

# Коррекция окислительного стресса препаратами на основе глутатиона при гиперпролиферативных заболеваниях у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях

Л.И. Крикунова<sup>1</sup>, Л.С. Мкртчян<sup>✉1,2</sup>, И.А. Замулаева<sup>1,3</sup>, А.О. Якимова<sup>1</sup>, Л.А. Дзиковская<sup>1</sup>,  
Е.С. Дегтярева<sup>1</sup>, Ж.В. Хайлова<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,4</sup>, А.Д. Каприн<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ”», Обнинск, Россия;

<sup>3</sup>ММНИО «Объединенный институт ядерных исследований», Дубна, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>5</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Женщины, проживающие на загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции территориях Российской Федерации, подвергаются воздействию комплекса экологических, психологических и социально-экономических факторов. Высокий уровень распространенности гиперпролиферативных заболеваний (ГПЗ), зарегистрированный у данного контингента, может быть обусловлен в том числе окислительным стрессом организма, инициирующим процессы канцерогенеза. В этих условиях поиск средств, корригирующих антиоксидантную систему, может явиться не только эффективной стратегией негормональной сопроводительной терапии, но и залогом патогенетической профилактики злокачественных новообразований.

**Цель.** Изучение эффективности липосомального глутатиона в коррекции окислительного стресса у проживающих на радиационно загрязненных территориях женщин и возможности его применения при сопроводительной терапии ГПЗ репродуктивной системы и щитовидной железы (ЩЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 25 женщин, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях РФ, с ГПЗ репродуктивной системы и ЩЖ: доброкачественной дисплазией молочной железы (МЖ), аденомиозом, миомой матки, хроническим аутоиммунным тиреоидитом и др. Всем больным проводили сопроводительную терапию липосомальным глутатионом (ООО «Смартлайф») в разовой дозе 150 мг ежедневно в течение 60 дней. На фоне приема препарата проведено изучение клинико-радиологической динамики патологического процесса, а также показателей оксидативной системы организма – малонового диальдегида и общей антиоксидативной активности.

**Результаты.** Показано, что на фоне приема препарата в плазме крови отмечается снижение повышенных концентраций маркера окислительного стресса – малонового диальдегида ( $p=0,000036$ ) и увеличение общей антиоксидантной активности ( $p=0,022$ ), что сопровождается уменьшением количества случаев хронического аутоиммунного тиреоидита ( $p=0,021$ ), диффузных доброкачественных дисплазий МЖ ( $p<0,001$ ), а также частичной регрессией внутреннего эндометриоза ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Применение липосомального глутатиона у женщин с сочетанной патологией ЩЖ и МЖ с эстрогензависимыми гинекологическими заболеваниями и без таковых способствовало снижению уровня воспаления, что привело к благоприятному исходу лечения. Полученные данные показывают перспективность дальнейших исследований для оценки эффективности использования подобных универсальных антиоксидантных средств при состояниях организма, сопровождающихся окислительным стрессом: инволютивных изменениях, ожирении, неблагоприятных условиях внешней среды, хронических ановуляторных состояниях, персистирующей инфекции вируса папилломы человека, хроническом стрессе и др.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, глутатион, гиперпролиферативное заболевание, доброкачественная дисплазия молочной железы, аденомиоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, вирус папилломы человека, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность

**Для цитирования:** Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., Якимова А.О., Дзиковская Л.А., Дегтярева Е.С., Хайлова Ж.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Коррекция окислительного стресса препаратами на основе глутатиона при гиперпролиферативных заболеваниях у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Гинекология. 2025;27(2):121–128. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203292

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Мкртчян Лиана Сирекановна – д-р мед. наук, зав. отд. медицинской реабилитации и восстановительных технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИАТЭ НИЯУ МИФИ. E-mail: liana6969@mail.ru

Крикунова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Замулаева Ирина Александровна – д-р биол. наук, проф., зав. отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», вед. науч. сотр. ММНИО ОИЯИ

Якимова Анна Олеговна – канд. биол. наук, зав. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

<sup>✉</sup>Liana S. Mkrтчian – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. E-mail: liana6969@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5027-5331

Liudmila I. Krikunova – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1842-156X

Irina A. Zamulaeva – D. Sci. (Biol.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Joint Institute for Nuclear Research. ORCID: 0000-0002-6136-8445

Anna O. Yakimova – Cand. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7834-6533

# Correction of oxidative stress with glutathione-based agents in women with hyperproliferative diseases living in radiation-contaminated areas: A prospective study

Liudmila I. Krikunova<sup>1</sup>, Liana S. Mkrtchian<sup>1,2</sup>, Irina A. Zamulaeva<sup>1,3</sup>, Anna O. Yakimova<sup>1</sup>, Larisa A. Dzikovskaya<sup>1</sup>, Elena S. Degtiareva<sup>1</sup>, Zhanna V. Khailova<sup>1</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>1,4</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

<sup>3</sup>Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia;

<sup>4</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Women living in the territories of the Russian Federation contaminated with radionuclides as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant are exposed to a complex of environmental, psychological, and socio-economic factors. The high prevalence of hyperproliferative diseases (HPD) reported in this population may be due to, among other things, the oxidative stress, which initiates carcinogenesis. In these settings, the search for drugs that adjust the antioxidant system can be not only an effective strategy for non-hormonal accompanying therapy, but also the key to the pathogenetic prevention of malignant neoplasms.

**Aim.** To study the effectiveness of liposomal glutathione in the correction of oxidative stress in women living in radiation-contaminated areas and the possibility of its use in the supportive therapy of HPD of the reproductive system and thyroid gland.

**Materials and methods.** The study included 25 women living in radionuclide-contaminated areas of the Russian Federation with HPD of the reproductive system and thyroid gland: benign mammary dysplasia, adenomyosis, uterine fibroids, chronic autoimmune thyroiditis, etc. All patients received supportive therapy with liposomal glutathione (Smartlife LLC) at 150 mg daily for 60 days. During the therapy, the clinical and radiological change of the pathological process, as well as indicators of the oxidative system of the body – malonic dialdehyde and general antioxidant activity – were studied.

**Results.** It was shown that during the therapy with the drug, in the blood plasma, there was a decrease in elevated concentrations of the oxidative stress marker, malonic dialdehyde ( $p=0.000036$ ), and an increase in total antioxidant activity ( $p=0.022$ ), which was associated with a decrease in the number of cases of chronic autoimmune thyroiditis ( $p=0.021$ ), diffuse benign mammary dysplasia ( $p<0.001$ ), as well as partial regression of internal endometriosis ( $p<0.001$ ).

**Conclusion.** The use of liposomal glutathione in women with combined thyroid and breast diseases, with and without estrogen-dependent gynecological diseases, contributed to a decrease in the level of inflammation, which led to a favorable treatment outcome. The data obtained show the prospects of further research to assess the effectiveness of such universal antioxidants in cases of oxidative stress: involutive changes, obesity, adverse environmental conditions, chronic anovulatory conditions, persistent infection of the human papillomavirus, chronic stress, etc.

**Keywords:** oxidative stress, glutathione, hyperproliferative disease, benign mammary dysplasia, adenomyosis, chronic autoimmune thyroiditis, human papillomavirus, malonic dialdehyde, total antioxidant activity

**For citation:** Krikunova LI, Mkrtchian LS, Zamulaeva IA, Yakimova AO, Dzikovskaya LA, Degtiareva ES, Khailova ZhV, Ivanov SA, Kaprin AD. Correction of oxidative stress with glutathione-based agents in women with hyperproliferative diseases living in radiation-contaminated areas: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(2):121–128. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203292

## Введение

У женской части населения, проживающего на загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) территориях Российской Федерации, отмечены высокие показатели встречаемости ги-

перпролиферативных заболеваний (ГПЗ) щитовидной (ЩЖ) и репродуктивной системы (РС): молочных желез (МЖ), женских половых органов, в том числе в виде сочетанной патологии более чем в 1/3 случаев [1]. Инициация развития неопластических процессов может быть обусловлена в том

**Дзиковская Лариса Анатольевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Дегтярева Елена Сергеевна** – науч. сотр. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Хайлова Жанна Владимировна** – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», рук. Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии

**Иванов Сергей Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН

**Каприн Андрей Дмитриевич** – акад. РАН, акад. PAO, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Larisa A. Dzikovskaya** – Cand. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0004-8059-0158

**Elena S. Degtiareva** – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre

**Zhanna V. Khailova** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-3258-0954

**Sergei A. Ivanov** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-7689-6032

**Andrey D. Kaprin** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Acad. RAE, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

числе нарушенным равновесием в окислительно-восстановительной системе организма вследствие воздействия комплекса экологических, психологических и социально-экономических факторов. Сообщается о значимой положительной корреляции уровня общепринятого маркера окислительного стресса – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови жительниц радиационно загрязненных районов Калужской и Брянской областей (спустя 28–30 лет после аварии на ЧАЭС) с возрастом, индексом массы тела и наличием доброкачественных новообразований РС и ЩЖ [2].

Как известно, окислительный стресс является важнейшим механизмом формирования радиационных эффектов на молекулярном, клеточном и организменном уровнях организации живой материи, включая возникновение разнообразных медицинских последствий воздействия ионизирующего излучения. Причем этот механизм реализуется не только при остром облучении в высоких дозах в связи с генерацией большого количества активных форм кислорода (АФК) за счет радиолитической молекул воды, но и при хроническом радиационном воздействии в малых (до 100 мЗв) дозах, которому подвергаются многочисленные контингенты работников атомной промышленности, сотрудников радиологических клиник и жителей территорий, загрязненных радионуклидами в результате аварий на АЭС и других радиационно опасных объектах. Результаты многочисленных исследований указанных групп лиц доказывают индукцию окислительного стресса, который выражается в дисбалансе между окислительной и антиоксидантной (АОС) системами и возникает из-за производства избыточного количества АФК и/или из-за недостаточной эффективности антиоксидантных механизмов [3–8]. Окислительный стресс, приводя к генетическим изменениям (повреждениям ДНК, различным мутациям) и эпигенетическим модификациям (метилованию ДНК, изменениям гистоновых белков и регуляции некодирующей РНК), играет важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе онкологических, сердечно-сосудистых и нейрологических [9–12]. В контексте данного исследования важно заметить, что окислительный стресс является мощным фактором развития опухолей женской РС [13].

В последние годы стало понятно, что изучение молекулярных путей, вовлеченных в поддержание и нарушение окислительно-восстановительного баланса, является критически важным для идентификации молекулярных мишеней, полезных для разработки новых эффективных профилактических и терапевтических подходов [13, 14]. В частности, следует обратить внимание на важную роль, которую играют тиоловые соединения и тиолдисульфидная система в сложном многокомпонентном механизме антиоксидантной защиты. Уникальные химические свойства тиолов обуславливают их высокую избирательную антиоксидантную активность и способность проявлять антирадикальное действие в качестве ловушек радикалов [15].

Глутатион, наиболее распространенный трипептид ( $\gamma$ -L-глутамил-L-цистеин-глицин, так называемый восстановленный глутатион – GSH), является основным компонентом клеточной АОС, который выступает в качестве индикатора окислительно-восстановительного состояния клеток, хранения и транспорта цистеина. GSH регулирует тиолдисульфидный статус белков, сохраняя свои сульфгидрильные группы в восстановленной форме [16]. Высокая концентрация GSH (mM) в клетках млекопитающих поддерживается с помощью конститутивного биосинтеза *de novo* с участием ферментов биосинтетического пути. Восполнение содержания GSH осуществляется не только за счет синтеза *de novo*, но и за счет активности глутатионредуктазы, которая вос-

становляет окисленный глутатион (GSSG) в присутствии НАДФН(H+) до GSH [17]. Появляется все больше доказательств участия глутатиона в ключевых процессах жизнедеятельности клеток – пролиферации [18, 19], апоптотической гибели [20], репарации повреждений ДНК [21, 22] и т.д.

Учитывая роль окислительного стресса в развитии ГПЗ, в том числе предраковых заболеваний, и прогрессировании возникших злокачественных новообразований (ЗНО), не вызывают удивления попытки (в том числе и клинические исследования) нормализовать окислительно-восстановительный баланс с помощью различных антиоксидантов в составе лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД) и пищевых продуктов с целью лечения ГПЗ и вторичной профилактики ЗНО, но полученные результаты неоднозначны [9, 10, 23]. Особое внимание привлекает проблема контроля окислительного стресса в ходе вирусного канцерогенеза в женских половых органах, поскольку имеются данные о влиянии вируса папилломы человека на многочисленные процессы, а также сигнальные пути, связанные с регуляцией окислительно-восстановительного баланса [24, 25]. Противоречивость результатов, отмечаемая в последних обзорах на тему окислительного стресса и использования антиоксидантов, по всей видимости, связана с плейотропным действием АФК не только в качестве повреждающих агентов, но и регуляторов основных биологических процессов, таких как пролиферация клеток, дифференцировка, репарация повреждений ДНК, адаптация к меняющимся условиям внешней среды [26]. Конечный эффект использования антиоксидантов будет зависеть от содержания про- и антиоксидантных факторов, а также их соотношения. Поэтому вполне обоснованно отмечается, что для правильного применения антиоксидантов важно учитывать индивидуальный баланс АФК и факторов антиоксидантной защиты с учетом особенностей заболевания, а также проводить мониторинг состояния окислительно-восстановительной системы в ходе лечения [27].

Принимая во внимание полученные ранее обнадеживающие результаты лечения ГПЗ РС и ЩЖ при использовании антиоксидантов (индол-3-карбинола в сочетании с лигнанами семян льна, 7-гидроксиматаирезинола в самостоятельном режиме) у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях РФ вследствие аварии на ЧАЭС [23, 28, 29], а также учитывая ключевую роль глутатиона в поддержании окислительно-восстановительного баланса в организме, в данном исследовании проведено изучение ультразвуковой (УЗ) динамики указанной патологии на фоне применения БАД «Липосомальный глутатион» (ООО «Смартлайф», Россия) с одновременной оценкой состояния окислительно-восстановительной системы.

**Цель исследования** – изучение эффективности липосомального глутатиона в коррекции окислительного стресса у проживающих на радиационно загрязненных территориях женщин и возможности его применения при сопроводительной терапии ГПЗ РС и ЩЖ.

## Материалы и методы

### Клинические группы исследования

В условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведено комплексное обследование 69 женщин, проживающих на загрязненных в результате чернобыльской аварии территориях Липецкой и Орловской областей. Официальные данные о средней плотности загрязнения в исследуемых населенных пунктах, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, свидетельствуют о том, что эффективная суммарная доза облучения за 1986 г., на момент аварии на ЧАЭС, составила 3,4 мЗв, а

**Таблица 1. Распределение больных в соответствии с выявленной патологией****Table 1. Distribution of patients according to the identified condition**

Локализация патологического процесса	Вид патологического процесса		Число больных, абс.	Всего больных, абс. (%)
ЩЖ	Множественные узлы	В сочетании с ХАИТ	6	13 (52,0)
		Без сочетания с ХАИТ	7	
	Одиночные узлы	В сочетании с ХАИТ	2	7 (28,0)
		Без сочетания с ХАИТ	5	
ХАИТ без узловых форм			5 (20,0)	
Итого				<b>25 (100)</b>
МЖ	Узловая мастопатия	В сочетании с диффузной ФКМ	8	16 (64,0)
		Без сочетания с диффузной ФКМ	8	
Диффузная ФКМ				9 (36,0)
Итого				<b>25 (100)</b>
Женские половые органы	Миома матки	В сочетании с аденомиозом	5	12 (54,6)
		Без сочетания с аденомиозом	7	
	Аденомиоз			3 (13,6)
	Кистозные изменения яичников			2 (9,1)
	Патология эндометрия			2 (9,1)
Эндоцервицит			3 (13,6)	
Итого				<b>22 (100)</b>

эффективная суммарная доза облучения, накопленная за период 1986–2024 гг., – 13,8 мЗв. Обследуемые лица проживают в населенных пунктах, относящихся с 1991 г. к «зоне проживания с льготным социально-экономическим статусом», где плотность загрязнения в среднем составляет от 1 до 5 Ки/км<sup>2</sup>.

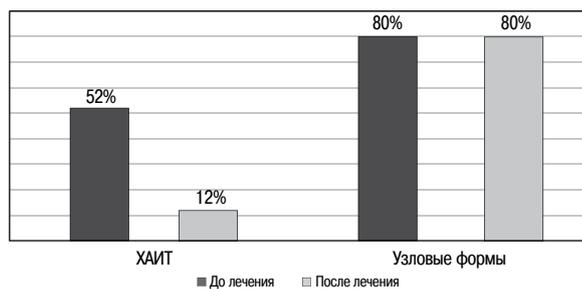
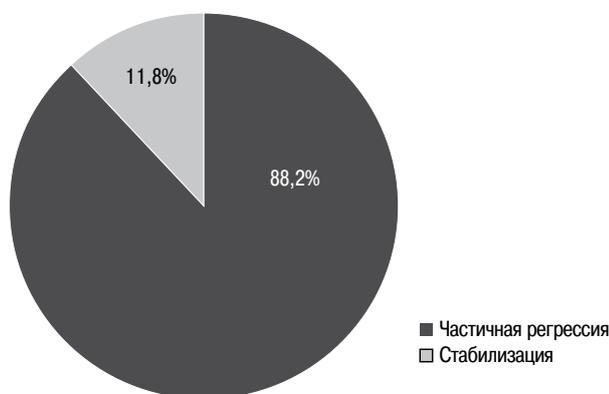
Комплексное обследование включало УЗ-исследование ЩЖ и МЖ, органов малого таза. Далее с результатами анализов пациентки проходили консультацию гинеколога, маммолога и эндокринолога. Для оценки результатов инструментальной диагностики использовали стандартизированные шкалы по МЖ BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [30], ЩЖ TI-RADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) [31], миоматозных образований матки – классификационную систему FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) PALM-COEIN (Polip, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignansy, Hyperplasia; Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial Iatrogenic, Not yet classified) и яичников O-RADS (Ovarian-Adnexal Imaging, Reporting and Data System) [32, 33]. Согласно результатам обследования и в соответствии с клиническими рекомендациями выполняли маммографию, магнитно-резонансную томографию, пункцию новообразований ЩЖ и/или МЖ.

На основании проведенного исследования у 25/69 (36,2%) женщин зарегистрирована сочетанная патология ЩЖ и МЖ с гинекологическими заболеваниями и без таковых (табл. 1). Множественные узлы ЩЖ выявлены у 13/25 (52,0%) больных, одиночный узел – у 7/25 (28,0%), из них в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) – у 8/20 (40,0%), ХАИТ без узловой патологии – у 5/25 (20,0%). В целом ХАИТ обнаружен у 13/25 (52,0%) пациенток. Доброкачественные дисплазии МЖ в виде диффузных форм фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) диагностированы у 9/25 (36,0%) исследуемых, узловых – у 16/25 (64,0%), в том числе в сочетании с диффузными изменениями – у 8/25 (32,0%) пациенток. Таким образом, диффузный компонент присутствовал в 17/25 (68,0%) случаях. Гинекологические заболевания выявлены у 22/25 (88,0%) пациенток, из них миома матки – у 12/22 (54,6%), в том числе в сочетании с внутренним эндометриозом (аденомиозом) – у 5/22 (88,0%), кистозные изменения яичников – у 2/22 (9,1%), аденомиоз – у 3/22 (13,6%), патология эндометрия – у 2/22 (9,1%), эндоцервицит – у 3/22 (13,6%).

В данной группе (основной) женщин с заболеваниями РС и ЩЖ с учетом отсутствия показаний к специализированному лечению после подписания информированного согласия назначена сопроводительная терапия – БАД «Липосомальный глутатион» в дозе 1,5 мл (разовая доза действующего вещества глутатион – 150 мг) в день в течение 60 дней. Липосомальный глутатион – инновационный низкомолекулярный антиоксидант в высокоусвояемой липосомальной форме. Липосомальная форма – это технологичный вариант доставки биоактивного вещества, заключенного в фосфолипидную оболочку, непосредственно в клетку. Такая доставка обеспечивает улучшенное усвоение витаминов и минералов по сравнению с липосомальными формами [34–36]. Липосомы нового, II поколения обеспечивают более пролонгированное действие за счет длительной циркуляции в кровотоке, пластичность и легкое слияние с мембранами клеток за счет липофильных свойств и наноразмеров липосом, лучшую защиту действующего вещества от агрессивного воздействия кислой среды желудочно-кишечного тракта, что увеличивает абсорбцию в пищеварительном тракте, а также минимизирует нежелательные реакции [34]. Через 2–3 мес после приема препарата женщины проходили контрольное клиничко-радиологическое обследование с оценкой эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [37], а также анкетирование для оценки переносимости и нежелательных эффектов, возникших при его применении. Степень масталгии пациенток оценивалась по Визуальной аналоговой шкале, а приверженность проводимой терапии – по шкале Morisky–Green [38].

До сопроводительного лечения и после него проводили оценку состояния окислительно-восстановительной системы по критерию общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы и содержанию МДА, который является биомаркером окислительного стресса (перекисного окисления липидов). Исследуемые показатели сопоставлены с таковыми у здоровых лиц сходного возраста.

В группу контроля вошли 17 условно здоровых женщин сходного возраста, которые проживали на не загрязненной радионуклидами территории и являлись сотрудниками МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» или постоянными донорами крови, зарегистрированными

**Рис. 1. Динамика УЗ-картины ЩЖ.****Fig. 1. Change of the ultrasound picture of the thyroid gland.****Рис. 2. Динамика диффузных фиброзно-кистозных изменений МЖ.****Fig. 2. Change of diffuse fibrocystic changes in the breast.**

в отделении трансфузиологии этой организации. По данным комплексного обследования, проведенного в условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» по описанной схеме, у женщин отсутствовала патология ЩЖ и МЖ и не зарегистрировано гинекологических ГПЗ.

Среднее значение ( $\pm$ SE) возраста взятых в исследование пациенток составило  $48,0 \pm 1,4$  года против  $47,4 \pm 2,1$  года в группе условно здоровых лиц.

#### Определение показателей АОС

ОАА и концентрацию МДА в плазме крови определяли однократно в группе контроля и двукратно (до лечения и после него) в группе больных. Анализ ОАА выполняли с использованием АБАП (2,2'-азобис(2-метилпропионамидин), флуоресцеина и тролокса (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) по методике Marimoutou [39] с рядом модификаций, описанных ранее [23]. В качестве референсного соединения использовали тролокс, строили калибровочную прямую и выражали антиоксидантные свойства образца в мкМ/л тролокс-эквивалента (мкМ/л ТЭ).

Определение концентрации МДА осуществляли по методике Р.А. Темирбуланова и Е.Н. Селезнёва в реакции с тиобарбитуровой кислотой [40] с рядом модификаций [23, 41]. Концентрацию продуктов взаимодействия МДА и тиобарбитуровой кислоты рассчитывали по данным измерения при 532 нм оптической плотности супернатанта реакционной смеси, учитывая, что молярный коэффициент экстинкции этих продуктов составляет  $156\ 000\ \text{моль}^{-1}\ \text{см}^{-1}$ .

#### Статистическая обработка результатов исследования

Обработку данных по МДА и ОАА проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США), графики строили в программе Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Анализ соответствия массива данных для каждого показателя (возраст, ОАА плазмы, концентрация МДА в плазме крови) закону нормального распределения осуществляли по критерию Шапиро–Уилка. Поскольку распределение возраста обследованных лиц в обеих группах не отличалось от нормального ( $p=0,216$  в основной группе пациентов и  $p=0,419$  – в контрольной), для описательной статистики этого признака использовали среднее значение (SD). Напротив, данные по МДА и ОАА не во всех сравниваемых группах соответствовали нормальному распределению, поэтому для описательной статистики этих признаков использованы медиана и интерквартильный интервал (Q1–Q3).

Групповое сравнение полученных данных проводили по критерию Краскела–Уоллеса (Kruskal–Wallis ANOVA). Критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) использовали для сравнения независимых групп (контроль vs основная группа пациентов), критерий Уилкоксона – для сравнения связанных групп пациентов до и после лечения. Сравнительный анализ бинарных переменных, к которым относились клинические показатели, проводили с помощью критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

##### Оценка эффективности лечения ГПЗ

При контрольном обследовании женщин отмечено уменьшение количества случаев ХАИТ с 13/25 (52,0%) до 3/25 (12,0%;  $p=0,021$ ; рис. 1). У больных с многоузловыми новообразованиями ЩЖ отмечено исчезновение узловых новообразований диаметром менее 5 мм, хотя в целом количество случаев с одиночными или множественными новообразованиями оставалось без изменений – по 20/25 (52,0%) соответственно до лечения и после него ( $p > 0,05$ ).

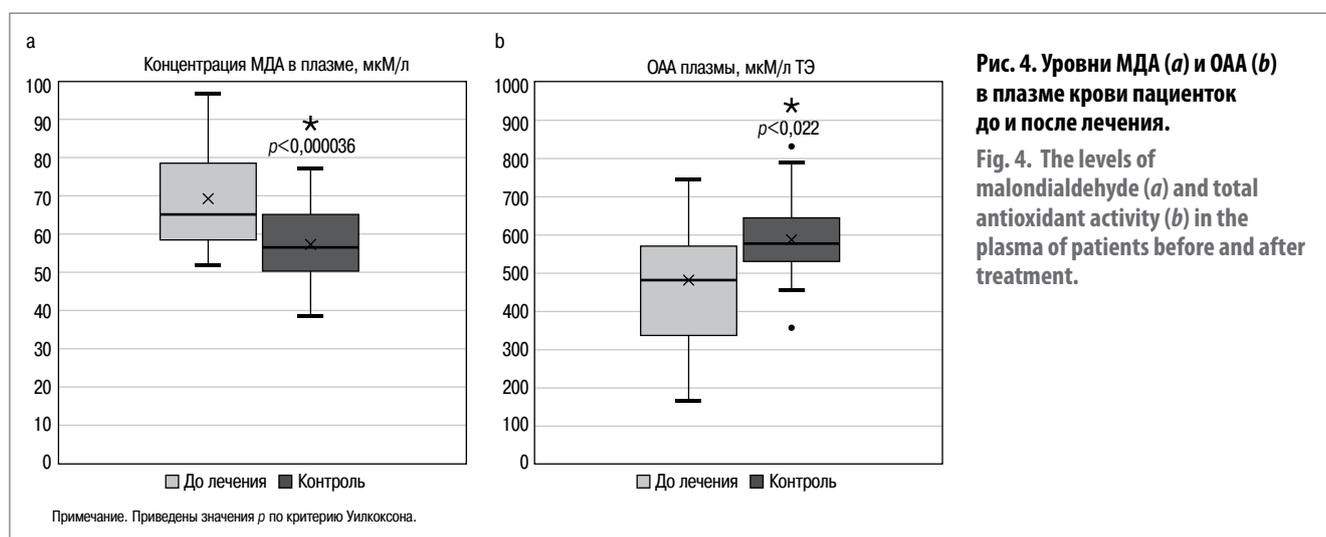
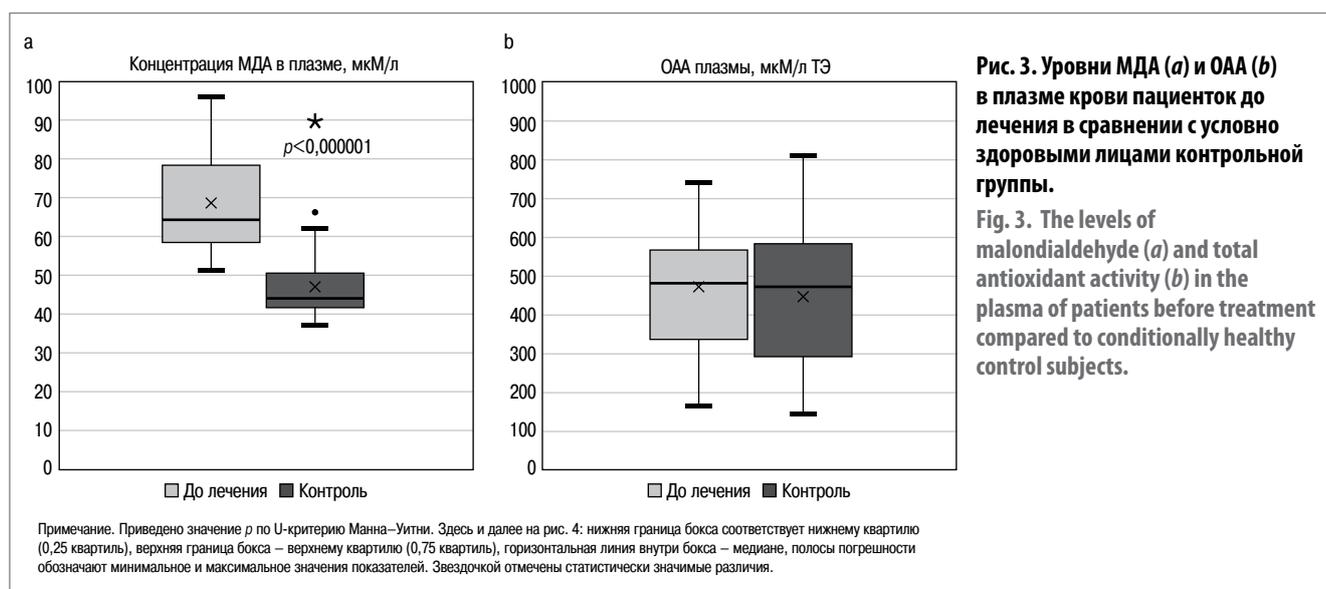
Аналогичная картина наблюдалась и при УЗ-мониторинге МЖ: отмечена выраженная (более 50%) регрессия диффузного компонента диспластических изменений – у 15/17 (88,2%;  $p < 0,001$ ; рис. 2). В отношении узловых форм зафиксирована стабилизация процесса. Однако у всех 25 (100%) пациенток отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в МЖ (мастодинии) перед менструацией с  $6,2 \pm 1,2$  до  $3,4 \pm 1,7$  балла ( $p < 0,05$ ).

При оценке результатов УЗ-исследования уменьшений балла по шкале O-RADS и FIGO не зарегистрировано ни у одной пациентки, однако у всех больных с эндометриозом и аденомиозом выявлена частичная (более 50%) регрессия патологического процесса – у 3/3 (100,0%) и 8/8 (100,0%) соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). Оценка выраженности дисменореи показала снижение болевого синдрома с  $7,2 \pm 1,1$  до  $2,3 \pm 1,4$  балла ( $p < 0,05$ ).

Побочных реакций при приеме БАД «Липосомальный глутатион» не отмечено, приверженность лечению 4 балла по шкале Morisky–Green зафиксирована у 23/25 (92,0%) пациенток.

##### Оценка показателей АОС

В ходе работы установлены статистически значимые различия исследуемых показателей в 3 массивах данных – до и после лечения у пациенток основной группы и в группе условно здоровых лиц:  $p < 0,0001$  для МДА;  $p < 0,0114$  – для ОАА согласно критерию Краскела–Уоллеса. Сравнение показателей АОС в группе пациенток до лечения с таковым в



группе условно здоровых лиц показало, что концентрация МДА в плазме крови в норме статистически значимо ниже ( $p < 0,000001$  согласно U-критерию Манна–Уитни), чем в группе женщин с заболеваниями РС и ЦЖ: медиана и интерквартильный интервал (Q1–Q3) составили 43,8 (41,3–47,5) мкМ/л против 64,5 (60,0–78,0) мкМ/л соответственно (рис. 3).

В то же время по ОАА плазмы статистически значимых отличий между сравниваемыми группами не выявлено: медиана для данного показателя составила 482,0 (366,0–564,0) мкМ/л ТЭ в основной группе пациенток до лечения против 473,3 (306,5–584,2) мкМ/л ТЭ – в контрольной группе. Повышенный уровень МДА в плазме крови больных до сопроводительного лечения свидетельствует о высоком уровне окислительного стресса, что может указывать на присутствие воспалительного процесса в организме.

Анализ показателей АОС в плазме крови пациенток, взятой до лечения и после него (рис. 4), позволил установить, что прием липосомального глутатиона в разовой дозе 150 мг ежедневно в течение 60 дней приводит к статистически значимому изменению обоих анализируемых показателей, а именно снижению концентрации МДА в плазме крови пациенток и увеличению ОАА плазмы.

Так, медиана концентрации МДА в плазме крови до лечения составила 64,5 (60,0–78,0) мкМ/л, после лечения – 55,8

(49,9–63,6;  $p = 0,000036$  согласно критерию Уилкоксона), однако значение этого показателя после лечения оставалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,0002$  согласно U-критерию Манна–Уитни), несмотря на смещение в сторону нормализации. Медиана уровня ОАА плазмы до лечения составила 482,0 (366,0–564,0) мкМ/л ТЭ против 573,0 (529,0–634,0) мкМ/л ТЭ после лечения ( $p = 0,022$  согласно критерию Уилкоксона). Примечательно, что уровень ОАА плазмы в группе пациенток после лечения был статистически значимо выше, чем в контроле ( $p = 0,007$  согласно U-критерию Манна–Уитни). Такой паттерн изменений показателей АОС в крови пациенток в ответ на лечение БАД «Липосомальный глутатион» указывает на снижение уровня окислительного стресса в организме в целом.

Полученные данные хорошо согласуются с ранее опубликованными результатами [23] и указывают на то, что прием БАД «Липосомальный глутатион» в течение 60 дней в группе пациенток с ГПЗ РС и ЦЖ приводит к снижению в организме уровня окислительного стресса.

Этот эффект проявляется в статистически значимом изменении показателей АОС, а именно в снижении уровня МДА в плазме крови и повышении ОАА плазмы пациенток в ответ на лечение.

## Заключение

Таким образом, применение БАД «Липосомальный глутатион» у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях, привел к значимому снижению показателей, характеризующих оксидативный стресс организма.

Применение комплекса липосомального глутатиона у больных с сочетанной патологией ЩЖ и МЖ с эстрогензависимыми гинекологическими заболеваниями и без таковых способствовало снижению уровня воспаления в организме указанных больных и благоприятному исходу их лечения, показало высокую степень приверженности пациенток терапии.

Полученные данные лабораторных исследований указывают на возможность использования липосомального глутатиона для снижения уровня перекисного окисления липидов, повышения ОАА и в итоге – для нормализации окислительно-восстановительного баланса в организме.

Более длительный прием препарата в качестве универсального антиоксиданта и противовоспалительного средства при состояниях организма, сопровождающихся оксидативным стрессом – инволютивных изменениях, ожирении, неблагоприятных условиях внешней среды, хронических ановуляторных состояниях, хроническом стрессе и других, – может явиться залогом патогенетической профилактики ЗНО.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «Смартлайф».

**Disclosure of conflict of interest.** The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company SmartLife LLC.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Смартлайф». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The paper was prepared with the financial support of the company SmartLife LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

**Вклад авторов.** А.Д. Каприн, С.А. Иванов, И.А. Замулаева, Л.С. Мкртчян – концепция и дизайн исследования; Л.С. Мкртчян, Л.А. Дзиковская, Е.С. Дегтярева – сбор и обработка материала; Л.С. Мкртчян, А.О. Якимова – статистическая обработка данных, написание текста статьи; И.А. Замулаева, Л.С. Мкртчян, Л.И. Крикунова, Ж.В. Хайлова – редактирование статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, I.A. Zamulaeva, L.S. Mkrtchian – concept and design of the study; L.S. Mkrtchian, L.A. Dzikovskaya, E.S. Degtiareva – collection and processing of material; L.S. Mkrtchian, A.O. Yakimova – statistical processing of data, writing the text of the article; I.A. Zamulaeva, L.S. Mkrtchian, L.I. Krikunova, Zh.V. Khailova – editing.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба (протокол №196а от 17.02.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee Tsyb Medical Radiological Research Centre (Minutes No. 196a dated 17.02.2017). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., и др. Роль специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в выявлении и профилактике онкопатологии гинекологической сферы. В кн.: Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет. Под ред. В.К. Иванова, А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015 [Krikunova LI, Mkrtchian LS, Zamulaeva IA, et al. Rol' spetsializirovannoi i vysokotekhnologichnoi meditsinskoj pomoshchi v vyivlenii i profilaktike onkopatologii ginekologicheskoi sfery. V kn.: Meditsinskie radiologicheskie posledstviia Chernobylya: prognoz i fakticheskie dannye spustia 30 let. Pod. red. VK Ivanova, AD Kaprina. Moscow: GEOS, 2015 (in Russian)].
2. Иванова Т.И., Дзиковская Л.А., Хорохорина В.А., и др. Уровень малондальдегида в крови женщин, подвергшихся радиационному воздействию в результате чернобыльской аварии. *Радиация и риск*. 2023;32(4):79-93 [Ivanova TI, Dzikovskaya LA, Khorokhorina VA, et al. Malondialdehyde levels in the blood of women exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2023;32(4):79-93 (in Russian)]. DOI:10.21870/0131-3878-2023-32-4-79-93
3. Mansouri B, Moradi A, Saba F. Blood oxidative stress parameters in hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(22):e39989. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e39989
4. Mousavikia SN, Bahreyni Toossi MT, Khademi S, et al. Evaluation of micronuclei and antioxidant status in hospital radiation workers occupationally exposed to low-dose ionizing radiation. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):540. DOI:10.1186/s12913-023-09516-2
5. Gao J, Dong X, Liu T, et al. Antioxidant status and cytogenetic damage in hospital workers occupationally exposed to low dose ionizing radiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020;850-851:503152. DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503152
6. Siama Z, Zosang-Zuali M, Vanlalruati A, et al. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(6):697-709. DOI:10.1080/09553002.2019.1571255
7. Bolbol SA, Zaitoun MF, El-Magd SAA, Mohammed NA. Healthcare workers exposure to ionizing radiation: Oxidative stress and antioxidant response. *Indian J Occup Environ Med*. 2021;25(2):72-7. DOI:10.4103/ijoem.IJOEM\_198\_20
8. Tharmalingam S, Sreetharan S, Kulesza AV, et al. Low-dose ionizing radiation exposure, oxidative stress and epigenetic programming of health and disease. *Radiat Res*. 2017;188(4.2):525-38. DOI:10.1667/RR14587.1
9. Lambring CB, Chen L, Nelson C, et al. Oxidative stress and cancer: Harnessing the therapeutic potential of curcumin and analogues against cancer. *Eur J Biol*. 2023;82(2):317-25. DOI:10.26650/eurjbiol.2023.1348427

10. Domenicotti C, Marengo B. Paradox role of oxidative stress in cancer: State of the art. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):1027. DOI:10.3390/antiox11051027
11. Korkmaz ŞA, Kaymak SU, Neşelioğlu S, Erel Ö. Thiol-disulphide homeostasis in patients with schizophrenia: The potential biomarkers of oxidative stress in acute exacerbation of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2024;22(1):139-50. DOI:10.9758/cpn.23.1084
12. Zhao MJ, Yuan S, Zi H, et al. Oxidative stress links aging-associated cardiovascular diseases and prostatic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5896136. DOI:10.1155/2021/5896136
13. Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, et al. Hormesis and oxidative distress: pathophysiology of reactive oxygen species and the open question of antioxidant modulation and supplementation. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1613. DOI:10.3390/antiox11081613
14. Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR, Targeting glutathione metabolism: Partner in crime in anticancer therapy. *Nutrients*. 2019;11(8):1926. DOI:10.3390/nu11081926
15. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006;141(2):312-22. DOI:10.1104/pp.106.077073
16. Musaogullari A, Chai YC. Redox regulation by protein s-glutathionylation: From molecular mechanisms to implications in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8113. DOI:10.3390/ijms21218113
17. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3143-53. DOI:10.1016/j.bbagen.2012.09.008
18. Vivancos PD, Wolff T, Markovic J, et al. A nuclear glutathione cycle within the cell cycle. *Biochem J*. 2010;431(2):169-78. DOI:10.1042/BJ20100409
19. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;128:43-57. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
20. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72. DOI:10.2147/CIA.S158513
21. Buşu C, Li W, Caldito G, Aw TY. Inhibition of glutathione synthesis in brain endothelial cells lengthens S-phase transit time in the cell cycle: Implications for proliferation in recovery from oxidative stress and endothelial cell damage. *Redox Biol*. 2013;1(1):131-9. DOI:10.1016/j.redox.2013.01.003
22. Yamashita R, Komaki Y, Yang G, Ibuki Y. Cell line-dependent difference in glutathione levels affects the cigarette sidestream smoke-induced inhibition of nucleotide excision repair. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020;858-860:503273. DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503273
23. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., и др. Окислительный стресс у женщин с гиперпролиферативными заболеваниями: негормональные возможности коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2024;10:138-46 [Krikunova LI, Mkrtychyan LS, Zamulaeva IA, et al. Oxidative stress in women with hyperproliferative diseases: Non-hormonal treatment options. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;10:138-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.242
24. Foppoli C, De Marco F, Cini C, Perluigi M. Redox control of viral carcinogenesis: The human papillomavirus paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(8):1622-32. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.12.016
25. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK. Redox-sensitive signalling pathways regulated by human papillomavirus in HPV-related cancers. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2230. DOI:10.1002/rmv.2230
26. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: Potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. DOI:10.1186/s12935-023-03031-4
27. Tretter V, Hochreiter B, Zach ML, et al. Understanding cellular redox homeostasis: A challenge for precision medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):106. DOI:10.3390/ijms23010106
28. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В., и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. *Гинекология*. 2018;20(6):25-30 [Poluektova MV, Mkrtychyan LS, Tchirkova TV, et al. The lignans 7-hydroxymatairesinol application in adjuvant therapy of gynecological diseases. *Gynecology*. 2018;20(6):25-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.000048
29. Кузьмина Е.Г., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И., и др. Роль 7-гидроксиматаирезинола в противовоспалительной терапии гинекологических заболеваний. *Лечащий врач*. 2018;12:2-7 [Kuzmina EG, Mkrtychyan LS, Krikunova LI, et al. Role of 7-hydroxymatairesinol in anti-inflammatory therapy of gynecologic diseases. *Lechashchii vrach*. 2018;12:2-7 (in Russian)].
30. American College of Radiology (ACR). ACR-BI-RADS. 5th Edition. ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas; BI-RADS. Reston, VA: American College of Radiology, 2014.
31. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95. DOI:10.1016/j.jacr.2017.01.046
32. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
33. American College of Radiology (ACR). Assessment Categories Algorithm. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/O-RADS/US-v2022/O-RADS-US-v2022-Assessment-Categories-Algorithm.pdf>. Accessed: 05.04.2025.
34. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102.
35. Ajazuddin Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*. 2010;81(7):680-9. DOI:10.1016/j.fitote.2010.05.001
36. Ko J, Yoo C, Xing D, et al. Pharmacokinetic Analyses of Liposomal and Non-Liposomal Multivitamin/Mineral Formulations. *Nutrients*. 2023;15(13):3073. DOI:10.3390/nu15133073
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
38. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. PMID:3945130
39. Marimoutou M, Le Sage F, Smadja J, et al. Antioxidant polyphenol-rich extracts from the medicinal plants *Antirhea borbonica*, *Doratomyxon apetalum* and *Gouania mauritiana* protect 3T3-L1 preadipocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TNF $\alpha$  and LPS inflammatory mediators by regulating the expression of superoxide dismutase and NF- $\kappa$ B genes. *J Inflamm*. 2015;12(10):3-15. DOI:10.1186/s12950-015-0055-6
40. Темирбуланов Р.А., Селезнёв Е.Н. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. *Лабораторное дело*. 1981;4:209-11 [Temirbulanov PA, Seleznev EH. Method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. *Laboratornoe Delo*. 1981;4:209-11 (in Russian)].
41. Osipov AN, Ryabchenko NI, Ivannik BP, et al. A prior administration of heavy metals reduces thymus lymphocyte DNA lesions and lipid peroxidation in gamma-irradiated mice. *J Phys IV France*. 2003;107:987-92. DOI:10.1051/jp4:20030464



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /  
The article received:  
13.04.2025  
Статья принята к печати /  
The article accepted for publication:  
05.05.2025