

# Ноопепт защищает инфузории *Paramecium caudatum* от токсического действия соединений тяжёлых металлов

Карпухина О. В.<sup>1,2</sup>, Поварнина П. Ю.<sup>3</sup>, Иноземцев А. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>3</sup> – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Аннотация.** Актуальность. Дипептидный препарат Ноопепт, созданный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, обладает широким спектром фармакологического действия, включая цитопротекторное. В связи с увеличивающимся загрязнением окружающей среды актуальным является выявление защитных свойств препаратов при действии на организм соединений тяжёлых металлов. Целью настоящего исследования было изучение цитопротекторных эффектов Ноопепта в условиях токсичности, индуцированной соединениями тяжёлых металлов, с использованием инфузорий *Paramecium caudatum* в качестве тест-объекта. Методы. Инфузории *Paramecium caudatum* подвергались действию 4 солей тяжёлых металлов: хлорида кадмия, ацетата свинца, сульфата меди, сульфата цинка, а также наночастиц оксида меди и оксида цинка. За 30 мин до внесения повреждающих агентов в среду с опытными клетками добавлялся Ноопепт в концентрациях 0,01–10 мкМ. Результаты. Установлено, что присутствие солей металлов в среде достоверно снижало численность клеток *Paramecium caudatum* в зависимости от времени воздействия. Ноопепт во всех изученных концентрациях снижал гибель клеток, при этом максимальная выраженность эффекта наблюдалась в концентрации 1 мкМ. Заключение. Полученные в настоящей работе данные о способности препарата Ноопепт предотвращать негативные последствия действия соединений тяжёлых металлов позволяют дополнить сведения о широком спектре действия препарата.

**Ключевые слова:** Ноопепт; тяжёлые металлы; наночастицы; окислительный стресс; *Paramecium caudatum*

## Для цитирования:

Карпухина О. В., Поварнина П. Ю., Иноземцев А. Н. Ноопепт защищает инфузории *Paramecium caudatum* от токсического действия соединений тяжёлых металлов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):9–13. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-9-13>

**Поступила:** 24 февраля 2022 г. **Принята:** 02 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

## Noopept protects ciliates *Paramecium caudatum* cells from the toxic effects of heavy metal compounds

Karpukhina OV<sup>1,2</sup>, Povarnina PYu<sup>3</sup>, Inozemtsev AN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Federal State Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> – N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> – FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

**Abstract.** Background. The dipeptide drug Noopept, created at the Zakusov Institute of Pharmacology, has a wide range of pharmacological actions, including cytoprotective one. In connection with the increasing pollution of the environment, it is urgent to identify the protective properties of drugs with a negative effect of heavy metal compounds on the live system. The aim of the present study was to investigate the cytoprotective effects of Noopept under toxicity induced by heavy metal compounds using ciliates *Paramecium caudatum* as a test object. Methods. The ciliates *Paramecium caudatum* were exposed to 4 salts of heavy metals: cadmium chloride, lead acetate, copper sulfate, zinc sulfate, as well as nanoparticles of copper oxide and zinc oxide. Noopept was added to the medium with the experimental cells 30 min before the introduction of damaging agents, at concentrations of 0.01–10 μM. Results. It was found that the presence of metal salts in the medium significantly reduced the number *Paramecium caudatum* cells, depending on the time of exposure. Noopept at all studied concentrations reduced cell death, while the maximum intensity of the effect was observed at a concentration of 1 μM. Conclusions. The results obtained make it possible to supplement data on the wide spectrum of Noopept's action.

**Keywords:** Noopept; heavy metals; nanoparticles; oxidative stress; *Paramecium caudatum*

## For citations:

Karpukhina OV, Povarnina PYu, Inozemtsev AN. Noopept protects ciliates *Paramecium caudatum* cells from the toxic effects of heavy metal compounds. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):9–13. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-9-13>

**Received:** February 24, 2021. **Accepted:** March 02, 2022. **Published:** March 30, 2022

## Введение / Introduction

Препарат Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) был создан в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова в качестве дипептидного аналога классического ноотропа Пирацетама [1–3]. Ноопепт прочно занял место в отечественной (<https://noopept.ru/>) и зарубежной фармакотерапии (международные названия Omberacetam, GVS-111) когнитивных расстройств, тем не менее, изучение функциональных

особенностей этого дипептида в настоящее время продолжается [4–6]. Обнаружен широкий спектр фармакологических и нейрохимических эффектов Ноопепта [7].

Данные о цитопротекторных свойствах Ноопепта при воздействии химических агентов были получены на нейрональных культурах различного типа: нейроноподобных клетках SH-SY5Y [8], культуре PC12 [9], гиппокампальных нейронах линии HT-22 [10] и др. Так, на культуре фетальных тканей коры мозга плода

человека показано, что Ноопепт предотвращает повреждение клеток в условиях окислительного стресса, индуцированного  $H_2O_2$  или  $FeSO_4$  [11]. На клеточной модели болезни Альцгеймера установлено [9], что пептид подавляет образование свободных радикалов, накопление внеклеточного кальция и снижает выраженность раннего и позднего апоптоза.

Клетки простейших эукариотов широко используются в качестве тест-объекта для изучения фармакологических эффектов соединений [12–14]. В частности, инфузории могут иметь рецепторы и сенсорные структуры, функционально похожие на аналогичные рецепторы высших организмов [12, 15]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по выявлению терапевтического потенциала препаратов в условиях окислительного стресса, вызванного соединениями тяжёлых металлов, распространение которых в окружающей среде приобретает угрожающие масштабы [16, 17].

Поскольку известно, что Ноопепт уменьшает негативные проявления окислительного стресса [9, 11], целью данного исследования являлось определение возможного протективного действия Ноопепта на клетки *Paramecium caudatum*, подвергшихся токсическому воздействию соединений тяжёлых металлов.

### Материалы и методы / Materials and methods

Работа выполнена на одноклеточных инфузориях *Paramecium caudatum*. Клетки парамеций культивировали на среде Лозина–Лозинского при температуре  $22 \pm 1$  °C в стеклянных колбах объёмом 300 мл с добавлением питательного раствора, содержащего дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (1 мг/мл), и ежедневной частичной заменой части среды, pH = 6,8–7,0.

Для опытов отбирались крупные клетки, находящиеся в начале стационарной фазы роста. Оценивалось действие на клетки 4 солей тяжёлых металлов (ТМ) в конечной концентрации 10 мг/л: хлорида кадмия, ацетата свинца, сульфата меди, сульфата цинка, и защитный эффект Ноопепта в концентрациях 10 мкМ; 1 мкМ; 0,1 мкМ; 0,01 мкМ. Дополнительно изучалось влияние на парамеции наночастиц (НЧ) оксида меди и оксида цинка и эффект Ноопепта в условиях этого влияния. Наночастицы ZnO (40–100 нм) и CuO (20–80 нм) были получены сотрудниками лаборатории физического моделирования двухфазных течений (Объединённый институт высоких температур РАН) методом лазерной абляции металлических мишеней, помещённых в различные жидкости [18, 19]. Нами для опытов в ультразвуковом диспергаторе ULTRA-TURRAX® Tube Drive готовилась суспензия наночастиц (0,1 мг/л) на основе физиологического раствора и дистиллированной воды (pH = 7).

За 30 мин до внесения наночастиц и солей ТМ в среду с опытными клетками добавлялся Ноопепт.

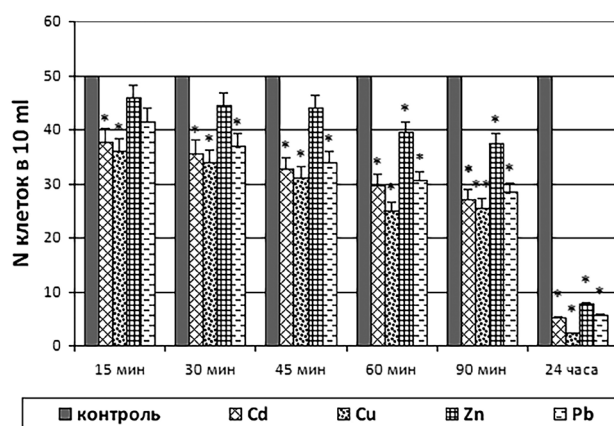
Длительность инкубирования клеток в среде, содержащей частицы ТМ, составляла до 30 ч при такой же температуре  $22 \pm 2$  °C. На всех этапах эксперимента с помощью pH-метра контроллера Kelilong PH-221 измеряли pH среды. Регистрировали численность клеток, характер и скорость движения инфузорий, особенности морфологических изменений клеток.

Численность клеток в 10 мл опытного раствора определяли с использованием микроскопа (2,5 ×, 40 ×, 63 ×) и цифровой камеры Levenhuk C310, 3.1 Mpixel, USB 2.0. Число клеток в 10 мл среды, содержащей интактную культуру инфузорий, служило контролем во всех опытах.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft. Inc., США). После проверки распределения на нормальность значимость различий между экспериментальными группами оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные на рисунках представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего.

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

Присутствие солей металлов  $Cd^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  в среде достоверно снижало численность клеток *Paramecium caudatum* в зависимости от времени воздействия химического агента (рис. 1) Возможным объяснением гибели клеток является нарушение мембранного транспорта, что приводило к отмечаемому в опыте повреждению клеточных органелл и цитоскелета клеток.



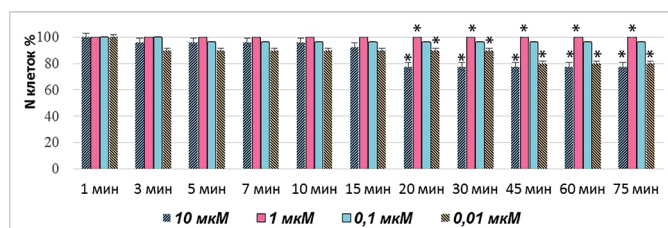
**Рис. 1.** Токсическое влияние солей тяжёлых металлов на жизнеспособность клеток *Paramecium caudatum*  
**Fig. 1.** Toxic effect of heavy metal salts on cell viability *Paramecium caudatum* cells

Примечания: на оси абсцисс показана длительность воздействия тяжёлых металлов; на оси ординат: N – число особей в 10 мл опытной среды; \* –  $p < 0,05$  относительно интактных клеток.

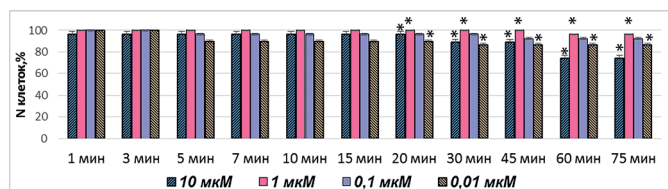
Notes: the abscissa axis shows the duration of exposure to heavy metals; on the ordinate axis: N – the number of individuals in 10 ml of the experimental medium; \* –  $p < 0.05$  relative to intact cells.

Ноопепт статистически значимо защищал парамеции от гибели. Выраженность эффекта Ноопепта зависела от его концентрации, в концентрации 1 мкМ Ноопепт оказывал наиболее выраженную защиту *Paramecium caudatum* от негативного воздействия солей тяжёлых металлов (рис. 2, а–г).

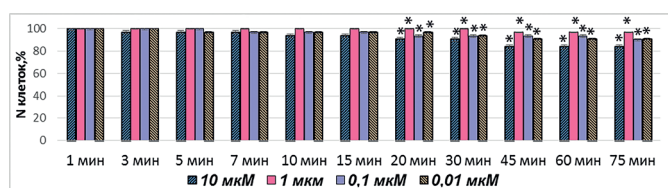
Установлено, что токсический эффект соединений меди и цинка зависит от размера частиц. Внесение в среду коллоидного раствора наночастиц CuO и ZnO оказывало большее негативное воздействие на клетки



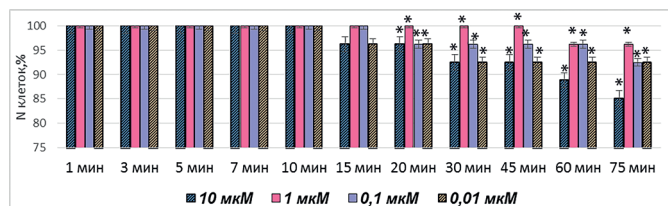
а



б



в

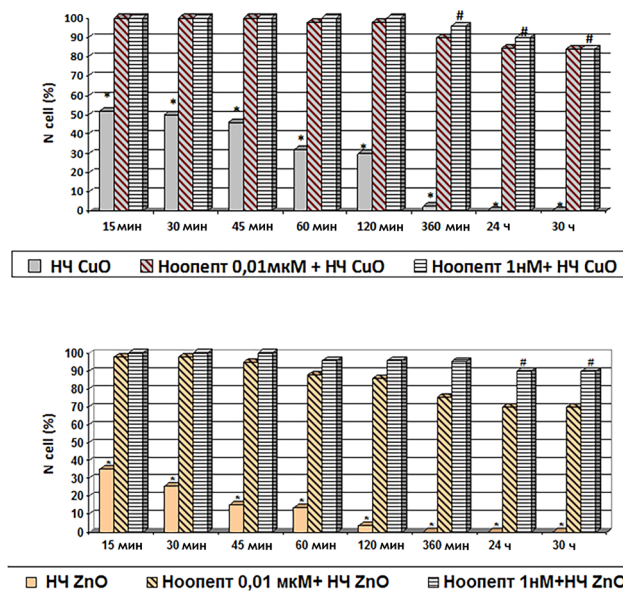


г

**Рис. 2.** Эффект Ноопепта (0,01 мкМ – 10 мкМ) на численность клеток *Paramecium caudatum* в присутствии в среде солей тяжёлых металлов: а) хлорида кадмия; б) сульфата меди; в) ацетата свинца; г) сульфата цинка  
**Fig. 2.** The effect of Noopept (0.01 мкМ – 10 мкМ) on the number of *Paramecium caudatum* cells in the presence of heavy metal salts in the medium: а) cadmium chloride; б) copper sulfate; в) lead acetate; г) zinc sulfate  
 Примечания: на оси абсцисс показана длительность воздействия тяжёлых металлов; на оси ординат: N – число особей в процентах относительно исходного количества клеток; \* – p < 0,05 относительно активного контроля (повреждение солями тяжёлых металлов).  
 Notes: the abscissa axis shows the duration of exposure to heavy metals; on the ordinate axis: N – the number of individuals as a percentage relative to the initial number of cells; \* – p < 0.05 relative to active control (damage by heavy metal salts).

*Paramecium caudatum*, чем эффект присутствия в растворе солей этих металлов. Инфузории *Paramecium caudatum* реагируют на влияние НЧ меди и цинка целым комплексом физиологических и морфологических изменений: реверсией ресничной активности, снижением и полной остановкой скорости движения, разбуханием цитозоля и разрывом мембран.

Ранее нами было показано [20], что негативное влияние солей тяжёлых металлов на цитоплазматическую мембрану клеток парамеций, можно было оценить следующим образом: Cu<sup>2+</sup> > Cd<sup>2+</sup> > Pb<sup>2+</sup> > Zn<sup>2+</sup>. В результате поставленного эксперимента с наночастицами оксидов меди и цинка, нами определено, что НЧ ZnO были значительно более токсичными для инфузорий, чем НЧ CuO (рис. 3).



**Рис. 3.** Влияние Ноопепта (в концентрациях 10<sup>-8</sup> и 10<sup>-9</sup> М) на выживаемость клеток, подвергшихся экспозиции наночастиц CuO и ZnO

**Fig. 3.** The effect of Noopept (in concentrations of 10<sup>-8</sup> and 10<sup>-9</sup> M) on the survival of cells exposed to CuO and ZnO nanoparticles

Примечания: на оси абсцисс показана длительность воздействия тяжёлых металлов; на оси ординат: N – число особей в процентах относительно исходного количества клеток; \* – p < 0,05 относительно интактных клеток; # – p < 0,05 относительно активного контроля (повреждение наночастицами CuO и ZnO).

Notes: the abscissa axis shows the duration of exposure to heavy metals; on the ordinate axis: N – the number of individuals as a percentage relative to the initial number of cells; \* – p < 0.05 relative to intact cells; # – p < 0.05 relative to active control (damage by CuO and ZnO nanoparticles).

Ноопепт оказывал цитопротекторное действие и в отношении парамеций, находящихся в среде с наночастицами тяжёлых металлов. В проведённых исследованиях с коллоидными растворами НЧ CuO и НЧ ZnO установлено, что защита клеток парамеций дипептидом намного эффективнее, чем в опытах с сульфатами меди и цинка. При этом также отмечалось

дозозависимое влияние Ноопепта с наибольшим эффектом в конечных концентрациях 0,01 мкМ и 1 нМ (см. рис. 3).

### Заключение / Conclusion

Полученные в настоящей работе данные о способности препарата Ноопепт предотвращать негативные последствия действия соединений тяжёлых металлов позволяют дополнить сведения о широком спектре действия препарата.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (тема № 121032500080-8).

**Financing.** The research was carried out within the framework of the scientific project of the state assignment of the Lomonosov Moscow State University (topic No. 121032500080-8).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

#### Карпукхина Ольга Вячеславовна

e-mail: karpukhina.msu@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-4008>  
SPIN-код: 6762-7087

к. б. н., в. н. с. кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова; ФИЦ ХФ РАН, Москва, Россия

#### Karpukhina Olga V.

e-mail: karpukhina.msu@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-4008>  
SPIN code: 6762-7087

PhD Biological Sci., Leading researcher, Department of higher nervous activity, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University; FRCCP RAS, Moscow, Russia

#### Поварнина Полина Юрьевна

*Автор, ответственный за переписку*  
e-mail: povarnina@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>  
SPIN-код: 5498-6724

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

#### Povarnina Polina Yu.

*Corresponding author*  
e-mail: povarnina@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>  
SPIN code: 5498-6724

PhD Biological Sci., Senior research scientist of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of medicinal chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

#### Иноземцев Анатолий Николаевич

e-mail: a\_inozemtsev@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5059-3241>  
SPIN-код: 7119-9015

д. б. н., в. н. с. кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

#### Inozemtsev Anatoli N.

e-mail: a\_inozemtsev@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5059-3241>  
SPIN code: 7119-9015

Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher, Department of higher nervous activity, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Список литературы / References

- Gudasheva TA, Voronina TA, Ostrovskaya RU et al. Synthesis and anti-amnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1996;31(1996):151–157. DOI: 10.1016/0223-5234(96)80448-X.
- Патент РФ на изобретение №2119496/ 27.09.98. Бюл. №27. Серединин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. и др. Производные N-ацилпролилдипептидов. [Patent RUS №2119496/ 27.09.98. Вуул. №27/ Seredenin SB, Voronina TA, Gudasheva TA et al. Proizvodnie N-acylprolyldipeptidov. (In Russ).]. Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2119496.html>. Ссылка активна на 01.11.2021.
- Seredenin SB, Voronina TA, Gudasheva TA et al., inventors; Saegis Pharmaceuticals Inc., assignee. Biologically active n-acylprolyldipeptides having anti-amnesic, antihypoxic and anorexigenic effects. United States patent US. 1995 Aug 8.

- Зайнуллина Л.Ф., Иванова Т.А., Садовников С.В. и др. Ноотропное средство Ноопепт активирует транскрипционный фактор HIF-1. Доклады Российской академии наук. *Науки о жизни*. 2020;494(1):527–531. DOI: 10.31857/S2686738920050248. [Zainullina LF, Ivanova TV, Sadovnikov SV et al. Cognitive Enhancer Noopept Activates Transcription Factor HIF-1. *Dokl Biochem Biophys*. 2020;494(1):256–260. (In Russ).]. DOI:10.1134/S1607672920050129.

- Пивоваров А.С., Мурзина Г.Б., Васильева Н.В. Влияния Ноопепта и пирacetama на депрессию вызванного ацетилхолином тока в командных нейронах виноградной улитки. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020;70(1):125–132. [Influence of Noopept and piracetam on acetylcholin-induced input current in helix lucorum neurons. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2020;70(1):125–132. (In Russ).]. DOI: 10.31857/S00444672001013X.

- Островская Р.У., Ягубова С.С., Жанатаев А.К. и др. Нейропротективный дипептид Ноопепт предотвращает повреждения ДНК на

модели предиабета у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(8):185–190. [Ostrovskaya RU, Yagubova SS, Zhanataev AK et al. Neuroprotective dipeptide noopept prevents DNA damage in mice with modeled prediabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(8):185–190 (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-019-04681-z.

7. Островская Р.У., Гудашева Т.А. Дипептидный препарат Ноопепт: дизайн, фармакологические свойства и механизм действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(2):41–52. [Ostrovskaya RU, Gudashева TA. Dipeptide drug noopept: design, pharmacological properties and mechanism of action. *Éksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(2):41–52. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-41-52.

8. Jia X, Gharibyan AL, Öhman A et al. Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues  $\alpha$ -synuclein amyloid cytotoxicity. *J Mol Biol*. 2011;414(5):699–712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044.

9. Ostrovskaya RU, Vakhitova YV, Kuzmina USh et al. Neuroprotective effect of novel cognitive enhancer noopept on AD-related cellular model involves the attenuation of apoptosis and tau hyperphosphorylation. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):74. DOI: 10.1186/s12929-014-0074-2.

10. Антипова Т.А., Николаев С.В., Островская Р.У. и др. Дипептидный аналог Пирацетама Ноопепт увеличивает жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели глутаматной токсичности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(1):68–71. [Antipova TA, Nikolaev SV, Ostrovskaya PU et al. Dipeptide Piracetam analogue Noopept improves viability of hippocampal HT-22 neurons in the glutamate toxicity model. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(1):68–71 (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-016-3344-z.

11. Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudashева TA et al. GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *Int J Dev Neurosci*. 2003;21(3):117–124. DOI: 10.1016/s0736-5748(03)00031-5.

12. Rodgers LF, Markle KL, Hennessey TM. Responses of the ciliates tetrahymena and paramecium to vertebrate odorants and tastants. *J Eukaryot Microbiol*. 2008;55(1):27–33. DOI: 10.1111/j.1550-7408.2007.00300.x.

13. Ramoino P, Candiani S, Pittaluga AM, et al. Pharmacological characterization of NMDA-like receptors in the single-celled organism *Paramecium primaurelia*. *J Exp Biol*. 2014;217(Pt 3):463–471. DOI: 10.1242/jeb.093914.

14. Van Houten J. *Paramecium Biology*. *Results Probl Cell Differ*. 2019;68:291–318. DOI: 10.1007/978-3-030-23459-1\_13.

15. Ladenburger EM, Korn I, Kasielke N et al. An Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> receptor in *Paramecium* is associated with the osmoregulatory system. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt 17):3705–3717. DOI: 10.1242/jcs.03075.

16. Flora SJ, Shrivastava R, Mittal M. Chemistry and pharmacological properties of some natural and synthetic antioxidants for heavy metal toxicity. *Curr Med Chem*. 2013;20(36):4540–4574. DOI: 10.2174/09298673113209990146.

17. Saso L, Gürer-Orhan H, Stepanić V. Modulators of oxidative stress: chemical and pharmacological aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):657. DOI: 10.3390/antiox9080657.

18. Карпухин VT, Маликов MM, Borodina TI, Val'vano GE, Gololobova OA. Investigation of the characteristics of a colloidal solution and its solid phase obtained through ablation of zinc in water by high-power radiation from a copper vapor laser. *Thermophysical Properties of Materials*. 2011;49(5):679–684. DOI: 10.1134/S0018151X11050099.

19. Карпухин В.Т., Маликов М.М., Бородина Т.И., Вальяно Г.Е., Гололобова О.А. Синтез слоистого органо-неорганического наноконпозиата меди методом лазерной абляции в жидкости. *Теплофизика высоких температур*. 2013;51(2):311–314. [Karpukhin VT, Malikov MM, Borodina TI, Val'vano GE, Gololobova OA. Sintez sloistogo organo-neorganicheskogo nanokompozita medi metodom lazernoj ablyacii v zhidkosti. *High Temperature*. 2013;51(2):311–314. (In Russ).].

20. Morgunov IG, Karpukhina OV, Kamzolova SV et al. Investigation of the effect of biologically active threo-Ds-isocitric acid on oxidative stress in *Paramecium caudatum*. *Prep Biochem Biotechnol*. 2018;48(1):1–5. DOI: 10.1080/10826068.2017.1381622.