

*На правах рукописи*

**УРАЗАЕВА**

**Альбина Ильясовна**

**МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ  
(LAVANDULA VERA, SALVIA SCLARIA И EUCALYPTUS GLOBULUS)  
НА РОСТ И РАЗВИТИЕ МЫШИНОЙ МИЕЛОМЫ Sp 2/0 Ag14  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук,

**КНЯЗЕВА Ольга Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**ДОЛГИХ Владимир Терентьевич** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздрава России

**ЦЕЙЛИКМАН Вадим Эдуардович** доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО "Южно-уральский государственная медицинский университет" Минздрава России

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_ ч. на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.И.Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторфератами на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak2.ed.gov.ru](http://www.vak2.ed.gov.ru) и на сайте университета: [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**БАЗАРНЫЙ**  
**Владимир Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Согласно оценкам ВОЗ, глобальная смертность от рака к 2030 году возрастет на 45% по сравнению с уровнем 2007 года (с 7,9 миллиона до 11,5 миллиона случаев). За этот же период времени число новых случаев заболеваний возрастет с 11,3 миллиона в 2007 году до 15,5 миллиона случаев в 2030 году [Дарий Е.В. и др., 2012]. В связи с этим проблема профилактики злокачественных опухолей в настоящее время стала наиболее острой.

Увеличение смертности от рака в первую очередь связывают с возрастающим воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, а также стрессорных нагрузок.

Рост и распространение опухолевых клеток является сложным многоэтапным процессом, который зависит, с одной стороны, от свойств этих клеток, а, с другой стороны, от противоопухолевой резистентности организма [Абелев Г.И., 2004; Князева О.А. и др., 2008; Wrona D., 2006], на которую эфирные масла способны оказывать регулирующее действие [Umezu T., 2012].

За последние 20 лет появился значительный интерес к терапевтическому использованию эфирных масел [Николаевский В.В. и др., 1997; Сидоренко А.Ф. и др., 2000; Солдатченко, С.С. и др., 2002; Buckle J, 2003; Ching M, 1999; Tillett, J., 2010; Thachil A.F. et al., 2007; Umezu, T., 2012; Wilkinson S.M., 2007].

Данные литературы позволяют предположить, что эфирные масла оказывают уникальное терапевтическое действие на тесно связанные между собой основные регуляторные системы организма: иммунную, эндокринную и нервную, объединенные общим термином «нейроиммуноэндокринная система». Подтверждение или опровержение этих предположений возможно только в результате проведения целенаправленных экспериментальных и клинических исследований, что и обусловило цель настоящей работы.

### **Цель исследования**

Оценить развитие асцитной опухоли Sp2/0 Ag14 и некоторые биохимические показатели иммунной, эндокринной, про- и антиоксидантной систем у мышей BALB/c при хроническом стрессе и действии эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать влияние хронического стресса на процесс опухолевого роста клеток мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 у мышей BALB/c под действием эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*.

2. Оценить влияние хронического стресса и эфирных масел на уровни ключевых молекул адаптивного гуморального иммунитета (иммуноглобулинов G) и эндокринной системы (кортизола) в сыворотке крови мышей BALB/c.

3. Охарактеризовать влияние хронического стресса и эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* на оценочный критерий эффективности действия иммуномодулирующих средств: конформационную форму ключевого фактора естественного гуморального иммунитета – C3 компонента комплемента в сыворотке крови мышей BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14.

4. Исследовать активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу), процессы перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в плазме крови и печени мышей BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14 под действием хронического стресса и эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria*.

5. Сопоставить влияние хронического стресса и эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* на «степень депрессии» с развитием опухолевого процесса и биохимическими показателями иммуноэндокринной, про- и антиоксидантной систем у мышей BALB/c.

### **Научная новизна работы**

Показано, что хронический стресс способствует росту асцитной опухоли у мышей BALB/c с привитой миеломой Sp2/0 Ag14, а ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*, напротив, тормозит ее развитие.

Впервые выявлено, что при хроническом стрессе ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* оказывает корректирующее действие на показатели иммунной (IgG, C3 компонент комплемента) и эндокринной (кортизол) систем.

Установлено, что развитие асцитной опухоли Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза) в плазме крови и печени мышей BALB/c, возрастающей при действии хронического стресса, и, наоборот, повышению, при ингаляционном введении эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria*.

Показано корректирующее действие данных эфирных масел на процессы перекисного окисления липидов и карбонилирования белков в плазме крови и печени животных-опухоленосителей, подвергнутых хронической стрессорной нагрузке.

Впервые определено, что при хронической стрессорной нагрузке у мышей BALB/c происходит повышение «степени депрессии», значительно снижающееся под действием ингаляционного введения эфирных масел и коррелирующее с показателями опухолевого роста, иммунной, эндокринной, про- и антиоксидантной систем.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены новые данные, характеризующие механизмы воздействия эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* на подавление роста клеток перевиваемой мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 путем активации ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза), снижения

перекисного окисления липидов и окислительной модификации белка, а также снижения уровня стресс-гормона кортизола и повышения концентрации иммуноглобулинов G при стрессорной нагрузке.

Показана возможность коррекции нейроиммуноэндокринной системы с помощью ингаляционного введения эфирных масел при неопластических состояниях.

Полученные результаты могут быть использованы для профилактики и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний, а также последующих исследований новых эфирных масел.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность кафедры биологической химии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практику работы Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения Поликлиники № 33 г.Уфы и отделения общей онкологии Башкирского Республиканского клинического онкологического диспансера.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Под действием хронического стресса увеличивается развитие опухоли у мышей BALB/c с привитой миеломой Sp2/0 Ag14, которое тормозится при ингаляционном введении эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*, выражающееся в уменьшении объема асцитической жидкости и увеличении продолжительности жизни мышей BALB/c.

2. Ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* при хроническом стрессе оказывает корректирующее действие на иммунную и эндокринную систему, выражающееся в повышении концентрации иммуноглобулинов G, выравнивании профиля спонтанного гидролиза C3 компонента комплемента

и снижении уровня кортизола в сыворотке крови мышей BALB/c.

3. Ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* через центральную нервную систему корригирует изменения в анти- и прооксидантной системах у мышей BALB/c, повышая активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, существенно снижая интенсивность перекисного окисления липидов и карбонилирования белков, оказывая корригирующее действие на показатели иммунноэндокринной системы, тем самым способствуя торможению развития миеломы Sp 2/0 Ag14.

#### **Личный вклад автора**

Результаты, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора в проведении информационного поиска, анализе источников литературы, лабораторных исследований, оформлении первичной документации и статистической обработке результатов.

#### **Апробация результатов диссертации**

Материалы данной работы доложены на I Международной конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (Москва, МГУ, 2010), Международной научно-практической конференции «Научный прогресс на рубеже тысячелетий» (Прага, 2010); Международной научно-практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2010» (Одесса, 2010); 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2011); International conference “Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine” (St.Petersburg, 2011); на VI Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук-2012» (Przemysl, 2012); на международной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 2012); XII Всероссийской научно-технической конференции «Приоритетные направления развития науки и технологий» (Тула, 2012); Miedzynarodowej

naukowi-praktycznej konferencji”Europejska nauka XXI powieka-2013” (Przemysl, 2013); IX Всероссийской научной конференции «Химия и медицина» (Уфа-Абзаково, 2013); 9-ой международной научно-практической конференции «Научный потенциал мира-2013» (София, 2013); Международной научно-практической интернет-конференции «Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития» (Одесса, 2013); на VIII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар-Калининград, 2013), Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета и памяти профессора Р.И. Лифшица (Челябинск, 2014).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 статей, из них 4 в рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ журналах.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст изложен на 147 страницах компьютерного текста, включает 17 таблиц, 21 рисунок. Библиографический указатель содержит 233 источника (108 отечественных и 125 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа основана на анализе лабораторных показателей сыворотки, плазмы крови и печени 276 белых половозрелых лабораторных мышей - самцов линии BALB/c, при проведении экспериментов с которыми неуклонно соблюдались положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным [Касаткина Т.Б., 2000].



В работе использовали клетки мышинной миеломы линии Sp 2/0 Ag14, любезно предоставленные нам в ГНЦ НИИ ОЧБ (Санкт-Петербург), эфирные масла *Eucalyptus globulus*, *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* (Научно-производственная фирма «Царство ароматов», г. Судак, Крым) в режиме ингаляционного введения (ИЭМ), заключающегося в распылении их с парами воды при температуре 80°C в помещении 18 м<sup>3</sup> (до концентрации в воздухе 4-5 мг/м<sup>3</sup>) в течение 14 сеансов по 45 минут каждый.

Для оценки деятельности системы антиоксидантной защиты определяли активность ферментативных антиоксидантов: супероксиддисмутазы (СОД) [Чевари С. и др., 1985], каталазы [Королюк М.А. и др., 1988], глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ) [Власова С.Н. и др., 1990]. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) [Коробейникова Э.Н., 1989]. Окислительную модификацию белков спонтанную (КБ сп) и индуцированную (КБинд) оценивали по уровню образования динитрофенилгидразонов [Дубинина Е.Е., 1995]. Уровень кортизола определяли с помощью ИФА набора (ЗАО «НВО Иммунотех», Москва). Уровень иммуноглобулинов G, гидролизной формы С3 компонента комплемента С3(Н<sub>2</sub>О) проводили методом ИФА с помощью специфических моноклональных антител, любезно предоставленных нам в ГНЦ НИИ ОЧБ (Санкт-Петербург).

Хроническое стрессорное воздействие моделировали ежедневно в течение двух недель, используя методику «вынужденного плавания» по 20 минут, регистрируя «степень депрессии» по времени «зависания» - неподвижного состояния животного в течение 5 минут [Porsolt R.D., et al., 1977].

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с применением современных программных пакетов математико-статистического анализа: «Microsoft Excel» и «Statistica 10.0». Для расчета статистической значимости различий количественных

признаков между группами был применен непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Для оценки взаимосвязей между признаками определяли коэффициенты ранговой корреляции Пирсона ( $r$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Исследование влияния хронического стресса на процесс опухолевого роста клеток мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 у мышей BALB/c под действием эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus***

Эфирные масла растений обладают уникальной способностью воздействия на основные, тесно связанные между собой, регуляторные системы организма, корригируя различные отклонения, а в некоторых случаях оказывая подавляющее действие на рост опухолевых клеток [Турищев С.Н., 2007; Sacchetti G. et al., 2005; Rozza A.L., 2013;].

Для наших исследований на основании литературных данных были отобраны эфирные масла, обладающие иммуномодулирующим и антиканцерогенным действием [Николаевский В.В., 2000; Солдатченко С.С., 2010; Князева О.А. и др., 2011]. Для оценки их противоопухолевой активности были использованы такие критерии, как торможение развития асцита (ТРА), медиана продолжительности жизни (МПЖ) и увеличение продолжительности жизни мышей (УПЖ), которые оценивали в следующих экспериментальных группах: 1 – «контроль-миелома», животные с привитой миеломой без применения стресса; 2 – «контроль-миелома+стресс», животные с привитой миеломой на фоне стресса; 3 – «миелома+стресс+ИЭМ<sub>1</sub>» и 4 – «миелома+стресс+ ИЭМ<sub>2</sub>», животные с привитой миеломой, которым одновременно проводили стрессорную нагрузку и ингаляцию эфирными маслами (ИЭМ). За сутки до начала эксперимента мышам инъецировали внутривентриально суспензию клеток миеломы штамма Sp 2/0 Ag14 из расчета  $10^6$  клеток на мышь и на 16-е сутки оценивали торможение развития асцита: непосредственно по уменьшению

количества асцитической жидкости в мл и косвенно - по величине торможения прироста массы тела. Все расчеты производили относительно контроля «миелома+стресс», т.к. в этой группе животных наблюдались наибольшие значения прироста массы тела, объема асцитической жидкости и наименьшие значения МПЖ и УПЖ.

Таблица 1

Влияние эфирных масел *Lavandula vera*+*Salvia sclaria* (ИЭМ<sub>1</sub>) и *Eucalyptus globulus* (ИЭМ<sub>2</sub>) на показатели роста асцитной опухоли Sp 2/0 Ag14 и продолжительности жизни у мышей BALB/c на фоне хронического стресса

Показатель	Группы мышей			
	1(n=12)	2 (n=12)	3 (n=12)	4 (n=12)
	Контроль-миелома	Контроль-миелома+стресс	Миелома+стресс + ИЭМ <sub>1</sub>	Миелома+стресс + ИЭМ <sub>2</sub>
Масса тела до начала эксперимента, г. М±m	28,4±0,8	28,1±0,7	28,9±0,9	28,7±0,8
Прирост массы тела, г. Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	17,13 [16,34-18,22]	20,97 [19,89-21,82] <b>p<sub>1-2</sub>=0,034</b>	8,17 [7,67-8,84] <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>	9,7 [9,08-10,44] <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,213
Объем асцитической жидкости, мл. Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	9,93 [9,13-10,62]	12,8 [12,02-13,93] <b>p<sub>1-2</sub>=0,046</b>	4,54 [4,07-5,14] <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>	5,21 [4,77-5,95] <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,322
Торможение развития асцита, (ТРА), %	24	0	64,3	58,9
Медиана продолжительности жизни (МПЖ), дни	24,2	20,9	84,7	73,8
Увеличение продолжительности жизни (УПЖ), %	15,8	0	305,3	253,1

Из представленных в таблице 1 данных видно, что хронический стресс стимулирует процесс опухолевого роста клеток у мышей с привитой миеломой, а ингаляционное воздействие эфирных масел, напротив, тормозит.

Так, у животных с привитой миеломой на фоне стресса по сравнению с группой «контроль-миелома» наблюдалось увеличение объема асцитической жидкости в 1,28 раза, прироста массы тела в 1,22 раза, а также снижение примерно на 14% МПЖ и 16% УПЖ.

В группах (3, 4), под действием эфирных масел происходило, напротив, уменьшение объема асцитической жидкости (в 2,8 раза при ИЭМ<sub>1</sub> и в 2,4 раза при ИЭМ<sub>2</sub>), прироста массы тела (в 2,56 раза при ИЭМ<sub>1</sub> и в 2,16 раза при ИЭМ<sub>2</sub>), а также увеличение: МПЖ примерно на 75% и 72%; УПЖ - на 305% и 253% соответственно.

Выжившие животные оставались здоровыми и активными на протяжении 6 месяцев наблюдения, и далее в течение года.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что хронический стресс способствует развитию опухолевого процесса, а ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera* в смеси с *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*, напротив, вызывает торможение роста опухоли.

### **Оценка влияния хронического стресса и эфирных масел на показатели иммунной (IgG, С3) и эндокринной систем (кортизола) в сыворотке крови мышей BALB/c**

Противоопухолевая резистентность организма во многом определяется состоянием иммунной и нейроэндокринной систем. Одной из причин возникновения патологии при хроническом стрессе является высокий уровень кортизола. В свою очередь постоянная повышенная секреция гормонов коры надпочечников угнетает активность клеток иммунной системы, ослабляет устойчивость организма к различным заболеваниям. По мнению некоторых авторов, отрицательное воздействие стресса на иммунную систему стимулирует рост опухолей [Kim, R., 2006; Nelson E.L., 2006; Lindfors, P., 2002; Thaker P.H. et al., 2008].

Целью данного этапа исследований явилось изучение влияния указанных эфирных масел на уровень кортизола – маркера стрессорного воздействия и иммуноглобулинов G – ключевых белков адаптивного гуморального иммунитета в сыворотке крови мышей.

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов G и кортизола в сыворотке крови мышей BALB/c на фоне хронического стресса с применением ингаляционного введения эфирных масел (ИЭМ<sub>1</sub> - лаванда+шалфей, ИЭМ<sub>2</sub> - эвкалипт)

Показатель ИЭС	Группы мышей			
	1 (n=12)	2 (n=12)	3 (n=12)	4 (n=12)
	Контроль - интактные	Контроль - стресс	Стресс+ ИЭМ <sub>1</sub>	Стресс+ ИЭМ <sub>2</sub>
IgG, мг/мл Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	1,46 [1,27-1,54]	0,85 [0,8-0,92] <b>p<sub>1-2</sub>=0,014</b>	1,78 [1,58-1,9] <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>	1,56 [1,51-1,61] <b>p<sub>2-4</sub>=0,002</b>
Кортизол, нМ/л. Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	14,05 [12,31-15,18]	27,16 [24,23-29,23] <b>p<sub>1-2</sub>=0,023</b>	12,34 [10,82-14,02] <b>p<sub>2-3</sub>=0,004</b>	11,98 [11,06-14,22] <b>p<sub>2-4</sub>=0,009</b>

Из представленных в таблице 2 данных видно, что при стрессорной нагрузке по сравнению с группой «контроль-интактные» происходило снижение концентрации IgG в 1,71 раз, а повышение кортизола в 1,93 раз.

Применение ИЭМ<sub>1</sub> вызывало возрастание содержания IgG в крови относительно группы «контроль-стресс» примерно в 2,09 раза, а ИЭМ<sub>2</sub> - в 1,95 раза. В то же время содержание кортизола снижалось, соответственно, в 2,2 и 2,27 раза.

Система комплемента играет ведущую роль в механизмах иммунологической толерантности и патогенезе многих заболеваний, в число которых входят и онкологические. Центральное положение в данной системе

занимает компонент С3, который является связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом [Sahu A. et al., 2001; Xin-pei Yu et al., 2004]. Благодаря конформационной подвижности, глобулярный белок С3 находится в динамическом равновесии нативной и обратимо «развернутой» формы, в которой тиоэфирная связь гидролизуется в форму С3(Н<sub>2</sub>О).

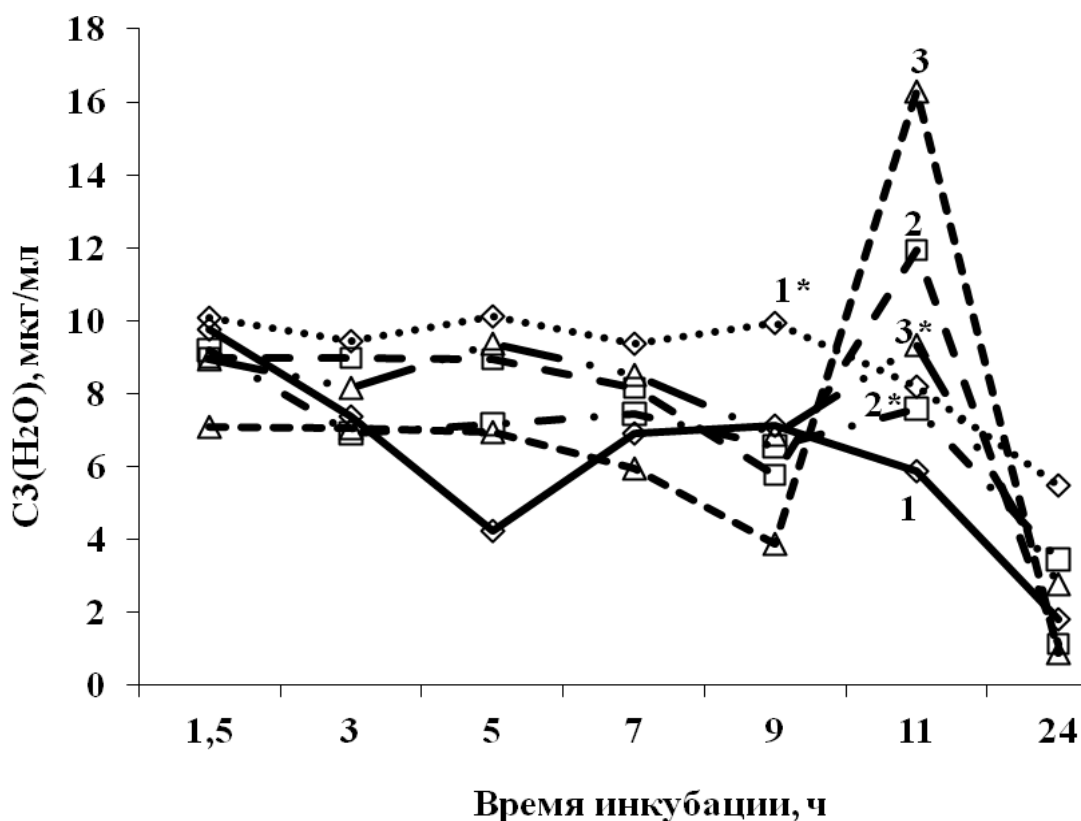


Рисунок 1. Изменение уровня С3(Н<sub>2</sub>О) в сыворотке крови до и после курса ИЭМ, соответственно: 1 – контроль-интактные, 1\* – интактные после ИЭМ; 2 – контроль-миелома, 2\* – контроль-миелома после ИЭМ; 3 – миелома+стресс, 3\* – миелома+стресс после ИЭМ. Отличия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между 2 и 2\* через 11 и 24 ч, между 3 и 3\* через 7, 9, 11 и 24 ч; между 2 и 1 – через 5, 11 и 24 ч; между 2\* и 1\* – через 3, 5, 9, и 24 ч; между 3 и 1 – через 1,5, 3, 5, 7, 9, 11 и 24 ч; между 3\* и 1\* – через 1,5, 3, 5, 7, 9 и 24 ч

Ранее было показано, что уровень C3(H<sub>2</sub>O) коррелирует с содержанием опухолевого маркера СА-125 [Князева О.А. и др., 2007], что явилось основанием для использования данного показателя в качестве критерия иммуномодулирующего воздействия используемых эфирных масел.

На рисунке 1 продемонстрировано колебание уровня C3(H<sub>2</sub>O) при инкубации сыворотки крови интактных мышей с привитой миеломой и с миеломой на фоне хронического стресса, как до, так и после проведения процедуры ингаляции эфирными маслами *Lavandula vera* и *Salvia sclaria*.

Полученные результаты свидетельствуют, что после курса ингаляции эфирными маслами в процессе инкубации сыворотки крови происходит коррекция профиля спонтанного гидролиза C3 компонента комплемента: повышение уровня C3(H<sub>2</sub>O) через 11 часов с привитой миеломой, возрастающее при стрессорной нагрузке и исчезающее после ингаляционного введения эфирных масел.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о корригирующем влиянии ингаляционного введения эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* на изменения показателей иммуноэндокринной системы у мышей, вызванные воздействием хронического стресса.

**Исследование активности антиоксидантных ферментов, перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в плазме крови и печени мышей BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14 под действием хронического стресса и эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria***

До настоящего времени остаются неизученными метаболические изменения, способствующие прогрессии опухолевого процесса и сопутствующие развитию рака на фоне стрессорной нагрузки, в частности, состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток.

Повышенное образование свободных радикалов может быть одним из патогенетических факторов канцерогенеза [Курникова В.В., 2003]. Поэтому

целью данного этапа исследования явилось изучение активности антиоксидантных ферментов в плазме крови и печени мышей с привитой миеломой в сочетании с перекисным окислением липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) на фоне стрессорной нагрузки и ингаляционного введения эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria*.

Полученные данные представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Уровень антиоксидантных ферментов в плазме крови  
у мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14

№ гр.	Показатель / Эксп. группа	СОД, Е/мг/мин	Каталаза, мкМ/с·л	ГПО, мкМ/мг/мин
1. n = 12	Интактные-контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	3,58 [3,39 – 4,08]	2,48 [2,36 – 2,81]	0,08 [0,07 – 0,08]
2. n = 12	Стресс-контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	2,14 [2,0 – 2,25] <b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b>	0,71 [0,66 – 0,77] <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b>	0,03 [0,03 – 0,03] <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b>
3. n = 12	Стресс+миелома, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	1,72 [1,55 – 1,86] <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,133 <b>p<sub>3-4</sub>=0,004</b>	0,58 [0,53 – 0,61] <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,208 <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>	0,02 [0,02 – 0,024] <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,312 <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>
4. n = 12	Стресс+миелома +ИЭМ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	3,14 [2,87 – 3,21] <b>p<sub>2-4</sub>=0,043</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,004</b>	2,25 [2,05 – 2,42] <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>	0,06 [0,055 – 0,060] <b>p<sub>2-4</sub>=0,002</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,001</b>

Показано, что под действием ИЭМ происходит значительное увеличение активности супероксиддисмутазы (СОД) относительно групп «стресс-контроль» и «стресс+миелома»: в плазме крови – на 27,9% (p=0,043) и 39,7% (p=0,004), в печени - на 43,7% и 59,3% (p=0,001). Соответственно возрастание активности каталазы под действием эфирных масел в плазме крови составило 62,1% и 67,3% (p=0,001), в печени относительно группы



«стресс+миелома» - 21% ( $p=0,024$ ).

Таблица 4

Уровень продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов  
в печени мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14

№	Показат. Эксп. гр.	МДА, мкМ	СОД, Е/мг/мин	Каталаза, мкМ/с	ГПО, мкМ/мг/мин	ГТ, мМ/мг/мин
1	2	3	4	5	6	7
1. $n = 12$	Интакт., Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	15,77 [14,69 – 16,5]	45,84 [42,19 – 50,23]	19,0 [17,11 – 19,89]	27,49 [26,19 – 30,77]	7,34 [7,08 – 8,17]
2. $n = 12$	Стресс- контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	30,10 [27,05 – 31,96] <b><math>p_{1-2}=0,001</math></b>	22,37 [20,91 – 23,36] <b><math>p_{1-2}=0,001</math></b>	10,46 [9,87 – 11,90] <b><math>p_{1-2}=0,007</math></b>	12,96 [12,51 – 14,72] <b><math>p_{1-2}=0,001</math></b>	1,88 [1,80 – 1,97] <b><math>p_{1-2}=0,001</math></b>
3. $n = 12$	Стресс+ миелома, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	48,46 [43,62 – 51,66] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,013</math></b>	15,21 [13,75 – 15,75] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,020</math></b>	8,92 [8,46 – 9,21] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> $p_{2-3}=0,412$	7,66 [6,72 – 7,94] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,008</math></b>	0,84 [0,75 – 0,96] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,001</math></b>
4. $n = 12$	Стресс+ миелома+ ИЭМ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	23,61 [23,11 – 25,29] <b><math>p_{1-4}=0,019</math></b> $p_{2-4}=0,201$ <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>	42,39 [39,70 – 46,45] $p_{1-4}=0,223$ <b><math>p_{2-4}=0,001</math></b> <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>	12,89 [11,88 – 13,83] <b><math>p_{1-4}=0,031</math></b> $p_{2-4}=0,403$ <b><math>p_{3-4}=0,024</math></b>	26,48 [24,48 – 28,92] $p_{1-4}=0,301$ <b><math>p_{2-4}=0,001</math></b> <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>	4,70 [4,48 – 4,97] <b><math>p_{1-4}=0,010</math></b> <b><math>p_{2-4}=0,001</math></b> <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>

Активность фермента глутатионпероксидазы (ГПО) после ингаляционного введения эфирных масел повышалась относительно групп «стресс-контроль» и «стресс+миелома» в плазме крови на 37,5% и 50% ( $p=0,001$ ), а в печени - на 49,2% и 68,4% ( $p=0,001$ ). Активность глутатионтрансферазы (ГТ) в печени после ингаляционного введения

эфирных масел также возрастала: на 38% и 52,6% ( $p=0,001$ ) соответственно.

В то же время, как видно из таблицы 4, при использовании эфирных масел у мышей с привитой миеломой на фоне стрессорной нагрузки наблюдалось снижение уровня продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) на 51,3% по сравнению с группой «стресс+миелома» ( $p=0,001$ ).

Поскольку свободные радикалы повреждают не только липиды, но и белковые молекулы, оценка окислительной модификации белков (ОМБ), как один из ранних индикаторов повреждения ткани, позволяет дать более полную характеристику повреждающему действию свободно-радикального окисления.

Результаты по определению содержания в плазме крови и печени мышей с привитой миеломой карбонилированных белков, как спонтанных, так и индуцированных (КБсп и КБинд), представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Уровень карбонилированных белков (КБсп и КБинд)  
в плазме крови у мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14

№ группы	Показатель Эксп. группа	КБ сп., Ед/г/белка	КБ инд., Ед/г/белка
1. $n = 12$	Интактные- контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	173,25 [161,80 – 179,65]	1091,07 [963,09 – 1123,94]
2. $n = 12$	Стресс-контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	222,89 [207,71 – 237,71] <b><math>p_{1-2}=0,018</math></b>	1387,75 [1290,90 – 1500,29] <b><math>p_{1-2}=0,022</math></b>
3. $n = 12$	Стресс+миелома, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	383,32 [360,07 – 402,53] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,002</math></b>	1787,11 [1666,28 – 1929,14] <b><math>p_{1-3}=0,002</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,027</math></b>
4. $n = 12$	Стресс+миелома +ИЭМ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	192,0 [176,89 – 209,45] $p_{1-4}=0,112$ <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>	1234,90 [1139,72 – 1345,38] $p_{1-4}=0,342$ <b><math>p_{3-4}=0,020</math></b>

При их сопоставлении было отмечено, что в плазме крови животных при стрессорной нагрузке происходит увеличение содержания КБ сп по сравнению с группой «контроль-интактные» на 12,9% и КБ инд на 16,6% ( $p=0,018$  и  $p=0,022$ ). У мышей с привитой миеломой на фоне стресса количество КБ возрастало еще более значительно: КБ сп – на 54,8% ( $p=0,001$ ) и КБ инд - на 38,9% ( $p=0,002$ ). После курса ИЭМ содержание КБ относительно группы «стресс+миелома», напротив, снижалось: КБсп - примерно на 49,9% ( $p=0,001$ ) и КБинд – на 30,9% ( $p=0,020$ ).

Содержание КБсп и КБинд в печени изменялось сходным образом: при стрессорной нагрузке - на 17,3% ( $p=0,024$ ) и 19,1% ( $p=0,014$ ). С привитой миеломой на фоне стресса - на 54,2% ( $p=0,001$ ) и 44,9% ( $p=0,001$ ). После курса ИЭМ уровень КБсп и КБинд снижался - соответственно на 51% ( $p=0,001$ ) и 32,9% ( $p=0,020$ ).

Таблица 6

Уровень карбонилированных белков (КБсп и КБинд)  
в печени мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14

№ группы	Показатель Эксп. группа	КБ сп., Ед/г/белка	КБ инд., Ед/г/белка
1. $n = 12$	Интактные-контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	171,51 [156,58 – 187,42]	662,21 [639,33 – 717,50]
2. $n = 12$	Стресс-контроль, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	236,31 [218,86 – 256,33] <b><math>p_{1-2}=0,024</math></b>	892,71 [824,43 – 970,99] <b><math>p_{1-2}=0,014</math></b>
3. $n = 12$	Стресс+миелома, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	374,69 [359,18 – 387,37] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,033</math></b>	1202,58 [1101,82 – 1278,23] <b><math>p_{1-3}=0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,017</math></b>
4. $n = 12$	Стресс+миелома + ИЭМ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	183,44 [167,94 – 194,40] $p_{1-4}=0,210$ <b><math>p_{2-4}=0,010</math></b> <b><math>p_{3-4}=0,001</math></b>	806,48 [738,99 – 883,85] $p_{1-4}=0,302$ $p_{2-4}=0,415$ <b><math>p_{3-4}=0,020</math></b>

Примечание: расчеты активности ферментов в процентах проводились относительно группы интактных животных, а показателей ПОЛ и КБ относительно группы «стресс+миелома», принятых за 100%.

Одновременно было доказано антистрессорное действие эфирных масел, выражающееся в снижении «степени депрессии»: в 5 раз при использовании смеси лавандового и шалфейного масел и в 3,7 раз - эвкалиптового ( $p=0,001$ ). У мышей, получавших препарат сравнения флуоксетин (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина), уменьшение показателя «степени депрессии» происходило в 3 раза ( $p=0,002$ ) (рис. 2).

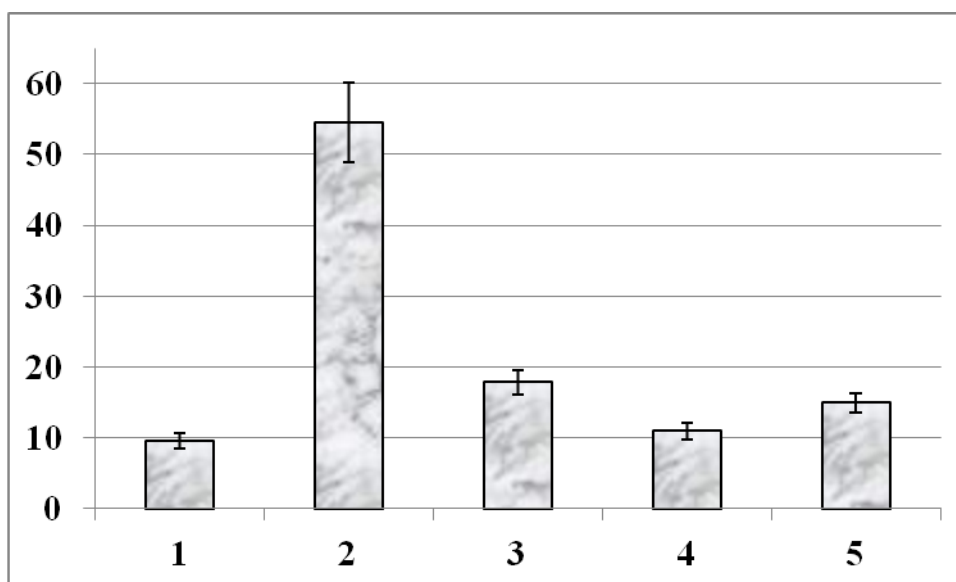


Рисунок 2. Влияние эфирных масел на «степень депрессии» (время зависания, сек) в тесте «принудительное плавание»: 1 - контроль-интактные; 2 - контроль-стресс; 3 - флуоксетин; 4 - ИЭМ<sub>1</sub>; 5 - ИЭМ<sub>2</sub>. Отличия достоверны:  $p_{1-2}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ,  $p_{2-4}=0,001$ ,  $p_{3-4}=0,001$ ,  $p_{2-5}=0,001$ ,  $p_{3-5}=0,016$

Проведенный корреляционный непараметрический анализ по Пирсону выявил существование сильной корреляционной зависимости между показателями «степени депрессии» и показателями опухолевого роста как без ( $r=0,845$ ), так и при использовании эфирных масел ( $r=0,863$ ),

свидетельствующей о ведущей роли хронического стресса в развитии онкологических заболеваний и корригирующем действии ингаляционного введения эфирных масел.

Корреляционная зависимость средней силы была обнаружена между показателями иммунной и эндокринной систем с показателями окислительной модификации белка ( $r=0,378-0,542$ ), между показателями опухолевого роста, иммунной, эндокринной систем и показателями про- и антиоксидантной систем ( $r=0,392-0,619$ ).

Все эти результаты свидетельствуют об уменьшении активности антиоксидантной защиты при прогрессировании опухолевого процесса, и, напротив, увеличении при ингаляционном введении эфирных масел, а также указывают на важнейшую роль окислительной модификации белков в нарушении функций иммунной системы и стимулирующем влиянии эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*.

## ВЫВОДЫ

1. Хронический стресс способствует развитию асцитной опухоли у мышей BALB/c с привитой миеломой Sp2/0 Ag14, а ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*, напротив, тормозит ее развитие.

2. Ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus* при хронической стрессорной нагрузке оказывает корригирующее действие на иммуноэндокринную систему, вызывая у мышей BALB/c снижение уровня кортизола, повышение иммуноглобулинов G и снижение 11-часового «пика» профиля спонтанного гидролиза компонента комплемента C3.

3. Хронический стресс способствует снижению активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансферазы), а также возрастанию

перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в плазме крови и печени мышей BALB/c с привитой миеломой.

4. Ингаляционное введение эфирных масел *Lavandula vera*, *Salvia sclaria* и *Eucalyptus globulus*, действуя через центральную нервную систему, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, снижает процессы перекисного окисления липидов, окислительной модификации белка, тем самым, запуская механизмы торможения процесса опухолевого роста клеток.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России**

1. Князева, О.А. Корректирующее действие ароматерапии на нейроэндокринноиммунологическую систему и опухолевый рост клеток у мышей с моделированной депрессией / О.А. Князева, А.И. Уразаева, А.В. Князев, О.Н. Целебровская // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т.6. - №.3 – С. 262-264.

2. Зейферт, Д.В. Оценка фитотоксичности глюконатов и хлоридов ряда d-элементов с использованием кресс-салата (*Lepidium sativum*) / Д.В. Зейферт, И.Г. Конкина, Ф.Р. Опарина, Н.Р. Тукумбетова, О.А. Князева, А.И. Уразаева // Башкирский химический журнал. 2012. - № 4. – С. 20-23.

3. Уразаева, А.И. Влияние эфирных масел на метаболические изменения в эритроцитах у мышей с привитой миеломой / А.И. Уразаева, О.А. Князева, Э.Ф. Аглетдинов // Фармация. – 2014. – №1. – С. 42-44.

4. Уразаева, А.И. Влияние эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* в режиме ароматерапии на окислительную модификацию белков в плазме крови и печени BALB/c с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14 на фоне стрессорной нагрузки / А.И. Уразаева, О.А.Князева, Э.Ф.Аглетдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. - №4. – С.49-51.

### Статьи в прочих изданиях

5. Князева, О.А. К вопросу о механизмах терапевтического действия ароматерапии при неопластических процессах / О.А. Князева, А.И. Уразаева, А.В. Князев // Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции «Научный прогресс на рубеже тысячелетий». – Т.21. – Чехия, Прага: Publishing House “Education and Science” s.r.o., 2010. – С. 56-58.

6. Князева, О.А. Влияние эфирного масла *Eucalyptus globulus* на развитие опухолевого процесса у мышей линии *BALB/c* в состоянии депрессии / О.А., Князева, А.И. Уразаева, А.В. Князев // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте 2010» – Одесса, 2010. – Т. 15, С. 60-61.

7. Уразаева, А.И. Изменение некоторых показателей нейроэндокринноиммунологической системы у мышей в состоянии депрессии под действием эфирного масла *Eucalyptus globules* / А.И. Уразаева, О.А. Князева // Материалы I международной конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине». – М.: Парк-медиа, 2010. – С.141.

8. Насретдинова, А.Ф. Оценка цитотоксической, противоопухолевой активности глюконатов переходных металлов и наблюдения за развитием асцита у мышей *BALB/c* при воздействии стрессорных факторов / А.Ф. Насретдинова, А.И. Уразаева // Материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2011. – Т.2, С. 61-63.

9. Уразаева, А.И. Влияние ароматерапии на нервную, эндокринную, иммунную системы и развитие опухолевого процесса у мышей линии *BALB/c* в состоянии депрессии / А.И. Уразаева, С.И. Уразаева // Материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2011. – Т.2, С.

156-158.

10. Knyazeva, O.A. Biochemical mechanisms of influence essential oils of plants of tumor cell growth / O.A. Knyazeva, I.G. Konkina, A.I. Urazaeva, A.V. Knyazev // International conference “Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine”. – St.Petersburg, 2011. – P. 90-91.

11. Князева, О.А. Влияние глюконатов переходных металлов на опухолевый рост клеток у мышей BALB/c при стрессорной нагрузке / О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.И. Уразаева, А.В. Князев // Материалы VI Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук-2012» – Т.36. Медицина: Польша, Przemysl «Nauka i studia», 2012. – С. 75-77.

12. Князева, О.А. Координационные соединения металлов корректируют показатели ЦНС при депрессии у мышей / О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.И. Уразаева, Ю.И. Муринов // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всерос. Конф. С международным участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т.- Т.II. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. Ун-та, 2012. – С. 142-143.

13. Конкина, И.Г. Влияние комплексов 3-d элементов на уровень иммуноглобулина IgG на модели стресса у мышей / И.Г. Конкина, О.А. Князева, А.И. Уразаева, Ю.И. Муринов // Приоритетные направления развития науки и технологий: тезисы докладов XII Всероссийской научн.-техн. конф.; под общ.ред. В.М.Панарина. - Тула: Изд-во «Инновационные технологии», 2012. – С. 58-59.

14. Уразаева, А.И. Оценка влияния эфирных масел *Lavandula Vera* и *Salvia Sklaria* на нервную систему в тесте «Открытое Поле» / А.И. Уразаева, О.А. Князева, И.Г. Конкина // Materialy ix Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji “Europejska nauka XXI powieka-2013” V. 24. Nauk biologicznych. Chemia I chemiczne technologie.: Przemysl. Nauka I studia, 2013. – S. 23-25.



15. Князева, О.А. Влияние металлосодержащих соединений на показатели ЦНС и иммунной системы при некоторых патологических состояниях / О.А. Князева, И.Г. Конкина, А.И. Уразаева, Ю.И. Муринов // Сборник научных трудов по материалам IX Всероссийской научной конференции «Химия и медицина». Уфа-Абзаково, 2013. – С. 74-75.

16. Уразаева, А.И. Влияние эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* на метаболические изменения в печени мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14 на фоне стрессорной нагрузки / А.И. Уразаева, О.А. Князева, И.Г. Конкина, Э.Ф. Аглетдинов // Материалы 9-ой международной научно-практической конференции «Научный потенциал мира-2013». - Том 16. Биология. Химия и химические технологии. – София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013 – С. 43-45.

17. Уразаева, А.И. Действие эфирных масел *Lavandula vera* и *Savia sclaria* на метаболические изменения в эритроцитах крови мышей с привитой миеломой Sp 2/0 Ag14 на фоне стрессорной нагрузки / А.И. Уразаева, О.А. Князева // Сборник научных трудов SWorld. – Выпуск 3. Том 44. – Одесса: КУПРИЕНКО СВ. 2013. – ЦИТ: 313-0787. – С. 6-8.

18. Уразаева, А.И. Антидепрессантная активность эфирных масел *Lavandula vera* и *Salvia sclaria* / А.И. Уразаева, О.А. Князева, И.Г. Конкина // Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов VIII Всероссийской научной конференции. Сыктывкар-Калининград, 2013. – С. 219.

19. Urazaeva, A.I. Effect of essential oils of *Lavandula vera* and of *Salvia sclaria* on metabolic changes in the red blood cells of mice grafted with myeloma Sp 2/0 ag14 under stress load / A.I. Urazaeva, O.A. Knyazeva // In Modern scientific research and their practical application, edited by Alexandr G. Shibaev, Alexandra D. Markova. Vol.J21301 (Kupriyenko SV, Odessa, 2013) – URL: <http://www.sworld.com.ua/e-journal/J21301.pdf> - Article CID J 21301-031. – P. 200-202.