжечка снизилась на 27 % ( $p < 0,01$ ) по срав-

нению с животными после 5 сеансов ГБО и была ниже, чем у животных после 1 сеанса. Активность СОД в больших полушариях снизилась на 17 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с животными после 5 сеансов ГБО, была ниже, чем после 1 сеанса, но выше по сравнению с исходным уровнем на 23 %.

*Исследования активности СОД в периоде последствия ГБО* через 5 сут после 1 сеанса ГБО (5-я серия), активность СОД в стволе мозга не отличалась от уровня 1 сеанса ГБО, была ниже, чем у животных, исследованных сразу после 5 сеансов ГБО, на 14 % ( $p < 0,01$ ), но выше, чем у контрольных, на 43 % ( $p < 0,01$ ). В мозжечке активность СОД была ниже уровня одно- и пятикратного воздействия ГБО на 14 %, но выше, чем у контрольных животных, на 18 %. В больших полушариях активность СОД оставалась повышенной на 35 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

Спустя 10 сут после 1 сеанса ГБО (6-я серия) активность СОД в ткани ствола головного мозга не отличалась от уровня 1 сеанса ГБО и предыдущей группы и была выше уровня животных, исследованных сразу после 10 сеансов ГБО и контроля на 45 % ( $p < 0,01$ ) и 16 % соответственно. Активность СОД мозжечка не отличалась от уровня 1 сеанса ГБО и предыдущей группы и превышала показатели животных сразу после 10 сеансов

ГБО и контроля на 30 % ( $p < 0,01$ ) и 31 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. Активность СОД больших полушарий мозга была повышена по сравнению с контролем на 41 % ( $p < 0,01$ ) и не отличалась от уровня предыдущих серий.

Через 5 сут с момента прекращения 5 сеансов ГБО (7-я серия) в стволе головного мозга и мозжечке активность СОД снизилась по сравнению с животными, исследованными сразу после 5 сеансов ГБО на 26 % ( $p < 0,01$ ) и 17 % ( $p < 0,01$ ) соответственно, и была ниже уровня групп, исследованных через 5 (в стволе) и 10 (в стволе, мозжечке) дней после 1 сеанса, и не отличалась от контроля. В больших полушариях активность СОД снизилась на 15 % по сравнению с животными, исследованными сразу после 5 сеансов ГБО, но оставалась повышенной по сравнению с уровнем контроля на 26 % ( $p < 0,01$ ).

*Исследования активности каталазы* показали, что в контрольной группе (1-я серия) активность каталазы в стволе мозга исходно была выше, чем в мозжечке и больших полушариях (табл. 4). Один сеанс ГБО (2-я серия) не вызывал в отделах мозга изменения ее активности. После 5 сеансов ГБО (3-я серия) в стволе мозга активность каталазы снижалась на 36 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с уровнем контроля и 1 сеанса, в мозжечке и больших полушариях не

Таблица 3

**Активность супероксиддисмутазы (СОД, УЕ/г сырой ткани) в отделах головного мозга крыс при гипербарической оксигенации (ГБО), ( $M \pm m$ )**

Table 3

**Activity of superoxide dismutase (SOD, UE/g of raw tissue) in the brain of rats under hyperbaric oxygenation (HBO), ( $M \pm m$ )**

| Серия опытов                       | Активность СОД, УЕ/г сырой ткани |                   |                 |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                    | ствол                            | мозжечок          | полушария       |
| Серия 1. Контроль                  | 3459 ± 396                       | 3797 ± 214        | 3556 ± 187      |
| Серия 2. 1 сеанс ГБО               | 5043 ± 243*                      | 5223 ± 177*       | 5228 ± 178*     |
| Серия 3. 5 сеансов ГБО             | 5727 ± 278*, •                   | 5226 ± 132*       | 5321 ± 193*     |
| Серия 4. 10 сеансов ГБО            | 4310 ± 210*, ■                   | 3834 ± 245*, ■    | 4439 ± 288*, ■  |
| Серия 5. 5 сут после 1 сеанса ГБО  | 4940 ± 177 *, ■                  | 4484 ± 217*, •, ■ | 4803 ± 197*     |
| Серия 6. 10 сут после 1 сеанса ГБО | 5021 ± 209 *, ♦                  | 4972 ± 143*, ♦    | 5019 ± 146*     |
| Серия 7. 5 сут после 5 сеансов ГБО | 4257 ± 306*, ▲, ▼                | 4317 ± 252*, ▼    | 4487 ± 249 *, ■ |

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, • – при 1-м сеансе, ■ – при 5-м сеансе, ♦ – при 10-м сеансе, ▲ – с животными через 5 дней после 1 сеанса ГБО, ▼ – с животными через 10 дней после 1 сеанса ГБО

*Note:* \* –  $p < 0,05$  compared to the control, • – with the 1st session, ■ – with the 5th session, ♦ – with the 10th session, ▲ – with animals 5 days after 1 HBO session, ▼ – with animals 10 days after 1 HBO session

изменялась. После 10 сеансов ГБО (4-я серия) активность каталазы в стволе мозга увеличилась по сравнению с животными после 5 сеансов на 39 % ( $p = 0,05$ ) и не отличалась от контроля. Активность каталазы в ткани мозжечка и больших полушарий возросла соответственно на 58 % и 50 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем и 1 сеансом (в мозжечке). Среди изученных отделов мозга активность каталазы мозжечка после 10 сеансов ГБО была максимальной.

*Исследования активности каталазы при последствии ГБО.* Спустя 5 сут после 1 сеанса ГБО (5-я серия) в стволе мозга активность каталазы была ниже по сравнению с животными сразу после 1-го сеанса и контрольными на 31 % ( $p < 0,01$ ) и 39 % ( $p < 0,01$ ) соответственно, и не отличалась от животных сразу после 5 сеансов ГБО. В мозжечке активность каталазы была ниже по сравнению с животными после 1, 5 сеансов ГБО и контрольной группой на 55, 50 % ( $p < 0,01$ ) и 51 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. Активность каталазы в ткани больших полушарий не менялась по сравнению с животными после 5 сеансов и контрольной группой, но была на 41 % ниже, чем сразу после 1-го сеанса.

Спустя 10 сут после 1 сеанса ГБО (6-я серия) активность каталазы ствола мозга была ниже уровня у животных, исследованных сразу после 1, 10 сеансов ГБО и контроля на 40, 41 и 47

% соответственно. В мозжечке активность каталазы была ниже уровня животных сразу после 1, 10 сеансов ГБО и контроля на 41 ( $p < 0,01$ ), 67 ( $p < 0,01$ ) и 40 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. В больших полушариях активность каталазы была на 38 % и 44 % ниже, чем после 1 и 10 сеансов соответственно, но не отличалась от контроля.

Через 5 сут с момента прекращения 5 сеансов ГБО (7-я серия) активность каталазы ствола мозга не отличалась от животных сразу после 5 сеансов ГБО, но была ниже контрольной на 41 % ( $p < 0,01$ ). В ткани мозжечка активность каталазы была ниже показателей контроля животных, исследованных сразу после 5 и 10 сеансов ГБО, на 38 % и 60 % соответственно. В больших полушариях активность каталазы не изменялась по сравнению с уровнем животных сразу после 5 сеансов ГБО и контролем, хотя была на 54 % ниже, чем после 10 сеансов ГБО ( $p < 0,01$ ), при этом в стволе мозга она была выше, чем в других отделах.

**Обсуждение.** Важной особенностью нейронов является непосредственное участие свободных радикалов кислорода в процессе возбуждения: их продукция возрастает при активации глутаматных рецепторов. Эти молекулы обладают высокой реакционной способностью и могут вступать в реакцию с липидами, в большом количестве обнаруживаемыми в составе ткани

Таблица 4

**Активность каталазы (мкмоль/кг · мин) в отделах головного мозга крыс при гипербарической оксигенации (ГБО), ( $M \pm m$ )**

Table 4

**Catalase activity in rat brain regions under hyperbaric oxygenation (HBO), ( $M \pm m$ )**

| Группа животных                    | Активность каталазы,<br>Ммоль/мин · кг сырой ткани |                |                |
|------------------------------------|--|----------------|----------------|
|                                    | ствол  | мозжечок       | полушария      |
| Серия 1. Контроль                  | 0,34 ± 0,02  | 0,22 ± 0,02    | 0,17 ± 0,01    |
| Серия 2. 1 сеанс ГБО               | 0,30 ± 0,03  | 0,22 ± 0,03    | 0,20 ± 0,02    |
| Серия 3. 5 сеансов ГБО             | 0,22 ± 0,02*•                                      | 0,25 ± 0,02    | 0,19 ± 0,02    |
| Серия 4. 10 сеансов ГБО            | 0,30 ± 0,03■                                       | 0,39 ± 0,06*•  | 0,25 ± 0,02*   |
| Серия 5. 5 сут после 1 сеанса ГБО  | 0,21 ± 0,03*•                                      | 0,11 ± 0,02*•■ | 0,12 ± 0,01•   |
| Серия 6. 10 сут после 1 сеанса ГБО | 0,18 ± 0,05*•♦                                     | 0,13 ± 0,02*•♦ | 0,14 ± 0,01*•♦ |
| Серия 7. 5 сут после 5 сеансов ГБО | 0,21 ± 0,04*                                       | 0,15 ± 0,02*•♦ | 0,12 ± 0,01♦   |

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, • – при 1-м сеансе, ■ – при 5-м сеансе, ♦ – при 10-м сеансе, ▲ – с животными через 5 дней после 1 сеанса ГБО, ▼ – с животными через 10 дней после 1 сеанса ГБО

*Note:* \* –  $p < 0,05$  compared to the control, • – with the 1st session, ■ – with the 5th session, ♦ – with the 10th session, ▲ – with animals 5 days after 1 HBO session, ▼ – with animals 10 days after 1 HBO session

мозга. В ходе этого взаимодействия образуются продукты ПОЛ, одним из которых является МДА. Результаты нашего исследования показывают, что исходно различия его содержания между отделами мозга не обнаруживаются. Однако после однократного воздействия ГБО ситуация изменяется. Наиболее чувствительными к однократному действию гипероксии оказываются филогенетически более молодые отделы – мозжечок и большие полушария головного мозга. Интенсивность образования промежуточных продуктов ПОЛ здесь увеличивается в полтора раза по сравнению с контролем, в то время как в стволе мозга показатель остается на исходном уровне. Таким образом, однократное действие ГБО стимулирует процессы ПОЛ в больших полушариях и мозжечке. Об интенсификации ПОЛ свидетельствует и повышение активности СОД – фермента «первой линии защиты» нейрона. Учитывая, что СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала кислорода ( $O_2^-$ ), можно предположить, что его продукция возрастает после воздействия гипероксии. Это, по-видимому, оказывает модулирующее влияние на существующий пул фермента, о чем подтверждает скорость наступления активации СОД в нейронах отделов мозга. Интересно, что активация работы СОД в стволе мозга, филогенетически более старом отделе, обнаружилась на фоне нормального содержания в нем продуктов ПОЛ. Это говорит, скорее всего, о возможности антиоксидантной системы нейронов ствола компенсировать окислительный стресс, чем о более низкой интенсивности ПОЛ в нейронах ствола мозга, связанной с особенностями их липидного состава. В пользу данного предположения свидетельствует увеличение содержания вторичных продуктов ПОЛ во всех отделах мозга при действии 5 сеансов ГБО, при этом разница между отделами по концентрации МДА исчезает. Описанные явления протекают на фоне активации СОД всех отделов мозга. В филогенетически более старом отделе – стволе мозга – активность СОД возрастает как по сравнению с контролем, так и с 1-м сеансом. Интересен факт, что ежедневное воздействие ГБО в течение 5 дней (см. рис. 1) не способствует росту содержания МДА в мозге по сравнению с последствием 1-го сеанса в аналогичные сроки. Достоверных различий между его уровнем в структурах мозга через 5 сут после

однократного воздействия и курса из 5 ежедневных сеансов не обнаруживается. В то же время активность СОД при продолжении курса оказывалась выше, чем в соответствующем периоде последствия 1 сеанса ГБО. Сопоставив эти факты, можно прийти к выводу, что продолжение экспозиций не только не вызывает истощения резервов активности СОД нейронов мозга, но и, по-видимому, способствует синтезу этого фермента *de-novo*.

Исследования мозга интактных животных показывают более высокую активность каталазы в нейронах филогенетически древнего отдела – ствола мозга. Аналогичные различия отмечены и для распределения активности других ферментов, например глутаматдегидрогеназы [21]. Среди возможных причин можно отметить особенности микроокружения нейронов, в частности, плотность астроглии, и присутствие структурных антиоксидантов, например мочевой кислоты [22]. Данные о повышении ее концентрации в стволе мозга после 5 сеансов ГБО сочетаются со снижением активности каталазы, наблюдаемым в этот период.

Десятикратное воздействие ГБО приводило к нормализации содержания ТБК-реактивных продуктов в структурах мозга. Указанные изменения сопровождались снижением активности СОД в стволе и мозжечке до уровня интактных животных, в больших полушариях – по сравнению с уровнем 5 сеансов. Исследование последствия ГБО у животных, подвергшихся однократному воздействию в сопоставимые сроки (10 сут после 1 сеанса) показало стойкое повышение активности СОД во всех отделах мозга, которое обнаруживалось в сочетании с повышенным содержанием МДА в них. В последствии же пятикратных экспозиций (5 сут после 5 сеансов ГБО) содержание МДА было повышено только в ткани больших полушарий, в них же обнаруживалось и повышение активности СОД по сравнению с контролем. Исследование активности каталазы после 10 сеансов ГБО показало максимальный уровень ее активности в мозжечке и больших полушариях, что, учитывая приведенные выше данные, свидетельствовало о стимулирующем влиянии 10-дневного курса ГБО на активность каталазы в этих отделах мозга, опосредованном через стимуляцию образования перекиси в реакции, катализируемой СОД. Можно предположить, что в выбранных терапевтических режимах ГБО при 10-кратных экспозициях

способствует формированию в нейронах головного мозга адаптивных реакций к действию гипербарического кислорода, сопровождающихся снижением интенсивности перекисного окисления липидов и радикалообразования.

**Заключение.** Таким образом, применение ГБО в режиме 2 ата, 50 мин изопрессии, вызывает в ткани мозга экспериментальных живот-

ных активацию СРО. Ее интенсивность контролируется активацией механизмов ферментной защиты, которой достаточно, чтобы компенсировать изменения СРО при данном режиме гипероксической нагрузки. После прекращения экспозиций более выраженное последствие ГБО в отделах мозга обнаруживают после 1 сеанса по сравнению с 5 сеансами.

#### Сведения об авторах:

*Булгакова Ярослава Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4, офисы 26, 09; e-mail: bulgakova\_ya\_v@staff.sechenov.ru; ORCID 0000-0001-8665-0167; SPIN 6903-1375.

*Савилов Павел Николаевич* — доктор медицинских наук, врач отделения анестезиологии-реаниматологии Тамбовское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Тамбовская ЦРБ», 392624, Тамбовская обл, Тамбовский р-н, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: p\_savilov@mail.ru; ORCID 0000-0003-0506-8939; SPIN 2394-0924.

#### Information about the authors:

*Yaroslava V. Bulgakova* – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, bld. 4, office 26,09; e-mail: bulgakova\_ya\_v@staff.sechenov.ru; ORCID 0000-0001-8665-0167; SPIN 6903-1375.

*Pavel N. Savilov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, anesthesiologist-resuscitator of the Tambov Regional State Budgetary Healthcare Institution Tambov Central District Hospital, 392624, Tambov region, Tambov district, Pokrovo-Prigorodnoye village, Polevaya str., 4; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.N. Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: p\_savilov@mail.ru ; ORCID 0000-0003-0506-8939; SPIN 2394-0924.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста, проверке и утверждении статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

*Наибольший вклад распределен следующим образом:* Вклад в концепцию и план исследования – Я.В. Булгакова, П.Н. Савилов. Вклад в сбор и математический анализ данных – Я.В. Булгакова. Вклад в подготовку рукописи – Я.В. Булгакова.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

*Special contribution:* YaVB, PNS contribution to the concept and plan of the study. YaVB contribution to data collection. YaVB contribution to data analysis and conclusions. YaVB contribution to the preparation of the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Исследование было одобрено на заседании комиссии по биоэтике, утвержденной приказом ректора ВГМА им. Н.Н. Бурденко № 303 от 04.10.2006 г. Протокол заседания № 5 от 15.05.2008. Исследования на животных проводились в соответствии с требованиями Международной декларации о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

**Adherence to ethical standards.** The study was approved at the meeting of the Bioethics Commission approved by the order of the Rector of the Burdenko State State Medical University No. 303 dated 04.10.2006. Minutes of the meeting No. 5 dated 15.05.2008. Animal studies were conducted in accordance with the requirements of the International Declaration on the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Финансирование.** Исследование не имеет финансовой поддержки.

**Funding.** The study was carried out without additional funding.

Поступила/Received: 25.06.2023

Принята к печати/Accepted: 10.09.2023

Опубликована/Published: 30.09.2023

#### ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Bennett M. *The evidence basis of diving and hyperbaric medicine: A synthesis of the high level clinical evidence with meta-analysis.* VDM Verlag, 2009, 668 p.
2. Hyperbaric Oxygen Treatment in Research and Clinical Practice - Mechanisms of Action in Focus. *Hyperbaric Oxygen Treatment in Research and Clinical Practice – Mechanisms of Action in Focus* / Drenjančević I. London: InTech Open, 2018. doi: 10.5772/intechopen.70322

3. Pekovic S., et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Traumatic Brain Injury: Cellular and Molecular Mechanisms. In: *Hyperbaric Oxygen Treatment in Research and Clinical Practice – Mechanisms of Action in Focus*. Tech, 2018. doi: 10.1179/016164107X181798
4. Халимов Ю. Ш., Ткачук Н. А., Жекалов А. Н. Организация и оказание терапевтической помощи в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах // *Военно-медицинский журнал*. 2014. Т. 8. С. 16–24 [Khalimov Yu. Sh., Tkachuk N.A., Zhekalov A.N. Organization and delivery of therapeutic care in modern local wars and armed conflicts. *Voен Med Zh*, 2014, Vol. 8, pp. 16–24 (In Russ.)].
5. Susta D., Dudnik E., Glazachev O.S. A programme based on repeated hypoxia–hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome: a pilot study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, 2017, Vol. 37, № 3, pp. 276–281. doi: 10.1111/cpf.12296
6. Cardinale D.A., Ekblom B. Hyperoxia for performance and training // *J. Sports Sci. Routledge*, 2018, Vol. 36, № 13, pp. 1515–1522. doi: 10.1080/02640414.2017.1398893
7. Marchetti E. Hyperbaric Exposure of Scuba Divers Affects the Urinary Excretion of Nucleic Acid Oxidation Products and Hypoxanthine // *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, Vol. 19, № 30056 doi:10.3390/ijerph19053005
8. Wingelaar T.T., van Ooij P.J.A.M., van Hulst R.A. Oxygen Toxicity and Special Operations Forces Diving: Hidden and Dangerous // *Front. Psychol. Front Psychol.*, 2017, Vol. 8, № 25, 1263. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01263
9. Alva R. Oxygen toxicity: cellular mechanisms in normobaric hyperoxia // *Cell Biol. Toxicol. Springer Science and Business Media*, 2022, Vol. 39, № 1, pp. 111–143. doi: 10.1007/s10565-022-09773-7
10. Ay H. Persistence of hyperbaric oxygen-induced oxidative effects after exposure in rat brain cortex tissue // *Life Sci.*, 2007, Vol. 80, № 22, pp. 2025–2029. doi: 10.1016/j.lfs.2007.03.002.
11. Fenton L.H., Robinson M.B. Repeated exposure to hyperbaric oxygen sensitizes rats to oxygen-induced seizures // *Brain Res.*, 1993, Vol. 632, № 1–2, pp. 143–149. doi: 10.1016/0006-8993(93)91149-m.
12. Simsek K. Evaluation of the Oxidative Effect of Long-Term Repetitive Hyperbaric Oxygen Exposures on Different Brain Regions of Rats // *Sci. World J.*, 2012, Vol. 2012, 849183. doi: 10.1100/2012/849183
13. Глазачев О. С. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки в реабилитации спортсменов с синдромом хронической перетренированности (пилотное исследование) // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2010. Т. 2, № 74. С. 19–25 [Glazachev O.S. et al. Periodic hypoxic-hyperoxic training in the rehabilitation of sportsmen with the chronic hyper-training syndrome (a pilot study). *Exercise therapy and Sports Medicine*, 2010, Vol. 2, № 74, pp. 19–25 (In Russ.)].
14. Туровский В.Ф. Влияние гипероксической газовой смеси на состояние нервно-мышечного аппарата и гемодинамики футболистов. // *Научные труды СибГУФК*. 2016. № 2016. С. 68–72 [Turovskij V.F. The effect of hyperoxic gas mixture on the state of the neuromuscular apparatus and hemodynamics of football players. *Scientific works of the Siberian state university of physical culture and sports*, 2016, pp. 68–72 (In Russ.)].
15. Петриков С.С. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19 // *Общая реаниматология*. 2021. Т. 16, № 6. С. 4–18. doi:10.15360/1813-9779-2020-6-4-18 [Petrikov S. S. Hyperbaric oxygenation therapy in patients with COVID-19. *General reanimatology*, 2021, Vol. 16, № 6, pp. 4–18 (In Russ.)]. doi:10.15360/1813-9779-2020-6-4-18
16. Radchenko A.S., Shabanov P.D. Hyperoxia and hypoxia influence to adaptive processes at muscular work // *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.*, 2018, Vol. 16, № 3. С. 68–77. doi:10.17816/RCF16368-77
17. Хачатурян М. Л. Влияние сезона года на показатели перекисного окисления липидов миокарда животных с различной устойчивостью к гипоксии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995. № 7. С. 87–90 [Khachatur'ian M.L. The effect of season on lipid peroxidation indicators in the myocardium of animals with varying resistance to hypoxia. *Biull Eksp Biol Med*, 1995, Vol. 120, № 7, pp. 87–90 (In Russ.)].
18. Пашков А. И., Романов А. Ю. Применение хемилюминисцентного анализа для определения активности СОД // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1990. № 7. С. 92–94 [Pashkov A. I., Romanov A. Yu. Application of chemiluminescent analysis to determine the activity of SOD. *Biull Eksp Biol Med*, 1990, № 7, pp. 92–94 (In Russ.)].
19. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело*. 1988. Т. 1, № 16–19 [Korolyuk M.A. Method for determining of catalase activity. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 1988, № 1, pp. 16–19 (In Russ.)].
20. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело*. 1988. Т. 11. С. 41–43 [Andreeva L.I., et al. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbituric acid. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 1988, № 11, pp. 41–43 (In Russ.)].
21. Jakovlev V.N., Savilov P.N., Bulgakova Y.V. Glutamate metabolism in brain structures in experimental hemorrhagic shock // *General reanimatology*, 2017, Vol. 13, № 1, pp. 6–16. doi:10.15360/1813-9779-2017-1-6-16
22. Булакова Я.В., Савилов П.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система головного мозга крыс при адаптации к гипероксической нагрузке // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022. Т. 66, № 3. С. 80–90. doi 10.25557/0031-2991.2022.03.80-90 [Bulgakova Y.V., Savilov P.N. Lipid peroxidation and the antioxidant system of the rat brain during adaptation to hyperoxic load. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2022, Vol. 66, № 3, pp. 80–90 (In Russ.)]. doi 10.25557/0031-2991.2022.03.80-90