

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-381-386>

УДК 57.042:577.29:613.6.02

© Коллектив авторов, 2020

Жукова А.Г.^{1,2}, Горохова Л.Г.^{1,2}, Казицкая А.С.¹, Ядыкина Т.К.¹, Михайлова Н.Н.^{1,2}, Архипенко Ю.В.³**Адаптогенная коррекция свободнорадикальных повреждений головного мозга при субхроническом воздействии фторида натрия**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, 27/1, Москва, Россия, 119991

Введение. Соединения фтора в малых дозах, но при длительном воздействии вызывают различные нарушения в органах на клеточном и молекулярном уровнях. Важную роль в повреждающем действии фторидов играет активация свободнорадикальных процессов. Поэтому одним из наиболее эффективных путей ограничения фтор-индуцированных повреждений является непосредственное воздействие на свободнорадикальные процессы с помощью растительных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Цель исследования — изучить влияние препарата на основе дигидрокверцетина на активность свободнорадикальных процессов в ткани головного мозга при субхроническом воздействии фторида натрия (NaF).

Материалы и методы. Работа проведена на белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Крысы были разделены на 3 группы: 1 — контрольные; 2 — крысы с хроническим воздействием фторида натрия (NaF) в течение 9 недель; 3 — крысы, получавшие раствор NaF с одновременным введением комплексного препарата на основе дигидрокверцетина в дозе 3 мг/кг массы в 1% крахмальном геле в течение 3, 6 и 9 недель. В коре головного мозга определялась активность свободнорадикального окисления и ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. В цитозольной фракции ткани мозга определялся уровень экспрессии фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , индуцибельных форм белков — HSP72 и HSP32.

Результаты. На ранних сроках субхронического фтористого воздействия (1-3 недели) в коре головного мозга крыс показана экспрессия защитных белков HIF-1 α , HSP72, HSP32 и каталазы, в результате чего активность свободнорадикальных процессов поддерживалась на контрольном уровне. Увеличение сроков поступления фторидов в организм до 9 недель приводило к снижению антиоксидантной защиты и значительной активации свободнорадикального окисления в ткани мозга. Ежедневное введение комплексного препарата с дигидрокверцетином в течение 3, 6 и 9 недель крысам с субхроническим фтористым воздействием приводило к снижению выраженности нарушений про- и антиоксидантного баланса в коре головного мозга. При этом наибольший защитный эффект дигидрокверцетина при фтористом воздействии проявлялся к 9-й неделе его введения.

Выводы. При субхроническом поступлении фторидов в организм препарат на основе дигидрокверцетина оказывает нейропротекторное действие, которое проявляется повышением активности антиоксидантных ферментов свободнорадикального окисления и каталазы и резистентности коры мозга к индуцированному свободнорадикальному окислению.

Ключевые слова: субхроническое фтористое воздействие; кора головного мозга; HIF-1 α ; белки семейства HSP; адаптоген; дигидрокверцетин

Для цитирования: Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Михайлова Н.Н., Архипенко Ю.В. Адаптогенная коррекция свободнорадикальных повреждений головного мозга при субхроническом воздействии фторида натрия. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-381-386>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПГПЗ», д-р биол. наук. E-mail: nyura_g@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 30.04.2020 / Дата принятия к печати: 14.05.2020 / Дата публикации: 06.2020

Anna G. Zhukova¹, Larisa G. Gorokhova¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Tatyana K. Yadykina¹, Nadezhda N. Mikhailova¹, Yuriy V. Arkhipenko²

Adaptogenic correction of free radical brain damage in subchronic exposure to sodium fluoride¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;³Lomonosov Moscow State University, 27, Building 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, Russia, 119991

Introduction. Fluorine compounds in small doses, but with prolonged exposure, cause various disorders in organs at the cellular and molecular levels. Activation of free-radical processes plays an important role in the damaging effect of fluorides. Therefore, one of the most effective ways to limit fluorine-induced damage is to directly affect free-radical processes using herbal preparations with antioxidant properties.

The aim of the study is to study the effect of a dihydroquercetin-based drug on the activity of free radical processes in brain tissue under subchronic exposure to sodium fluoride (NaF).

Materials and methods. The work was performed on white male laboratory rats weighing 200-250 g. The rats were divided into 3 groups: 1 — control; 2 — rats with chronic exposure to sodium fluoride (NaF) for 9 weeks; 3 — rats receiving a NaF solution with simultaneous administration of a complex drug based on dihydroquercetin at a dose of 3 mg/kg in 1% starch gel for 3, 6 and 9 weeks. The activity of free radical oxidation and antioxidant defense enzymes — superoxide dismutase (SOD) and catalase — was determined in the cerebral cortex. The level of expression of hypoxia-induced transcription factor HIF — 1A and inducible forms of proteins HSP72 and HSP32 were determined in the cytosolic fraction of brain tissue.

Results. In the early stages of subchronic fluoride exposure (1-3 weeks), the expression of protective proteins HIF-1 α , HSP72, HSP32 and catalase was shown in the rat cortex, as a result of which the activity of free-radical processes was maintained at the control level. An increase in the timing of fluoride intake to 9 weeks led to a decrease in antioxidant protection and significant activation of free radical oxidation in brain tissue. Daily administration of a complex drug with dihydroquercetin for 3, 6 and 9 weeks to rats with subchronic fluoride exposure led to a decrease in the severity of pro- and antioxidant balance disorders in the cerebral cortex. At the same time, the greatest protective effect of dihydroquercetin with fluoride exposure was manifested by the 9th week of its administration.

Conclusions. When subchronic intake of fluorides in the body, the drug based on dihydroquercetin has a neuroprotective effect, which is manifested by an increase in the activity of antioxidant enzymes of free radical oxidation and catalase and the resistance of the cortex to induced free radical oxidation.

Keywords: subchronic fluoride exposure; cerebral cortex; HIF-1 α ; HSP family proteins; adaptogen; dihydroquercetin

For citation: Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Arkhipenko Yu.V. Adaptogenic correction of free radical brain damage in subchronic exposure to sodium fluoride. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(6). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-6-381-386>

For correspondence: Anna G. Zhukova, Head of molecular-genetic and experimental studies laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Dr. of Sci. (Biol.). E-mail: nyura_g@mail.ru

ORCID: Zhukova A.G. 0000-0002-4797-7842, Gorokhova L.G. 0000-0002-0545-631X, Kazitskaya A.S. 0000-0001-8292-4810, Yadykina T.K. 0000-0001-7008-1035, Mikhailova N.N. 0000-0002-1127-6980, Arkhipenko Yu.V. 0000-0002-4166-014X

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 30.04.2020 / Accepted: 14.06.2020 / Published: 06.2020

Введение. Соединения фтора широко распространены в природе и в основном используются в алюминиевой промышленности, при фторировании воды и для профилактики заболеваний зубов и лечения остеопороза [1-3]. Показано, что в малых количествах фтор необходим для нормального роста и развития организма, где выполняет свою специфическую метаболическую функцию в костной ткани, печени, почках, миокарде и нервной системе [2].

В ряде исследований было установлено, что фториды в малых дозах, но при длительном воздействии, могут в относительно короткие сроки вызывать различные нарушения в легких, сердце и печени на клеточном и молекулярном уровнях [4,5]. Кроме того, избыточное поступление фторидов в организм оказывает токсическое действие на функции коры головного мозга, вызывая неврологические и когнитивные расстройства [6,7].

Важную роль в повреждающем действии соединений фтора на различные внутриклеточные процессы играет повышение уровня активных форм кислорода и активация свободнорадикальных процессов [8,9]. Поэтому одним из наиболее эффективных путей ограничения фториндуцированных повреждений является непосредственное воздействие на свободнорадикальные процессы с помощью растительных препаратов, проявляющих антиоксидантные свойства [10,11]. Одним из них является препарат, содержащий флавоноид дигидрокверцетин (ДГК), обладающий адаптогенным и органопротективным действием [12,13].

Цель исследования — изучить влияние препарата на основе дигидрокверцетина на активность свободнорадикальных процессов в головном мозге при субхроническом воздействии фторида натрия (NaF).

Материалы и методы. Работа проведена на белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Рандомизация животных осуществлялась методом случайных чисел. Крысы были разделены на 3 группы по 15 особей в каждой: 1 — контрольные; 2 — крысы с хроническим воздействием NaF в течение 9 недель (ежедневно, в свободном доступе

раствор NaF в концентрации 10 мг/л, что примерно в 10 раз ниже LD₅₀ и соответствует суточной дозе фтора 1,2 мг/кг массы тела) [4]; 3 — крысы, получавшие раствор NaF с одновременным введением препарата на основе дигидрокверцетина в дозе 3 мг/кг массы в 1% крахмальном геле в течение 3, 6 и 9 недель [14]. Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводилось в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 1996).

Производили забор крови и ткани коры головного мозга для биохимических и молекулярных исследований на 1, 3, 6 и 9-й неделях эксперимента. Гомогенизирование ткани проводили в среде 50 мМ трис-HCl, 100 мМ NaCl (pH 7.2 при 0°С) в соотношении ткань:среда 1:10 с помощью гомогенизатора тефлон:стекло при 800 об/мин в течение 1 мин. [15].

Активность ферментов антиоксидантной защиты определялась спектрофотометрически: СОД — по методу, описанному в работе [16], каталаза — по классическому методу Luck. Уровень защитных белков — α -субъединицы фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), индуцибельных форм белков HSP72 с шаперонной активностью и HSP32 (гем-оксигеназа) с антиоксидантной активностью — определялся в цитозольной фракции коры головного мозга методом вестерн-блоттинга с использованием первых специфических моноклональных антител (Stressgen) и вторых антител с пероксидазной меткой (Jackson Immuno Research). Детекция проводилась по хемилюминесценции с использованием реактивов ECL (Amersham) на рентгенографическую пленку (Kodak).

Повреждающее действие NaF на ткань головного мозга оценивалось по уровню продуктов свободнорадикального окисления (СРО), индуцированного *in vitro* системой, содержащей аскорбат (0.2 мМ) при концентрации белка 2,5 мг/мл [15]. Концентрация продуктов окисления оценива-

лась по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по классическому методу Ohkawa в модификации [17].

В сыворотке крови экспериментальных крыс определялась активность бутирилхолинэстеразы (БХЭ) кинетическим методом с помощью наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы. Для сравнения независимых выборок использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых выборок — тест согласованных пар Вилкоксона. Различия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Соединения фтора в высоких концентрациях и при длительном воздействии активируют свободнорадикальные процессы (СРП) и значительно снижают уровень антиоксидантной защиты в различных тканях [4,8,9,18].

В экспериментах субхронического воздействия NaF приводило к активации синтеза защитных белков в коре головного мозга с 1-й по 6-ю неделю (рис. 1а). Выявлено, что в 2,5 раза повышался уровень HIF-1 α — белка, являющегося кислород-чувствительной субъединицей транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией, — HIF-1. Активация синтеза HIF-1 α может свидетельствовать о развитии в коре головного мозга гипоксии в результате субхронического воздействия соединений фтора на организм. Основной функцией HIF-1 является индукция транскрипции генов, регулирующих кислородное обеспечение и антиоксидантный потенциал клеток [19,20].

Повышение уровня HIF-1 α в коре головного мозга крыс сопровождалось экспрессией индуцибельных белков семейства HSP — в 3 раза HSP72 и почти в 2 раза HSP32 (рис. 1а). Высокий уровень этих белков может обеспечивать устойчивость головного мозга к гипоксическим повреждениям при субхроническом воздействии NaF. Механизмы защиты нейронов с помощью HSP72 и HSP32 включают: утилизацию и репарацию поврежденных белков, ингибирование апоптоза и защиту от СРП [21,22]. Кроме того, на ранних сроках суб-

хронического воздействия NaF в коре головного мозга в 2,5 раза увеличивалась активность каталазы.

Повышение уровня защитных белков сопровождалось снижением уровня свободнорадикального окисления коре головного мозга (рис. 1б). На 1-й и 6-й неделях фтористого воздействия снижался уровень свободнорадикальных продуктов на 20% и 40% от контрольных значений соответственно.

Увеличение сроков действия низких концентраций фтора до 9 недель приводило к повышению чувствительности коры головного мозга к СРП (рис. 2а). Выявлено, что на 9 неделе в коре мозга в 1,6 раза увеличивался начальный уровень свободнорадикальных продуктов и снижалась резистентность мембранных структур к индукции свободнорадикального окисления *in vitro* (на 40% через 30 и 60 минут индукции окисления, на 66% через 90 минут). Такое повышение чувствительности коры головного мозга к СРП происходило на фоне ингибирования активности ферментов антиоксидантной защиты (рис. 2б) и синтеза HIF-1 α , HSP72 и HSP32, что согласуется с результатами других авторов, полученными на модели длительного действия высоких концентраций NaF [1,23].

В данной работе в динамике субхронического фтористого воздействия в сыворотке крови экспериментальных крыс выявлено снижение активности фермента бутирилхолинэстеразы (БХЭ), участвующего в инактивации различных токсичных соединений. Так, на 3-й неделе эксперимента активность БХЭ была ниже контрольных (411,0) значений в 2 раза (210,6; $p \leq 0,001$), на 6-й неделе — в 4 раза (92,4; $p \leq 0,001$), а на 9-й неделе — в 3 раза (154,1; $p \leq 0,001$). Показано, что снижение активности БХЭ в сыворотке крови коррелирует с пониженной реакцией на стресс, ослаблением иммунитета и развитием когнитивного дефицита [24,25].

Таким образом, на ранних сроках фтористого воздействия (1-3 недели) в коре головного мозга крыс увеличивается уровень защитных белков HIF-1 α , HSP72, HSP32 и каталазы. В результате этого на контрольном уровне поддерживается активность СРО. Увеличение сроков поступления фторидов в организм до 9 недель приводило к зна-

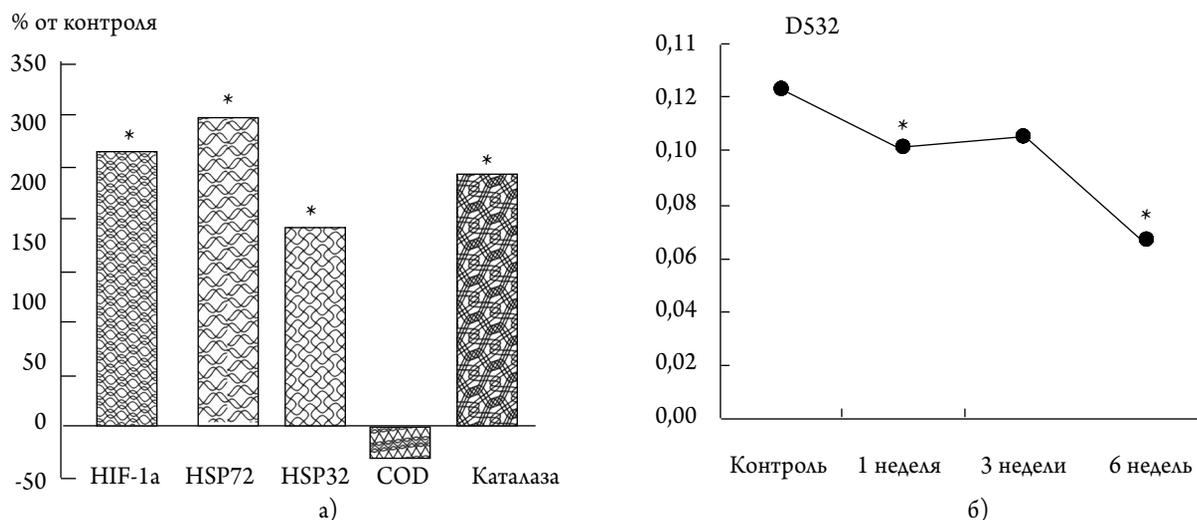


Рис. 1. Влияние субхронического фтористого воздействия на уровень защитных белков (а) и свободнорадикального окисления (б) в коре головного мозга экспериментальных крыс

Примечание: * — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна-Уитни).

Fig. 1. Influence of subchronic fluoride exposure on the level of protective proteins (a) and free radical oxidation (b) in the cortex of experimental rats.

Note: * — confidence of differences ($p \leq 0,05$) compared to the control (U-Mann-Whitney test).

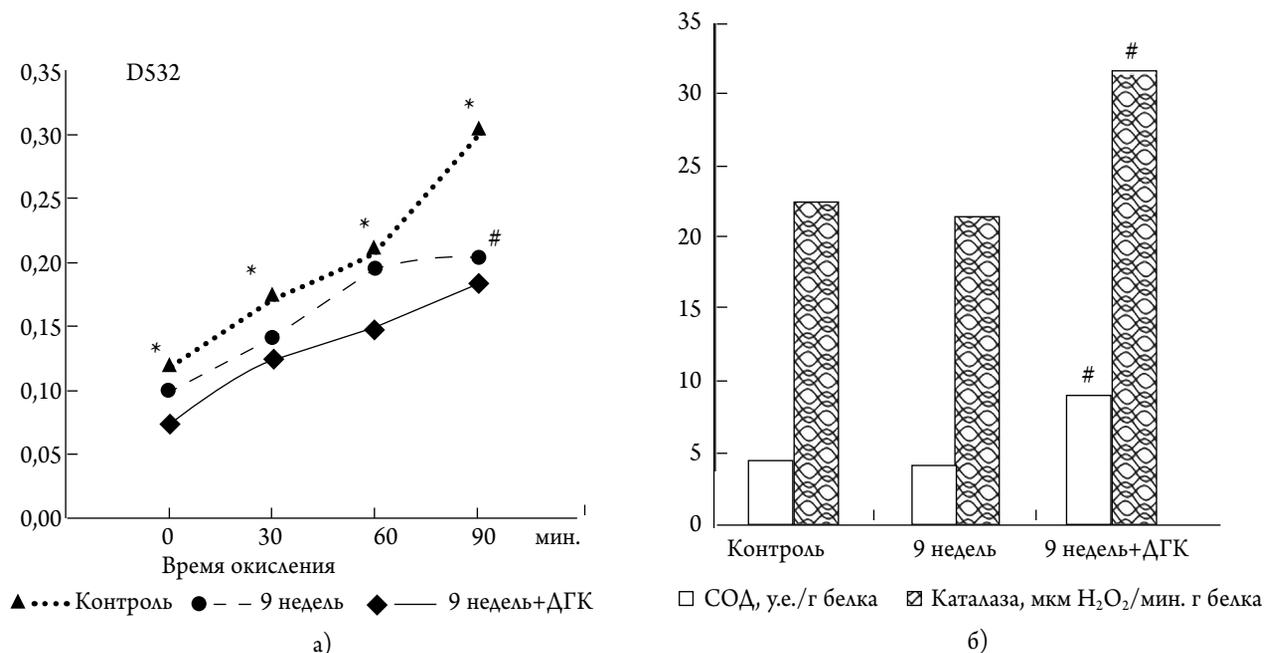


Рис. 2. Влияние дигидрокверцетина на активность свободнорадикальных процессов (а) и ферментов антиоксидантной защиты (б) в коре головного мозга крыс при субхроническом фтористом воздействии

Примечания: * — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна-Уитни); # — достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с крысами с субхроническим фтористым воздействием (тест согласованных пар Вилкоксона).

Fig. 2. Influence of dihydroquercetin on the activity of free radical processes (a) and antioxidant defense enzymes (b) in the rat cortex under subchronic fluoride exposure.

Notes: * — confidence of differences ($p \leq 0,05$) compared to the control (U-Mann-Whitney test); # — confidence of differences ($p \leq 0,05$) compared to rats with subchronic fluoride exposure (Wilcoxon matched pairs test).

чительной активации СРП и снижению антиоксидантной защиты в коре мозга.

В настоящее время актуальной является проблема поиска средств и методов, регулирующих уровень про- и антиоксидантных факторов в тканях при различных повреждающих воздействиях [12,26,27]. В работе был использован комплексный препарат на основе ДГК — сильного антиоксиданта, способного удалять свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных ферментов [27-29].

Ежедневное введение комплексного препарата с ДГК в течение 3, 6 и 9 недель крысам с субхроническим фтористым воздействием приводило к снижению выраженности нарушений про- и антиоксидантного баланса в коре головного мозга. Наибольший защитный эффект ДГК при фтористом воздействии проявлялся к 9-й неделе его введения (рис. 2). ДГК повышал устойчивость коры головного мозга к СРП (рис. 2а): снижался начальный уровень продуктов окисления на 20% и уровень окисленных продуктов через 90 мин. инкубации на 49%. Длительное введение ДГК повышало активность ферментов антиоксидантной защиты: СОД в 2 раза и каталазы в 1,5 раза по сравнению с группой субхронического фтористого воздействия (рис. 2б). Подобный защитный эффект препарата с ДГК был выявлен ранее в ткани легких на экспериментальной модели антракосиликоза [11].

Обсуждение. В основе молекулярных механизмов нейропротекторного эффекта ДГК лежит его способность удалять свободные радикалы, связывать внутриклеточное железо и повышать активность ферментов антиоксидантной защиты [27,28].

Имеются данные о модулирующем действии флавоноидов на различные внутриклеточные сигнальные пути [28]. Ранее

было показано, что накопление фторидов в ткани мозга вызывает повреждение клеточных мембран нейронов, повышение в них концентрации ионов Ca^{2+} и активности MAPK (mitogen-activated protein kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) [7].

Выводы:

1. На ранних сроках субхронического фтористого воздействия (1-3 недели) в коре головного мозга крыс показана экспрессия защитных белков HIF-1 α , HSP72, HSP32 и каталазы, в результате чего активность свободнорадикальных процессов поддерживалась на контрольном уровне.

2. Увеличение сроков поступления фторидов в организм до 9 недель приводило к снижению антиоксидантной защиты и значительной активации свободнорадикального окисления в коре мозга.

3. Препарат на основе ДГК оказывает нейропротекторное действие при субхроническом поступлении фторидов в организм, которое проявляется повышением активности ферментов антиоксидантной защиты СОД и каталазы, а также устойчивостью коры мозга к индуцированному свободнорадикальному окислению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chouhan S, Lomash V, Flora S.J.S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol.* 2010; (30): 63–73. DOI: 10.1002/jat. 1474
2. Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2011; 47(5): 337–47.
3. Агалакова Н.И., Петрова Т.И., Гусев Г.П. Активация FAS рецепторов, каспазы-8 и каспазы-3 ионами фтора в эритроци-

тах крысы in vitro. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2019; 55 (2): 90–6. DOI: 10.1134/S0044452919020013

4. Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, легких и печени. *Технологии живых систем*. 2016; 13(6): 49–56.

5. Гайдаш А.А., Апчел В.Я., Ивченко Е.В. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии малых доз фтора. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016; 2 (54): 138–45.

6. Надей О.В., Соколова Т.В., Агалакова Н.И. Влияние ионов фтора на нейроны коры головного мозга крыс. *Морфология*. 2019; 155 (2): 209.

7. Dec K., Łukomska A., Maciejewska D., Jakubczyk K., Baranowska-Bosiacka I. et al. The Influence of Fluorine on the Disturbances of Homeostasis in the Central Nervous System. *Biological Trace Element Research*. 2017; (177): 224–34. DOI: 10.1007/s12011-016-0871-4

8. Garcia-Montalvo E.A., Reyes-Pérez H., Del Razo L.M. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology*. 2009; 263(2–3): 75–83. DOI: 10.1016/j.tox.2009.06.008

9. Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact*. 2010; 188(2): 319–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.07.011

10. Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola rosea* L. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 744–7. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747

11. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S. et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptogenic correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2020; 168(4): 439–43. DOI: 10.1007/s10517-020-04727-7

12. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Матвеева Н.С., Любичкий О.Б., Новиков А.А. и др. Дигидрохверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза. *Биохимия*. 2009; 74 (3): 372–79.

13. Роговский В.С., Матюшин А.И., Шимановский Н.А., Седейкин А.В., Кухарева Т.С., Коротеев А.М. и др. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрохверцетина. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2010; 73(9): 39–42.

14. Захаренков В.В., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Романенко Д.В., Жукова А.Г., Бугаева М.С. и др. *Способ профилактики антракосиликоза при моделировании в эксперименте*: пат. № 2611935 РФ; 2017.

15. Архипенко Ю.В., Диденко В.В., Сазонтова Т.Г., Меерсон Ф.З. Сравнительная оценка влияния иммобилизационного стресса на динамику устойчивости к индукции перекисного окисления липидов внутренних органов и головного мозга. *Доклады АН СССР*. 1989; 304 (6): 1500–03.

16. Fridovich I., Liochev S.I. An essay on superoxide dismutase, 2-methoxyestradiol, and the proper uses of scientific methods. *Amino Acids*. 2015; 47 (8): 1605–1606. DOI: 10.1007/s00726-015-1996-z

17. Kikugava K., Kojima T., Yamaki S. et al. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem*. 1992; 202: 249–55. DOI: 10.1016/0003-2697(92)90102-d

18. Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Alekhina D.A., Prokop'ev Y.A., Sazontova T.G. et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in

rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156 (2): 224–7. DOI: 10.1007/s10517-013-2316-9

19. Ветош А.Н. Внутриклеточные механизмы чувствительности к кислороду. *Биохимия*. 2020; 85 (1): 49–63. DOI: 10.31857/S0320972520010042

20. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Science's STKE*. 2007; 2007 (407): cm8. DOI: 10.1126/stke.4072007cm8

21. Christians E., Yan L.-J., Benjamin I. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit. Care Med*. 2002; 30 (1): 43–50.

22. Zhukova A.G., Sazontova T.G. Hemeoxygenase: function, regulation, biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2004; 12 (3): 30–43.

23. Chen Q., Wang Z., Xiong Y., Xue W., Kao X., Gao Y. et al. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in Fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci*. 2009; 34(4): 399–405.

24. Muller L., Pawelec G. Aging and immunity — impact of behavioral intervention. *Brain Behav. Immun*. 2014; 39: 8–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.11.015

25. Козлова Д.И., Кочкина Е.Г., Дубровская Н.М., Журавин И.А., Наливаева Н.Н. Влияние пренатальной гипоксии на активность холинэстераз в сыворотке крови крыс. *Нейрохимия*. 2018; 35 (2): 160–9. DOI: 10.7868/S1027813318020097

26. Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г., Аркадьева И.В., Мороз В.В. Модулирующее действие перфторана на соотношение про- и антиоксидантных систем в разных органах. *Общая реаниматология*. 2006; II (1): 47–50.

27. Spencer J.P.E. Flavonoids: modulators of brain function? *British Journal of Nutrition*. 2008; 99 (E-Suppl. 1): ES60-ES77. DOI: 10.1017/S0007114508965776

28. Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr*. 2014; 9: 400–9. DOI: 10.1007/s12263-014-0400-z

29. Терехов Р.П., Сеаиванова И.А. Молекулярное моделирование взаимодействия дигидрохверцетина и его метаболитов с циклооксигеназой-2. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 101–6. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106

REFERENCES

1. Chouhan S., Lomash V., Flora S.J.S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol*. 2010; (30): 63–73. DOI: 10.1002/jat.1474

2. Agalakova N.I., Gusev G.P. Effect of inorganic fluoride on living organisms of different phylogenetic level. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2011; 47(5): 337–47 (in Russian).

3. Agalakova N.A., Petrova T.I., Gusev G.P. Activation of Fas receptors, caspase-8 and caspase-3 by fluoride ions in rat erythrocytes in vitro. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2019; 55 (2): 90–96. DOI: 10.1134/S0044452919020013 (in Russian).

4. Alekhina D.A., Zhukova A.G., Sazontova T.G. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2016; 13(6): 49–56. (in Russian).

5. Gaidash A.A., Apchel V.Ya., Ivchenko E.V. Cardiomyocytes ultrastructure in course of fluorine action. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 2 (54): 138–45 (in Russian).

6. Nadey O.V., Sokolova T.V., Agalakova N.I. Influence of fluoride ions on cortical neurons of rat brain. *Morfologiya*. 2019; 155 (2): 209 (in Russian).

7. Dec K., Łukomska A., Maciejewska D., Jakubczyk K., Baranowska-Bosiacka I. et al. The Influence of Fluorine on the Dis-

- turbances of Homeostasis in the Central Nervous System. *Biological Trace Element Research*. 2017; (177): 224–234. DOI: 10.1007/s12011-016-0871-4
8. Garcia-Montalvo E.A., Reyes-Pérez H., Del Razo L.M. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology*. 2009; 263(2–3): 75–83. DOI: 10.1016/j.tox.2009.06.008
9. Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact*. 2010; 188(2): 319–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.07.011
10. Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Yadykina T.K., Kiseleva A.V. Assessment of the efficiency of prevention of chronic fluorine intoxication with *Rhodiola Rosea* L. adaptogen. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 744–747. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747 (in Russian).
11. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S. et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disorders of lung tissues in the dynamics of coal-rock dust exposure and the adaptogenic correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2020; 168(4): 439–43. DOI: 10.1007/s10517-020-04727-7
12. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Demin E.M., Matveeva N.S., Lubitskiy O.B., Novikov A.A. et al. Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biokhimiya*. 2009; 74(3): 372–79 (in Russian).
13. Rogovskii V.S., Matyushin A.I., Shimanovskii N.L., Semeikin A.V., Kukhareva T.S., Koroteev A.M. et al. Antiproliferative and antioxidant activity of new dihydroquercetin derivatives. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73(9): 39–42 (in Russian).
14. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G., Romanenko D.V., Zhukova A.G., Bugaeva M.S. et al. *Method of prevention of anthracosilicosis in simulation in the experiment*. Patent № 2611935; 2017. (in Russian).
15. Archipenko Yu.V., Didenko V.V., Sazontova T.G., Meerson F.Z. Comparative evaluation of the effect of immobilization stress on the dynamics of resistance to induction of lipid peroxidation of internal organs and brain. *Doklady AN SSSR*. 1989; 304 (6): 1500–503 (in Russian).
16. Fridovich I., Liochev S.I. An essay on superoxide dismutase, 2-methoxyestradiol, and the proper uses of scientific methods. *Amino Acids*. 2015; 47 (8): 1605–6. DOI: 10.1007/s00726-015-1996-z
17. Kikugava K., Kojima T., Yamaki S. et al. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem*. 1992; 202: 249–55. DOI: 10.1016/0003-2697(92)90102-d
18. Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Alekhina D.A., Prokop'ev Y.A., Sazontova T.G. et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156 (2): 224–7. DOI: 10.1007/s10517-013-2316-9
19. Vjotosh A.N. Intracellular mechanisms of oxygen sensing. *Biokhimiya*. 2020; 85 (1): 49–63. DOI: 10.31857/S0320972520010042 (in Russian).
20. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Science's STKE*. 2007; 2007 (407): cm8. DOI: 10.1126/stke.4072007cm8
21. Christians E., Yan L.-J., Benjamin I. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit. Care Med*. 2002; 30 (1): 43–50.
22. Zhukova A.G., Sazontova T.G. Hemeoxygenase: function, regulation, biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2004; 12 (3): 30–43.
23. Chen Q., Wang Z., Xiong Y., Xue W., Kao X., Gao Y. et al. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in Fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci*. 2009; 34(4): 399–405.
24. Muller L., Pawelec G. Aging and immunity — impact of behavioral intervention. *Brain Behav. Immun*. 2014; 39: 8–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.11.015
25. Kozlova D.I., Kochkina E.G., Dubrovskaya N.M., Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N. The effect of prenatal hypoxia on cholinesterase activity in blood serum of rats. *Neyrokhimiya*. 2018; 35 (2): 160–9. DOI: 10.7868/S1027813318020097 (in Russian).
26. Zhukova A.G., Sazontova T.G., Arkadyeva I.V., Moroz V.V. The Modulating Effect of Perfluorane on the Ratio of Pro- to Antioxidative Systems in Different Organs. *Obshchaya reanimatologiya*. 2006; II (1): 47–50 (in Russian).
27. Spencer J.P.E. Flavonoids: modulators of brain function? *British Journal of Nutrition*. 2008; 99 (E-Suppl. 1): ES60–ES77. DOI: 10.1017/S0007114508965776
28. Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr*. 2014; 9:400–9. DOI: 10.1007/s12263-014-0400-z
29. Terekhov R.P., Selivanova I.A. Molecular modeling of the interaction of the dihydroquercetin and its metabolites with cyclooxygenase-2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 101–6. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106 (in Russian).