

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХИМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ГИПОТИРЕОЗА НА ФОНЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Абисалова И.Л.¹, Приходько М.А.¹, Огай М.А.¹, Оганесян Э.Т.¹, Абаев В.Т.²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – Филиал ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»,
Пятигорск, e-mail: iraabi@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», Владикавказ

Целью исследования являлось изучение влияния антиоксиданта фенольного типа - феруловой кислоты на биохимические показатели крови крыс в условиях экспериментального гипотиреоза в сравнении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, обладающим доказанными антиоксидантными свойствами. Опыты проводились на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г, разделенных на 4 группы (по 10 особей): интактные животные, животные, получавшие тиамазол (контрольная группа), животные, получавшие тиамазол и феруловую кислоту (опытная группа), и животные, получавшие тиамазол и препарат сравнения - этилметилгидроксипиридина сукцинат. Контрольной группе крыс в течение 21 дня интрагастрально через зонд вводили тиамазол в дозе 5 мг/100 г с целью подавления секреторной активности щитовидной железы. Феруловую кислоту и этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение 21 дня вводили внутривентрально в дозе 100 мг/кг параллельно с моделированием гипотиреоза. Биохимические показатели крови животных определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе, гормоны – на анализаторе иммуноферментных реакций. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 10. Значимость различий медиан по группам рассчитывали по критерию Манна - Уитни. В результате проведенных опытов было выявлено, что применение феруловой кислоты способствовало увеличению концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина в плазме крови крыс, демонстрируя эффект, сопоставимый с результатом введения препарата сравнения - этилметилгидроксипиридина сукцината. Изучение показателей белкового обмена показало, что применение феруловой кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало снижению уровня общего белка и мочевины крови относительно группы крыс с экспериментальным гипотиреозом. Кроме того, на фоне применения феруловой кислоты статистически значимо снижалась концентрация креатинина крови по сравнению с показателями контрольной группы. Введение изучаемых антиоксидантов не влияло на уровень глюкозы, аспартатаминотрансферазы и альфа-амилазы крови крыс, так как статистически значимых изменений этих показателей относительно животных контрольной группы отмечено не было. Анализ полученных данных указывает на перспективность дальнейшего изучения феруловой кислоты при дисфункции щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиамазол, феруловая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, антиоксиданты.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE CHEMICAL MODEL OF HYPOTHYROIDISM DURING ANTIOXIDANT THERAPY

Abisalova I.L.¹, Prihodko M.A.¹, Ogai M.A.¹, Oganessian E.T.¹, Abaev V.T.²

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education «The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation»,
Pyatigorsk, e-mail: iraabi@yandex.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov», Vladikavkaz

The aim of the study was to study the effect of a phenolic type antioxidant, ferulic acid, on the biochemical parameters of rat blood under conditions of experimental hypothyroidism in comparison with ethylmethylhydroxypyridine succinate, which has proven antioxidant properties. The experiments were conducted on 40 sexually mature male Wistar rats weighing 180-220 g, divided into 4 groups (10 individuals each): intact animals, animals treated with thiamazole (control group), animals treated with thiamazole and ferulic acid (experimental group) and animals treated with thiamazole and the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate. A control group of rats was given 5 mg/100 g of thiamazole intragastrically through a probe for 21 days in order to suppress the secretory activity of the thyroid gland. Ferulic acid and ethylmethylhydroxypyridine

succinate were administered intraperitoneally for 21 days at a dose of 100 mg/kg in parallel with hypothyroidism modeling. The biochemical parameters of the animals' blood were determined on a semi-automatic biochemical analyzer, and hormones were determined on an enzyme immunoassay analyzer. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica 10 package. The significance of the median differences across the groups was calculated using the Mann-Whitney criterion. As a result of the experiments, it was found that the use of ferulic acid contributed to an increase in the concentration of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine in the blood plasma of rats, demonstrating an effect comparable to the result of administration of the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate. The study of protein metabolism parameters showed that the use of ferulic acid and ethylmethylhydroxypyridine succinate contributed to a decrease in the level of total protein and blood urea relative to the group of rats with experimental hypothyroidism. In addition, against the background of the use of ferulic acid, the concentration of blood creatinine significantly decreased compared with the indicators of the control group. The administration of the studied antioxidants did not affect the blood glucose, aspartate aminotransferase, and alpha-amylase levels in rats, as there were no statistically significant changes in these parameters relative to the control group animals. The analysis of the obtained data indicates the prospects for further study of ferulic acid in thyroid dysfunction.

Keywords: hypothyroidism, thiamazole, ferulic acid, ethylmethylhydroxypyridine succinate, antioxidants.

Введение

Среди патологий щитовидной железы чаще всего встречается гипотиреоз [1-3]. По механизму развития гипотиреоз может быть первичным (в связи с патологией самой щитовидной железы) или вторичным (вследствие дефицита ТТГ (тиреотропного гормона)) [4; 5]. Диагностика и лечение данной патологии является актуальной проблемой [6; 7]. Веществами, оказывающими мембранопротекторное действие, являются антиоксиданты. К антиоксидантам фенольного типа относится феруловая кислота [8-10].

Цель исследования: изучить влияние феруловой кислоты на биохимические показатели крови в условиях экспериментального гипотиреоза.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах линии Wistar, возраст 10-12 недель, масса 180-220 г, полученных из вивария ПМФИ- филиала ВолгГМУ. Перед непосредственным проведением эксперимента животные помещались в карантинное отделение на 14 дней. Во время исследования животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха 22 ± 2 °C, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и 12-часовой смене суточного цикла в макролоновых клетках по 5 особей. Доступ к корму и воде не ограничивали. При проведении эксперимента на лабораторных животных руководствовались общепризнанными биоэтическими принципами «трех R», а также положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и принципами гуманной экспериментальной техники по программе UFAW. Для постановки эксперимента животных разделяли на 4 группы по 10 особей (табл. 1):

первая – интактные (биологический контроль),

вторая – контрольная (экспериментальный гипотиреоз),

третья – опытная (экспериментальный гипотиреоз на фоне терапии феруловой кислотой), четвертая – группа сравнения (экспериментальный гипотиреоз на фоне терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом).

С целью получения модели экспериментального гипотиреоза была использована химическая модель с применением перорального введения в течение 21 дня тиамазола («Мерк Хелскеа КГаА», Германия, серия 208124), подавляющего активность щитовидной железы. При этом было учтено, что использование высоких суточных доз приводит к полиорганной недостаточности токсического генеза, а низкие дозы не обеспечивают развитие основных симптомов гипотиреоза. Доза 5 мг/100 г МТ была выбрана согласно литературным данным, как доза, обеспечивающая развитие тиреоидной дисфункции по эндемическому типу, когда на фоне дефицита йода увеличивается конверсия T_4 (тироксина) в T_3 (трийодтиронин) с дефицитом sT_4 (свободного тирокина) и увеличением ТТГ [11]. Феруловую кислоту (Greenutra Resource inc, GNR 23082502, годен до 24.08.2025 г.) вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг в течение 21 дня параллельно с введением тиамазола. Эффективная доза феруловой кислоты была определена в предварительных исследованиях на других моделях эндокринных патологий [12]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ООО «Фармасофт», серия 090624, годен до 06.2027 г.) - препарат сравнения с доказанным антиоксидантным действием [13-15] - вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг в течение 21 дня параллельно с введением тиамазола. Дозу этилметилгидроксипиридина сукцината рассчитали, исходя из $\frac{1}{2}$ максимальной суточной дозы, рекомендуемой для клинического применения (1200 мг на человека), с учетом коэффициента пересчета – 6 (на крысу). На 22-й день эксперимента под хлоралгидратным наркозом (внутривентриально в дозе 300 мг/кг) проводили декапитацию животных. Использовали кристаллический порошок хлоралгидрата 98,5% (Jersey, USA:1-800-ACROS-01), который предварительно растворяли в воде, очищенной из расчёта 120 мг/мл раствора, что составляло 0,5 мл на крысу массой 200 граммов. Для исследования осуществляли забор венозной крови из правой половины сердца (пункцию сердца осуществляли при помощи вакуумных пробирок BD Vacutainer). Из крови получали сыворотку, в которой определяли биохимические показатели на полуавтоматическом биохимическом анализаторе RAL, (Испания, АО «Дианон»), гормоны – на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплон» (Москва, сертификат TCN 2103). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 10. Значимость различий медиан по группам рассчитывали по критерию Манна - Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Распределение экспериментальных животных по группам

Номер группы	Количество животных (n), пол (♂, ♀)	Доза активного вещества
1 - интактные	10♂	0
2 - контроль	10♂	тиамазол 5 мг/100 г
3 - опыт (тиамазол + феруловая кислота)	10♂	тиамазол 5 мг/100 г + феруловая кислота 100 мг/кг
4 - сравнение (тиамазол + этилметилгидроксипиридина сукцинат)	10♂	тиамазол 5 мг/100 г + этилметилгидроксипиридина сукцинат 100 мг/кг

Источник: составлено авторами.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствовали о статистически значимом увеличении ТТГ (на 113%) и снижении сТ₄ (на 25%) в контрольной группе животных, получавших тиамазол, относительно интактных. Введение животным с гипотиреозом феруловой кислоты статистически значимо повышало продукцию ТТГ (на 24%) и сТ₄ (на 24%) в сравнении с нелеченой группой. Применение вместе с тиамазолом этилметилгидроксипиридина сукцината также приводило к статистически значимому увеличению ТТГ (на 3%) и сТ₄ (на 17%). Введение животным с гипотиреозом феруловой кислоты в большей степени, чем этилметилгидроксипиридина сукцинат, повышало уровень ТТГ, но не имело статистически значимых отличий от влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на показатель Т₄ (табл. 2).

Таблица 2

Влияние феруловой кислоты на концентрацию ТТГ и сТ₄ в сыворотке крови животных с модельным гипотиреозом (медиана М_е; нижний и верхний квартили [Q₁; Q₂])

Группа крыс	ТТГ	сТ ₄
Интактные	0,1212 [0,115; 0,125]	0,7445 [0,716; 0,787]
Контроль	0,2585 [0,252; 0,263] p ₁ <0,05	0,561 [0,501; 0,631] p ₁ <0,05

Тиамазол + феруловая кислота	0,3205 [0,317; 0,330] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,6975 [0,601; 0,815] $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тирозол + этилметилгидроксипиридина сукцинат	0,266 [0,264; 0,272] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,6545 [0,648; 0,67] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

p_1 – уровень статистической значимости по отношению к интактным животным;

p_2 – уровень статистической значимости по отношению к группе контроля;

p_3 - уровень статистической значимости отличий показаний 3-й группы от 4-й.

Источник: составлено авторами.

При исследовании глюкозы крови статистически значимых изменений этого показателя между всеми группами животных, в том числе между 3-й и 4-й группами, отмечено не было (табл. 3).

Таблица 3

Влияние феруловой кислоты на концентрацию глюкозы в сыворотке крови животных с модельным гипотиреозом (медиана M_e ; нижний и верхний квартили [Q_1 ; Q_2])

Группа крыс	Глюкоза
Интактные	5,75 [5,5; 5,9]
Контроль	5,65 [5,3; 5,9] $p_1 > 0,05$
Тиамазол + феруловая кислота	5,8 [5,7; 5,9] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тиамазол + этилметилгидроксипиридина сукцинат	5,8 [5,6; 5,9] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

p_1 – уровень статистической значимости по отношению к интактным животным;
 p_2 – уровень статистической значимости по отношению к группе контроля;
 p_3 - уровень статистической значимости отличий показаний 3-й группы от 4-й.

Источник: составлено авторами.

При исследовании белкового обмена было выявлено, что в контрольной группе животных наблюдалось статистически значимое увеличение креатинина крови (на 11%) относительно интактных крыс. Совместное применение тиамазола и феруловой кислоты приводило к статистически значимому снижению этого показателя (на 8%) относительно контроля, в то время как введение крысам с гипотиреозом этилметилгидроксипиридина сукцината статистически значимых изменений креатинина крови не вызывало, что приводило к статистически значимым отличиям между действиями феруловой кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината. Уровень мочевины при применении тиамазола статистически значимо увеличивался относительно интактной группы животных (на 58%). Введение животным с гипотиреозом феруловой кислоты, как и применение этилметилгидроксипиридина сукцината, статистически значимо снижало этот показатель (на 42% и 28% соответственно), при этом введение феруловой кислоты статистически значимо приводило к большей степени уменьшения мочевины крови в сравнении с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Общий белок крови в контрольной группе крыс статистически значимо увеличивался относительно интактных животных (на 10%). Совместное применение тиамазола и феруловой кислоты, так же как тиамазола и этилметилгидроксипиридина сукцината, статистически значимо снижало этот показатель в сравнении с контролем (на 8% и 10,5% соответственно). Влияние феруловой кислоты на снижение уровня общего белка крови не имело статистически значимых отличий от действия, оказываемого на данный показатель этилметилгидроксипиридина сукцинатом (табл. 4).

Таблица 4

Влияние феруловой кислоты на биохимические показатели белкового обмена в сыворотке крови животных с модельным гипотиреозом (медиана M_e ; нижний и верхний квартили [Q_1 ; Q_2])

Группа крыс	Креатинин	Мочевина	Общий белок
Интактные	70,7 [65,2; 70,9]	6,25 [5,9; 6,4]	65,0 [64,0; 65,0]
Контроль	78,15 [75,3; 81,3]	9,9 [9,5; 10,3]	71,5 [68,0; 75,0]

	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$
Тиамазол + феруловая кислота	72,2 [70,8; 74,4] $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,75 [5,5; 5,9] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	66,0 [64,0; 67,0] $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тиамазол + этилметилгидроксипиридина сукцинат	77,6 [76,8; 79,7] $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	7,1 [6,1; 7,5] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	64,0 [63,0; 67,0] $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

p_1 – уровень статистической значимости по отношению к интактным животным;

p_2 – уровень статистической значимости по отношению к группе контроля;

p_3 - уровень статистической значимости отличий показаний 3-й группы от 4-й.

Источник: составлено авторами.

При исследовании АСТ крови статистически значимых изменений этого показателя между всеми группами животных, в том числе между 3-й и 4-й, отмечено не было (табл. 5).

Таблица 5

Влияние феруловой кислоты на концентрацию АСТ в сыворотке крови животных с модельным гипотиреозом (медиана M_e ; нижний и верхний квартили [Q_1 ; Q_2])

Группа крыс	АСТ
Интактные	20,5 [20,0; 23,0]
Контроль	21 [17,0; 25,0] $p_1 > 0,05$
Тиамазол + феруловая кислота	19,5 [17,0; 21,0] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тиамазол + этилметилгидроксипиридина сукцинат	19,0 [18,0; 25,0] $p_1 > 0,05$

	$p_2 > 0,05$
--	--------------

p_1 – уровень статистической значимости по отношению к интактным животным;

p_2 – уровень статистической значимости по отношению к группе контроля;

p_3 - уровень статистической значимости отличий показаний 3-й группы от 4-й.

Источник: составлено авторами.

При исследовании альфа-амилазы крови статистически значимых изменений этого показателя между всеми группами животных, в том числе между 3-й и 4-й, отмечено не было (табл. 6).

Таблица 6

Влияние феруловой кислоты на концентрацию альфа-амилазы в сыворотке крови животных с модельным гипотиреозом (медиана M_e ; нижний и верхний квартили [Q_1 ; Q_2])

Группа крыс	Альфа-амилаза
Интактные	215,55 [213,02; 218,07]
Контроль	219,35 [215,6; 222,2] $p_1 > 0,05$
Тиамазол + феруловая кислота	216,21 [215,9; 217,15] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тиамазол + этилметилгидроксипиридина сукцинат	215,955 [214,04; 217,50] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

p_1 – уровень статистической значимости по отношению к интактным животным;

p_2 – уровень статистической значимости по отношению к группе контроля;

p_3 - уровень статистической значимости отличий показаний 3-й группы от 4-й.

Источник: составлено авторами.

Выводы

1. Введение феруловой кислоты, как и этилметилгидроксипиридина сукцината, увеличивало ТТГ, а также повышало уровень сТ₄, препятствуя развитию гипотиреоза у животных, получавших тиамазол.
2. Также оба антиоксиданта положительно влияли на белковый обмен, снижая общий белок и уровень мочевины крови, повышение которых наблюдалось у крыс с химической моделью гипотиреоза. При этом применение феруловой кислоты статистически значимо снижало уровень креатинина крови в сравнении с животными контрольной группы, в то время как введение этилметилгидроксипиридина сукцината не приводило к статистически значимым изменениям данного показателя.
3. Введение феруловой кислоты и препарата сравнения - этилметилгидроксипиридина сукцината не влияло на уровни глюкозы, АСТ и альфа-амилазы крови крыс, так как статистически значимых изменений этих показателей относительно животных контрольной группы отмечено не было.

Заключение

Полученные данные позволяют считать перспективным дальнейшее изучение влияния феруловой кислоты на изменения, возникающие при гипотиреозе.

Список литературы

1. Цанава И.А., Булгакова С.В., Меликова А.В. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2020. № 6 (48). С. 98-108. URL: <https://vestnik.reaviz.ru/jour/article/view/108> (дата обращения 23.05.2025).
2. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2020. № 7. С. 92-103. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.
3. Фадеев В.В. Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021. Т. 17 (1). С. 4-13. DOI: 10.14341/ket12702.
4. Мадвалиева Х.М. Развитие первичного гипотиреоза после струмэктомии у женщин. // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. 2024. Т. 5 (1). С. 229-234. DOI: 10.5281/zenodo.14772446. URL: <https://in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/43866>.
5. Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15 (2). С. 64-72. DOI: 10.14341/ket10303.

6. Панфилова Е.А., Исаева М.П., Трошина Е.А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена // Медицинский совет. 2020. № 11. С. 121-127. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130.
7. Махкамова Г.Т., Турдиева Ш.Т. Показатель тиреоидных гормонов у новорожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом. // Медицинский Совет. 2023. № 1. С. 212-217. DOI: 10.21518/ms2022-021.
8. Каримов О.Х., Колчина Г.Ю., Тептерева Г.А., Четвертнева И.А., Каримов Э.Х. Строение и реакционная способность растительных антиоксидантов на основе оксикоричных кислот // НефтеГазоХимия. 2020. № 2. С. 22-26. DOI: 10.24411/2310-8266-2020-10205.
9. Сарварова Е.Р., Хайруллин Р.М., Максимов И.В. Влияние феруловой кислоты на рост колоний и размножение клеток эндофитного штамма бактерий *Bacillus subtilis* 26Д // Прикладная биохимия и микробиология. 2021. Т. 57. № 4. С. 388-393. DOI: 10.31857/S0555109921040140.
10. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Аджахметова С.Л., Червонная Н.М., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Влияние некоторых производных коричной кислоты на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот у крыс в условиях ишемии головного мозга // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20. № 2. С. 27-32. DOI: 10.17816/MAJ33994.
11. Сергалиева М.У., Абдулкадырова Э.И., Ясенявская А.Л. Экспериментальные модели патологии щитовидной железы // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15 (1). С. 98-106. DOI: 10.17021/2020.15.1.98.107. URL: <https://www.astmedj.ru/jour/article/view/70> (дата обращения: 23.05.2025).
12. Сергеева Е.О., Абисалова И.Л., Поздняков Д.И., Олохова Е.А. Амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты в условиях экспериментального инсулинорезистентного сахарного диабета // Крымский терапевтический журнал. 2023. № 3. С. 77-81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/amilin-modifitsiruyuschie-svoystva-gesperidina-i-ferulovoy-kisloty-v-usloviyah-eksperimentalnogo-insulinorezistentnogo-saharnogo> (дата обращения 23.05.2025).
13. Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А., Сергеева А.С., Янькова Т.С., Сай О.В. Влияние антиоксидантного препарата «мексидол» на белковые компоненты цитоплазматической мембраны эритроцита у больных язвенным колитом // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5. (2). С. 83-89. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.10 URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/2309>. (дата обращения 23.05.2025).

14. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Применение мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2024. Т. 124 (1). С. 82-88. DOI: 10.17116/jnevro202412401182.
15. Новикова И.С., Гуленко О.В., Терман Е.А., Биляк А.В. Морфологические характеристики гнойных ран при использовании препарата «мексидол» в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области // Международный научно-исследовательский журнал. 2025. № 2 (152). С. 50. DOI: 10.60797/IRJ.2025.152.26 URL: <https://research-journal.org/archive/2-152-2025-february/10.60797/IRJ.2025.152.26>. (дата обращения 23.05.2025).