

На правах рукописи

КРАСНИКОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ИНФРАКРАСНЫХ СПЕКТРОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЖИВОТНЫХ В
НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОНКОГЕНЕЗЕ**

03.03.01 - физиология

03.01.04 - биохимия

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Нижний Новгород - 2012

Работа выполнена на кафедре физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и кафедре общей химии Нижегородской государственной медицинской академии.

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Крылов Василий Николаевич

доктор химических наук, профессор
Гордцов Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
Зимин Юрий Викторович

доктор биологических наук
Бояринова Лариса Валентиновна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)

Защита состоится «__»_____2012 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 212.166.15 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННГУ по адресу: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Автореферат разослан «__»_____2012 года и размещен на сайтах [http:// www.mon.gov.ru/](http://www.mon.gov.ru/) и [http:// www.unn.ru/](http://www.unn.ru/)

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент

Копылова С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Современная физиология находится в постоянном поиске новых методов исследования, которые бы раскрывали физиолого-биохимическую сущность протекающих в организме процессов. Одним из таких методов может быть инфракрасная (ИК) спектроскопия. ИК-спектроскопия является одним из фундаментальных методов исследования органических веществ и широко используется в химии, биологии и медицине. Применение данного метода для изучения такого биологического объекта, как кровь, началось с середины прошлого века, и в настоящее время начинает применяться в клинической лабораторной диагностике (Гордецов, 2010), т.к. позволяет определить наличие патологического процесса на стадии, когда он не устанавливается традиционной диагностикой, а также используется при анализе лекарственных средств (Елизарова, 2009). Метод отличается высокой специфичностью, т.к. позволяет по характеристикам спектра поглощения инфракрасного излучения химическими связями определить в крови практически любые вещества качественно и количественно. Аналитически информативными показателями в данном методе являются полосы поглощения ИК-спектра, соответствующие связям фосфор-кислород (P-O) фосфорсодержащих соединений (Гордецов, 2002). Однако вопрос идентификации фосфорсодержащих соединений плазмы крови методом ИК-спектроскопии остается открытым. С наибольшей вероятностью следует считать, что в ИК-спектре плазмы крови определяются полосы поглощения P-O связей: неорганических фосфатов (Верченко, 1991), фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол) (Кейтс, 1975), фосфорилированных белков (Верболович и др., 1980), фосфора кислоторастворимого эритроцитарного (нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных) (Afanasyeva et al., 1998). Увеличение их концентрации в крови отмечается при определенных патологиях, например, почечной недостаточности, передозировке витамина Д, недостаточности паращитовидных желёз, при миеломных болезнях, нарушениях липидного обмена (липидный фосфор) и т.д. Количество кислоторастворимого фосфора увеличивается при всех заболеваниях, сопровождающихся кислородной недостаточностью. Напротив, снижение концентрации происходит при дефиците витамина Д, нарушениях всасывания в кишечнике, рахите, гиперфункции паращитовидных желёз и т.д. (Лифшиц, Сидельникова, 2000). Таким образом, на содержание фосфорсодержащих веществ в крови влияет как физиологическое состояние организма, так и экзогенное введение лекарственных препаратов, что дает возможность исследовать изменения параметров ИК-спектров плазмы крови пациентов, в том числе и онкологических, на фоне лечения современными видами лекарств, биологически активных добавок (БАД). Метод ИК-спектроскопии плазмы крови также позволяет исследовать влияние озонотерапии, электрорефлексотерапии, т.к. данные виды воздействий влияют на концентрации фосфорсодержащих

соединений в плазме крови, что приводит к изменению, а часто и к нарушению энергетического обмена организма, и не всегда вызывает положительный терапевтический эффект. Поэтому исследование особенностей ИК-спектров крови организмов-опухоленосителей при проведении современных терапевтических мероприятий для выявления наиболее эффективных и безопасных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний остается актуальным и позволяет сформулировать цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования:

Экспериментальное обоснование применения в физиологии метода ИК-спектроскопии для исследования динамики изменений соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных в плазме крови крыс с перевивными опухолями на фоне озono-, электрорефлексо- и фармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Идентифицировать фосфорсодержащие соединения плазмы крови экспериментальных животных по ИК-спектрам.
2. Изучить особенности ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей и их взаимосвязь с содержанием фосфорсодержащих соединений.
3. Исследовать динамику изменений параметров ИК-спектров плазмы крови животных с экспериментальными опухолями на фоне введения БАД на основе янтарной кислоты (ЯК) и её комплексов с аскорбиновой кислотой (АК) и олигосахаридом хитозана (ОХ), комплексного введения озона и химиопрепаратов (доксорубин (ДР), 5-фторурацил (5-ФУ)), а также под влиянием самоконтролируемой электронеуроадаптивной регуляции (СКЭНАР), динамической электронеуростимуляции (ДЭНС).

Научная новизна исследования

Впервые исследованы и проанализированы изменения параметров ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей при действии на организм ДЭНС, СКЭНАР, ЯК и её комплексов, комплексного применения озона и некоторых противоопухолевых препаратов (ДР, 5-ФУ). Установлено, что фосфорсодержащими соединениями, определяющимися в инфракрасном спектре плазмы крови, являются нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфаты.

Показано, что применение БАД на основе ЯК и её производных не вызывает нормализации соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов в плазме крови животных-опухоленосителей. Выявлено, что совместное применение ОФР и 5-ФУ; ОФР и ДР приводит к нормализации показателей ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей.

Применение СКЭНАР-, ДЭНС-воздействий не вызывает достоверного изменения соотношений нуклеозидтри- (моно-) фосфатов в плазме крови экспериментальных животных.

Практическая значимость работы

Результаты работы являются обоснованием для экспериментальных и клинических исследований возможности комбинированного применения ОФР и цитотоксических препаратов как способа повышения противоопухолевого эффекта химиотерапевтических воздействий.

Применение ЯК и её производных, СКЭНАР-, ДЭНС-терапии при неоплазии не вызывает нормализации соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов в плазме крови экспериментальных животных, в связи с чем, данные виды воздействий не могут быть рекомендованы для использования.

Разработан способ диагностики рецидива онкологических заболеваний головного мозга // Приоритет по заявке на изобретение № 2011139627 от 30.09.2011.

Полученные результаты и выводы могут использоваться в учебном процессе на кафедре физиологии и биохимии человека и животных ННГУ и кафедре общей химии НижГМА для ознакомления с неинвазивным способом диагностики различных заболеваний, в том числе и онкологических.

Положения, выносимые на защиту

1. ИК-спектры плазмы крови экспериментальных животных подтверждают физиологические изменения в организме животного-опухоленосителя по сравнению со здоровым, различаются по своим спектральным характеристикам и соответствуют разному содержанию фосфорсодержащих соединений (нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных).

2. Введение животным с лимфосаркомой (ЛФС) Плисса ЯК и её производных не вызывает нормализации соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно) фосфатов в плазме крови экспериментальных животных.

3. Комбинированное введение озонированного физиологического раствора (ОФР) с ДР животным с раком молочной железы (РМК-1), а также комплексное введение ОФР и 5-ФУ животным с гепатомой Зайделя (Г-3), нормализует параметры ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных.

4. Применение СКЭНАР-, ДЭНС-воздействий не вызывает изменения соотношений нуклеозидтри- (моно-) фосфатов в плазме крови животных с ЛФС Плисса.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2007), международной конференции «Ломоносов 2007» (Москва, 2007), межвузовской научно-практической конференции студентов и аспирантов с международным

участием «Трибуна молодого ученого 2011. Актуальные проблемы науки глазами молодежи» (Мурманск, 2011), на расширенном заседании кафедры физиологии и биохимии человека и животных ННГУ и кафедры общей химии НижГМА Росздрава (2011). По теме диссертации опубликовано 9 работ.

Благодарности

Автор выражает сердечную, искреннюю благодарность своим научным руководителям, В.Н. Крылову и А.С. Гордцеву, за мудрые советы, терпение и понимание. Автор работы признателен д.б.н. К.Н. Конторщиковой, д.м.н. Ю.В. Зимину, д.б.н. Т.Г. Щербатюк, к.б.н. О.М. Московцевой, к.х.н. С.В. Зиминной, к.м.н. И.А. Медянику, асп. А.И. Сазанову (НижГМА), О.Н. Груздевой (региональный ДЭНАС – центр) за оказанную консультационную помощь и сотрудничество при получении материала для настоящего исследования. Автор высказывает особую признательность своей семье за помощь и поддержку.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, библиографический список (233 источника). Диссертационная работа содержит 9 рисунков, 12 таблиц и приложение.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 215 белых нелинейных крысах (самцы, самки) массой 250 ± 20 г. Животных содержали в полипропиленовых клетках размером $32 \times 22 \times 9,5$ см, покрытых железной проволочной сеткой с расстоянием между прутьями 0,75 см. Животные получали корм и водопроводную воду без ограничений. Эксперимент проводился в соответствии с требованиями нормативных правовых актов, регламентирующих выполнение исследований по безопасности и эффективности фармакологических веществ в РФ (Приказ МЗ РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» № 267 от 19.06.2003 г.) и международных правил правовых и этических норм использования животных.

Моделирование онкогенеза проводили посредством трансплантации крысам опухоли. В первой и третьей серии эксперимента использована экспериментальная модель опухолевого роста – лимфосаркома (ЛФС) Плисса (Плисс, 1961), приобретенного в НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (г. Москва), изучение которого продолжается более полувека и не закончено на сегодняшний день (Васильев и др., 2009).

Штамм ЛФС Плисса пассировался на крысах в возрасте 3 месяцев. Опухоль брали для инокуляции крысе – реципиенту на 14 день развития. Взвесь опухолевых клеток в физиологическом растворе (1:3) объемом 0,5 мл вводили подкожно в область правого бедра.

Модель неоплазии во второй серии исследования создавали путем перевивки опухолевого штамма рака молочной железы крысы (РМК-1) и гепатомы Зайделя (Г-3), приобретенных в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), обладающих высокой чувствительностью к используемым на данном этапе исследования химиопрепаратам (Ларионов, 1962).

Кусочки опухолевой ткани РМК-1 (диаметр 1мм) с физиологическим раствором (0,5мл) вводили подкожно в область правой подмышечной впадины крысе реципиенту (крысам-самкам). Животных включали в эксперимент на 45-е сутки после перевивки опухоли, объем которой к этому времени достигал 6—8 см³.

Штамм Г-3 пассировался на крысах в возрасте 3-х месяцев. Г-3 брали на 5 сутки после трансплантации штамма. Внутривентрикулярную асцитную жидкость Г-3 объемом 0,3 мл вводили крысам-самцам подкожно в область правого бедра.

Исследовали влияние следующих видов воздействий:

1. В первой серии эксперимента:

– янтарной кислоты (ЯК);

Учитывая плохую способность к проникновению через мембраны ЯК, а также возможность раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта, использовали её комплекс с олигосахаридом хитозана (ОХ), способного легко абсорбироваться в кишечнике и быстро попадать в системный кровоток.

- олигосахарида хитозана сукцината (ОХС);

- олигосахарида хитозана сукцинат-аскорбата (ОХСА) (ТУ 9289-004-57184729-03), в котором олигосахарид хитозана (70%), сукцинат (15%) и аскорбата (15%).

Исследуемые вещества животным, крысам – самцам, вводили с помощью зонда в желудок в виде раствора в дозе 100 мг/кг веса ежедневно (7 дней). Доза, способ и курс введения веществ были установлены согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2000) и работами В.Н. Анисимова, М.Н. Кондрашовой (1979), С.В. Цвиренко и др. (1987), Н.И. Федотчева и др. (1997). Влияние ЯК и её производных на организм экспериментальных животных в условиях неоплазии изучали во время общего периода (с 6-го дня) начальной фазы роста ЛФС Плисса.

2. Во второй серии исследования:

- доксорибуцина (1,4-гидрооксидауномицин);

- 5-фторурацила (2,4-диокси-5-фторпиримидин);

- озонированного физиологического раствора (ОФР)

В эксперименте использованы: 5-ФУ производства ООО «ЛЭНС-ФАРМ» ЗАО «Верофарм» (г. Москва) в ампулах по 5 мл 5% раствора в дозе 500 мг/л, внутримышечно, общим курсом 10 дней (5 воздействий через день); ДР производства ООО «ЛЭНС-ФАРМ» ЗАО «Верофарм» (г. Москва) в ампулах

по 10 мг лиофилизированного порошка в дозе 0,04 мг на особь, внутривентриально, общим курсом 10 дней (5 воздействий через день).

Доза, способ и курс введения веществ были установлены согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2000) и работами Н.И. Переводчиковой (2005).

ОФР получали барботированием 0,9% NaCl озono-кислородной смесью с помощью серийного отечественного генератора озона фирмы «Квазар» (Н.Новгород). Концентрацию озона в физиологическом растворе определяли с помощью серийного отечественного анализатора концентраций «ИКОЖ-5» (Киров). Воздействия ОФР осуществлялось сразу после барботирования. ОФР вводили внутривентриально, в объеме 0,02 мл с дозой озона 20 мкг, продолжительностью общего курса 11 дней (6 воздействий).

3. В третьей серии работы:

- СКЭНАР-воздействия;

- ДЭНС-воздействия.

Воздействие производилось системно, для чего использовалась специально сконструированная клетка, пол которой состоял из металлических электродов, к которым подключался через внешний выход прибор СКЭНАР (модель «СКЭНАР 97.4+», ОКБ «Ритм», г. Таганрог). Влияние ДЭНС, СКЭНАР на организм экспериментальных животных-опухоленосителей изучали во время общего периода (с 8-го дня) начальной фазы роста ЛФС Плисса.

Животные с ЛФС Плисса, подвергались 15-минутному СКЭНАР-воздействию, с частотой 80 Гц, в течение 5-ти дней, с 8-го дня после трансплантации штамма;

Крысам опытной группы ДЭНС-воздействие осуществляли выносным электродом аппарата «ДЭНАС» (ООО «Региональный центр адаптивно – рецепторной терапии», г. Екатеринбург), используя прямую контактную проекцию на место трансплантации штамма опухоли. Животные с ЛФС Плисса, подвергались 15-минутному ДЭНС-воздействию, с частотой 77 Гц, в течение 5-ти дней, с 8-го дня после трансплантации штамма.

Способ и курс проведения СКЭНАР, ДЭНС были установлены согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2004).

Основные серии исследования и количество экспериментальных животных представлены в табл. 1.

На следующий день после окончания манипуляций животным проводили эвтаназию под эфирным наркозом. Исследованию подвергалась плазма крови, полученная путём центрифугирования цельной гепаринизированной крови в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту. Исследование проводили с помощью метода ИК-спектроскопии плазмы крови (Гордецов и др., 1998). Для исследования биологических тканей использовали ИК-спектроскопию биологических тканей (Кукош и др.,

1994). Для исследования плазму крови высушивали в течение двух дней при комнатной температуре. Для обезвоживания тканей применяли диметилформамид (ДМФА). Кусочек каждой ткани в количестве 0,05-0,5 г помещали в пробирку с 2 мл ДМФА, нагревали на водяной бане при 100-140°C в течение 1-2 часов, удаляли растворитель, промывали образцы тканей диэтиловым эфиром, высушивали на воздухе при комнатной температуре. Образец готовили в виде суспензии в вазелиновом масле. Регистрацию спектров поглощения производили на спектрофотометре «Carl Zeiss Jena SPECORD IR-75» (Германия), в диапазоне волновых чисел 1170-1025 см⁻¹.

Таблица 1

Группы экспериментальных животных

Вид воздействия	Количество животных в опытных группах
1.БАД	
ЛФС Плисса + ЯК, ОХС, ОХСА	Животные с ЛФС Плисса, 50 крыс, самцов
Без ЛФС Плисса, б/в- б/в- ЯК- ОХС- ОХСА-	1)Интактная (n=10); 2)Контрольная (n=10); 3)Опытная-1 (n=10); 4)Опытная-2 (n=10); 5)Опытная-3 (n=10).
2.Химиопрепараты и озон	
А) РМК-1 + ДР, ОФР	Животные с РМК-1, 75 крыс, самок
Без РМК-1, б/в- б/в- ДР- ОФР- ДР+ОФР-	1) Интактная (n=15); 2) Контрольная (n=15); 3)Опытная-1 (n=15); 4)Опытная-2 (n=15); 5)Опытная-3 (n=15).
Б) Г-3 + 5-ФУ, ОФР	Животные с Г-3, 50 крыс, самцов
Без Г-3, б/в- б/в- 5-ФУ- ОФР- 5-ФУ+ОФР-	1) Интактная (n=10); 2) Контрольная (n=10); 3)Опытная-1 (n=10); 4)Опытная-2 (n=10); 5)Опытная-3 (n=10).
3.Электрорефлексотерапия	
ЛФС Плисса+СКЭНАР,ДЭНС	Животные с ЛФС Плисса, 40 крыс, самцов
Без ЛФС Плисса, б/в- б/в- СКЭНАР- ДЭНС-	1) Интактная (n=10); 2) Контрольная (n=10); 3)Опытная-1 (n=10); 4)Опытная-2 (n=10).

За ИК-спектроскопические параметры принимали частные, полученные в результате деления высот пиков полос поглощения друг на друга - относительные величины, с целью исключения зависимости от концентрации биоматериала в образце (Кукош и др., 1994; Гордцов и др., 1998; Игнатъев и др., 2005) (с учетом информативности для каждой серии эксперимента): в первой серии эксперимента: $X = 1165/1070$, $Y = 1165/1150$, $Z = 1165/1125$; во второй серии исследования: $X = 1125/1100$, $Y = 1165/1080$, $Z = 1080/1070$; в третьей серии исследования: $X = 1165/1070$, $Y = 1165/1150$, $Z = 1125/1025$. Для оценки параметров ИК-спектра были выбраны условные единицы (у.е.).

Методом ИК-спектроскопии проводили идентификацию фосфорсодержащих соединений. Исследуемые образцы, а именно: калий фосфорнокислый однозамещенный (KH_2PO_4) (Россия, г. Старая Купавна, «Виктория»), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ) (Россия, г. Екатеринбург, «ОРМЕТ»), миоглобин (Украина, г. Иваново-Франковск, «Monobind»), АТФ (двунатриевый Triphosphat аденозина) (Китай, г. Шанхай, «Shaanxi Sciphar Hi-Tech Industry Co.»), АДФ (аденозин 5-дифосфат двунатриевая соль) (Китай, г. Шанхай, «A&Z Food Additives Co.»), АМФ (5'-адениловая кислота двунатриевая соль) (Китай, г. Шанхай, «Seebio Biotech Inc.») - готовили в виде суспензии в вазелиновом масле. Регистрацию спектров поглощения производили на спектрофотометре «Carl Zeiss Jena SPECORD IR-75» (Германия), в диапазоне волновых чисел $1170-1025\text{ см}^{-1}$.

Полученные данные были обработаны на IBM PC/AT с помощью пакетов прикладных программ Statistica-6.0 (Windows XP) и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Результаты представляли в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, m - стандартное отклонение. Достоверность различий средних значений определяли по t - критерию Стьюдента, используя поправку Бонферони. Парные внутригрупповые и межгрупповые сравнения средних определяли также по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. Выборки считались принадлежащими к разным генеральным совокупностям при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Идентификация фосфорсодержащих соединений плазмы крови экспериментальных животных методом ИК-спектроскопии

Полосы поглощения, выбранные с учетом их информативности в данном исследовании, а именно: $1165; 1150; 1125; 1100; 1080; 1070; 1025\text{ см}^{-1}$ - соответствуют связям фосфор-кислород (P-O) фосфорсодержащих соединений (Гордцов, 2002), в роли которых, согласно литературным данным (Лифшиц, Сидельникова, 2000) выступают нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорные кислоты и их производные. На данном этапе исследования были изучены эталонные образцы нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов, получены их ИК-спектры. Было установлено, что полоса поглощения 1165 см^{-1} - является характеристической полосой ИК-спектра нуклеозидтрифосфатов (АТФ, ГТФ и др.) (рис.1.А); полоса

поглощения 1150 см^{-1} - характеристической полосой ИК-спектра нуклеозиддифосфатов (АДФ, ГДФ и др.) (рис.1.Б); 1070 см^{-1} - частью ИК-спектра нуклеозидмонофосфатов (АМФ, ГМФ и др.) (рис.1.В).

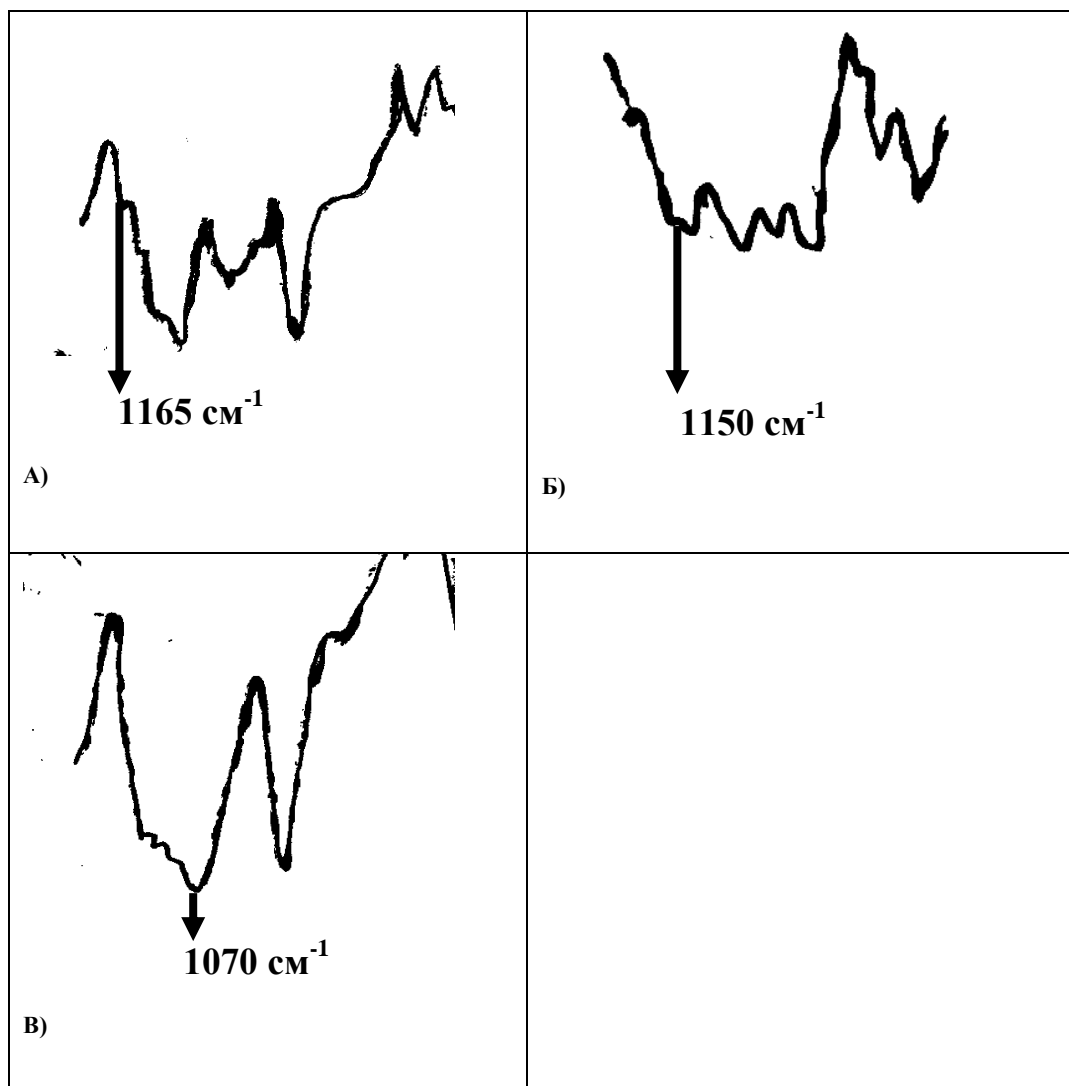


Рис.1. Реконструкция ИК-спектров: А) АТФ, Б) АДФ, В) АМФ

В рабочем атласе А. Norman (1978) показано, что полосе поглощения при 1125 см^{-1} соответствует глюкоза (рис. 2).

Полосы поглощения 1100 ; 1025 см^{-1} не были идентифицированы, так как на данном этапе исследования отнести их к каким-либо определенным фосфорсодержащим соединениям не представлялось возможным.

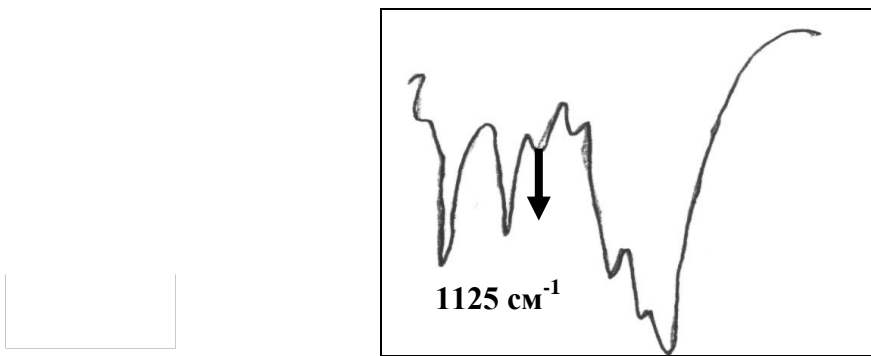


Рис.2. Реконструкция ИК-спектра глюкозы

Были изучены также образцы следующих соединений: неорганического фосфата (рис.3.А), фосфолипидов (рис. 3.Б,В), фосфорилированного белка (рис.3.Г).

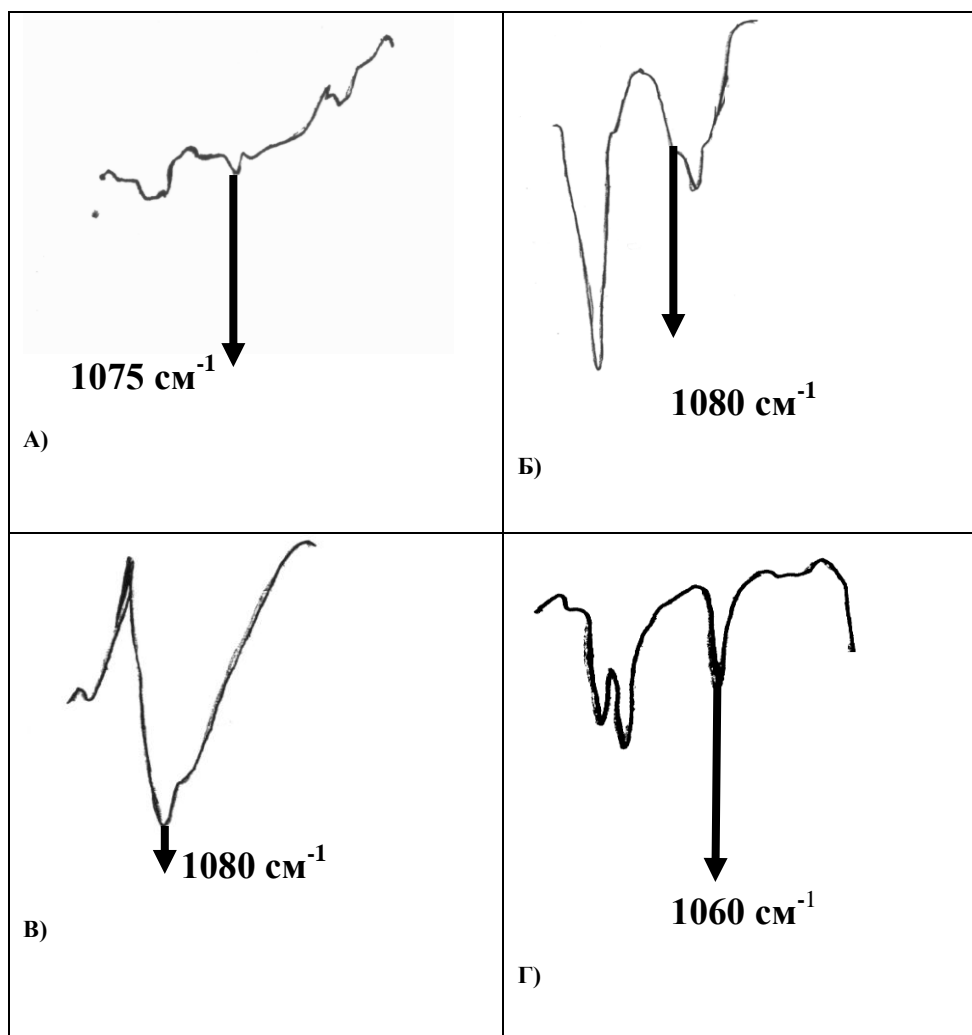


Рис.3. Реконструкция ИК-спектров: А) $\text{KН}_2\text{PО}_4$, Б) ФЭ, В) ФХ, Г) миоглобина

Было установлено, что ИК-спектры данных соединений отличаются от ИК-спектров нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов и имеют специфические характеристические полосы поглощения.

Таким образом, с наибольшей вероятностью следует считать, что в ИК-спектре плазмы крови определяются полосы поглощения Р-О связей нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот.

2. Особенности ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей

На данном этапе исследования проводили сравнение ИК-спектров плазмы крови здоровых животных и животных-опухоленосителей. Регистрировали ИК-спектры плазмы крови экспериментальных животных в диапазоне волновых чисел 1170-1025 см^{-1} . ИК-спектры плазмы крови здоровых животных и животных-опухоленосителей выглядят следующим образом (рис.4):

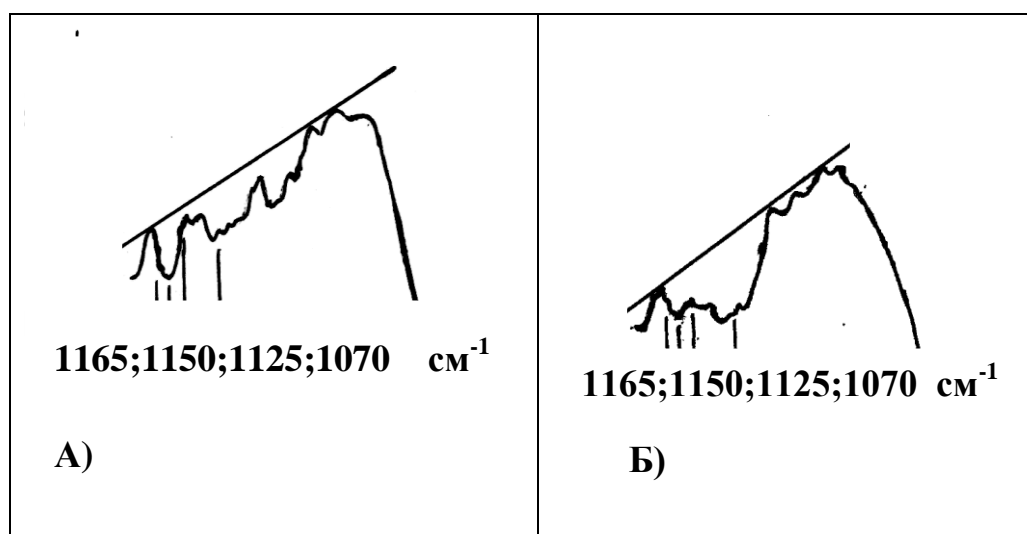


Рис.4. Реконструкция ИК-спектров плазмы крови: А) здорового животного, Б) животного-опухоленосителя

В ходе работы вычислили значения исследуемых параметров ИК-спектров плазмы крови здоровых животных и животных с ЛФС Плисса (табл.2):

Таблица 2

Значения параметров X, Y, Z ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных

Отношение полос поглощения, у.е.	X (1165/1070), у.е.	Y (1165/1150), у.е.	Z (1165/1125), у.е.
интактная	0,68 ± 0,04	0,55 ± 0,01	3,80 ± 0,03
контрольная	0,39 ± 0,01*	0,65 ± 0,05*	0,96 ± 0,01*

* - различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ($p \leq 0,05$).

Таким образом, методом ИК-спектроскопии плазмы крови установили, что плазма крови здоровых животных и животных-опухоленосителей характеризуется

различным соотношением нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов. Было отмечено, что при опухоленосительстве (на 14-й день после трансплантации штамма) параметры X, Z по сравнению с интактными животными ниже на 42 % и 75 %, соответственно ($p \leq 0,05$) (табл.2), т.е. частное от деления высоты пика поглощения 1165 см^{-1} на высоты пиков поглощения $1070, 1125 \text{ см}^{-1}$ уменьшается, а значит, в плазме крови животных контрольной группы увеличилось содержание монофосфатов, глюкозы и снизилось содержание нуклеозидтрифосфатов. Параметр Y увеличился на 18% ($p \leq 0,05$), т.е. снизилось содержание нуклеозиддифосфатов. Причем параметр X ($1165/1070$) для животных с ЛФС Плисса равен $0,39 \pm 0,01$ у.е., что по данным патента № 2117289 РФ (Гордцов и др., 1998) соответствует наличию онкологического заболевания. Согласно данному патенту в норме величина отношения $1165/1070$ для человека превышает значение $0,43$, у.е., что было установлено и в настоящей работе: параметр X ($1165/1070$) для интактных животных равен $0,68 \pm 0,04$, у.е. Таким образом, кровь человека и животных в норме и при неоплазии обладает сходным соотношением нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов.

3. Особенности ИК-спектров плазмы крови животных с ЛФС Плисса на фоне введения ЯК и её производных

В ходе исследования были изучены особенности ИК-спектров плазмы крови крыс с ЛФС Плисса на фоне введения ЯК, ОХС, ОХСА в дозе 100 мг/кг (7 дней).

Было установлено, что введение исследуемых веществ изменяет параметры ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей, по сравнению с контрольной группой, следующим образом (табл.3):

Таблица 3

Значения параметров X, Y, Z ИК-спектров плазмы крови крыс с лимфосаркомой Плисса на фоне введения ЯК, ОХС, ОХСА

Отношение полос поглощения, у.е.	X ($1165/1070$), у. е.	Y ($1165/1150$), у. е.	Z ($1165/1125$), у. е.
контрольная	$0,39 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,05^*$	$0,96 \pm 0,01^*$
ЯК	$0,27 \pm 0,03^{**}$	$0,47 \pm 0,04^{**}$	$0,63 \pm 0,04^{**}$
ОХС	$0,40 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02^{**}$	$0,82 \pm 0,05^{**}$
ОХСА	$0,37 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01^{**}$	$0,57 \pm 0,01^{**}$

* - различия статистически значимы по сравнению с группой контрольных животных ($p \leq 0,05$).

Отмечено достоверное снижение параметров X, Y, Z по отношению к контролю (на 14-й день после трансплантации штамма), т.е. частное от деления

высоты пика поглощения 1165 см^{-1} на высоты пиков поглощения 1070, 1150, 1125 см^{-1} уменьшается.

Таким образом, при опухоленосительстве введение исследуемых препаратов способствует накоплению в плазме крови нуклеозиддифосфатов, монофосфатов, глюкозы; снижению нуклеозидтрифосфатов.

4. Особенности ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных на фоне комплексного введения ОФР и химиопрепаратов в условиях неоплазии

4.1. Особенности ИК-спектров плазмы крови животных с РМК-1 на фоне комплексного введения ОФР и ДР

В ходе исследования были рассчитаны параметры ИК-спектров плазмы крови крыс с РМК-1 на фоне введения ДР, ОФР, комплекса ДР+ОФР (табл.4).

Таблица 4

Значения параметров X, Y, Z ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных на фоне введения ДР, ОФР, ОФР+ДР

Отношение полос поглощения, у.е.	X (1125/1100), у. е.	Y (1165/1080), у. е.	Z (1080/1070), у. е.
интактная	$0,83 \pm 0,04$	$1,42 \pm 0,11$	$0,50 \pm 0,03$
контрольная	$6,47 \pm 0,13^*$	$2,42 \pm 0,12^*$	$0,67 \pm 0,02^*$
ДР	$0,67 \pm 0,01^{**}$	$1,09 \pm 0,02^{**}$	$0,48 \pm 0,01^{**}$
ОФР	$1,85 \pm 0,02^{**}$	$1,00 \pm 0,01^{**}$	$0,50 \pm 0,01^{**}$
ДР+ОФР	$1,56 \pm 0,03^{**}$	$1,03 \pm 0,01^{**}$	$0,85 \pm 0,03^{**}$

* - различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ($p \leq 0,05$).

** - различия статистически значимы по сравнению с группой контрольных животных ($p \leq 0,05$).

Установлено, что у животных с РМК-1 (на 56-й день после трансплантации штамма) увеличились параметры X, Y, Z по сравнению с нормой, соответственно на 680%, 70% и 34% ($p \leq 0,05$), т.е. в плазме крови животных-опухоленосителей увеличилось содержание глюкозы, нуклеозидтрифосфатов и снизилось содержание монофосфатов.

Из результатов исследований видно, что исследуемые вещества изменяют значения параметров ИК-спектров плазмы крови у животных-опухоленосителей. Отмечено, что параметры X, Y в опытных группах по отношению к контролю ниже ($p \leq 0,05$), т.е. частное от деления высоты пика поглощения $1125, 1165 \text{ см}^{-1}$ соответственно на высоты пиков поглощения 1100, 1080 см^{-1} уменьшается, а значит, снижается интенсивность полос поглощения при $1125, 1165 \text{ см}^{-1}$. В опытных группах наблюдается снижение концентрации

нуклеозидтрифосфатов, т.е. происходит нормализация их уровня в плазме крови животных-опухоленосителей.

В данном исследовании установлено изменение параметра Z ($p \leq 0,05$): снижение данного параметра при введении ДР и озона и увеличение при введении комплекса озона и ДР. Таким образом, моновведение озона и ДР способствует накоплению монофосфатов в плазме крови животных – опухоленосителей, а введение их совместного комплекса способствует снижению содержания монофосфатов в плазме крови животных с РМК-1. Совместное применение озона и ДР способствует резкому снижению концентрации монофосфатов.

Введение озона, ДР и их совместного комплекса способствует уменьшению концентрации в плазме крови глюкозы по сравнению с контролем, т.е. нормализации её концентрации. Таким образом, применение исследуемых веществ приводит к ослаблению системного действия злокачественного новообразования на организм хозяина, сопровождающееся нормализацией уровня глюкозы; что возможно в результате индуцирования пероксидами каскада реакций, которые приводят в действие пентозо-фосфатный шунт, способствующий восстановлению процессов гликолиза и нормализации метаболизма глюкозы.

На данном этапе работы, кроме плазмы, были исследованы также значения параметров ИК-спектров печени, почек, легких, мозга, опухолей экспериментальных групп животных (на 56-й день после трансплантации штамма) на фоне введения ДР, ОФР, комплекса ДР+ОФР. Было установлено:

- **в печени** животных-опухоленосителей отмечено увеличение содержания глюкозы, монофосфатов, нуклеозидтрифосфатов по сравнению с интактными животными. По сравнению с плазмой крови – в печени животных-опухоленосителей наблюдается высокий уровень монофосфатов.

Введение исследуемых веществ в плазме крови и печени животных-опухоленосителей способствует увеличению глюкозы, нуклеозидтрифосфатов. В печени происходит снижение уровня монофосфатов при введении ДР, ОФР и их комплекса. Однако, в плазме крови снижение концентрации монофосфатов вызывает лишь совместное введение ДР+ОФР.

- **в почках** животных - опухоленосителей уровень глюкозы выше нормы ($p \leq 0,05$), при одновременном снижении уровня нуклеозидтрифосфатов и повышении монофосфатов. В отличие от плазмы крови, в почках отмечено снижение содержания нуклеозидтрифосфатов.

По сравнению с плазмой крови, в почках введение ДР способствует увеличению содержания глюкозы и нуклеозидтрифосфатов, а введение ОФР, также как и комплекса ДР+ОФР вызывает снижение уровня монофосфатов.

- **в мозге** животных с неоплазией концентрация глюкозы и нуклеозидтрифосфатов - выше, чем их концентрация у здоровых организмов, при одновременном снижении уровня АМФ, ГМФ и др. Такая же тенденция наблюдается и в плазме крови опухоленосителей.

Введение исследуемых веществ влияет на соотношение фосфорсодержащих веществ в ткани мозга следующим образом: ДР и ДР+ОФР способствуют снижению глюкозы, нуклеозидтрифосфатов в ткани мозга; ОФР повышает содержание глюкозы и монофосфатов; ДР способствует повышению содержания монофосфатов в мозге экспериментальных животных; ДР + ОФР максимально приближает параметры X, Y к значениям нормы; как и в плазме крови - способствует снижению уровня АМФ, ГМФ и др. в клетках мозга животных с неоплазией.

- в легких животных-опухоленосителей концентрация глюкозы и нуклеозидтрифосфатов выше, чем их концентрация у здоровых животных, при одновременном увеличении уровня АМФ, ГМФ. По сравнению с плазмой крови, наблюдается повышение уровня монофосфатов в легких животных.

В плазме крови снижению монофосфатов способствует комплекс ДР+ОФР; в легких также и ДР, и ОФР.

- в опухолевой ткани вводимые препараты: снижают уровень глюкозы в опухолевой ткани; ОФР, ДР + ОФР снижают уровень нуклеозидтрифосфатов; ДР приводит к увеличению АМФ, ГМФ в опухоли, тем самым нарушая энергетических обмен опухолевой ткани, разрушая её структуру.

Комплекс ДР+ОФР не вызывает изменения содержания монофосфатов в ткани опухоли экспериментальных животных.

Наличие нарушения нормальных биоэнергетических процессов в раковой клетке влечет за собой глубокие повреждения во всех звеньях обмена веществ. Возникающие продукты метаболизма раковых клеток, являющиеся для организма патологическими, существенным образом влияют на состояние обмена веществ органов и тканей животных — носителей опухоли, непосредственно не поврежденных раковыми клетками, что и было установлено в данном исследовании.

4.2. Влияние ОФР и 5-ФУ на характеристики ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных на фоне роста Г-3

В ходе исследования были изучены параметры ИК-спектров плазмы крови, крыс с Г-3 на фоне введения 5-ФУ, ОФР, комплекса 5-ФУ+ОФР (табл. 5).

Установлено, что у животных с Г-3 (на 14-й день после трансплантации штамма) по сравнению со здоровыми животными снизились значения параметров X, Y, Z, соответственно на 24%, 7% и 13% ($p \leq 0,05$), т.е. в плазме крови животных -опухоленосителей снизилось содержание глюкозы, нуклеозидтрифосфатов и увеличилось содержание монофосфатов.

Из табл. 5 видно, что исследуемые вещества изменяют значения параметров ИК-спектров плазмы крови у животных-опухоленосителей. В настоящей работе отмечено, что параметры X, Y в опытных группах по отношению к контролю ниже ($p \leq 0,05$), т.е. частное от деления высоты пика поглощения $1125, 1165 \text{ см}^{-1}$ соответственно на высоты пиков поглощения $1100, 1080 \text{ см}^{-1}$ уменьшается, а значит, снижается интенсивность полос поглощения при

1125, 1165 см⁻¹. Снижение параметра Y ($p \leq 0,05$) происходит при введении озона. 5-ФУ и комплекс озона и 5-ФУ не изменяют значение данного параметра ($p \leq 0,05$).

Таблица 5

Значения параметров X, Y, Z ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных на фоне введения 5-ФУ, ОФР, 5-ФУ+ОФР

Отношение полос поглощения, у.е.	X (1125/1100), у. е.	Y (1165/1080), у. е.	Z (1080/1070), у. е.
интактная	0,54 ± 0,02	0,41 ± 0,01	1,08 ± 0,02
контрольная	0,41 ± 0,02*	0,38 ± 0,01*	0,94 ± 0,02*
5-ФУ	0,51 ± 0,02**	0,38 ± 0,01	1,20 ± 0,02**
ОФР	0,38 ± 0,01	0,30 ± 0,03**	0,88 ± 0,03**
5-ФУ+ОФР	0,44 ± 0,01	0,37 ± 0,01	1,50 ± 0,05**

* - различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ($p \leq 0,05$);

** - различия статистически значимы по сравнению с группой контрольных животных ($p \leq 0,05$).

В данном исследовании установлено изменение параметра Z ($p \leq 0,05$): снижение данного параметра при введении озона и увеличение при введении 5-ФУ и комплекса озона и 5-ФУ. Таким образом, введение озона способствует накоплению монофосфатов в плазме крови животных – опухоленосителей. Совместное применение озона и 5-ФУ способствует резкому снижению концентрации монофосфатов, а значит, способствует стабилизации клеточных мембран, снижает их разрушение при неоплазии.

Введение 5-ФУ способствует повышению концентрации в плазме крови глюкозы по сравнению с контролем, т.е. нормализации её концентрации. Таким образом, применение 5-ФУ приводит к ослаблению системного действия злокачественного новообразования на организм хозяина, сопровождающееся нормализацией уровня глюкозы.

На данном этапе работы были исследованы и рассчитаны также значения параметров ИК-спектров опухолей экспериментальных групп животных (на 14-й день после трансплантации штамма) на фоне введения 5-ФУ, ОФР, комплекса 5-ФУ+ОФР. Было установлено следующее:

- введение исследуемых препаратов снижает параметр Z у животных опытных групп;

- 5-ФУ способствует более сильному росту уровня монофосфатов в опухолевой ткани, тем самым, нарушая энергетический обмен опухолевой ткани, разрушая её структуру;

- комплекс препаратов снижает концентрацию глюкозы в опухолевой ткани, повышает уровень монофосфатов и не влияет на уровень нуклеозидтрифосфатов в опухолевой ткани опухоленосителей.

В отличие от плазмы крови, в опухолевой ткани введение исследуемых препаратов вызывает увеличение уровня монофосфатов.

5. Изменение характеристик ИК-спектров плазмы крови животных – опухоленосителей под влиянием СКЭНАР-, ДЭНС-терапии

На данном этапе исследования были изучены параметры ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных под влиянием короткоимпульсных электрических сигналов (СКЭНАР, ДЭНС) (табл.6).

Таблица 6

Значения параметров X, Y, Z ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных под влиянием короткоимпульсных электрических сигналов

Отношение полос поглощения, у.е.	X (1165/1070), у. е.	Y (1165/1150), у. е.	Z (1125/1025), у. е.
интактная	0,47 ± 0,02	0,62 ± 0,01	0,32 ± 0,02
контрольная	0,33 ± 0,01*	0,42 ± 0,02*	0,39 ± 0,01*
СКЭНАР	0,32 ± 0,01	0,22 ± 0,02**	0,45 ± 0,01**
ДЭНС	0,28 ± 0,04	0,30 ± 0,01**	0,32 ± 0,01**

* - различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ($p \leq 0,05$);

** - различия статистически значимы по сравнению с группой контрольных животных ($p \leq 0,05$).

Установлено, что при опухоленосительстве (на 13-й день после трансплантации штамма) значения параметров X, Y по отношению к соответствующим параметрам здоровых животных ниже на 30%, 32% ($p \leq 0,05$), т.е. частное от деления высоты пика поглощения 1165 см⁻¹ на высоты пиков поглощения 1070, 1150 см⁻¹ уменьшается. Таким образом, у животных с ЛФС Плисса увеличилось содержание в плазме крови монофосфатов, дифосфатов и снизилось содержание нуклеозидтрифосфоновых кислот.

Установлено, что при опухоленосительстве параметр Z по сравнению с интактными животными выше на 18% ($p \leq 0,05$). Таким образом, при опухоленосительстве увеличивается содержание глюкозы в плазме.

Влияние короткоимпульсных электрических сигналов СКЭНАР-воздействия способствует снижению значения параметра Y и увеличению параметра Z, при этом параметр X не меняется, это значит, что под влиянием электрического тока низкой частоты в плазме животных с неоплазией не

происходит повышения содержания монофосфатов, при одновременном росте количества нуклеозиддифосфатов и глюкозы. Известно, что уменьшение уровня нуклеозидтрифосфатов в клетках обусловлено либо снижением их синтеза, либо быстрым его распадом. Данное исследование показывает, что количество монофосфатов не растёт, а значит уменьшение концентрации АТФ, ГТФ и др. обусловлено замедлением их синтеза в организме. СКЭНАР-воздействие способствует повышению уровня глюкозы в плазме опухоленосителя.

ДЭНС-воздействие способствует снижению параметра Y , а значит, в плазме незначительно увеличивается содержание нуклеозиддифосфатов. Значение параметра Z в опытной группе равно значению данного параметра у интактных животных, т.е. ДЭНС-воздействие способствует нормализации уровня глюкозы в плазме крови у животных с неоплазией. Не установлено изменения параметра X , а значит, уровень монофосфатов в плазме экспериментальных животных не изменился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установили, что в инфракрасных спектрах плазмы крови определяются полосы поглощения фосфор-кислородных связей нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных, соотношение которых в плазме крови экспериментальных животных варьирует при норме и неоплазии. Установлено, что плазма крови животных-опухоленосителей характеризуется различным соотношением нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных на ранних (13-е, 14-е сутки) и более поздних (56-е сутки) сроках роста опухоли: на ранних сроках роста отмечено увеличение в плазме крови содержания нуклеозидмонофосфатов и снижение нуклеозидтрифосфатов, предположительно, за счет снижения синтеза нуклеозидтрифосфатов и высокой скоростью их распада, на более поздних сроках наоборот, повышается содержание нуклеозидтрифосфатов и снижается содержание монофосфатов, что объясняется запуском адаптационно-приспособительных реакций в организме-опухоленосителя, в результате чего снижается скорость потребления нуклеозидтрифосфатов. В плазме крови животных с ЛФС Плисса, исследованной на 13-е и 14-е сутки после перевивки, а также Г-3, исследованной на 14-е сутки после перевивки наблюдается одинаковая динамика в изменении соотношений нуклеозидтри- (моно-) фосфорных кислот и их производных – происходит увеличение в плазме крови содержания нуклеозидмонофосфатов и снижение нуклеозидтрифосфатов.

Изменение соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных в плазме крови опухоленосителей происходит при проведении экспериментально-терапевтических воздействий: озono-, электрорефлексо- и фармакотерапии. Метод ИК-спектроскопии позволяет регистрировать данные изменения и оценивать эффективность проводимых мероприятий по изменениям параметров ИК-спектров плазмы крови. Введение ЯК и её

производных животным с ЛФС Плисса способствует снижению содержания нуклеозидтрифосфатов и повышению уровня монофосфатов в плазме крови опухоленосителей. Таким образом, данный вид воздействия является не эффективным и не безопасным. Комбинированное введение химиопрепаратов и озона на ранних и более поздних сроках роста опухоли вызывает нормализацию основных метаболических показателей крови экспериментальных животных. Проведение СКЭНАР-, ДЭНС-терапии животным с ЛФС Плисса не вызывает изменения соотношений нуклеозидтри- (моно-) фосфорных кислот и их производных в плазме крови, что указывает на не эффективность данного способа.

ВЫВОДЫ

1. ИК-спектры плазмы крови здоровых животных и животных-опухоленосителей имеют разные спектральные характеристики, соответствующие разному содержанию фосфорсодержащих соединений (нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфорных кислот и их производных).

2. Введение животным с ЛФС Плисса янтарной кислоты и её производных в дозе 100 мг/кг общим курсом 7 дней не вызывает нормализации соотношений нуклеозидтри- (ди-, моно-) фосфатов в плазме крови экспериментальных животных.

3. Комбинированное введение озонированного физиологического раствора (с дозой озона 20 мкг на особь, 6 процедур через день) с доксорубицином (в дозе 0,04 мг на особь, 5 процедур через день) животным с РМК-1, а также комплексное введение озонированного физиологического раствора (с концентрацией озона 0,2 мг/л, 6 процедур через день) и 5-фторурацила (с концентрацией 500 мг/л, 5 процедур через день) животным с Г-3, нормализует параметры ИК-спектров плазмы крови экспериментальных животных.

4. Применение СКЭНАР-, ДЭНС-воздействий не вызывает изменения соотношений нуклеозидтри- (моно-) фосфорных кислот и их производных в плазме крови животных с ЛФС Плисса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Работы, опубликованные в научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Красникова О.В.** Инфракрасные спектры плазмы крови экспериментальных животных в оценке эффективности введения сукцинатсодержащих веществ / О.В. Гордиевская (Красникова), О.М. Московцева, Т.Г. Щербатюк, А.С. Гордцев // Уральский медицинский журнал. - 2010. - №11. – С. 75-77.

2. **Красникова О.В.** Изменение параметров ИК-спектров биологических тканей животных-опухоленосителей на фоне совместного введения доксорубицина и озона / О.В. Красникова, А.С. Гордецов, К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов, А.И. Сазанов // Современные технологии в медицине. - 2011. - № 3. - С. 83-87.

3. **Красникова О.В.** Изменение параметров ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения биологически активных добавок / О.В. Красникова, А.С. Гордецов, В.Н. Крылов // Современные технологии в медицине. - 2011. - № 4. - С. 18-21.

4. **Красникова О.В.** Изменение параметров ИК-спектров плазмы крови животных – опухоленосителей на фоне совместного введения доксорубицина и озона / О.В. Красникова, А.С. Гордецов, К.Н. Конторщикова, В.Н. Крылов, А.И. Сазанов // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. - 2011. - № 5 (1). - С. 105-109.

2. Статьи, тезисы докладов региональных, Всероссийских и международных конференций:

1. **Красникова О.В.** Особенности инфракрасных спектров плазмы крови крыс-опухоленосителей / О.В. Гордиевская (Красникова), Т.Г. Щербатюк, А.С. Гордецов // Современные решения актуальных научных проблем в медицине НижГМА / под ред. Б.Е. Шахова. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2007. - С. 180-184.

2. **Красникова О.В.** Особенности инфракрасных спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов / О.В. Гордиевская (Красникова), О.М. Московцева, Т.Г. Щербатюк // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. - № 1. – С. 85-86.

3. **Красникова О.В.** Особенности инфракрасных спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения янтарной кислоты и её производных / О.В. Гордиевская (Красникова) // Электронный сборник научной конференции «Ломоносов 2007» (Москва, 2007) - Москва, 2007. – Режим доступа: http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2007/02/lalag@yandex.ru.doc.pdf.

4. **Красникова О.В.** Особенности инфракрасных спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов / О.В. Гордиевская (Красникова), О.М. Московцева, Т.Г. Щербатюк // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2007). - Москва, 2007. - С. 85-86.

5. **Красникова О.В.** Оценка эффективности СКЭНАР-, ДЭНС-терапии при опухоленосительстве методом ИК-спектроскопии плазмы крови / О.В. Красникова // Материалы межвузовской научно-практической конференции студентов и аспирантов с международным участием «Трибуна молодого ученого 2011: Актуальные проблемы науки глазами молодежи» (Мурманск, 2011) – Мурманск, 2011. – С. 171-176.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАД - биологически активные добавки
б/в - без воздействия
Г-З - гепатома Зайделя
ДМФА - диметилформаид
ДР - доксорубин
ДЭНС - динамическая электронейростимуляция
ИК - инфракрасная
ЛФС Плисса - лимфосаркома Плисса
ОФР - озонированный физиологический раствор
ОХС - олигосахарид хитозана сукцинат
ОХСА - олигосахарид хитозана сукцинат-аскорбат
РМК-1 - рак молочной железы крысы
СКЭНАР - самоконтролируемая энергонейроадаптивная регуляция
ФХ - фосфатидилхолин
ФЭ - фосфатидилэтаноламин
ЯК - янтарная кислота
5-ФУ - 5-фторурацил