

УДК [615.453.8:178.7]-053.6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ОТНОШЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ НИКОТИНСОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЙ ТАБАКА НА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫЙ ОРГАНИЗМ

А. В. АДАМОВИЧ¹⁾, В. В. ШЕВЛЯКОВ¹⁾, Т. М. ЮРАГА²⁾

¹⁾*Научно-практический центр гигиены, ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Беларусь*

²⁾*Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. Петруся Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск, Беларусь*

На экспериментальной модели субхронической оральной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс при 59-суточном потреблении ими водного экстракта из табачных изделий в циклически возрастающих концентрациях по суммарному содержанию алкалоидов изучены потенциальные протекторные свойства разработанных оригинальных профилактических жевательных композиций (на основе мексидола, глицина, комплекса витаминов и фитокомпонентов) в отношении токсического действия комплекса растворимых субстанций табака. Результаты исследования свидетельствуют о защитном действии профилактических жевательных композиций при их двухнедельном потреблении алкалоидизированными животными на моделях продолжающегося потребления водного экстракта из табачных изделий и его прекращения, что отражалось в нормализации либо существенном улучшении нарушенных у алкалоидизированных животных морфофункциональных показателей организма интоксикационного генеза. Разработанные рецептуры профилактических жевательных композиций перспективны для медикаментозной поддержки при профилактике табакопотребления и отказе от него молодых людей и рекомендуются для дальнейшего изучения с этой целью.

Ключевые слова: табакопотребление подростками; водный экстракт из табачных изделий; профилактические жевательные композиции; протекторное действие; неполовозрелые крысы.

Образец цитирования:

Адамович АВ, Шевляков ВВ, Юрага ТМ. Экспериментальная оценка протекторных свойств оригинальных жевательных композиций в отношении токсического действия водорастворимых никотинсодержащих субстанций табака на неполовозрелый организм. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2019;1:13–24.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2019-1-13-24>

For citation:

Adamovich AV, Shevlyakov VV, Yuraha TM. Experimental evaluation of the protective properties of the original chewing compositions in relation to the toxic effect of water soluble nicotine-containing substances of the tobacco on an immature organism. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2019;1:13–24. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2019-1-13-24>

Авторы:

Анна Валерьевна Адамович – младший научный сотрудник лаборатории микробиологии.
Виталий Васильевич Шевляков – доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии.
Тамара Михайловна Юрага – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории.

Authors:

Anna V. Adamovich, junior researcher at the laboratory of microbiology.
sona_seg@mail.ru
Vitalii V. Shevlyakov, doctor of science (medicine), full professor; chief researcher at the laboratory of industrial toxicology.
shev-vitaliy@mail.ru
Tamara M. Yuraha, senior researcher at the research laboratory.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE PROTECTIVE PROPERTIES OF THE ORIGINAL CHEWING COMPOSITIONS IN RELATION TO THE TOXIC EFFECT OF WATER SOLUBLE NICOTOS-CONTAINING SUBSTANCES OF THE TOBACCO ON AN IMMATURE ORGANISM

A. V. ADAMOVICH^a, V. V. SHEVLYAKOV^a, T. M. YURAHA^b

^aScientific Practical Centre of Hygiene, 8 Akademichnaja Street, Minsk 220012, Belarus

^bBelarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
3 Petrusia Brouki Street, 3 building, Minsk 220013, Belarus

Corresponding author: A. V. Adamovich (sona_seg@mail.ru)

On the experimental model of subchronic oral alkaloidization of immature white rats with their 59-daily consumption of aqueous extract from tobacco products in cyclically increasing concentrations of the total alkaloids, the potential protective properties of the developed original prophylactic chewable compositions (based on mexidol, glycine, vitamin complex and phytocomponents) in relation to toxic effect of the complex of soluble substances of tobacco were studied. The results of the study testify to the protective effect of prophylactic chewable compositions with their 2-week consumption of alkaloidized animals on models of continuing consumption of aqueous extract from tobacco products and its termination, which was reflected in the normalization or significant improvement of morphofunctional indicators of the organism of intoxication genesis in alkaloidized animals. The developed formulations of prophylactic chewable compositions are promising for drug support in the prevention and cessation of tobacco use by young people and are recommended for further study for this purpose.

Key words: tobacco consumption by adolescents; water extract from tobacco products; prophylactic chewing compositions; protective effect; immature rats.

Введение

Одной из наиболее острых проблем общественного здоровья для всех стран, включая Беларусь, является увеличение доли табакопотребителей среди подростков и молодежи, снижение возраста начала употребления психоактивных веществ, в первую очередь никотина [1–4]. Серьезную озабоченность в настоящее время вызывает возрастание среди несовершеннолетней молодежи употребления некурительных видов табачных изделий (далее – НТИ): жевательного и нюхательного табака, насыпь и подобных смесей (в основном кустарно изготавливаемые смеси веществ, содержащие табак или табачную пыль, часто и легкие наркотики), которые позиционируются как заменители сигарет либо даже как средства отвыкания от курения. Однако употребление НТИ характеризуется еще более быстрым формированием аддикции, что обусловлено наличием в их составе не только никотина, но и биологически активных веществ, способствующих его лучшему усвоению [5].

Табакопотребление в подростковом и молодом возрасте, как правило, характеризуется эпизодичностью, небольшим стажем, интенсивностью и зачастую – отсутствием физической никотинозависимости. Тем не менее даже у подростков с небольшим стажем табакопотребления (0,5–2,0 года) имеют место физиологические нарушения [6; 7]. Большинство из них являются обратимыми, что определяет особую важность своевременной медицинской профилактики нарушений в растущем и развивающемся молодом организме, обусловленных табакопотреблением.

Современная медицина располагает достаточно широким арсеналом методов и средств лечения никотиновой зависимости. Однако большинство из них ориентировано преимущественно на взрослый контингент курильщиков с большим стажем и интенсивностью курения, а также, как правило, выраженной физической зависимостью, что делает их нежелательными или неприемлемыми для применения у лиц молодого возраста. Поэтому актуальна разработка лечебно-профилактических средств, способствующих нормализации нарушений интоксикационного генеза и повышению резистентности организма и перспективных для медикаментозной поддержки при профилактике табакопотребления и отказе от него молодых людей.

Путем аналитического подбора компонентов с необходимыми позитивными свойствами разработаны рецептуры профилактических жевательных композиций (далее – ПЖК), основой которых являются лекарственные средства мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксиридина сукцинат) и глицин, предназначенные для коррекции основных патогенетических механизмов (гипоксия и гипоэргоз) токсического действия субстанций табака на неполовозрелый организм, комплекс витаминов (B₁, B₂, B₉, C, E) и лекарственных растений (кипрей узколистный, тимьян, мята перечная) для повышения микронутриентной

обеспеченности и адаптационной способности организма. Кроме того, с учетом субъективной мотивации релаксирующего либо стимулирующего эффекта табакопотребления молодежью в рецептуру ПЖК-1 с преимущественно седативным действием включены шалфей и мелисса лекарственные, пустырник, а в рецептуру ПЖК-2 с преимущественно стимулирующим (адаптогенным) эффектом – плоды лимонника, корни родиолы розовой¹.

В острых, подострых и хронических экспериментах лабораторные образцы ПЖК-1 и ПЖК-2 даже в высоких суточных дозировках (в 2, 3, 5 и 10 раз выше предполагаемой терапевтической нормы по мексидолу) не оказывали раздражающего кожу и слизистые оболочки, а также существенного токсического и кумулятивного действия. Выявленные у опытных животных сдвиги отдельных функциональных показателей были сходны с таковыми на воздействие мексидола и отражали его фармакологическую активность в составе ПЖК [8–11]. В модифицированном тесте Эймса – планшетном FAT-тесте – водные экстракты фитокомпозиций, входящих в рецептуры ПЖК-1 и ПЖК-2, показали выраженный антимутагенный эффект, проявляющийся в снижении частоты обратных мутаций как по отношению к уровню индуцированных мутаций водного экстракта из табачных изделий (далее – ВЭТИ), так и к стандартному мутагену азиду натрия, опосредовали умеренную антимутагенную активность фармкомпозиций и выраженное антимутагенное действие экстракта из ПЖК-2 в отношении экстракта из табака.

Следующим необходимым этапом доклинических исследований являлось экспериментальное определение потенциальных протекторных свойств ПЖК в отношении токсического действия комплекса растворимых субстанций табака.

Цель работы – оценить возможные протекторные свойства оригинальных профилактических жевательных композиций в отношении токсического действия комплекса растворимых субстанций табака на экспериментальной модели субхронической оральной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс.

Материалы и методы исследования

Изучение антиинтоксикационных свойств оригинальных ПЖК осуществляли на разработанной экспериментальной модели субхронической оральной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс (модификация метода [12]), которая заключается в замене питьевой воды ВЭТИ, к которому животные имели неограниченный доступ в течение 45-суточного эксперимента. Для моделирования возрастающей толерантности к никотину и с учетом режима доступа животных к питью *ad libitum* проводили корректировку алкалоидной нагрузки, используя ВЭТИ в циклически нарастающих (каждые 6–7 дней эксперимента) концентрациях никотинсодержащих субстанций, которые увеличивали от 0,24 мг/см³ (на первой неделе) до 2,81 мг/см³ (на седьмой неделе) по суммарному содержанию алкалоидов (далее – ССА) [13; 14].

Данная методика имитирует естественный алиментарный путь поступления в организм комплекса растворимых никотинсодержащих субстанций табака в результате их всасывания через слизистую ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (как при потреблении НТИ или частично при табакокурении). Увеличение суммарной алкалоидной нагрузки в течение эксперимента воспроизводит процесс формирования начальной стадии измененной реактивности и никотиновой аддикции (интоксикация, повышение толерантности, обсессивно-компульсивное влечение).

Метод приготовления ВЭТИ следующий: из разных упаковочных единиц сигаретных изделий с содержанием никотина 1 мг и смолистых веществ в количестве 11–14 мг на сигарету отбирали 20 г табака, из которых готовили навески от 0,6 до 9,2 г в зависимости от необходимой концентрации ССА в ВЭТИ. Навеску помещали в плотно закрывающуюся мерную емкость и заливали горячей дистиллированной водой (*t* = 95–100 °C) в объеме 200 см³. Емкость закрывали и помещали в термостат при температуре 40 °C на 1 ч при периодическом встряхивании. ВЭТИ подвергали фильтрации, до использования хранили в холодильнике. Приготовление экстракта проводили не реже одного раза в три дня.

Возможность минимизации негативных эффектов, обусловленных длительным воздействием комплекса токсикантов табачных изделий, с помощью разработанных ПЖК была исследована в экспериментах с использованием неполовозрелых белых крыс, алкалоидизированных по стандартной методике в течение 45-суточного и дополнительного 14-суточного орального потребления ВЭТИ (опытная группа 2).

Согласно дизайну эксперимента после завершения 45-суточной алкалоидизации или на фоне ее продолжения опытным белым крысам ежедневно в течение двух недель скармливали ПЖК с кормом в дозах, соответствующих предполагаемой суточной терапевтической дозе (исходя из 3–4 единиц ПЖК в сутки на 50 кг массы тела подростка при курсе лечения длительностью 2 недели). Суточная доза

¹Жевательная композиция с антиникотиновым эффектом : пат. 10681 С1 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 К 9/68, А 61 Р 25/00 / Е. А. Римжа, А. В. Бокач, И. В. Тарасюк ; заявитель ГУО «БелМАПО». № 20061110 ; заявл. 09.11.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтелектуал. уласнасці. 2008. № 3. С. 59 ; Антиникотиновая жевательная композиция : пат. 10682 С1 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 К 9/68, А 61 Р 25/00 / Е. А. Римжа, А. В. Бокач, И. В. Тарасюк ; заявитель ГУО «БелМАПО». № 20061111 ; заявл. 09.11.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтелектуал. уласнасці. 2008. № 3. С. 61.

ПЖК, рассчитанная с учетом общей массы опытных животных в каждой клетке, составила в среднем 10 мг/кг массы опытной крысы (в пересчете по 2-этил-6-метил-3-гидроксиридина сукцинату – мексидолу).

Протекторное действие композиций исследовали на модели продолжающегося табакопотребления (опытные группы 3 и 4 – потребление композиций опытными животными на фоне продолжающегося орального воздействия ВЭТИ), а также дополнительно оценивали защитное действие ПЖК на модели прекращения табакопотребления (опытные группы 5 и 6 – потребление композиций опытными животными после завершения 45-суточной экспериментальной алкалоидизации) в сравнении с агравированными условиями пролонгированной алкалоидизации животных опытной группы 2 (табл. 1).

Таблица 1

Схема исследования протекторного действия композиций

Table 1

Scheme of the study of the protective action of the compositions

Группы сравнения	Характеристика экспериментальных групп	
	Питьевой режим	Испытуемая ПЖК
Контрольная 1: интактные животные	Вода	–
Опытная 2: алкалоидизированные животные + двухнедельное потребление ВЭТИ	ВЭТИ	–
Опытная 3: алкалоидизированные животные + двухнедельное потребление ПЖК-1 и ВЭТИ	ВЭТИ	ПЖК-1
Опытная 4: алкалоидизированные животные + двухнедельное потребление ПЖК-2 и ВЭТИ	ВЭТИ	ПЖК-2
Опытная 5: алкалоидизированные животные + двухнедельное потребление ПЖК-1	Вода	ПЖК-1
Опытная 6: алкалоидизированные животные + двухнедельное потребление ПЖК-2	Вода	ПЖК-2

Из здоровых неполовозрелых белых крыс (массой 70–90 г), содержащихся на стандартном рационе питания вивария, активных, хорошо поедающих корм, с гладким и блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, формировали однородные по массе (разница не более 10 %), полу, поведению и состоянию группы из 7–8 животных в каждой. Наблюдение за экспериментальными животными и контроль их состояния проводили в течение всего срока, предусмотренного экспериментом. Условия обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали этическим принципам надлежащей лабораторной практики², гуманистическим принципам и требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, принятой в Страсбурге 18 марта 1986 г.

На различных этапах эксперимента исследовали динамику массы тела, мочу и этологические индексы животных. Последние изучали в тесте «Открытое поле», регистрируя в течение 5 мин показатели горизонтальной и вертикальной двигательной активности, исследовательской активности, эмоциональную составляющую поведения, а также продолжительность неактивного времени [15; 16]. Индивидуальные поведенческие реакции оценивали по двум интегральным показателям: исследовательской активности (далее – ИА) и интегральному уровню тревожности (далее – ИУТ).

Для оценки ИА учитывали суммарный вклад таких показателей, как латентный период выхода из центра (ЛП, секунды), время общей двигательной активности (ДА, секунды), число обследованных норок (НР), число вертикальных стоек с опорой (ВСУ), без опоры (ВС) и вертикальных стоек с заглядыванием (ВСЗ), число выходов в центр поля (ВЦ). Сумма баллов рассчитывалась по формуле [16]

$$\text{ИА} = -0,5\text{ЛП} + 0,1\text{ДА} + 1,5\text{НР} + 2\text{ВСУ} + 3\text{ВС} + 3,5\text{ВСЗ} + 5\text{ВЦ}.$$

При расчете интегрального уровня тревожности принимали во внимание число коротких грумингов (Г), актов уринации (У) и дефекации (Д), наличие нетипичных форм поведения (НП): издаваемые звуки, попытки выбраться из установки и др. Сумма баллов рассчитывалась по формуле [16]

$$\text{ИУТ} = 1\text{Г} + 1,5\text{Д} + 2\text{У} + 4\text{НП}.$$

²Надлежащая лабораторная практика : техн. кодекс установленной практики 125-2008 (02040).

Из эксперимента животных выводили путем одномоментной декапитации на фоне тиопенталово-го наркоза, после чего отбирали биоматериал для дальнейших исследований (кровь, образцы внутренних органов). После вскрытия внутренние органы экспериментальных животных взвешивали с последующим расчетом относительных коэффициентов масс органов (OKM = (масса органа/масса животного) × 100).

Биохимический анализ сыворотки крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Dialab Autolyzer (Dialab, Австрия) с использованием готовых диагностических биохимических наборов фирмы Cormay (Польша) с количественным определением показателей общего белка, мочевины, креатинина, активности ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания малонового диальдегида (МДА). Соотношение белковых фракций сыворотки крови (альбумина, α_1 -глобулина, α_2 -глобулина, β -глобулина, γ -глобулина) определяли электрофоретически в геле агарозы с последующей количественной оценкой на денситометре DMT-2120 (ЗАО «Спектроскопия, оптика и лазеры – авангардные разработки», Беларусь).

Биохимические показатели мочи определяли с использованием экспресс-теста EM-COMBINA 10 (Emapol, Польша).

Полученные результаты опытов подвергали анализу общеизвестными методами вариационной статистики. Исходя из характера и численности выборок, в работе использован непараметрический критерий Крускала – Уоллиса с последующим использованием критерия Ньюмена – Кейлса в качестве анализа *post-hoc*.

Экспериментальные данные выражали в когерентных единицах СИ. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ; UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пролонгированное (59-суточное) воздействие растворимых субстанций табака сопровождалось усилением системного токсического действия на организм по сравнению с данными, полученными в предыдущих исследованиях при стандартной 45-суточной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс [13; 14; 17]. Оно проявлялось более выраженным снижением у опытных животных массы тела и ее прироста, а также снижением отдельных OKM внутренних органов – печени, селезенки, почек и желудка (табл. 2), статистически значимыми изменениями большинства из изученных биохимических показателей крови и мочи по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Так, снижение массы тела наблюдалось уже у половины дополнительно алкалоидизированных животных, причем отрицательный прирост достигал 26,0 %.

В сыворотке крови алкалоидизированных животных по сравнению с контрольной группой статистически значимо были повышены уровни креатинина, малонового диальдегида, активности лактатдегидрогеназы, относительное содержание фракции α_1 -глобулинов, снижено относительное содержание фракций β - и γ -глобулинов. Кроме того, более длительное воздействие компонентов ВЭТИ привело к выраженной тенденции снижения (на 24,6 %) концентрации мочевины в сыворотке крови опытных крыс группы 2.

Таблица 2

Интегральные показатели у интактных и дополнительно алкалоидизированных белых крыс

Table 2

Integral indicators in intact and additionally alkaloidized white rats

Показатели	Группы сравнения (Me (LQ; UQ))	
	Контрольная 1 ($n = 8$)	Опытная 2 ($n = 7$)
Прирост массы тела, %	8,8 (7,9; 10,8)	3,5 (-18,5; 11,5)**
OKM внутренних органов		
Печени	4,21 (3,88; 4,66)	2,99 (2,86; 3,20)**
Сердца	0,35 (0,34; 0,36)	0,31 (0,3; 0,32)
Селезенки	0,58 (0,46; 0,67)	0,19 (0,16; 0,2)**
Почек	0,66 (0,63; 0,82)	0,58 (0,57; 0,61)*
Надпочечников	0,04 (0,04; 0,04)	0,04 (0,03; 0,04)
Желудка	0,97 (0,85; 1,06)	0,51 (0,49; 0,55)**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$; **при $p \leq 0,01$.

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови и мочи интактных и дополнительно алкалоидизированных животных

Table 3

Biochemical parameters of blood serum and urine of intact and additionally alkaloidized animals

Показатели	Группы сравнения (Me (LQ; UQ))	
	Контрольная 1 (n = 21)	Опытная 2 (n = 6)
Биохимическое исследование сыворотки крови		
Общий белок, г/л	66,7 (60,8; 70,2)	66,9 (66,7; 69,7)
Мочевина, ммоль/л	7,7 (5,9; 8,8)	5,8 (5,2; 6,1)
Креатинин, мкмоль/л	46,4 (43,4; 51,5)	68,2 (67,2; 71,7)**
АлАТ, Е/л	76,8 (72,1; 95,5)	74,8 (71,3; 82,1)
АсАТ, Е/л	243,6 (187,7; 281,7)	260,8 (256,0; 279,0)
ЛДГ, Е/л	2642,0 (2033,4; 2897,7)	4808,4 (4806,3; 5408,2)**
МДА, мкмоль/л	7,5 (7,2; 7,8)	9,9 (8,9; 10,1)**
Альбумин, %	38,4 (34,2; 41,6)	36,7 (36,6; 36,9)
α_1 -Глобулин, %	8,8 (7,0; 10,4)	21,8 (21,6; 22,0)**
α_2 -Глобулин, %	6,4 (5,1; 9,4)	7,8 (7,6; 8,0)
β -Глобулин, %	24,2 (22,4; 26,6)	18,3 (18,2; 19,2)**
γ -Глобулин, %	20,2 (16,5; 25,0)	15,2 (13,5; 16,3)*
Биохимическое исследование мочи		
Уробилиноген, мкмоль/л	1,6 (0,0; 8,80)	16,0 (16,0; 16,0)**
Кетоны, мкмоль/л	0,0 (0,0; 0,0)	0,5 (0,5; 0,5)*
Белок, г/л	0,0 (0,0; 0,30)	3,0 (1,0; 3,0)**
Плотность, г/мл	1,025 (1,025; 1,03)	1,03 (1,03; 1,03)
pH	6,0 (6,0; 6,5)	5,75 (5,5; 6,0)
Суточный диурез, мл	8,5 (6,0; 12,5)	2,25 (2,0; 2,5)**

*Различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$; **при $p \leq 0,01$.

В моче опытных животных группы 2 обнаружены кетоны, высокое содержание белка, повышенное количество уробилиногена. Также можно отметить тенденцию к некоторому изменению pH мочи алкалоидизированных животных в сторону закисления на фоне значительного снижения суточного диуреза. Присутствия глюкозы, билирубина, эритроцитов и лейкоцитов в моче животных всех групп выявлено не было.

Данные биохимического исследования в совокупности с установленными изменениями массы тела и ОКМ внутренних органов свидетельствуют о морфофункциональных нарушениях печени, почек, активации перекисного окисления липидов и возможном негативном влиянии субстанций табака на систему иммунитета. В то же время, учитывая длительность воздействия ВЭТИ и характер вышеописанных изменений, можно предположить, что подобная системная реакция организма не является проявлением критических метаболических нарушений либо необратимых патологических изменений в органах и тканях. Это, в свою очередь, создает предпосылки для их фармакологической коррекции.

Анализ динамики прироста массы тела опытных животных групп 3–6 (табл. 4) показал, что потребление композиций, независимо от питьевого режима, увеличивало прирост массы тела животных этих групп по сравнению с алкалоидизированными. Так, темп прибавки массы тела у опытных животных со стандартным питьевым режимом (группы 5 и 6) составлял 7,3–24,0 %, а у животных, получавших в качестве питья ВЭТИ (группы 3 и 4), был 1,4–19,6 %, но также достоверно превышал таковой показатель у животных опытной группы 2. При этом отрицательного прироста массы тела опытных животных, потреблявших ПЖК, зафиксировано не было.

Таблица 4

**Интегральные показатели у белых крыс опытных групп
при исследовании протекторного действия ПЖК**

Table 4

**Integral indicators in white rats of experimental groups
in the study of the protective effect of prophylactic chewable compositions**

Показатели	Группы сравнения (Me (LQ; UQ))			
	Группа 3 (n = 7)	Группа 4 (n = 7)	Группа 5 (n = 7)	Группа 6 (n = 7)
Прирост массы тела, %	8,7 (3,8; 16,7)*	10,1 (7,7; 11,8)*	15,7 (13,7; 17,2)**	9,5 (8,6; 13,1)*
ОКМ внутренних органов				
Печени	3,24** (2,94; 3,57)	3,60 (3,29; 3,87)	3,71 (3,65; 3,81)	3,55 (2,7; 4,77)
Сердца	0,36 (0,32; 0,37)	0,32 (0,32; 0,37)	0,37 (0,35; 0,38)	0,34 (0,31; 0,39)
Селезенки	0,22** (0,21; 0,27)	0,23** (0,17; 0,3)	0,27** (0,24; 0,3)	0,31** (0,21; 0,32)
Почек	0,66 (0,61; 0,74)	0,61 (0,58; 0,65)	0,61 (0,59; 0,62)	0,68 (0,61; 0,71)
Надпочечников	0,03 (0,03; 0,03)	0,02 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,03; 0,04)
Желудка	0,60** (0,51; 0,65)	0,55** (0,49; 0,63)	0,68** (0,65; 0,72)*	0,67** (0,55; 0,71)

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: * – при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$; с опытной группой 2: * – при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$.

Кроме того, после двухнедельного курса ПЖК у опытных животных ОКМ печени (группа 3), селезенки и желудка (группы 3–6) хоть и оставались достоверно ниже таковых показателей в контрольной группе, но наблюдалась тенденция к их увеличению по сравнению с аналогичными показателями у крыс группы 2 в среднем на 16,2–39,5 %, более выраженная на фоне отсутствия дополнительной алкалоидной нагрузки (группы 5 и 6). Величины ОКМ других внутренних органов не имели статистических отличий от аналогичных показателей в группе интактного контроля.

Как видно из представленных в табл. 5 результатов, применение ПЖК привело к динамическим сдвигам ряда анализируемых биохимических показателей различной степени выраженности.

Таблица 5

**Биохимические показатели сыворотки крови и мочи белых крыс
опытных групп при исследовании протекторного действия ПЖК**

Table 5

**Biochemical parameters of blood serum and urine of white rats of the experimental groups
in the study of the protective effect of prophylactic chewable compositions**

Показатели	Опытные группы (Me (LQ; UQ))			
	Группа 3 (n = 6)	Группа 4 (n = 6)	Группа 5 (n = 6)	Группа 6 (n = 6)
Биохимическое исследование сыворотки крови				
Общий белок, г/л	68,0 (64,8; 68,7)	66,0 (63,8; 75,9)	70,8 (66,4; 71,1)	70,2 (68,5; 71,1)
Мочевина, ммоль/л	6,9 (6,3; 7,2)	6,8 (6,7; 7,0)	6,4 (6,3; 6,8)	6,8 (6,1; 7,2)
Креатинин, мкмоль/л	57,9* (54,9; 61,5)*	59,9* (58,0; 63,1)	56,3* (54,8; 61,2)*	56,0* (52,0; 60,8)*
АлАТ, Е/л	84,6 (84,4; 88,1)	82,8 (77,9; 100,5)	78,9 (74,3; 83,9)	72,9 (54,9; 73,9)

Окончание табл. 5
 Ending table 5

Показатели	Опытные группы (Me (LQ; UQ))			
	Группа 3 (n = 6)	Группа 4 (n = 6)	Группа 5 (n = 6)	Группа 6 (n = 6)
Биохимическое исследование сыворотки крови				
АсАТ, Е/л	276,2 (265,5; 290,8)	311,3 (238,2; 361,3)	277,3 (256,4; 311,3)	245,9 (216,4; 308,4)
ЛДГ, Е/л	4529,1** (4331,0; 4712,0)	3736,7 (3443,8; 4600,0)	4695,7** (4525,0; 5218,9)	4292,3* (3980,6; 5319,1)
МДА, мкмоль/л	7,4 (7,0; 7,7)**	7,0 (6,8; 7,5)**	9,2** (7,9; 9,4)*	7,7 (7,4; 8,2)**
Альбумин, %	41,8 (40,8; 42,8)	37,4 (37,1; 37,8)	40,2 (39,8; 43,6)	41,1 (38,2; 41,6)
α_1 -Глобулин, %	18,0** (17,3; 19,0)*	19,7** (18,6; 21,0)	16,2** (16,0; 16,5)**	15,9** (15,6; 16,4)**
α_2 -Глобулин, %	8,3 (7,3; 9,8)	9,8 (9,6; 10,0)	8,0 (7,6; 8,2)	7,7 (7,6; 8,0)
β -Глобулин, %	20,8* (18,6; 21,5)	20,2* (19,7; 21,3)	18,3* (17,6; 18,8)	22,3 (21,6; 23,0)*
γ -Глобулин, %	11,5** (11,2; 11,8)	12,9** (11,0; 13,5)	17,0* (14,2; 17,3)	12,3** (12,0; 12,5)
Биохимическое исследование мочи				
Уробилиноген, мкмоль/л	1,6 (1,6; 1,6)**	1,6 (1,6; 1,6)**	1,6 (1,6; 1,6)**	1,6 (1,6; 1,6)**
Кетоны, мкмоль/л	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**
Белок, г/л	1,0 (0,3; 1,0)**	0,3 (0,0; 1,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**	1,0 (0,0; 1,0)**
Плотность, г/мл	1,03 (1,03; 1,03)	1,028 (1,025; 1,03)	1,025 (1,025; 1,025)*	1,03 (1,025; 1,03)
pH	6,0 (6,0; 6,0)*	6,3 (6,0; 6,5)**	6,0 (6,0; 6,5)*	6,3 (6,0; 6,0)*
Суточный диурез, мл	5,0 (5,0; 6,0)	7,5 (6,0; 8,0)	13,3 (10,0; 15,0)*	5,3 (4,0; 22,0)*

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: * – при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$; с опытной группой 2: * – при $p \leq 0,05$, ** – при $p \leq 0,01$.

В частности, после 14 сут воздействия ПЖК концентрация креатинина в сыворотке крови у опытных животных групп 3–6 была достаточно высокой относительно контрольных значений, но при этом существенно более низкой по сравнению с животными опытной группы 2. Причем у животных, получавших ПЖК-1, это уменьшение было статистически значимым как при потреблении воды, так и на фоне продолжающейся алкалоидизации.

Аналогичные тенденции были отмечены и для активности фермента ЛДГ, которая в сыворотке крови животных опытных групп 3, 5, 6 была достоверно выше по отношению к контролю, но на 2,3–10,7 % более низкой, а у животных опытной группы 4 – на 22,3 % ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе алкалоидизированных животных.

Наиболее выраженное нормализующее действие ПЖК отмечалось в отношении маркера процессов перекисного окисления липидов – концентрации малонового диальдегида. Так, концентрация МДА в сыворотке крови опытных животных групп 3, 4, 6 по окончании эксперимента была сопоставима с аналогичным показателем контрольных животных. Только у животных опытной группы 5 содержание МДА в сыворотке крови оставалось повышенным по отношению к контролю, но при этом снижение его уровня, по сравнению с животными группы 2, также было статистически значимо.

Потребление ПЖК алкалоидизированными животными приводило к некоторому перераспределению белковых фракций в сыворотке крови: относительное содержание α_1 -глобулиновой фракции заметно

уменьшилось (особенно на фоне отсутствия дополнительной алкалоидной нагрузки) при сохранении тенденции к снижению относительного содержания β - и γ -глобулиновых фракций в сыворотке крови животных опытных групп 3–6.

Позитивные сдвиги были отмечены и при исследовании образцов мочи опытных животных групп 3–6: независимо от питьевого режима содержание уробилиногена, белка и кетонов в моче находилось на уровнях показателей контрольных животных. Во всех группах опытных животных суточный диурез был выше, чем у алкалоидизированных крыс. При этом у животных групп 5, 6, находившихся на стандартном питьевом режиме, это увеличение было статистически значимым. Даже у опытных крыс групп 3 и 4 на фоне продолжающейся алкалоидной нагрузки суточный диурез был в 2–3 раза выше, чем у животных группы 2, находившихся на аналогичном режиме выпаивания.

Данные исследования мочи согласуются с результатами биохимического исследования крови опытных животных (тенденция к нормализации уровня мочевины и креатинина, снижение МДА до контрольных значений и др.), что свидетельствует о значимом улучшении функционирования гепатобилиарной и мочевыделительной систем алкалоидизированных животных при потреблении ПЖК.

Можно предположить, что корrigирующее действие ПЖК обусловлено комбинированным воздействием компонентов, входящих в состав композиций, оказывающих многоплановое нормализующее действие на основные патологические состояния, обусловленные табакопотреблением, прежде всего гипоксию и гипоэргоз. В частности, благодаря мультифакторным механизмам действия глицин и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат при поступлении в организм приводят к снижению продукции свободных радикалов, оказывая антиоксидантное и выраженное гепато- и нефропротекторное действие³ [18–22]. Мексидол, как модулятор компенсаторных метаболических потоков, активизирует ферментативные процессы цикла Кребса (сукцинатоксидазное звено), способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ и др. [18; 21; 22]. Это, наряду с улучшением микронутриентной обеспеченности, позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию клеток при обусловленных гипоксией начальных нарушениях энергетического обмена, а также способствует минимизации негативного токсического влияния субстанций табака на организм [21–24].

Поскольку различные рецептуры ПЖК предполагали разнонаправленное действие на ЦНС (ПЖК-1 – седативное, ПЖК-2 – адаптогенное), определенный интерес представляло исследование влияния применения композиций на основные поведенческие характеристики опытных животных (табл. 6).

Таблица 6

Интегральные показатели индивидуальных поведенческих реакций у подопытных животных при исследовании корrigирующего действия ПЖК

Table 6

Integral indicators of individual behavioral reactions
in experimental animals in the study of corrective actions of acid

Показатели	Группы сравнения, индекс показателей (Me (LQ; UQ))					
	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 6)	Группа 3 (n = 6)	Группа 4 (n = 6)	Группа 5 (n = 6)	Группа 6 (n = 6)
Исследовательская активность	45,6 (33,9; 56,8)	50,7 (46,5; 56,5)	42,5 (20,5; 66,0)	56,8 (49,5; 61,0)	33,2 (29,0; 48,0)	46,5 (36,5; 53,5)
Интегральный уровень тревожности	1,0 (1,0; 2,5)	1,5 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,5)	1,0 (1,0; 1,8)	1,0 (1,0; 2,0)	1,3 (0,3; 1,9)

Как видно из представленных данных, к окончанию экспериментов статистически значимых отклонений интегральных этологических индексов ни в одной опытной группе по сравнению с интактными животными не отмечено. Тем не менее у животных, получавших в течение двух недель ПЖК-1 (группы 3 и 5), наблюдалась характерная тенденция к снижению исследовательской активности, более выраженная на фоне отсутствия дополнительной алкалоидной нагрузки. Так, в группе 5 установлено уменьшение ИА на 27,2 и 34,5 % относительно интактных и алкалоидизированных животных соответственно. В группе 3 эти изменения менее выражены, что может быть связано со стимулирующим действием никотина и прочих компонентов ВЭТИ. Снижение индекса ИА, вклад в который вносят показатели двигательной активности и норкового рефлекса, применяемые при анализе модулирующего действия препаратов, позволяет предположить реализацию слабого седативного эффекта ПЖК-1 в избранном режиме воздействия [11; 25; 26].

³Отравление наркотиками и психодислептиками : федер. клин. рекомендации. М., 2013.

Заключение

Возрастание длительности потребления водного экстракта из табачных изделий до 59 сут сопровождалось углублением системного токсического действия растворимых никотинсодержащих субстанций табака на организм по сравнению со стандартной 45-суточной моделью оральной алкалоидизации неполовозрелых белых крыс, что проявлялось значительными изменениями основных интегральных индексов и большинства из изученных биохимических показателей крови и мочи. Двухнедельное применение разработанных образцов профилактических жевательных композиций в ежедневной дозе по 10 мг/кг массы опытного животного (по мексидолу) оказалось достаточно эффективное защитное действие на организм алкалоидизированных животных на фоне продолжающейся алкалоидной нагрузки, и особенно при прекращении воздействия ВЭТИ, о чем свидетельствуют нормализация либо существенное улучшение нарушенных у алкалоидизированных животных морфофункциональных показателей организма интоксикационного генеза.

В целом доклинические токсикологические исследования и экспериментальное установление протекторных противоинтоксикационных эффектов разработанных рецептур профилактических жевательных композиций в отношении вредного действия растворимых субстанций табака на организм неполовозрелых животных обосновывают перспективность их применения для медико-биологической профилактики негативных последствий табакопотребления у молодежи и позволяют рекомендовать их для дальнейшего изучения с этой целью.

Библиографические ссылки

1. Коноразов ИИ, Кралько АА, Зиматкина ОС, Кечина ЕА. Исследование по употреблению психоактивных веществ подростками и молодежью в Республике Беларусь [Интернет]. Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь; 2016 [прочитировано 10 января 2019]. Доступно по: <https://www.unicef.by/uploads/models/2018/04/short-summary-issledovanie-psihoakt-vv.pdf>. Совместное издание с Представительством Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) в Республике Беларусь.
2. Benowitz NL. Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2295–2303. DOI: 10.1056/NEJMra0809890.
3. Пронина ТН, Сычик СИ, Грекова НА, Полянская ЮН. К вопросу о табакокурении современных подростков в Республике Беларусь. В: Сычик СИ, главный редактор. *Здоровье и окружающая среда. Выпуск 26*. Минск: РНМБ; 2016. с. 97–102.
4. Lando HA, Hipple BJ, Muramoto M, Klein JD, Prokhorov AV, Ossip DJ, et al. Tobacco is a global pediatric concern. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):2. DOI: 10.2471/BLT.09.069583.
5. Пац НВ, Балейко ИО. Информированность различных групп населения о рисках для здоровья, обусловленных использованием насыща. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010;1(29):89–90.
6. Кислицына ОА. Детерминанты здоровья подростков. *Социальные аспекты здоровья населения* [Интернет]. 30 сентября 2011 [прочитировано 18 декабря 2018]. 2011;3(19). Доступно по: http://vestnik.mednet.ru/content/view/311/30/lang_ru/.
7. Скачкова МА, Никитина ОВ, Метелева АВ, Карпова ЕГ, Устименко СП. Клинико-функциональные показатели состояния дыхательной системы у активно и пассивно курящих детей и подростков. *Оренбургский медицинский вестник*. 2013;1(1):68–71.
8. Адамович АВ, Римжа ЕА, Тарасюк ИВ, Юрага ТМ, Швед ИА. Биохимические и морфологические изменения при воспроизведении никотинозависимости у молодых крыс. *Вестник БГУ. Серия 2. Химия. Биология. География*. 2011;1:43–46.
9. Адамович АВ, Шевляков ВВ, Римжа ЕА, Шерстюк ГВ, Швед ИА, Юрага ТМ. Биологическое действие на организм неполовозрелых крыс экстракта из табачных изделий при субхроническом алиментарном потреблении. В: Сычик СИ, главный редактор. *Здоровье и окружающая среда. Выпуск 26*. Минск: РНМБ; 2016. с. 193–197.
10. Адамович АВ. Особенности биохимических сдвигов в сыворотке крови неполовозрелых крыс в зависимости от способов экспериментальной алкалоидизации. В: *Актуальні питання біології та медицини: збірник наукових праць за матеріалами XV Всеукраїнської наукової конференції; 25–26 травня 2017 р.; Старобільськ, Україна*. Старобільськ: ЛНУ імені Тараса Шевченка; 2017. с. 12–14.
11. Вальдман АВ, Пошивалов ВП. *Фармакологическая регуляция внутривидового поведения*. Ленинград: Медицина; 1984.
12. Бессалова ЕЮ. Половые и сезонные отличия поведения крыс в «открытом поле». *Світ медицини та біології*. 2011;7(4):12–16.
13. Римжа ЕА, Адамович АВ. Результаты исследования острой токсичности антиникотиновых композиций. В: *Актуальные вопросы медицинской науки: сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля; 18–20 апреля 2012 г.; Ярославль, Россия*. Ярославль: ЯрМедиаГруп; 2010. с. 71–72.
14. Адамович АВ, Римжа ЕА, Юрага ТМ. Исследование потенциальных токсических свойств антиникотиновых композиций в подострых опытах. *Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2009;9(4 часть 3):178–179.
15. Адамович АВ, Римжа ЕА, Тарасюк ИВ, Юрага ТМ. Исследование безопасности антиникотиновых композиций при длительном применении. В: *Актуальные проблемы охраны лиц молодого возраста: сборник материалов VII Международной научно-практической конференции; 5–7 октября 2010 г.; Брянск, Россия*. Брянск: Группа компаний «Десяточка»; 2010. с. 304–309.
16. Адамович АВ, Римжа ЕА, Шерстюк ГВ. Экспериментальное дозозависимое действие новой антиникотиновой композиции на гематологический статус организма. В: Сычик СИ, главный редактор. *Здоровье и окружающая среда. Том 1, выпуск 24*. Минск: РНМБ; 2014. с. 179–182.

17. Римка ЕА. Экспериментальное моделирование никотинозависимости организма. В: *Оптимизация больничной среды средствами новых технологий. Материалы XXXVII научной конференции; 15 апреля 2004 г.; Санкт-Петербург, Россия*. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2004. с. 250–251.
18. Воронина ТА. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001;1:2–12.
19. Юлдашев НМ, Нишантаев МК, Каримова ШФ, Исмаилова ГО. Влияние глицина на интенсивность перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в динамике экспериментального инфаркта миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2013;10(6):1284–1287.
20. Селиванова ОС, Напалкова СМ. Изменение функциональных показателей и выраженности оксидативного стресса в условиях доксорубицинового поражения почек у крыс на фоне применения глицина. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;3:117–124.
21. Левченкова ОС, Новиков ВЕ. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2011;4:43–57.
22. Зарубина ИВ. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстро действующими корректорами метаболизма. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(1):19–28.
23. Захарова ИН, Скоробогатова ЕВ, Обыночная ЕГ, Коровина НА. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2007;86(3):112–118.
24. Михнева НН. Актуальность коррекции витаминно-минеральной недостаточности у взрослых и детей. *Сімейна медицина*. 2016;4:55–59.
25. Алексеева РР. Фитотерапевтический седативный препарат. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8(часть 4):573–576.
26. Быстрова МН, Демидова МА, Шнеур СЯ. Исследование седативных свойств экстракционных извлечений успокоительного сбора № 3. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(часть 1):1789.

References

1. Konorazov II, Kral'ko AA, Zimatkina OS, Kechina EA. *Issledovanie po upotrebleniyu psikhoaktivnykh veshchestv podrostkami i molodezh'yu v Respublike Belarus'* [Internet]. Minsk: Ministry of Health of the Republic of Belarus; 2016 [cited 2019 January 10]. Available from: <https://www.unicef.by/uploads/models/2018/04/short-summary-issledovanie-psikoakt-vv.pdf>. Co-published by the United Nations Children's Fund, Belarus Office. Russian.
2. Benowitz NL. Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2295–2303. DOI: 10.1056/NEJMra0809890.
3. Pronina TN, Sychik SI, Grekova NA, Polyanskaya YuN. The issue of tobacco use among adolescents in the Republic of Belarus. In: Sychik SI, chief editor. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda. Vypusk 26*. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2016. p. 97–102. Russian.
4. Lando HA, Hippel BJ, Muramoto M, Klein JD, Prokhorov AV, Ossip DJ, et al. Tobacco is a global pediatric concern. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(1):2. DOI: 10.2471/BLT.09.069583.
5. Pats NV, Baleyko IO. [Awareness of various groups of the population about the health risks caused by the use of nasvai]. *Zhurnal Grodzenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;1(29):89–90. Russian.
6. Kislitsyna OA. Determinants of adolescents' health. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Internet]. 2011 September 30 [cited 2018 December 18]. 2011;3(19). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/311/30/lang,ru/>. Russian.
7. Skachkova MA, Nikitina OV, Metelyova AV, Karpova EG, Ustimenko SP. Clinical and functional indices of condition of respiratory system in active and passive smoking children and young adults. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2013;1(1):68–71. Russian.
8. Adamovich AV, Rimzha EA, Tarasiuk IV, Yuraga TM, Shved IA. Biochemical and morphological changes by nicotine dependence modeling by youth white rats. *Vestnik BGU. Seriya 2. Khimiya. Biologiya. Geografiya*. 2011;1:43–46. Russian.
9. Adamovich AV, Shevlyakov VV, Rimzha EA, Sherstyuk GV, Shwed IA, Yuraha TM. Biological effects of tobacco extract on immature rats organism at subchronic nutritional consumption. In: Sychik SI, chief editor. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda. Vypusk 26*. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2016. p. 193–197. Russian.
10. Adamovich AV. [Features of biochemical changes in the serum of immature rats depending on the methods of experimental alkaloidization]. In: *Actual questions of biology and medicine: collection of scientific papers of the materials of XV Ukrainian scientific conference; 2017 May 25–26; Starobilsk, Ukraine*. Starobilsk: Luhansk Taras Shevchenko National University; 2017. p. 12–14. Russian.
11. Valdman AV, Poshivalov VP. *Farmakologicheskaya reguljatsiya vnutrividovogo povedeniya* [Pharmacological regulation of intraspecific behavior]. Leningrad: Meditsina; 1984. Russian.
12. Bessalova YeYu. [Sexual and seasonal differences of rats' behavior in the «open field»]. *World of Medicine and Biology*. 2011;7(4):12–16. Russian.
13. Rimzha EA, Adamovich AV. [Results of the study of acute toxicity of anti-nicotine compositions]. In: *Aktual'nye voprosy meditsinskoi nauki: sbornik nauchnykh rabot studentov i molodykh uchenykh Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 1000-letiyu g. Yaroslavlya; 18–20 aprelya 2012 g.; Yaroslavl', Rossiya* [Actual problems of medical science: collection of scientific articles of students and young scientists of the All-Russian scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 1000th anniversary of the city of Yaroslavl; 2012 April 18–20; Yaroslavl, Russia]. Yaroslavl: YarMediaGrup; 2010. p. 71–72. Russian.
14. Adamovich AV, Rimzha EA, Tarasyuk IV, Yuraga TM. [Investigation of the potential toxic properties of antinicotine compositions in subacute experiments]. *Visnyk Ukrai'ns'koi' medychnoi' stomatologichnoi' akademii'. Aktual'ni problemy suchasnoi' medycyny*. 2009;9(4 part 3):178–179. Russian.
15. Adamovich AV, Rimzha EA, Yuraga TM. [Study of the safety of antinicotine compositions with long-term use]. In: *Aktual'nye problemy okhrany lits molodogo vozrasta: sbornik materialov VII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii; 2010 October 5–7; Bryansk, Russia*. Bryansk: Gruppa kompanii «Desyatochka»; 2010. c. 304–309. Russian.

16. Adamovich AV, Rimzha EA, Sherstyuk GV. Experimental dose-dependent effect of the new antinicotine compositions haematology status of the body. In: Sychik SI, chief editor. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda. Tom 1, vypusk 24*. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2014. p. 179–182. Russian.
17. Rimzha EA. [Experimental modeling of the nicotine dependence]. In: *Optimizatsiya bol'nichnoi sredy sredstvami novykh tekhnologii. Materialy XXXVII nauchnoi konferentsii; 2004 April 15; Saint Petersburg, Russia*. Saint Petersburg: Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies; 2004. p. 250–251. Russian.
18. Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2001;1:2–12. Russian.
19. Yuldashev NM, Nishantseva MK, Karimova SF, Ismailova GO. Impact on glycine lipid peroxidation and antioxidant system activity in dynamics of experimental myocardial infarction. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;10(6):1284–1287. Russian.
20. Selivanova OS, Napalkova SM. Amelioration of doxorubicin-induced renal functional changes and oxidative stress by glycine in rats. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2011;3:117–124. Russian.
21. Levchenkova OS, Novikov VE. Antihypoxants: possible mechanisms of action and their clinical uses. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2011;4:43–57. Russian.
22. Zarubina IV. [Principles of pharmacotherapy of hypoxic states with antihypoxants – fast-acting metabolic correctors]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002;1(1):19–28. Russian.
23. Zakharova IN, Skorobogatova EV, Obynochnaya EG, Korovina NA. [Vitamin and trace element deficiencies in children and their correction]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*. 2007;86(3):112–118. Russian.
24. Mikhneva NN. [The relevance of the correction of vitamin-mineral deficiency in adults and children]. *Simejna medycyna*. 2016;4:55–59. Russian.
25. Alekseeva RR. [Phytotherapy sedative preparation]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*. 2016;8(part 4):573–576. Russian.
26. Bystrova MN, Demidova MA, Shneur SYa. Research of sedative properties of extraction sedative gathering No. 3. *Sovremenye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;1(part 1):1789. Russian.

Статья поступила в редакцию 27.01.2019.
Received by editorial board 27.01.2019.