

С. Н. Луканина, А. В. Сахаров, О. И. Просенко

Применение антиоксиданта «Тиофан-М» для коррекции нарушений структуры костной ткани, вызванных длительным приемом глюкокортикоидов

Аннотация. В настоящем исследовании изучается возможность использования серосодержащего антиоксиданта «Тиофан-М» для коррекции структурно-функциональных нарушений костной ткани, индуцированных длительным приемом глюкокортикоидных препаратов. Развитие окислительного стресса у животных индуцировали путем ежедневного, в течение 14 дней, введения *per os* водной суспензии синтетического глюкокортикоида «Преднизолон» («Никомед Австрия ГмбХ», Австрия) в дозе 50 мг/кг. Морфометрические показатели моделирования и ремоделирования костной ткани и структурно-функциональные особенности костной ткани тел позвонков изучали, используя комплекс оптико-структурного анализа на базе *Axiolmager M2* с программным обеспечением *AxiVision Z2 M2* (Carl Zeiss, Германия). Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой (спектрометр «Optima 2100 DV», Perkin Elmer, США) в исследуемых образцах определяли содержание Са и Р. Установлено, что длительное использование глюкокортикоидов приводит к значительным негативным изменениям гистоархитектоники костной ткани тел позвонков и нарушению обмена важнейших остеотропных макроэлементов. Применение полифункционального серосодержащего антиоксиданта «Тиофан-М» оказывает выраженный остеопротективный эффект, снижает уровень резорбции костной ткани и может рассматриваться в качестве перспективного средства свободнорадикальной защиты клеток и матрикса костной ткани при длительном приеме глюкокортикоидов.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, окислительный стресс, костная ткань, антиоксиданты.

Авторы:

Луканина Светлана Николаевна — кандидат биологических наук;

Сахаров Андрей Валентинович — доктор биологических наук;

Просенко Ольга Ивановна — кандидат химических наук.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»; 630126, Россия, Новосибирская обл., Новосибирск, Вилюйская ул., 28.

Введение. Длительное системное использование глюкокортикостероидных препаратов, получившее широкое распространение в качестве базисной терапии в современной практической медицине и ветеринарии сопровождается широким спектром осложнений. Их клиническая картина чрезвычайно многообразна и достаточно подробно описана в специальной литературе [1, 2]. Традиционно принято считать, что в основе этих осложнений лежит прямое подавление стероидами функциональной активности клеток различных тканей. Однако такой важный аспект, как индуцированное продолжительным использованием глюкокортикоидов усиление процессов липопероксидации и опосредованное инициирование апоптоза через свободнорадикальные механизмы [2, 3] по-прежнему часто ускользает от взгляда исследователей.

В последнее время в представлениях специалистов относительно роли окислительно-восстановительных процессов в функционировании жи-

вой системы в норме и при патологии произошли существенные изменения. На протяжении многих лет биологическую роль образующихся в клетках окислителей видели лишь в их токсическом действии. Так, описано более 200 заболеваний, обусловленных нарушением процессов регуляции редокс-гомеостаза [4, 5, 6]. В последние годы появились публикации, в которых убедительно обоснована еще и регуляторная роль свободнорадикальных соединений во многих внутриклеточных реакциях [7, 8]. Однако механизмы, лежащие в основе этих процессов, до сих пор остаются недостаточно изученными. В частности, лаконично и противоречиво описывается действие активных метаболитов кислорода (АМК) на структурно-функциональную организацию компартментов, участвующих в поддержании минерального гомеостаза при продолжительном использовании глюкокортикоидов. Учитывая универсальность развития окислительного стресса (ОС) при различных патологических

состояниях, крайне остро встает вопрос о необходимости поиска мощных антиоксидантных соединений для управления свободнорадикальными процессами в тканях органов опорно-двигательного аппарата.

Цель исследования — изучение возможности коррекции структурно-функциональных нарушений костной ткани, развивающихся на фоне длительного применения глюкокортикоидов, посредством использования серосодержащего антиоксиданта «Тиофан-М».

Материалы и методы. Объектом исследования явились взрослые крысы-самцы линии Вистар. Эксперименты проводили с соблюдением правил гуманного обращения с животными в соответствии с «Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и директивой совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

В соответствии с целью исследования, крысы были распределены в 4 группы: интактная, контрольная и 2 группы сравнения (ГС) ($n=10$). Развитие ОС у животных контрольной и обеих ГС индуцировали путем ежедневного, в течение 14 дней, введения *per os* водной суспензии синтетического глюкокортикоида «Преднизолон» («Никомед Австрия ГмбХ», Австрия) в дозе 50 мг/кг [9, 10]. Спустя три часа крысам 1 ГС вводили 0,2 мл водопроводной воды, животным 2 ГС — 0,2 мл масляного раствора полифункционального серосодержащего антиоксиданта нового поколения «Тиофан-М» (Ассоциация «Новосибирский институт антиоксидантов», Россия), в дозе действующего вещества 200 мг/кг массы тела [10]. Для дифференциальной оценки влияния антиоксиданта на состояние костной ткани, крысам контрольной группы после приема преднизолона таким же образом вводили только растворитель антиоксиданта «Тиофан-М» — растительное масло производства ОАО «ЭФКО» торговой марки «Altero Golden» (0,2 мл).

По окончании эксперимента, на 15 сутки, у всех животных забирали для последующего изучения тела позвонков из грудного отдела позвоночного столба. После этого образцы подвергали стандартным манипуляциям пробоподготовки — фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, декальцинировали в трилоне Б, обезжизняли в растворах изопропанола возрастающей концентрации и заливали в гистомикс. Посредством использования полуавтоматического ротационного

микротом (SLEE CUT 5062, Германия) готовили серийные срезы толщиной 3–5 мкм, которые монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином Бемера и эозином для получения обзорных препаратов.

Особенности морфофункциональной организации костной ткани тел позвонков изучали, используя комплекс оптико-структурного анализа на базе AxioImager.M2 с программным обеспечением AxioVision Z2 M2 (Carl Zeiss, Германия). Съемку изображений осуществляли CCD-камерой AxioCam HR с программным обеспечением ZenLite (Carl Zeiss, Германия). Содержание Са и Р в исследуемых образцах определяли после соответствующей процедуры их пробоподготовки методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (спектрометр «Optima 2100 DV», Perkin Elmer, США).

Полученные результаты подвергали статистическому анализу, путем вычисления медианы и квартилей (Me (Q25;Q75)). Оценку различий между показателями животных исследуемых групп осуществляли методом вариационной статистики с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследований. В связи с тем, что в литературных источниках данные о повреждении компонентов костной ткани свободнорадикальными соединениями представлены лаконично и противоречиво, авторы настоящей работы формулируют гипотезу о том, что при глюкокортикоид-индуцированном ОС повреждение клеток остеогенного дифферона, обусловлено преимущественно действием АМК.

Использование тел позвонков крыс в качестве объекта для изучения процессов моделирования и ремоделирования костной ткани обусловлено наличием в них хорошо развитого губчатого слоя пластинчатой костной ткани. Этот вид костной ткани является наиболее мобильным и способным к быстрым перестройкам, что позволяет рассматривать его в качестве наиболее адекватной модели для исследования данных процессов.

На сагиттальных срезах позвоночника интактных животных отчетливо заметны тела позвонков и межпозвонковые диски. На вентральной и дорсальной поверхностях тело позвонка выполнено компактным слоем пластинчатой костной ткани, а в проксимальной и дистальной частях — гиалиновой хрящевой тканью. В центральной области тела позвонка выявляются костные трабекулы, анастомозирующие между собой и образующие ячеистую структуру, сформированную губчатым слоем пластинчатой костной ткани. Все свободное пространство между балками заполнено миелиноидным

и жировым костным мозгом. Там же выявляются многочисленные кровеносные сосуды.

У крыс 1 ГС нарушения структурной организации компактного слоя пластинчатой костной ткани тел позвонков с вентральной и дорсальной поверхностей проявлялись в разной степени. Обращенная к периосту со стороны дорсальной поверхности тела позвонка кортикальная пластинка, характеризуется неровными контурами за счет множественных лакун остеокластической резорбции межклеточного вещества компактного слоя (гаушиповых лакун). В некоторых препаратах пластинчатая костная ткань имеет вид бесструктурного, интенсивно базофильного вещества. При этом целостность кортикальной пластинки нарушена, остециты и остеобласты не идентифицируются. Обращает внимание тот факт, что изменения касаются не только компактного, но и губчатого слоя пластинчатой костной ткани. Морфологически это проявляется истончением костных перекладин. Края костных балок имеют неровный зазубренный контур, линии склеивания прерывистые, и неравномерно окрашиваются гемотаксином. На поверхности костных балок остеобласты немногочисленны и имеют уплощенную форму, что может служить свидетельством подавления их синтетической активности [10, 11, 12].

Сравнительный морфометрический анализ образцов тел позвонков крыс 1 ГС показал, что при длительном использовании глюкокортикоидов, по сравнению с животными интактной группы, отмечается уменьшение площади как компактного, так и губчатого слоев костной ткани на 61,67 и 57,73% соответственно. Аналогичные изменения выявлены и в образцах тел позвонков животных контрольной группы (табл. 1).

Соединение «Тиофан-М» — многофункциональный пространственно-затрудненный серосодержащий антиоксидант нового поколения, который относится к нетоксичным соединениям и обладает выраженными цитопротекторными и мем-

браностабилизирующими свойствами. Широкий спектр этих свойств явился основанием для использования указанного антиоксидантного соединения с целью оценки эффективности антирадикальной защиты структурных компонентов костной ткани в условиях длительного применения глюкокортикоидных препаратов.

Результаты морфогистохимического анализа срезов тел позвонков крыс 2 ГС свидетельствуют, что применение антиоксиданта «Тиофан-М» в условиях ОС препятствует развитию структурно-функциональных нарушений костной ткани. В исследуемых образцах обнаружено статистически значимое увеличение площади как компактного, так и губчатого слоев пластинчатой костной ткани (табл. 1) относительно значений крыс 1 ГС. Следует отметить, что, как и в исследуемых образцах тел позвонков животных интактной группы, костные балки располагаются параллельно продольной оси тела позвонка и формируют характерную для строения губчатой кости здоровых животных ячеистую структуру. Этот факт может служить подтверждением гипотезы о том, что в механизме повреждения структурных компонентов тел позвонков при глюкокортикоид-индуцированном ОС значительную роль играют АМК.

Изучение элементного состава тканей тел позвонков позволило установить, что при длительном использовании ГК происходит статистически значимое уменьшение в матриксе костной ткани содержания Са и Р, являющихся важнейшими остеотропными макроэлементами. Так, в исследуемых образцах животных, длительно получавших преднизолон, содержание Са составило 12782,28 (11982,28; 12964,06), а Р — 49189,19 (48887,33; 51198,40) мг/кг, что по сравнению с содержанием этих элементов в костной ткани интактных животных, ниже, соответственно, в 7,7 и 1,3 раза.

Применение антиоксидантного соединения способствовало коррекции нарушения элементного состава костной ткани. В исследуемых образцах

Таблица 1. Морфометрическая характеристика костной ткани тела позвонка, мкм² (Медиана (Q25; Q75))

Группы животных	Площадь компактного слоя пластинчатой костной ткани	Площадь губчатого слоя пластинчатой костной ткани
Интактная	1197420,13 (1189530,91; 1105219,31)	1147370,47 (1145737,48; 1148015,71)
1 ГС	458990,14 (458842,74; 459157,53)*	484942,75 (476010,01; 492764,53)
2 ГС	668392,47 (667723,02; 669948,49)**	661909,84 (651858,12; 672161,57)**
Контрольная	537019,23 (520589,57; 545448,60)#	554389,32 (542751,60; 567939,93)#

Примечание: * — отличия показателей животных интактной и 1 ГС; ** — отличия показателей животных 1 и 2 ГС; # — отличия показателей животных контрольной и 1 ГС; $p \leq 0,05$.

тел позвонков крыс, получавших на фоне приема глюкокортикоидов антиоксидант «Тиофан-М», отмечено достоверное повышение содержания Са (87156,43 (86837,54; 88267,13)) и Р (65871,12 (64760,24; 67247,18)) мг/кг, которое не имело статистически значимых отличий от показателей животных интактной группы (соответственно 98423,56 (96112,16; 99448,03) и 63945,95 (63014,06; 64467,11) мк/кг).

Обсуждение результатов. Приступая к обсуждению результатов, нужно отметить, что продолжительное использование глюкокортикоидных препаратов сопровождается повреждением структурных компонентов тел позвонков и нарушением обмена важнейших остеотропных элементов костной ткани.

Обнаруженная неоднозначная в различных компартментах тела позвонка резорбция костной ткани при использовании ГК, может являться результатом адаптации костного органа к усиленной резорбции внеклеточного вещества костной ткани. Более выраженная в дорсальном отделе тела позвонка резорбция костного матрикса, по сравнению с вентральным, вероятно, обусловлена дифференциальным уровнем нагрузки на различные его отделы.

При характеристике структурных нарушений костной ткани, обращает внимание, что введение преднизолона подавляет, прежде всего, активность остеобластов, о чем свидетельствуют особенности их морфологии. Как правило, это уплощенной формы клетки со слабо выраженной цитоплазмой. Кроме того, костные балки на значительном протяжении лишены остеобластической выстилки и в поле зрения встречаются единичные, малоактивные остеобласты. О снижении синтетической активности этих клеток могут свидетельствовать значительное содержание хрящевой ткани в костных балках и снижение площади остеоида. Метаболизм остеобластов, детерминированных в направлении синтеза компонентов внеклеточного вещества костной ткани, в условиях ОС, вероятно, изменяется для поддержания структурной целостности в направлении усиления синтеза ферментов антиоксидантной защиты [13].

Известно, что резорбции кости подвергаются наименее нагружаемые участки костной ткани. Именно с этим связано усиление активности остеокластов в кортикальной кости со стороны дорсальной поверхности тел позвонков, а в губчатой ткани — вертикально расположенных костных балок. Как было отмечено на препаратах крыс 1 ГС, усиление процессов ремоделирования костного матрикса в дорсальной части тела позвонка обеспечивается, главным образом, функционированием остеокластов, являющихся типичными пред-

ставителями тканевых макрофагов. Эти клетки, эволюционно приспособленные к деградации органических соединений, более устойчивы, чем остеобласты и остециты к повреждающему действию АМК за счет синтеза ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты.

Обнаруженное расширение лакун остеокитов, вероятно, связано с усилением ими остеолитической активности, либо их токсическим повреждением. Токсический эффект может быть обусловлен как прямым действием глюкокортикоидов на клетки остеобластического дифферона, так и действием токсических продуктов распада клеток и матрикса, а также действием АМК. Как видно на препаратах, истончение костных балок губчатого слоя реализуется без участия остеокластов, по механизму гладкой резорбции. Учитывая данное обстоятельство, можно полагать, что при повреждении структур костной ткани АМК, остеокиты, погибая, синтезируют лизосомальные ферменты, обуславливающие вторичное повреждение субклеточных структур и компонентов межклеточного вещества [14].

Нарушение минерального обмена, имеющее место на организменном уровне при ОС, требует для поддержания гомеостатических показателей внутренней среды постоянной эвакуации элементов из тканевых депо, одним из которых является костная ткань. В более ранних работах [15], нами обнаружено, что в условиях глюкокортикоид-индуцированного ОС происходит повреждение структурных компонентов слизистой оболочки тонкого и дистального отдела толстого кишечника, приводящее к нарушению процессов всасывания биоэлементов в ЖКТ. В связи с этим, становится понятным снижение содержания в образцах костной ткани крыс 1 ГС таких важнейших остеотропных макроэлементов, как кальций и фосфор.

Применение серосодержащего полифункционального антиоксиданта «Тиофан-М» препятствовало развитию выраженных негативных изменений компактного и губчатого слоев пластинчатой костной ткани тел позвонков, приближая структурно-функциональную организацию костной ткани к таковой здоровых животных. Данный факт может свидетельствовать в пользу гипотезы о важной роли АМК в механизмах моделирования и ремоделирования костной ткани тела позвонка в условиях глюкокортикоид-индуцированного ОС.

Заключение. Длительное использование ГК приводит к значительным негативным изменениям гистоархитектоники костной ткани тел позвонков и нарушению обмена важнейших остеотропных макроэлементов. Применение полифункционального серосодержащего антиоксиданта «Тиофан-М»

оказывает выраженный остеопротективный эффект, снижает уровень резорбции костной ткани и может рассматриваться в качестве перспектив-

ного средства свободнорадикальной защиты клеток и матрикса костной ткани при длительном приеме глюкокортикоидов.

Литература

1. Бойчук С. В. Механизмы глюкокортикоидиндуцированного апоптоза лимфоцитов крови при atopической бронхиальной астме / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин, Р. С. Фассахов // Казанский медицинский журнал. — 2002. — Т. 83. — № 3. — С. 182–184.
2. Зенков Н. К. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, Н. Н. Вольский, В. А. Козлов // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119. — № 5. — С. 440–450.
3. Журавлев А. И., Пантюшенко В. Т. Свободнорадикальная биология. — М.: Московская ветеринарная академия, 1989. — 60 с.
4. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. — 2000. — Т. 6. — № 12. — С. 13–19.
5. Ланкин В. З. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза / В. З. Ланкин, А. М. Вихерт, А. К. Тихазе // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 3. — С. 18–24.
6. Цветикова Л. Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением окислительного статуса / Л. Н. Цветикова, Д. Ю. Бугримов, Н. В. Лобеева // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2015. — Т. 4. — № 2. — С. 14–22.
7. Мартинович Г. Г. Редокс-биотехнологии как основа для новой стратегии в противоопухолевой терапии / Г. Г. Мартинович, И. В. Мартинович, Е. Н. Голубева и др. // Известия НАН Беларуси. — Сер. мед. наук. — 2012. — № 2. — С. 85–104.
8. Меньщикова Е. Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. Т. 1. — № 3(109) — Ч. 2.
9. Валеева И. Х. Влияние димефосфона и ксидифона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс, длительно получавших преднизолон / И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашова, А. У. Зиганшин // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2002. — Т. 65. — № 2. — С. 40–43.
10. Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко А. Е. Средство и способ коррекции нарушений структуры костной ткани, вызванных длительным употреблением глюкокортикоидов. — Патент РФ на изобретение № 2710599. — Опубликовано 30.12.2019. — Бюл. № 1.
11. Луканина С. Н. Влияние окислительного стресса на гистоархитектонику и элементный состав костной ткани тела позвонка крыс / С. Н. Луканина, А. В. Сахаров, А. Е. Просенко, А. В. Ефремов, К. А. Романова // Бюллетень сибирской медицины. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 33–40.
12. Сахаров А. В. Влияние окислительного стресса на состояние костной ткани тела позвонка свиньи / А. В. Сахаров, К. В. Жучаев, А. Е. Просенко, С. Н. Луканина // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. — 2007. — № 6. — С. 81–86.
13. Сахаров А. В., Глотова А. А. Сравнительное изучение репаративной регенерации костной ткани при использовании тканеинженерной матрицы на основе материала «ТИОПРОСТ» и материала «КолЛапан-М» / А. В. Сахаров, А. А. Глотова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2011. — Т. 6. — № 4. — С. 89–94.
14. Сустав: Морфология, клиника, диагностика, лечение / В. Н. Павлова, Г. Г. Павлов, Н. А. Шостак, Л. И. Слуцкий; Под. ред. В. Н. Павловой, Г. Г. Павлова, Н. А. Шостак, Л. И. Слуцкого. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 552 с.
15. Луканина С. Н. Влияние антиоксиданта Тиофана на структурно-функциональную организацию кишечника крыс в условиях глюкокортикоидной нагрузки / С. Н. Луканина // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. — 2010. — № 2(206). — С. 61–68.

Lukanina S., Sakharov A., Prosenko O.

Use of antioxidant «Tiophan-M» for correction of disorders of bone tissue structure caused by long-term reception of glucocorticoids

Abstract. *This study explores the possibility of using the sulfur-containing antioxidant Thiofan-M for the correction of structural and functional disorders of bone tissue induced by prolonged use of glucocorticoid drugs.*

The development of oxidative stress in animals was induced by daily administration of a prednisolone synthetic glucocorticoid Prednisolone (Nycomed Austria GmbH, Austria) per os daily at a dose of 50 mg / kg. Morphometric indicators of modeling and remodeling of bone tissue and structural and functional features of bone tissue of vertebral bodies were studied using a complex of optical-structural analysis based on AxioImager.M2 with AxioVision Z2 M2 software (Carl Zeiss, Germany). Inductively coupled argon plasma atomic emission spectroscopy (Optima 2100 DV spectrometer, Perkin Elmer, USA) determined the Ca and P contents in the studied samples. It was established that long-term use of glucocorticoids leads to significant negative changes in the histoarchitectonics of the bone tissue of vertebral bodies and disruption exchange of the most important osteotropic macronutrients. The use of the polyfunctional sulfur-containing antioxidant «Tiofan-M» render a pronounced osteoprotective effect, reduces the level of bone resorption and can be considered as a promising means of free radical protection of cells and bone matrix with long-term use of glucocorticoids.

Keywords: glucocorticoids, oxidative stress, bone tissue, antioxidants.

Authors:

Lukanina S. — PhD (Biol. Sci.);

Sakharov A. — Dr. Habil. (Biol. Sci.);

Prosenko O. — PhD (Chem. Sci.).

FSBEI of HE «Novosibirsk State Pedagogical University»; 630126, Russia, Novosibirsk Region, Novosibirsk, Vilyuiskaya St., 28.

References

1. Boychuk S. V. Mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis of blood lymphocytes in atopic bronchial asthma / S. V. Boychuk, I. G. Mustafin, R. S. Fassakhov // Kazan Medical Journal. — 2002. — V. 83. — № 3. — P 182-184.
2. Zenkov N. K. Intracellular oxidative stress and apoptosis / N. K. Zenkov, E. B. Menshchikova, N. N. Vol'sky, V. A. Kozlov // Successes in modern biology. — 1999. — V. 119. — № 5. — P. 440-450.
3. Zhuravlev A. I., Pantyushenko V. T. Free radical biology. — M.: Moscow Veterinary Academy, 1989. — 60 p.
4. Vladimirov Yu. A. Free radicals in biological systems / Yu. A. Vladimirov // Soros Educational Journal. — 2000. — V. 6. — № 12. — P. 13-19.
5. Lankin V. Z. The role of lipid peroxidation in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis / V. Z. Lankin, A. M. Wichert, A. K. Tikhase // Vopr. honey. chemistry. — 1989. — № 3. — P. 18-24.
6. Tsvetkova L. N. Metabolic factors in the formation of pathological conditions associated with changes in oxidative status / L. N. Tsvetkova, D. Yu. Bugrimov, N. V. Lobeveva // Journal of Anatomy and Histopathology. — 2015. — V. 4. — № 2. — P. 14-22.
7. Martinovich G. G. Redox biotechnology as the basis for a new strategy in antitumor therapy / G. G. Martinovich, I. V. Martinovich, E. N. Golubeva et al. // Bulletin of the NAS of Belarus. — Ser. honey. sciences. — 2012. — № 2. — P. 85-104.
8. Menshchikova E. B. Modern approaches in the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable / E. B. Menshchikova, N. K. Zenkov // Bulletin of the VSSC SB RAMS. — 2016. — V. 1. — № 3(109) — Part 2.
9. Valeeva I. Kh. Influence of dimephosphon and xidiphon on the lipid peroxidation and antioxidant system of rats treated with prednisone for a long time / I. Kh. Valeeva, L. E. Ziganshina, Z. A. Burnashova, A. U. Ziganshin // Experimental and clinical pharmacology. — 2002. — V. 65. — № 2. — P. 40-43.
10. Lukanina S. N., Sakharov A. V., Prosenko A. E. Means and method of correction of bone structure disorders caused by prolonged use of glucocorticoids. — RF patent for invention No. 2710599. — Published on December 30, 2019. — Bull. Number 1.
11. Lukanina S. N. Influence of oxidative stress on the histoarchitectonics and elemental composition of the bone tissue of the rat vertebral body / S. N. Lukanina, A. V. Sakharov, A. E. Prosenko, A. V. Efremov, K. A. Romanova // Bulletin of Siberian medicine. — 2015. — V. 14. — № 4. — P. 33-40.
12. Sakharov A. V. Influence of oxidative stress on the bone tissue of the body of a pig's vertebra / A. V. Sakharov, K. V. Zhuchaev, A. E. Prosenko, S. N. Lukanina // Siberian Bulletin of Agricultural Science. — 2007. — № 6. — P. 81-86.
13. Sakharov A. V., Glotova A. A. Comparative study of reparative regeneration of bone tissue using a tissue-engineering matrix based on the material «TIOPROST» and the material «CallApan-M» / A. V. Sakharov, A. A. Glotova // Cell transplantation and tissue engineering. — 2011. — V. 6. — № 4. — P. 89-94.
14. System: Morphology, clinic, diagnostics, treatment / V. H. Pavlova, G. G. Pavlov, H. A. Shostak, L. I. Slyut'sky; Pod. ed. B. H. Pavlov, G. G. Pavlov, H. A. Shostak, L. I. Slyut'skogo. — M.: Medical information agency, 2011. — 552 p.
15. Lukanina S. N. Influence of the antioxidant Thiophan on the structural and functional organization of the intestines of rats under glucocorticoid loading / S. N. Lukanina // Siberian Bulletin of Agricultural Science. — 2010. — № 2(206). — P. 61-68.