

Антитоксическая активность экстракта шишек ели обыкновенной при остром отравлении ацетатом свинца в эксперименте

Дмитрий Константинович Гуляев✉, Георгий Анатольевич Терехин,
Дмитрий Олегович Семакин, Валентина Дмитриевна Белоногова

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия.
✉ dkg2014@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время по всему миру продолжается загрязнение территорий свинцом. Актуальной задачей является разработка новых эффективных лекарственных средств для лечения отравлений свинцом. **Цель работы** – оценить эффективность применения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом. **Материалы и методы.** Эксперимент проведён на 24 белых беспородных крысах обоего пола. Животным исследуемых групп вводили водный раствор ацетата свинца. Животным третьей группы проводили лечение экстрактом шишек ели обыкновенной (экстракт) путем внутрижелудочного введения 3 раза в неделю в течение месяца. Животным четвертой группы проводили лечение препаратом полифеман путем внутрижелудочного введения 3 раза в неделю в течение месяца. Элементный состав образцов тканей животных исследуемых групп определяли на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X. Для установления антиоксидантной активности экстракта использовали реакцию со свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом. **Результаты.** В группах животных, которым вводили раствор ацетата свинца и проводили лечение экстрактом и препаратом сравнения полифеман, наблюдается снижение содержания свинца в костях и тканях головного мозга по сравнению с содержанием у животных, которым вводили раствор ацетата свинца без лечения. Выявлено отсутствие влияния экстракта на моторную функцию кишечника. При определении антирадикальной активности установлено, что экстракт проявляет выраженную способность связывать свободные радикалы, сопоставимую с известным антиоксидантом рутином. **Обсуждение.** Применение экстракта позволяет эффективно выводить свинец и препятствовать его депонированию в костной ткани. Благодаря способности процианидинов проникать через гематоэнцефалический барьер экстракт эффективен при поражении свинцом головного мозга. Экстракт также будет эффективен для снятия окислительного стресса, возникающего при отравлении свинцом. **Заключение.** Сухой водный экстракт шишек ели обыкновенной проявляет способность снижать содержание свинца в костях и тканях головного мозга в сравнении с группой, не получавшей лечения на фоне отравления ацетатом свинца. Экстракт способен не только эффективно снижать содержание свинца в организме, но и бороться с последствиями отравления, благодаря выраженной антирадикальной активности.

Ключевые слова: шишки ели обыкновенной, сухой экстракт, отравление свинцом, антирадикальная активность, моторная функция кишечника

Для цитирования: Гуляев Д.К., Терехин Г.А., Семакин Д.О., Белоногова В.Д. Антитоксическая активность экстракта шишек ели обыкновенной при остром отравлении ацетатом свинца в эксперименте. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):43–49. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-43-49>

Antitoxic activity of spruce cone extract in acute lead acetate poisoning in experiment

Dmitry K. Guljaev✉, Georgy A. Terehin, Dmitry O. Semakin, Valentina D. Belonogova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia
✉ dkg2014@mail.ru

Abstract

Introduction Lead contamination is continuing worldwide. The development of new effective drugs for lead poisoning is an urgent task. **The aim of the work** is to evaluate the effectiveness of dry aqueous extract of spruce cones in lead poisoning. **Materials and methods** The experiment was carried out on 24 white mongrel rats of both sexes. Animals of the studied groups were administered aqueous solution of lead acetate. The animals of the third group were treated with the extract of cones of common spruce (extract) by intragastric administration 3 times a week for a month. Animals of the fourth group were treated with polypheman by intragastric administration 3 times a week for a month. The elemental composition of tissue samples of animals of the studied groups was determined on energy dispersive X-ray fluorescence spectrometer QUANT'X. The free radical reaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl was used to determine the antioxidant activity of the extract. **Results** In groups of animals injected with lead acetate solution and treated with the extract and the comparison preparation polypheman, a decrease in lead content in bones and brain tissues was observed compared to the content in animals injected with lead acetate solution without treatment. No effect of the extract on the motor function of the intestine was revealed. When determining the antiradical activity, it was found that the extract showed a pronounced ability to bind free radicals, comparable to the known antioxidant rutin. **Discussion** The use of the extract allows effective excretion of lead and prevents its deposition in bone tissue. Due to the ability of procyanidins to penetrate the blood-brain barrier, the extract is effective in brain damage caused by lead. The extract will also be effective in relieving oxidative stress resulting from lead poisoning. **Conclusion** The dry aqueous extract of cones of common spruce shows the ability to reduce the lead content in bones and brain tissues in comparison with the group that did not receive treatment for lead acetate poisoning. The extract is able not only to effectively reduce the lead content in the body, but also to fight the consequences of poisoning, due to its pronounced antiradical activity.

Keywords: spruce cones, dry extract, lead poisoning, antiradical activity, intestinal motor function

For citation:

Guljaev DK, Terehin GA, Semakin DO, Belonogova VD. Antitoxic activity of spruce cone extract in acute lead acetate poisoning in experiment. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):43–49. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-43-49>

ВВЕДЕНИЕ

Свинец является одним из самых опасных для здоровья тяжелых металлов. Из-за широкого использования свинца с давних времен обширные территории по всему миру загрязнены этим металлом [1–3]. На территории Российской Федерации насчитывается более 100 свинцовых месторождений. Ежегодное производство свинцового концентрата в России составляет порядка 320 тыс. тонн [4]. Широкое использование свинца в промышленности сопровождается его значительными выбросами в окружающую среду (или атмосферу, литосферу, гидросферу), обеспечивая его активное участие в формировании ксенобиотического профиля.

Свинец – это остеотропный элемент, замещающий кальций в кристаллах гидроксиапатита. Он может попасть в организм с пищей или с пылью через дыхательные пути. При поступлении с пищей и водой свинец распределяется в организме по скелетному типу. Наиболее высокая концентрация

свинца в зубах [5].

Остается актуальной проблема дальнейшего совершенствования составляющих компонентов биопрофилактического комплекса (БПК), используемого для профилактики экологически обусловленных нарушений здоровья. В БПК входят: пектинсодержащие сорбенты, поливитамины преимущественно растительного происхождения, адаптогены и др. В качестве эффективного средства при отравлениях свинцом предлагается использовать экстракт шишек ели обыкновенной.

На территории Российской Федерации для проведения лесовосстановительных работ производится заготовка шишек хвойных пород с целью получения семян. Выход семян из шишек составляет всего около 2 %. После извлечения семян шишки остаются в лесничествах в огромных количествах.

Нами разработан способ получения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной (экстракт), где одной из ведущих групп биологически активных веществ являются конденсированные

дубильные вещества или процианидины.

Процианидины представляют собой производные флаван-3-олов, которые имеют типичный С6-С3-С6 флавоноидный скелет. Всего обнаружено около 15 подклассов проантоцианидинов, из которых наиболее распространенными являются процианидины. Различают димерные, тримерные, тетрамерные и полимерные процианидины [6].

Процианидины обладают сильной хелатирующей способностью по отношению к железу, меди и свинцу [7–9]. Следует отметить и высокое содержание лигнина в древесине хвойных пород, сорбционные свойства которого хорошо известны [10].

Было установлено, что процианидины не только обладают хелатирующей способностью по отношению к свинцу, но и эффективно снижают уровень окислительного стресса обеспечения восстановления измененных биохимических показателей при отравлениях свинцом [11–14].

Цель работы – оценить эффективность применения сухого водного экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракт получали из шишек ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) Karst., Pinaceae). Шишки заготавливали на территории Ильинского района Пермского края в смешанном лесу с преобладанием ели обыкновенной и сосны обыкновенной. После заготовки шишки высушивали воздушно-теневым способом. Экстракт получали по запатентованной методике (патент № RU 2756009) [15].

Экстракт представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета со специфическим запахом. Растворим в воде, частично растворим в 50 и 70 % этиловом спирте, нерастворим в диэтиловом эфире, этилацетате, хлороформе.

Объектом исследования являлись белые нелинейные крысы. Эксперимент проведен на 24 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–220 г с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в Хельсинской декларации (2000). Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к корму и воде.

Крысы были случайным образом разделены на 4 группы, по 6 животных в каждой:

- 1 группа – интактная (контрольная);
- 2 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг;
- 3 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг + полифепан (группа сравнения);
- 4 группа – введение ацетата свинца в дозе 10 мг/кг + экстракт.

Животным 2-ой и 3-ей исследуемых групп водный раствор ацетата свинца вводили внутрижелудочно (в/ж) однократно в дозе 10 мг/кг. Через 60 мин. после введения яда крысам 2-ой и 3-ей исследуемых групп в дозе 1000 мг/кг в/ж вводили экстракт и соответственно полифепан. В дальнейшем

препарат сравнения (полифепан) и исследуемый препарат (экстракт) вводили 3 раза в нед. (через 48 ч.) в дозе 1000 мг/кг.

Для определения содержания свинца животных выводили из эксперимента и брали образцы тканей головного мозга и фрагмент костей черепа. Полученные образцы тканей сжигали в муфельной печи в течение 10 ч. при температуре 600° С и в зольном остатке определяли содержание свинца.

Элементный состав образцов тканей определяли с использованием рентгено-флуоресцентного метода на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X (Thermo Scientific, США).

Для определения влияния экстракта на моторную функцию кишечника использовали методику подсчета количества актов дефекации. Эксперимент был проведен на 40 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–240 г. Каждая группа включала 10 животных. Животных разделили на три исследуемые группы, по названию субстанций, которые им вводили в дозировках 1000 и 2000 мг/кг: уголь активированный, полифепан и экстракт. Животные интактной (контрольной) группы не получали исследуемые субстанции.

Для определения антирадикальной активности экстракта использовали реакцию со стабильным свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) (Sigma-Aldrich, США, CAS номер: 1898-66-4).

К 1 мл разведения экстракта сухого шишек ели добавляли 3 мл раствора DPPH в 95 % спирте этиловом с концентрацией 5 мг/100 мл. В качестве контрольного образца измеряли оптическую плотность 3 мл раствора DPPH в 95 % спирте этиловом с концентрацией 5 мг/100 мл и 1 мл воды очищенной. Измерение проводили на спектрофотометре марки СФ 2000 при длине волны 517 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. Далее вычисляли антиоксидантную активность, поглощение радикала по формуле:

$\% \text{ связывания радикала DPPH} = \times 100$, где

A_0 – оптическая плотность контрольного образца при 517 нм;

A_x – оптическая плотность исследуемого образца при 517 нм.

Определяли величину IC_{50} – концентрацию вещества, способную связать половинную концентрацию радикала DPPH, мкг/мл. Величина IC_{50} определяется по кривой ингибирования, получаемой при построении графиков ингибирования в процентах от концентрации вещества [16].

Для статистической обработки результатов исследования применяли методы математической статистики с помощью программы Microsoft® Office Excel 2010 и использовали язык статистического программирования R CRAN. Количественные признаки представлены как $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm ошибка среднего). Полученные

данные обрабатывали методами математической статистики с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность отличий между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерной особенностью отравлений свинцом является депонирование его в костной ткани. Поэтому на первом этапе исследования проверили эффективность применения экстракта по снижению депонирования свинца в костной ткани на фоне отравления. При введении экстракта крысам со свинцовым отравлением наблюдали статистически значимое снижение содержания свинца в костной ткани в сравнении с группой, получавшей раствор ацетата свинца без лечения ($p < 0,015$) (табл. 1). В качестве препарата сравнения был выбран полифепан, поскольку он является веществом природного происхождения (лигнин гидролизированный). Введение лабораторным животным препарата сравнения приводило к статистически значимому уменьшению содержания свинца в костной ткани в сравнении с группой, получавшей раствор ацетата свинца без лечения ($p < 0,007$) (табл. 1).

Таблица 1
Содержание свинца в костной ткани

Группа	Содержание свинца, мкг/г ($M \pm m$)	p -value
Ацетат свинца	22,18±4,1	-
Интактная (контрольная)	4,01±2,33	0,004
Ацетат свинца + Полифепан	3,65±2,16	0,007
Ацетат свинца + экстракт	2,79±0,45	0,015

Примечание: p -value – p -значение по критерию Стьюдента. p -value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между опытными группами и группой, получавшей раствор ацетата свинца без лечения.

Представляла интерес способность экстракта снижать концентрацию свинца в головном мозге при отравлении (табл. 2).

Таблица 2
Содержание свинца в тканях головного мозга

Группа	Содержание свинца, мкг/г ($M \pm m$)	p -value
Ацетат свинца	0,38±0,13	-
Интактная (контрольная)	0,17±0,04	0,045
Ацетат свинца + Полифепан	0,12±0,04	0,029
Ацетат свинца + экстракт	0,18±0,09	0,047

Примечание: p -value – p -значение по критерию Стьюдента. p -value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между опытными группами и группой, получавшей раствор ацетата свинца без лечения.

Введение лабораторным животным экстракта на фоне отравления свинцом приводит к сниже-

нию содержания свинца в тканях головного мозга по сравнению с группой, которой вводили раствор ацетата свинца без лечения ($p < 0,047$) (табл. 2). Введение полифепана (препарат сравнения) приводит к статистически значимому снижению содержания свинца в тканях головного мозга в сравнении с показателями группы, которой вводили раствор ацетата свинца без лечения ($p < 0,029$).

Одним из нежелательных явлений при лечении сорбентами является их влияние на моторную функцию кишечника. Поэтому проведена оценка влияния экстракта на моторную функцию кишечника при введении высоких доз (табл. 3).

Таблица 3
Влияние различных доз сорбентов на моторную функцию кишечника

Группа	Число актов дефекации $M \pm m$, раз/сутки			
	Доза 1000 мг/кг	p -value	Доза 2000 мг/кг	p -value
Уголь активированный	17,6±2,4	$p < 0,05$	12,7±4,0	$p < 0,05$
Полифепан	20,3±1,8	$p > 0,05$	14,0±0,5	$p < 0,05$
Экстракт	20,57±3,8	$p > 0,05$	23,5±3,4	$p > 0,05$
Интактные (контроль)	22,1±1,4			

Примечание: p -value – p -значение по критерию Стьюдента. p -value < 0,05 свидетельствует о наличии достоверных отличий между опытными группами и интактной (контрольной) группой.

В результате эксперимента установлено, что при внутрижелудочном введении экстракта шипек ели обыкновенной в дозе 1000 и 2000 мг/кг не происходит угнетения моторной функции кишечника (табл. 3). При введении указанных доз экстракта число актов дефекации не отличается от показателей контрольной группы, в которой были животные, не получавшие экстракт. Это позволяет использовать исследуемый экстракт в дозировках 1000 и 2000 мг/кг без риска развития угнетения моторной функции кишечника. При введении животным угля активированного наблюдается выраженное угнетение моторной функции кишечника в сравнении с контрольной группой. Введение полифепана в дозе 1000 мг/кг не вызывает статистически значимого снижения моторной активности кишечника, но при введении дозы 2000 мг/кг наблюдается угнетение моторной функции кишечника в сравнении с показателями контрольной группы.

Определена антирадикальная активность экстракта (табл. 4) в условиях *in vitro* по способности связывать стабильный свободный радикал. В качестве препарата сравнения использовали стандартный образец рутина, поскольку антиоксидантные свойства флавоноидов широко известны [17].

В результате исследования установлено, что экстракт обладает выраженной антирадикальной активностью (табл. 4). Значение IC_{50} оказалось близким к значению стандартного образца флавоноида рутина, который является известным антиоксидантом [17].

Таблица 4
Антирадикальная активность сухого водного экстракта ели обыкновенной шишек

Образец	Антирадикальная активность, IC_{50} мкг/мл
Экстракт	25,48±0,91
Рутин (вещество сравнения)	12,44±0,21

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие свинца на организм сопровождается множеством нарушений в работе разных систем органов: энцефалопатия, умственная отсталость у детей, гипертония, анемия, поражение желудочно-кишечного тракта, почек, печени и др. [18, 19].

Как показано в нашем эксперименте, использование экстракта шишек ели обыкновенной при отравлении свинцом, позволяет эффективно препятствовать его депонированию в костной ткани. Применение экстракта достоверно снижает содержание свинца в костной ткани крыс в сравнении с содержанием свинца в костях животных, получавших ацетат свинца без лечения.

Воздействие низких концентраций свинца в детстве вызывает дефицит когнитивных функций [20, 21]. Процианидины способны проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому могут рассматриваться в качестве эффективных агентов по предотвращению накопления свинца в тканях головного мозга [22]. По результатам проведенного нами исследования введение экстракта, содержащего процианидины, способствовало снижению концентрации свинца в тканях головного мозга исследуемых крыс. Препарат сравнения полифепан также оказался эффективным для снижения содержания свинца в тканях головного мозга.

Свинец в организме вызывает окислительный стресс, индуцируя выработку активных форм кислорода и ослабляя систему антиоксидантной защиты клеток [16]. Окислительный стресс является предполагаемым медиатором апоптоза и может индуцировать апоптотическую гибель клеток за счет выработки активных форм кислорода и уменьшения внутриклеточного глутатиона [23]. В экспериментах процианидины способствовали снижению нейротоксичности, вызванной свинцом, путем связывания свободных радикалов и восстановления антиоксидантной защиты клеток [9]. Кроме того, извлечения и экстракты проявляли выраженную антиоксидантную активность [24, 25].

К настоящему времени накоплен большой объем информации об антиоксидантных свойствах

процианидинов [26–30]. Подобные исследования при отравлении свинцом проводили с использованием экстракта виноградных косточек, который способствовал снижению концентрации свинца в тканях, снижению окислительного стресса и улучшению работы сердечной мышцы [31]. Экстракт виноградных косточек, богатый процианидинами, в эксперименте при отравлении свинцом повышал жизнеспособность гепатоцитов и снижал высвобождение лактатдегидрогеназы и уровни активных форм кислорода. Защитный эффект экстракта виноградных косточек наблюдался при воздействии свинца на легкие, почки и другие органы [32–34].

Проведенный нами эксперимент по установлению антирадикальной активности показал, что экстракт способен эффективно связывать свободные радикалы. Установлено, что антирадикальная активность экстракта оказалась сопоставима с активностью флавоноида рутина, что указывает на высокий уровень антирадикальной активности. Это говорит о перспективности использования экстракта при отравлении свинцом не только в качестве сорбента, но и эффективного средства для связывания свободных радикалов.

Результаты исследования показывают не только высокий уровень фармакологической активности, но и отсутствие угнетения моторной функции кишечника. Отсутствие угнетения моторной функции кишечника при применении экстракта является важным преимуществом по сравнению с использованием активированного угля и полифепана.

Указанные свойства позволяют рассматривать экстракт в качестве эффективного средства при лечении отравлений. Благодаря многокомпонентному составу экстракта при лечении отравлений будет оказываться сразу несколько видов действия: способность связывать токсины, антирадикальный эффект, противовоспалительный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение лабораторным животным экстракта шишек ели обыкновенной позволяет достоверно снижать содержание свинца в костях лабораторных животных на фоне отравления. Содержание свинца в головном мозге при отравлении на фоне введения экстракта, достоверно ниже значений группы, которой вводили ацетат свинца без лечения. Сопоставимые результаты по выведению свинца из организма показал препарат сравнения, в качестве которого выступал полифепан. Применение экстракта в дозировках 1000 и 2000 мг/кг не вызывает угнетения моторной функции кишечника. Помимо способности связывать и выводить из организма свинец, экстракт обладает выраженной антирадикальной активностью. На основании проведенных исследований сухой водный экстракт шишек ели обыкновенной можно считать перспективным для дальнейших исследований с целью разработки эффективного лекарственного средства для лечения отравлений свинцом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Hosono T, Alvarez K, Kuwae M. Lead isotope ratios in six lake sediment cores from Japan Archipelago: Historical record of trans-boundary pollution sources. *Sci Total Environ*. 2016;559:24–37. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.138>.
- Sikka R, Nayyar VK. Monitoring of lead (Pb) pollution in soils and plants irrigated with untreated sewage water in some industrialized cities of Punjab, India. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2016;96(4):443–448. <https://doi.org/10.1007/s00128-016-1751-5>.
- Suwanmanon S, Kim KI. Pollution load index for heavy metals of agricultural soils adjacent to industrial complexes in the Jeon-Buk regions of Korea. *Korean J Soil Science Fertilizer*. 2021;54(3):311–321. <https://doi.org/10.7745/KJSSF.2021.54.3.311>.
- Архипов Г.И. Современная оценка ресурсов и производства свинца и цинка в Дальневосточном регионе. *Известия вузов. Горный журнал*. 2018;8:108–117. <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2018-8-108-117>.
Arkhipov GI. Modern assessment of lead and zinc resources and production in the Far East region. *News of universities. Mining magazine*. 2018;8:108–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2018-8-108-117>.
- Smith D, Strupp BJ. The scientific basis for chelation: animal studies and lead chelation. *J Med Toxicol*. 2013;9(4):326–338. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0339-2>.
- Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Science Food Agriculture*. 2000;80(7):1094–1117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1)
- Morel I, Lescoat G, Cillard P, Cillard J. Role of flavonoids and iron chelation in antioxidant action. *Methods Enzymol*. 1994;234:437–443. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)34114-1](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)34114-1).
- Elessawy FM, Vandenberg A, El-Aneed A, Purves RW. An untargeted metabolomics approach for correlating pulse crop seed coat polyphenol profiles with antioxidant capacity and iron chelation ability. *Molecules*. 2021;26(13):3833. <https://doi.org/10.3390/molecules26133833>.
- Zhang J, Wang HF, Lu ZB et al. The effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and oligomeric procyanidins on acute lead neurotoxicity in rat hippocampus. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(7):1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.037>.
- Liao JJ, Latif NHA, Trache D et al. Current advancement on the isolation, characterization and application of lignin. *Int J Biol Macromol*. 2020;162:985–1024. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.168>.
- Bashir N, Manoharan V, Miltonprabu S. Grape seed proanthocyanidins protects against cadmium induced oxidative pancreatitis in rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis via Nrf-2/HO-1 signaling. *J Nutr Biochem*. 2016;32:128–141. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.001>.
- Flora SJS, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745–2788; <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>.
- Jin H, Liu M, Zhang X et al. Grape seed procyanidin extract attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting oxidative stress and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation. *J Nutr Biochem*. 2016;36:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.07.006>.
- Liu B, Zhang H, Tan X et al. GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3β in rat kidney. *Oncotarget*. 2017;8(26):42226–42237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15033>.
- Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Гуляев Д.К. с соавт. Способ получения средства, обладающего противовоспалительной активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2756009. 24.09.2021. URL: <https://patent.ru/patent/RU2756009C1>.
Apushkin DYU, Andreev AI, Gulyaev DK et al. Method of obtaining a drug with anti-inflammatory activity. RF patent for invention No. RU 2756009. 24.09.2021. (In Russ.). URL: <https://patent.ru/patent/RU2756009C1>.
- Adonaylo VN, Oteiza PI. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicology*. 1999;135(2–3):77–85. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(99\)00051-7](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00051-7).
- Peng F, Xu P, Zhao BY et al. The application of deep eutectic solvent on the extraction and in vitro antioxidant activity of rutin from *Sophora japonica* bud. *J Food Sci Technol*. 2018;55(6):2326–2333. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3151-9>.
- Хоффман Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М : Практика ; 2010. 1440 с.
Hoffman R. Emergency medical care for poisoning. Moscow : Praktika ; 2010. 1440 p. (In Russ.).
- Шестова Г.В., Ливанов Г.А., Остапенко Ю.Н. с соавт. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;42(4):65–76.
Shestova GV, Livanov GA, Ostapenko YuN et al. Danger of chronic poisoning by lead for health of people. *Medicine of Extreme Situations*. 2012;42(4):65–76. (In Russ.).

20. Wilson MA, Johnston MV, Goldstein GW, Blue ME. Neonatal lead exposure impairs development of rodent barrel field cortex. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2000;97(10):5540–5545. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5540>.
21. Reyes JL, Molina-Jijon E, Rodriguez-Munoz R et al. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2013;2013:730789. <https://doi.org/10.1155/2013/730789>.
22. Robert AM, Tixier JM, Robert L et al. Effect of procyanidolic oligomers on the permeability of the blood-brain barrier. *Pathol Biol (Paris)*. 2001;49(4):298–304. [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(01\)00148-1](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(01)00148-1).
23. Suzuki Y, Ono Y, Hirabayashi Y. Rapid and specific reactive oxygen species generation via NADPH oxidase activation during Fas-mediated apoptosis. *FEBS Lett*. 1998;425(2):209–212. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00228-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00228-2).
24. Hofman T, Levente A, Nemeth L et al. Antioxidant and antibacterial properties of Norway spruce (*Picea abies* H. Karst.) and Eastern Hemlock (*Tsuga canadensis* (L.) Carrière) cone extracts. *Forests*. 2021;12(9):1189–1211. <https://doi.org/10.3390/f12091189>.
25. Семакин Д.О., Гуляев Д.К., Белоногова В.Д. Сезонные изменения антиоксидантной активности и содержания основных групп веществ ели обыкновенной шишек. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022;17(6–102):37–41. Semakin DO, Gulyaev DK, Belonogova V.D. Seasonal changes in the antioxidant activity and the content of the main groups of substances in common spruce cones. *Bashkortostan Medical Journal*. 2022;17(6–102):37–41. (In Russ.).
26. Latos-Brozio M, Masek A, Chrzescijanska E et al. Characteristics of the polyphenolic profile and antioxidant activity of cone extracts from conifers determined using electrochemical and spectrophotometric methods. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1723. <https://doi.org/10.3390/antiox10111723>.
27. Xu Q, Fu Q, Li Z et al. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice. *Nat Metab*. 2021;3(12):1706–1726. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00491-8>.
28. Li S, Xu M, Niu Q et al. Efficacy of procyanidins against in vivo cellular oxidative damage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(10): e0139455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139455>.
29. Zhu X, Tian X, Yang M et al. Procyanidin B2 promotes intestinal injury repair and attenuates colitis-associated tumorigenesis via suppression of oxidative stress in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(2):75–92. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7911>.
30. Rodríguez-Ramiro I, Ramos S, Bravo L et al. Procyanidin B2 induces Nrf2 translocation and glutathione S-transferase P1 expression via ERKs and p38-MAPK pathways and protect human colonic cells against oxidative stress. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):881–892. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0269-1>.
31. Yanga D, Lia S, Gaoa L et al. Dietary grape seed procyanidin extract protects against lead-induced heart injury in rats involving endoplasmic reticulum stress inhibition and AKT activation. *J Nutr Biochem*. 2018;62:43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.013>.
32. Liu B, Jiang H, Lu J et al. Grape seed procyanidin extract ameliorates lead-induced liver injury via miRNA153 and AKT/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation. *J Nutr Biochem*. 2018;52:115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.025>.
33. Lu J, Jiang H, Liu B et al. Grape seed procyanidin extract protects against Pb-induced lung toxicity by activating the AMPK/Nrf2/p62 signaling axis. *Food Chem Toxicol*. 2018;116(Pt B):59–69. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.034>.
34. Liu B, Zhang H, Tan X et al. GSPE reduces lead-induced oxidative stress by activating the Nrf2 pathway and suppressing miR153 and GSK-3 β in rat kidney. *Oncotarget*. 2017;8(26):42226–42237. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15033>.

Сведения об авторах

Д.К. Гуляев

кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры фармакогнозии,
dkg2014@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9464-1869>

Г.А. Терехин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой экстремальной медицины
и товароведения, terehin-ga@yandex.ru

Д.О. Семакин

аспирант кафедры фармакогнозии, semakin.
dima98@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9898-3479>

В.Д. Белоногова

доктор фармацевтических наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакогнозии,
belonogova@pfa.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023;
одобрена после рецензирования 03.11.2023;
принята к публикации 06.11.2023.

Information about the authors

D.K. Gulyaev

PhD (Pharmacy), Associate Professor of the
Department of pharmacognosy,
dkg2014@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-9464-1869>

G.A. Terekhin

Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the
Department of extreme medicine and commodity
science, terehin-ga@yandex.ru

D.O. Semakin

Postgraduate student of the Department of
pharmacognosy, semakin.dima98@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9898-3479>

V.D. Belonogova

Doctor of Science (Pharmacy), Associate Professor,
Head of the Department of pharmacognosy,
belonogova@pfa.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5193-3976>

The article was submitted 19.09.2023; approved
after reviewing 03.11.2023; accepted for publication
06.11.2023.