

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1
2025



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Реестровая запись:
серия ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

Журнал включен

Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.П. Мамаева

Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 14.03.2025.
Дата выхода в свет 31.03.2025.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,3. Тираж 500 экз.
Заказ № 6 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2025

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
В.М. Баранов (Москва, Россия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
С.Е. Каторкин (Самара, Россия)
В.К. Лядов (Саранск, Россия)
Е.И. Маевский (Пушино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Ю.Д. Удалов (Димитровград, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)

Редакционная коллегия

И.И. Антонева (Ульяновск, Россия)
Л.А. Балыкова (Саранск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
Е.Р. Бойко (Сыктывкар, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
В.Е. Загайнов (Нижний Новгород, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2025

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editorial office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
Naberezhnaya reki Svivagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
L. Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 14.03.2025.
Date of the press 31.03.2025.

Format 60×84 1/8.
Print. page 17,3. Circulation is 500 copies.
Order No. 6 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 1

2025

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
V.M. Baranov (Moscow, Russia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
S.E. Katorkin (Samara, Russia)
V.K. Lyadov (Saransk, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
Yu.D. Udalov (Dimitrovgrad, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
L.A. Balykova (Saransk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia)
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
V.E. Zagaynov (Nizhniy Novgorod, Russia)
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Сычев П.В., Удалов Ю.Д., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Барышников И.А. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	6
Субботина Т.И., Коростелева О.Г., Ищук Ю.В., Белозеров Е.С., Андриянов А.И. ПСИХОБИОТИКИ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ПИТАНИИ: РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ	20
Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Полькина И.С., Романов М.Д. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЭРОИОНОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ	33
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	44
Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Васильева Е.О., Черярина Н.Д., Гусарева М.А. ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ	44
Столяров С.И., Беляев А.Н., Добров А.В., Мизуров Н.А., Данилов В.В., Григорьев В.Л. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ МЕДИАСТИНИТОВ. ОПЫТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ	56
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	68
Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г., Искандарова Ю.В., Нажмудинова З.Х. ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕЙ 8-12 ЛЕТ ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ	68
Ермолаева С.В. АНАЛИЗ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАЙОНАХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ	80
Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Саенко Ю.В. ПЕПТИДНЫЙ ТОКСИН, НАЦЕЛЕННЫЙ НА НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ, В МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ.....	93
Безбразов А.В., Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С. ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С МОДЕЛЬЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО РИНИТА	104
Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. АНТАГОНИСТ БОМБЕЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ BBN/C1-C2 В МОДЕЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА IN VITRO	114
Дьякова Н.А. ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ ЕСТЕСТВЕННЫХ ЭКОТОПОВ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ.....	124
Чураков Б.П., Зырянова У.П., Загидулина Л.И., Сапонов Б.С., Гусарова В.С. МАКРОМИЦЕТЫ КАК ИНДИКАТОРЫ АНТРОПОГЕННЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ	135

CONTENTS

REVIEWS	6
Sychev P.V., Udalov Yu.D., Mayakova E.V., Kaydash Yu.A., Baryshnikov I.A. MODERN ASPECTS OF RADIONUCLIDE THERAPY IN THYROID CANCER	6
Subbotina T.I., Korosteleva O.G., Ishchuk Yu.V., Belozero E.S., Andriyanov A.I. PSYCHOBOTICS IN FUNCTIONAL NUTRITION: ROLE AND AVAILABILITY	20
Belyaev A.N., Boyarkin E.V., Pol'kina I.S., Romanov M.D., Kimyaev E.V. PROSPECTS FOR NEGATIVE AIR IONS IN SURGICAL PRACTICE	33
CLINICAL MEDICINE	44
Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Vasil'eva E.O., Cheryarina N.D., Gusareva M.A. THE IMPACT OF HYPERTHYROIDISM ON PARATHYROID HORMONE CONTENT IN MALIGNANT GROWTH	44
Stolyarov C.I., Belyaev A.N., Dobrov A.V., Mizurov N.A., Danilov V.V., Grigor'ev V.L. EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF SECONDARY ACUTE PURULENT MEDIASTITIS: SPECIALIZED DEPARTMENT EXPERIENCE	56
BIOLOGICAL SCIENCES	68
Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G., Iskandarova Yu.V., Nazhmudinova Z.Kh. CHANGES IN BIOELECTRICAL ACTIVITY OF THE CEREBRAL CORTEX IN CHILDREN AGED 8-12 AFTER INTERVAL HYPOXIC TRAINING	68
Ermolaeva S.V. ANALYSIS OF MEDICAL AND DEMOGRAPHIC PROCESSES IN DISTRICTS WITH DIFFERENT DEGREES OF ANTHROPOGENIC LOAD ON THE ENVIRONMENT	80
Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Pogodina E.S., Saenko Yu.V. PEPTIDE TOXIN TARGETING SODIUM CHANNELS IN THE MODEL OF ISCHEMIA-REPERFUSION CELL DEATH	93
Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R., Abzaletdinova G.F., Ivanova E.S. THE EFFECT OF SEROTONIN ON LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN IMMATURE RAT MODEL FOR DRUG-INDUCED RHINITIS	104
Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E., Fomin A.N., Saenko Yu.V. BOMBESIN RECEPTOR ANTAGONIST BBN/C1-C2 IN AN IN VITRO MODEL FOR COLORECTAL CANCER	114
D'yakova N.A. VITAL TRACE ELEMENTS IN WILD MEDICINAL PLANTS OF NATURAL ECOTOPES IN THE VORONEZH REGION	124
Churakov B.P., Zyryanova U.P., Saponov B.S., Gusarova V.S. MACROMYCETES AS INDICATORS OF ANTHROPOGENIC POLLUTION OF FOREST ECOSYSTEMS WITH HEAVY METALS	135

ОБЗОРЫ

УДК 616.441-006.04

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-6-19

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.В. Сычев¹, Ю.Д. Удалов^{1, 2}, Е.В. Маякова¹,
Ю.А. Кайдаш¹, И.А. Барышников¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»
Федерального медико-биологического агентства, г. Димитровград, Россия;

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

В последние два десятилетия отмечен рост заболеваемости раком щитовидной железы почти на 28 % при одновременном снижении смертности более чем на 23 %. Это связано с повышением выявляемости патологии на ранних стадиях, при которых наиболее благоприятный прогноз имеет место после хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом.

Применение радиоiodа показано как для абляции остатков ткани щитовидной железы после субтотального или околототального удаления органа по поводу многофокусного инвазивного рака, так и для лечения регионарных и отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Применение радиоактивного йода обосновано его избирательным накоплением клетками щитовидной железы и высокодифференцированных опухолей; возможностью достижения высокой поглощенной дозы в очаге накопления при минимальном повреждающем воздействии на окружающие ткани; отсутствием осложнений, обратимостью побочных реакций при введении лечебных активностей.

В статье проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам современных и перспективных направлений лечения больных раком щитовидной железы методом радионуклидной терапии.

В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и др.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, I-131.

Введение. В 2021 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак щитовидной железы (РЩЖ) составил 2,16 % случаев; средний возраст пациентов – 54 года; стандартизированная заболеваемость – 6,14 случая на 100 тыс. населения (среди мужчин – 2,42; среди женщин – 9,39); смертность от данной патологии – 0,32 случая на 100 тыс. населения (среди мужчин – 0,28; среди женщин – 0,34) [1, 2].

В настоящее время определенная группа пациентов по-прежнему имеет плохой прогноз в отношении продолжительности жизни [3]. После того как радиоiodтерапия (РЙТ) становится неэффективной и рак прогрессирует, специалисты сталкиваются с трудностями в выборе дальнейшей тактики ведения таких больных.

В последние годы в связи с повышением качества диагностики и проведением эффек-

тивных скрининговых программ увеличилось число выявленных случаев дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ). При установленном на ранней стадии диагнозе 5-летняя выживаемость достигает 90 %, однако при распространенных процессах она значительно ниже [4, 5].

Современные стандарты комбинированного лечения ДРЩЖ основаны на сочетании хирургии, РИТ и супрессивной терапии левотироксином, что позволяет обеспечить общую 10-летнюю выживаемость на уровне 85 % [6].

При наличии IV, V и VI категорий цитологического заключения по современной международной цитологической классификации Bethesda Thyroid Classification [7, 8] в целях повышения выживаемости пациентов рекомендован хирургический метод лечения [9, 10], который в настоящее время является основным. При медулярном РЩЖ и любом размере первичного новообразования показан минимальный объем оперативного вмешательства – тиреоидэктомия (ТЭ) с центральной лимфодиссекцией VI уровня. При недифференцированном (анapластическом) РЩЖ хирургическое лечение возможно только на ранних этапах развития анапластической карциномы. Однако чаще всего пациенты обращаются к врачу с уже распространенным процессом. При фолликулярном и папиллярном раке щитовидной железы и размере опухоли до 2 см (на стадии T1) без данных о наличии отдаленных и (или) регионарных метастазов в большинстве наблюдений достаточным объемом оперативного вмешательства является гемитиреоидэктомия. В остальных ситуациях рекомендуется ТЭ [11].

При опухоли более 4 см или с выраженной экстрагиреоидной инвазией (клинически T4), клинически выраженными метастазами (cN1) или отдаленными метастазами (M1) в целях повышения выживаемости пациентов в качестве первичного лечения рекомендуется тиреоидэктомия с максимальной хирургической абляцией опухолевой ткани в пределах возможных противопоказаний [12].

Центральная лимфодиссекция VI уровня выполняется при наличии клинических данных об измененных лимфатических узлах.

При доказанных метастазах в лимфатических узлах II–VII уровней необходимой является лечебная центральная лимфодиссекция.

Отметим, что при поражении лимфоузлов шеи новообразования щитовидной железы имеют тенденцию к рецидивированию (в среднем в 35 % случаев), обычно в течение десяти лет после первичного лечения. У 70 % больных рецидив носит локальный характер [13].

Цель исследования. Обзор и анализ научной литературы по вопросам современных и перспективных направлений лечения больных раком щитовидной железы методом радионуклидной терапии.

Материалы и методы. Изучены научные публикации в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и др. Проанализированы обзоры клинических исследований.

Результаты и обсуждение. Одним из способов борьбы с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) является РИТ.

Радиойодтерапия – это метод лечения, основанный на использовании радиоактивного йода-131, который избирательно захватывается щитовидной железой и за счет β -излучения, обладающего коротким пробегом частиц, вызывает деструкцию клеток при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани [14].

Лечебный эффект достигается благодаря потоку β -частиц (или быстрых электронов), обладающих повышенной способностью проникать в биологические ткани, расположенных вокруг зоны скопления йода, за счет высокой скорости вылета. Бета-частицы проникают на глубину 0,5–2 мм. Поскольку радиус их действия ограничен только этими значениями, радиоактивный йод работает исключительно в пределах щитовидной железы.

Гамма-частицы имеют большую проникаемость, что обеспечивает их прохождение через ткани и органы и позволяет зарегистрировать их при помощи гамма-камеры. Лечебный эффект от гамма-частиц отсутствует, зато излучение дает возможность обнаружить места скоплений йода. При сканировании человеческого тела с помощью гамма-камеры врач легко определяет зону накопления изотопа.

Согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ из фолликулярного эпителия и Национальным клиническим рекомендациям РЙТ применяется для:

- разрушения остаточной тиреоидной и опухолевой ткани щитовидной железы после хирургического вмешательства;
- удаления субстрата, синтезирующего тиреоглобулин (онкомаркер), что позволяет корректно использовать его содержание в дальнейшем наблюдении за пациентом;
- обнаружения и последующей терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в т.ч. не выявляемого при рентгенографии.
- повышения эффективности ранней диагностики рецидива [15].

Таким образом, радиойодтерапия позволяет разрушить остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод очаги опухоли [16, 17]. Она оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость, достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания [18–21].

Отметим, что необходимость РЙТ обусловлена степенью риска рецидива РЩЖ после радикальной ТЭ. Так, в группе низкого риска она не показана, в группе высокого риска проводится всем пациентам, а в группе промежуточного риска показания определяются индивидуально [22].

Однако за рубежом показания к радиойодтерапии остаются одним из наиболее обсуждаемых вопросов. В своих обзорах и мета-анализе эффективности удаления тиреоидного остатка у больных дифференцированным РЩЖ А.М. Sawka et al. приходят к выводу о том, что РЙТ, выполненная после ТЭ, снижает риск рецидива заболевания, тем не менее у пациентов низкого риска ясности в вопросе о целесообразности назначения радиойодтерапии нет [23]. I.D. Нау предлагает рациональный выбор терапии I-131: агрессивную тактику следует применять у пациентов с высоким риском, а при низком – воздержаться от использования РЙТ [24]. С. Reiners, М. Dietlein, М. Luster рекомендуют абляцию I-131 во всех

случаях дифференцированного РЩЖ при размере первичной опухоли более 1 см в диаметре [25]. Радиойодтерапия при диаметре опухоли 0,5–1,0 см может быть полезна в особых случаях: опухоль располагалась близко к капсуле ЩЖ; в анамнезе имеются данные о радиоактивном облучении; имеют место семейный характер возникновения РЩЖ и неблагоприятные морфологические формы. Проведя исследование 251 пациента с папиллярным РЩЖ диаметром менее 2 см после ТЭ, М. Perrino, G. Vannucchi, С. Colombo выявили, что у больных с многофокальной опухолью и экстратиреоидным ростом наблюдается высокий риск рецидива заболевания и им необходима терапия I-131 [26]. У больных с унифокальными опухолями без экстратиреоидного роста радиойодтерапию можно не применять независимо от размера опухоли. N.O. Kūçük et al. в качестве оптимального варианта лечения папиллярной микрокарциномы предлагают всем больным выполнять ТЭ и РЙТ [27].

Применение радиойодтерапии возможно только через 3–4 нед. после тотального или околототального удаления щитовидной железы, регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Кроме того, активное накопление радиойода обеспечивается правильной подготовкой: для проведения терапии требуется высокая концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) (>30 мЕд/л), которая способствует увеличению способности клеток щитовидной железы к захвату и накоплению радиоактивного йода.

Применяются два метода стимуляции ТТГ: эндогенный и экзогенный.

Эндогенный основан на отмене препаратов йода и тиреоидных гормонов, например левотироксина, если пациент принимал таковые до лечения. При этом больной находится в состоянии гипотиреоза, что значительно ухудшает качество жизни пациента [28, 29]. Отменяют тиреоидные гормоны, как правило, за 4 нед. до назначенной процедуры [30].

Кроме того, перед началом терапии на 1–2 нед. назначается диета с низким содержанием йода в пищевых продуктах. Из рациона

необходимо исключить морепродукты, яичные желтки, молоко и молочные изделия, йодированную соль, все пищевые добавки, консерванты, красители, шоколад, бобовые [31].

Если необходимого уровня ТТГ невозможно достичь путем отмены лекарственных препаратов и диеты, применяется экзогенная стимуляция с помощью рекомбинантного человеческого ТТГ – тирогена [28, 32]. Данный метод позволяет без прекращения приема тироксина, длительной подготовки и пребывания в состоянии гипотиреоза проводить РЙТ.

Тироген – высокоочищенная рекомбинантная форма тиреотропного гормона – гликопротеина, произведенная посредством генноинженерной технологии и представляющая собой стерильный апиrogenный лиофилизированный порошок для приготовления раствора внутримышечного введения. Действующим веществом препарата является гетеродимерный гликопротеин – альфа-тиротропин. Его связывание с рецепторами к ТТГ на нормальных тироидных эпителиальных клетках или на хорошо дифференцированных раковых клетках стимулирует захват и органофиксацию йода, а также синтез и секрецию тироглобулина [33].

Тироген вводится в 1-е сут госпитализации внутримышечно по 0,9 мг, растворенных в 1 мл воды для инъекций, через 24 ч выполняется забор крови пациента для оценки уровня ТТГ. Если результат ниже 30 мМЕ/мл, то проводится 2-е внутримышечное введение препарата и повторный контроль концентрации ТТГ через 24 ч.

Диапазон активностей при проведении послеоперационной РЙТ колеблется от 30 до 100 мКи. Назначение дозы I-131 проводится на основании оценки накопления йода, распространенности опухолевого процесса, обнаружения регионарных и отдаленных метастазов, риска рецидива [34, 35].

В своих исследованиях К. Kaliszewski et al. приходят к выводу, что существенной разницы в частоте успеха абляции между группами пациентов с низкими и высокими дозами I-131, включающими пациентов с ДРЦЖ от среднего до высокого риска, не выявлено [36–42].

Отечественные авторы предлагают осуществлять расчет активности I-131 по следующей схеме: 1 мКи/кг веса для детей и 70 мКи/кг веса для взрослых без отдаленных метастазов [34, 43], при наличии же отдаленных метастазов она может быть выше.

При выявлении йод-накапливающих очагов опухоли показаны повторные сеансы терапии с активностью йода от 100 до 200 мКи (в редких случаях до 300 мКи) вплоть до полного отсутствия накопления йода в очагах и уровня тиреоглобулина менее 2 нг/л.

A.N. Van der Horst-Schrivers et al. в своем исследовании указывают на необходимость достижения международного консенсуса в отношении определения успеха абляции [44].

Необходимо отметить, что на прогноз заболевания неблагоприятное влияние оказывает резистентности к I-131, которая чаще всего развивается на фоне утраты дифференцировки клеток щитовидной железы. При этом в опухолевом очаге при радиоактивном сканировании, выполненном на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ, накопление радиоактивного йода отсутствует.

Одним из признаков резистентности является нарушение функции симпортера Na/I (NIS) [45], который представляет собой гликопротеин плазматической мембраны, расположенный на латеральной поверхности фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы. Он опосредует активный транспорт йодида в фолликулярные клетки щитовидной железы, способность которых к концентрированию йода и используется при лечении РЩЖ. Таким образом, посредством Na/I-симпортера I-131 прицельно проникает в клетки и испускает бета-частицы, разрушающие фолликулярную клетку [46]. Нарушение работы NIS вызывает резистентность к I-131. В основе же ослабленной передачи сигналов NIS лежат генетические изменения в путях RTK/BRAF/MAPK/ERK и PI3K-AKT-mTOR за счет приобретенных точечных мутаций, хромосомных перестроек или aberrантного метилирования генов [47].

Примером точечной мутации является точка мутации Raf-киназы В-типа (BRAF) V600E. Она представляет собой наиболее частую генетическую аберрацию при раке щитовидной железы, встречающуюся почти в 50 % ДРЩЖ. Мутация BRAF V600E обратно коррелирует с экспрессией NIS и прямо – с дифференцировкой, рецидивами и метастазами. Она была зарегистрирована в 29–69 % случаев папиллярного РЩЖ и связана с рецидивирующим и персистирующим течением заболевания с более высокой частотой метастазирования в лимфатические узлы и более высокой стадией TNM [48].

В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии резистентности к радиоiodтерапии ВДРЩЖ, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций:

- наличие больше одного очага, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/позитронной эмиссионной томографии с F-дезоксиглюкозой, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиоiodтерапии и постлечебной скинтиграфии всего тела, желательно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии;

- доказанное прогрессирование опухолевого процесса через 12 и менее месяцев на фоне радиоiodтерапии активностями не менее 3,7 ГБк при условии полноценной абляции остатка щитовидной железы;

- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

Консенсусом экспертов были выработаны показания для терапии йодрезистентного РЩЖ. Так, системная терапия показана пациентам при большом размере опухоли (более 3 см), нескольких очагах более 1 см или при увеличении размера. При размере опухоли менее 1 см, ее медленном росте (отсутствии прогрессирования в течение 12–14 мес.) системная терапия, как правило, не показана. Такие пациенты должны проходить обследование каждые 3–12 мес. Необходимость системной

терапии у пациентов в случае быстро прогрессирующей опухоли (увеличение размера более чем в два раза в течение 6–12 мес.) или при большом размере медленно растущего очага остается недоказанной [49].

Часть пациентов с радиоiodрефрактерным ВДРЩЖ имеют латентное течение опухолевого процесса и могут длительное время не иметь клинических симптомов прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования. Таким пациентам показано динамическое наблюдение с соответствующей ТТГ-супрессивной терапией и контрольными обследованиями каждые 3–12 мес. [50].

При выявлении клинических симптомов прогрессирования заболевания или прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования (увеличении размеров по шкале RECIST 1.1 более чем на 20 %) рекомендуется проведение одного из следующих вариантов системной терапии:

- таргетная терапия в качестве I линии лечения;

- лечение в рамках клинического исследования;

- химиотерапия (ХТ).

Традиционная системная химиотерапия имеет низкую частоту ответа при ДРЩЖ. Химиотерапия с включением доксорубина и цисплатина является малоэффективной, а кратковременный эффект зачастую сопровождается выраженной токсичностью [50]. Отношение токсичности к пользе у этих пациентов низкое [51].

Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиоiodрезистентности рекомендуется назначение сорафениба 800 мг/сут. или ленватиниба 24 мг/сут. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медулярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба 300 мг/сут. Длительность лечения определяется эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования

или неприемлемой токсичности. При анапластическом раке щитовидной железы в случае наличия BRAF-мутации в случае неэффективности режимов цитотоксической терапии по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение тирозинкиназных ингибиторов.

Таким образом, радиоiodтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы, она показана пациентам с отдаленными метастазами и потенциально высоким риском рецидива опухоли [52].

Заключение. Проведенный анализ источников литературы выявил общие закономерности лечения рака щитовидной железы, но в настоящее время отсутствуют четкие реко-

мендации для проведения радиоiodтерапии. Эффективность сочетания хирургического лечения и радионуклидной терапии I-131 не вызывает сомнений. Но любой клинический случай должен рассматриваться индивидуально с учетом возможных рисков для пациента как во время процедуры, так и при дальнейшем динамическом наблюдении. Отсутствие единого мнения о выборе рациональной тактики ведения и лечения пациентов с раком щитовидной железы обуславливает необходимость продолжения поиска консенсуса по вопросам объема хирургических операций, диапазона выбираемых активностей I-131, тактики динамического наблюдения за пациентами с учетом клинических и диагностических результатов их обследования.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России регистрационный № НИОКТР 1022060300090-7-3.2.21.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Удалов Ю.Д., Маякова Е.В.

Литературный поиск, обработка материала: Сычев П.В., Кайдаш Ю.А., Барышников И.А.

Анализ и интерпретация данных: Сычев П.В.

Написание и редактирование текста: Сычев П.В.

Литература

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 448.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252.
3. Papp S., Asa S.L. When thyroid carcinoma goes bad: a morphological and molecular analysis. Head Neck Pathol. 2015; 9 (1): 16–23. DOI: 10.1007/s12105-015-0619-z.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: руководство. СПб.: Питер; 2006. 368.
5. Schlumberger M., Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. Nat Rev Endocrin. 2021; 17 (3):176–188. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z.
6. Pitoia F., Bueno F., Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with 131Iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer. Clin Nucl Med. 2014; 39 (9): 784–790. DOI:10.1097/RLU.0000000000000507.
7. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2009; (19): 11: 1159–1165.
8. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2017; 27: 1341–1346. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091573> (дата обращения: 20.09.2024).
9. Kuta V., Forner D., Azzi J., Curry D., Noel C.W., Munroe K., Bullock M., McDonald T., Taylor S.M., Rigby M.H., Trites J., Johnson-Obaseki S., Corsten M.J. Treatment Choices in Managing Bethesda III and IV Thyroid Nodules: A Canadian Multi-institutional Study. OTO Open. 2021; 5 (2):

- 2473974X211015937. DOI: 10.1177/2473974X211015937. URL: <https://www.onkos.com.br/en/post/everything-about-the-bethesda-system/> (дата обращения: 20.09.2024).
10. Morrison S.A., Suh H., Hodin R.A. The surgical management of thyroid cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2014; 5 (2): e0008. DOI: 10.5041/RMMJ.10142.
 11. Медулярный рак щитовидной железы: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 47.
 12. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012; 15 (2): 120–123.
 13. Евтушенко А.В., Горчица Я.Ю., Сизов П.А., Смирнов А.А. Современная тактика хирургического лечения рака щитовидной железы. *European science.* 2018; 4 (36). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-taktika-hirurgicheskogo-lecheniya-raka-schitovidnoy-zhelezy> (дата обращения: 20.02.2023).
 14. Sawka A.M., Ibrahim-Zada I., Galacgac P., Tsang R.W., Brierley J.D., Ezzat S., Goldstein D.P. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010; 20 (10): 1129–1138. DOI: 10.1089/thy.2010.0055.
 15. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W., Wiersinga W.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (6): 787–803. DOI: 10.1530/eje.1.02158. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 (2): 385.
 16. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated thyroid cancer – treatment: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (6): 1292. DOI: 10.3390/ijms18061292.
 17. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
 18. Buffet C., Ghander C., le Marois E., Leenhardt L. Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015; 76 (Suppl. 1): 1S2–1S7. DOI:10.1016/S0003-4266(16)30008-7.
 19. Castagna M.G., Cantara S., Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (10): 1087–1094. DOI: 10.1007/s40618-016-0503-z.
 20. Kuo S.F. The role of radioactive iodine therapy in young patients with papillary thyroid cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 15 (1): 4–6.
 21. Mihailovic J., Stefanovic L., Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007; 22 (2): 250–255.
 22. Новикова А.А., Зуй В.С., Соловьев В.И., Семкина Е.Н. Эффективность радиойодтерапии при лечении рака щитовидной железы в Смоленской области (2016–2018 гг.). *Смоленский медицинский альманах.* 2019; 1: 214–216.
 23. Sawka A.M., Brierley J.D., Tsang R.W., Thabane L., Rotstein L., Gafni A., Straus S., Goldstein D.P. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37 (2): 457–480. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.02.007.
 24. Hay I.D. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (8): 692–700. DOI: 10.1002/jso.20696.
 25. Reinert C., Dietlein M., Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 989–1007. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.013.
 26. Perrino M., Vannucchi G., Colombo C. Papillary thyroid cancers ≤ 2 cm: outcome predictors and impact of surgical and radiometabolic treatments. *Arch. Surg.* 2008; 135 (2): 45–52.
 27. Küçük N.O., Tari P., Tokmak E., Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience. *Clin Nucl Med.* 2007; 32 (4): 279–281. DOI: 10.1097/01.rlu.0000257272.90126.3d.

28. Coerts H.I., de Keizer B., Marlowe R.J., Verburg F.A. Recombinant or endogenous thyroid-stimulating hormone for radioactive iodine therapy in thyroid cancer: state of knowledge and current controversies. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188 (2): lvad006. DOI: 10.1093/ajendo/lvad006.
29. Carpi A., Bianchi R., Zucchelli G.C., Del Corso L., Levanti C., Cocci L.F., Giannessi D., Mariani G. Effect of endogenous thyroid stimulating hormone levels on the secretion of thyroid hormones in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1979; 92 (1): 73–84. DOI: 10.1530/acta.0.0920073.
30. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю., Поляков В.Г., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Романов И.С., Поляков А.П., Слепцов И.В., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Фадеев В.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия.* 2017; 11 (1): 6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27.
31. Sawka A.M., Ibrahim-Zada I., Galacgac P., Tsang R.W., Brierley J.D., Ezzat S., Goldstein D.P. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010; 20 (10): 1129–1138. DOI: 10.1089/thy.2010.0055.
32. Incerti C. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): clinical development. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22 (Suppl. 11): 8–16.
33. Duntas L.H., Tsakalakos N., Grab-Duntas B., Kalarritou M., Papadodima E. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *Hormones (Athens).* 2003; 2 (3): 169–174. DOI: 10.14310/horm.2002.1197.
34. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодабляция при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2021; 4 (4): 9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19.
35. Silberstein E.B. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2007; 48 (7): 1043–1046. DOI: 10.2967/jnumed.107.040311.
36. Kaliszewski K., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Łukieńczyk T., Forkasiewicz Z., Domosławski P. Incidental and non-incidental thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett.* 2016; 12 (1): 734–740. DOI: 10.3892/ol.2016.4640.
37. Winter J., Winter M., Krohn T., Heinzel A., Behrendt F.F., Tuttle R.M., Mottaghy F.M., Verburg F.A. Patients with high-risk differentiated thyroid cancer have a lower I-131 ablation success rate than low-risk ones in spite of a high ablation activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85 (6): 926–931. DOI: 10.1111/cen.13123.
38. Zhang Y., Wang C., Zhang X., Li H., Li X., Lin Y. 30mCi radioactive iodine achieving comparative excellent response in intermediate/high Z risk nonmetastatic papillary thyroid cancer: a propensity score matching study. *Endocrine.* 2018; 62 (3): 655–662. DOI: 10.1007/s12020-018-1724-z.
39. Iizuka Y., Katagiri T., Ogura K., Mizowaki T. Comparison between the different doses of radioactive iodine ablation prescribed in patients with intermediate-to-high-risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2019; 33 (7): 495–501. DOI: 10.1007/s12149-019-01357-6.
40. Pilli T., Brianzoni E., Capocchetti F., Castagna M.G., Fattori S., Poggiu A., Rossi G., Ferretti F., Guarino E., Burrioni L., Vattimo A., Cipri C., Pacini F. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3542–3546. DOI: 10.1210/jc.2007-0225.
41. James D.L., Ryan É.J., Davey M.G., Quinn A.J., Heath D.P., Garry S.J., Boland M.R., Young O., Lowery A.J., Kerin M.J. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 147 (6): 544–552. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0288.
42. Caglar M., Bozkurt F.M., Akca C.K., Vargol S.E., Bayraktar M., Ugur O., Karaağaoğlu E. Comparison of 800 and 3700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012; 33 (3): 268–274. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834ec5d6.
43. Власова О.П., Клепов А.Н., Матусевич Е.С., Кураченко Ю.А. Развитие технологии индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. *Альманах клинической медицины.* 2008; 17 (1): 303–306.

44. Van der Horst-Schrivers A.N., Sluiter W.J., Muller Kobold A.C., Wolffenbuttel B.H., Plukker J.T., Bisschop P.H., de Klerk J.M., Al. Younis I., Lips P., Smit J.W., Brouwers A.H., Links T.P. Recombinant TSH stimulated remnant ablation therapy in thyroid cancer: the success rate depends on the definition of ablation success – an observational study. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120184. DOI: 10.1371/journal.pone.0120184.
45. Paladino S., Melillo R.M. Editorial: Novel Mechanism of Radioactive Iodine Refractivity in Thyroid Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109 (12). DOI: 10.1093/jnci/djx106.
46. Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G., Amzel L.M., Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 261–289. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034125.
47. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13 (3): 184–199. DOI: 10.1038/nrc3431.
48. Riesco-Eizaguirre G., Gutiérrez-Martínez P., García-Cabezas M.A., Nistal M., Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13 (1): 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119.
49. Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (5): 356–358. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
50. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3S2-1): 92–107. DOI 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06.
51. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol*. 1999; 16 (1): 34–41. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199901/02)16:1<34::aid-ssu7>3.0.co;2-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581851> (дата обращения: 18.05.2024).
52. Бородавина Е.В., Крылов В.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю., Родичев А.А. Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2021; 11 (4): 119–130. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130.

Поступила в редакцию 01.10.2024; принята 21.10.2024.

Авторский коллектив

Сычев Петр Владимирович – начальник Центра ядерной медицины, врач-радиолог, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Удалов Юрий Дмитриевич – доктор медицинских наук, доцент, генеральный директор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; профессор кафедры терапии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России. 123182, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23; e-mail: udalov@fvcnrm.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

Маякова Елена Викторовна – заместитель генерального директора по медицинской части – главный врач, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: mayakovaev@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>.

Кайдаш Юлия Александровна – заведующий отделением радионуклидной терапии Центра ядерной медицины, врач-радиолог, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: kajdashja@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Барышников Иван Анатольевич – врач-рентгенолог блока топометрической подготовки Протонного и фотонного центра, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: baryshnikovia@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

Образец цитирования

Сычев П.В., Удалов Ю.Д., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Барышников И.А. Современные аспекты радионуклидной терапии рака щитовидной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 6–19. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-6-19.

MODERN ASPECTS OF RADIONUCLIDE THERAPY IN THYROID CANCER

P.V. Sychev¹, Yu.D. Udalov^{1, 2}, E.V. Mayakova¹, Yu.A. Kaydash¹, I.A. Baryshnikov¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia;

² Russian State Research Center, A.I. Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

In the last two decades, the incidence of thyroid cancer has increased by almost 28 %, while at the same time mortality has decreased by more than 23 %. This is due to an increase of pathology detection at an early stage. The most favorable prognosis occurs after surgeries combined with radioactive iodine therapy. Radioactive iodine therapy can be used both for the ablation of thyroid tissue remnants after subtotal or near-total thyroidectomy for multifocal invasive cancer, and for the treatment of regional and distant metastases of differentiated thyroid cancer. The use of radioactive iodine is validated by: its selective accumulation by thyroid cells and highly differentiated tumors; the possibility to achieve a high absorbed dose in the accumulation site with minimal damage to surrounding tissues; the absence of complications, reversibility of side effects after drug administration.

The article provides a review of domestic and foreign literature on modern and promising areas of radionuclide therapy for thyroid cancer treatment.

Pubmed, eLIBRARY and other databases were used as reference sources.

Key words: radionuclide therapy, thyroid cancer, radioiodine therapy, I-131.

The work is financially supported by Federal Medical and Biological Agency of Russia, registration number ННЮКТР 1022060300090-7-3.2.21.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Udalov Yu.D., Mayakova E.V.

Literature search, data processing: Sychev P.V., Kaydash Yu.A., Baryshnikov I.A.

Data analysis and interpretation: Sychev P.V.

Text writing and editing: Sychev P.V.

References

1. Rumyantsev P.O., Il'in A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. *Rak shchitovidnoy zhelezy: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu* [Thyroid cancer: Modern approaches to diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 448 (in Russian).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)].

- Moscow: MNIOI imeni P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. 252 (in Russian).
3. Papp S., Asa S.L. When thyroid carcinoma goes bad: a morphological and molecular analysis. *Head Neck Pathol.* 2015; 9 (1): 16–23. DOI: 10.1007/s12105-015-0619-z.
 4. Valdina E.A. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy: rukovodstvo* [Thyroid diseases: Manual. St Petersburg: Piter; 2006. 368 (in Russian).
 5. Schlumberger M., Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrin.* 2021; 17 (3):176–188. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z.
 6. Pitoia F., Bueno F., Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with ¹³¹Iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2014; 39 (9): 784–790. DOI:10.1097/RLU.0000000000000507.
 7. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009; (19): 11: 1159–1165.
 8. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27: 1341–1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091573> (accessed: September 20, 2024).
 9. Kuta V., Forner D., Azzi J., Curry D., Noel C.W., Munroe K., Bullock M., McDonald T., Taylor S.M., Rigby M.H., Trites J., Johnson-Obaseki S., Corsten M.J. Treatment Choices in Managing Bethesda III and IV Thyroid Nodules: A Canadian Multi-institutional Study. *OTO Open.* 2021; 5 (2): 2473974X211015937. DOI: 10.1177/2473974X211015937. Available at: <https://www.onkos.com.br/en/post/everything-about-the-bethesda-system/> (accessed: September 20, 2024).
 10. Morrison S.A., Suh H., Hodin R.A. The surgical management of thyroid cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2014; 5 (2): e0008. DOI: 10.5041/RMMJ.10142.
 11. *Medullyarnyy rak shchitovidnoy zhelezy: klinicheskie rekomendatsii* [Medullary thyroid cancer: Clinical guidelines]. Moscow: Ministerstvo zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2020. 47 (in Russian).
 12. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012; 15 (2): 120–123.
 13. Evtushenko A.V., Gorchitsa Ya.Yu., Sizov P.A., Smirnov A.A. Sovremennaya taktika khirurgicheskogo lecheniya raka shchitovidnoy zhelezy [Modern surgical modalities for thyroid cancer treatment]. *European science.* 2018; 4 (36). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-taktika-hirurgicheskogo-lecheniya-raka-schitovidnoy-zhelezy> (accessed: February 20, 2023) (in Russian).
 14. Sawka A.M., Ibrahim-Zada I., Galacgac P., Tsang R.W., Brierley J.D., Ezzat S., Goldstein D.P. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010; 20 (10): 1129–1138. DOI: 10.1089/thy.2010.0055.
 15. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W., Wiersinga W.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (6): 787–803. DOI: 10.1530/eje.1.02158. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 (2): 385.
 16. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated thyroid cancer – treatment: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (6): 1292. DOI: 10.3390/ijms18061292.
 17. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
 18. Buffet C., Ghander C., le Marois E., Leenhardt L. Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015; 76 (Suppl. 1): 1S2–1S7. DOI:10.1016/S0003-4266(16)30008-7.
 19. Castagna M.G., Cantara S., Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (10): 1087–1094. DOI: 10.1007/s40618-016-0503-z.
 20. Kuo S.F. The role of radioactive iodine therapy in young patients with papillary thyroid cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 15 (1): 4–6.

21. Mihailovic J., Stefanovic L., Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007; 22 (2): 250–255.
22. Novikova A.A., Zuy V.S., Solov'ev V.I., Semkina E.N. Effektivnost' radioyodterapii pri lechenii raka shchitovidnoy zhelezy v Smolenskoj oblasti (2016–2018 gg.) [Efficiency of radioiodine therapy for thyroid cancer treatment in the Smolensk region in 2016–2018]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh.* 2019; 1: 214–216 (in Russian).
23. Sawka A.M., Brierley J.D., Tsang R.W., Thabane L., Rotstein L., Gafni A., Straus S., Goldstein D.P. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37 (2): 457–480. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.02.007.
24. Hay I.D. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (8): 692–700. DOI: 10.1002/jso.20696.
25. Reiners C., Dietlein M., Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 989–1007. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.013.
26. Perrino M., Vannucchi G., Colombo C. Papillary thyroid cancers ≤ 2 cm: outcome predictors and impact of surgical and radiometabolic treatments. *Arch. Surg.* 2008; 135 (2): 45–52.
27. Küçük N.O., Tari P., Tokmak E., Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience. *Clin Nucl Med.* 2007; 32 (4): 279–281. DOI: 10.1097/01.rlu.0000257272.90126.3d.
28. Coerts H.I., de Keizer B., Marlowe R.J., Verburg F.A. Recombinant or endogenous thyroid-stimulating hormone for radioactive iodine therapy in thyroid cancer: state of knowledge and current controversies. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188 (2): lvad006. DOI: 10.1093/ajendo/lvad006.
29. Carpi A., Bianchi R., Zucchelli G.C., Del Corso L., Levanti C., Cocci L.F., Giannessi D., Mariani G. Effect of endogenous thyroid stimulating hormone levels on the secretion of thyroid hormones in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1979; 92 (1): 73–84. DOI: 10.1530/acta.0.0920073.
30. Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Mel'nichenko G.A., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Yu., Polyakov V.G., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O., Romanov I.S., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Vorob'ev S.L., Fadeev V.V. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy u vzroslykh, 2017 god [Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment]. *Endokrinnaya khirurgiya.* 2017; 11 (1): 6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27 (in Russian).
31. Sawka A.M., Ibrahim-Zada I., Galacgac P., Tsang R.W., Brierley J.D., Ezzat S., Goldstein D.P. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010; 20 (10): 1129–1138. DOI: 10.1089/thy.2010.0055.
32. Incerti C. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): clinical development. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22 (Suppl. 11): 8–16.
33. Duntas L.H., Tsakalakos N., Grab-Duntas B., Kalarritou M., Papadodima E. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *Hormones (Athens).* 2003; 2 (3): 169–174. DOI: 10.14310/horm.2002.1197.
34. Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioyodablatsiya pri rake shchitovidnoy zhelezy. Istorieskie i sovremennye aspekty. Obzor literatury [Radioiodine ablation for thyroid cancer. Historical and modern aspects. Literature review]. *Onkologicheskij zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya.* 2021; 4 (4): 9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19 (in Russian).
35. Silberstein E.B. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2007; 48 (7): 1043–1046. DOI: 10.2967/jnumed.107.040311.
36. Kaliszewski K., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Łukieńczyk T., Forkasiewicz Z., Domosławski P. Incidental and non-incidental thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett.* 2016; 12 (1): 734–740. DOI: 10.3892/ol.2016.4640.
37. Winter J., Winter M., Krohn T., Heinzel A., Behrendt F.F., Tuttle R.M., Mottaghy F.M., Verburg F.A. Patients with high-risk differentiated thyroid cancer have a lower I-131 ablation success rate than low-risk ones in spite of a high ablation activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85 (6): 926–931. DOI: 10.1111/cen.13123.
38. Zhang Y., Wang C., Zhang X., Li H., Li X., Lin Y. 30mCi radioactive iodine achieving comparative excellent response in intermediate/high Z risk nonmetastatic papillary thyroid cancer: a propensity score matching study. *Endocrine.* 2018; 62 (3): 655–662. DOI: 10.1007/s12020-018-1724-z.

39. Iizuka Y., Katagiri T., Ogura K., Mizowaki T. Comparison between the different doses of radioactive iodine ablation prescribed in patients with intermediate-to-high-risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2019; 33 (7): 495–501. DOI: 10.1007/s12149-019-01357-6.
40. Pilli T., Brianzoni E., Capocchetti F., Castagna M.G., Fattori S., Poggiu A., Rossi G., Ferretti F., Guarino E., Burrioni L., Vattimo A., Cipri C., Pacini F. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3542–3546. DOI: 10.1210/jc.2007-0225.
41. James D.L., Ryan É.J., Davey M.G., Quinn A.J., Heath D.P., Garry S.J., Boland M.R., Young O., Lowery A.J., Kerin M.J. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 147 (6): 544–552. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0288.
42. Caglar M., Bozkurt F.M., Akca C.K., Vargol S.E., Bayraktar M., Ugur O., Karaağaoğlu E. Comparison of 800 and 3700 MBq iodine-131 for the postoperative ablation of thyroid remnant in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2012; 33 (3): 268–274. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834ec5d6.
43. Vlasova O.P., Klepov A.N., Matusevich E.S., Kurachenko Yu.A. Razvitie tekhnologii individual'nogo dozimetricheskogo planirovaniya radioyodterapii zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy [Advancements in technology for individual dosimetric planning of radioiodine therapy for thyroid diseases]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008; 17 (1): 303–306 (in Russian).
44. Van der Horst-Schrivers A.N., Sluiter W.J., Muller Kobold A.C., Wolffenbuttel B.H., Plukker J.T., Bisschop P.H., de Klerk J.M., Al. Younis I., Lips P., Smit J.W., Brouwers A.H., Links T.P. Recombinant TSH stimulated remnant ablation therapy in thyroid cancer: the success rate depends on the definition of ablation success – an observational study. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120184. DOI: 10.1371/journal.pone.0120184.
45. Paladino S., Melillo R.M. Editorial: Novel Mechanism of Radioactive Iodine Refractivity in Thyroid Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109 (12). DOI: 10.1093/jnci/djx106.
46. Ravera S., Reyna-Neyra A., Ferrandino G., Amzel L.M., Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 261–289. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034125.
47. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13 (3): 184–199. DOI: 10.1038/nrc3431.
48. Riesco-Eizaguirre G., Gutiérrez-Martínez P., García-Cabezas M.A., Nistal M., Santisteban P. The onco-gene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13 (1): 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119.
49. Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (5): 356–358. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
50. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu zlokachestvennykh opukholey golovy i shei [Best practices for head and neck malignant tumor treatment]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2020; 10 (3S2-1): 92–107. DOI 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06 (in Russian).
51. Haugen B.R. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol*. 1999; 16 (1): 34–41. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199901/02)16:1<34::aid-ssu7>3.0.co;2-2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581851> (accessed: May 18, 2024).
52. Borodavina E.V., Krylov V.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu., Rodichev A.A. Istoricheskie aspekty i sovremennye kontseptsii v lechenii bol'nykh differentsirovannym rakom shchitovidnoy zhelezy, refrakternym k terapii radioaktivnym yodom [Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy]. *Opukholi golovy i shei*. 2021; 11 (4): 119–130. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130 (in Russian).

Received October 01, 2024; accepted October 28, 2024.

Information about the authors

Sychev Petr Vladimirovich, Head of the Nuclear Medicine Center, Radiologist, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Udalov Yuriy Dmitrievich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Director General, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; Professor, Chair of Therapy, Russian State Research Center, A.I. Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency 123182, Russia, Moscow, Marshal Novikov St., 23; e-mail: udalov@fvcmrmail.ru, ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

Mayakova Elena Viktorovna, Deputy Director General for Medical Affairs, Chief Physician, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: mayakovaev@fnkcrio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>

Kaydash Yuliya Aleksandrovna, Head of the Radionuclide Therapy Department, Center for Nuclear Medicine, Radiologist, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: kajdashja@fnkcrio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Baryshnikov Ivan Anatol'evich, Radiologist, Topometric Preparation Unit, Proton and Photon Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: baryshnikovia@fnkcrio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

For citation

Sychev P.V., Udalov Yu.D., Mayakova E.V., Kaydash Yu.A., Baryshnikov I.A. Sovremennye aspekty radionuklidnoy terapii raka shchitovidnoy zhelezy [Modern aspects of radionuclide therapy in thyroid cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 1: 6–19. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-6-19 (in Russian).

УДК 613.2

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-20-32

ПСИХОБИОТИКИ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ПИТАНИИ: РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Т.И. Субботина, О.Г. Коростелева, Ю.В. Ищук,
Е.С. Белозеров, А.И. Андриянов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Актуальность работы обусловлена необходимостью поиска и апробации новых подходов к профилактике и лечению психологических нарушений, включающих, наряду с фармакотерапией, функциональное питание с использованием нутрицевтических средств природного происхождения, в частности пробиотиков.

Цель. Изучение перспектив и возможности использования в функциональном питании нового поколения пробиотиков – психобиотиков в качестве средства нутритивной поддержки при различных психологических расстройствах.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций с использованием базы данных Национальной медицинской библиотеки США (U.S. National Library of Medicine) Medline и поисковой системы PubMed.

Результаты. Показана значимость факторов риска, связанных с питанием, в динамике смертности и инвалидизации населения, а также роль нутриома – формулы оптимального питания человека. Изучены современные представления о функциональном питании, продуктах функционального назначения, их свойствах и эффективности в решении медицинских, социальных проблем и задач здоровьесбережения населения России.

Обоснована целесообразность использования функционального питания, включающего психобиотики, в различных группах населения в связи с возросшей частотой развития психологических расстройств в условиях военных конфликтов, чрезвычайных ситуаций, техногенных и природных катастроф. Проанализированы роль микробиома кишечника в развитии депрессивных состояний, механизмы взаимодействия микробиома кишечника и центральной нервной системы, роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в их осуществлении. Представлены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, свидетельствующие о положительном влиянии приема психобиотиков на состояние человека при психологических нарушениях. Приведены данные клинического изучения, представленного на российском рынке психобиотика «Бифистим® Антистресс».

Выводы. Отечественный и зарубежный опыт свидетельствует о перспективности применения психобиотиков в качестве нутритивного средства функционального питания, обладающего минимальными побочными эффектами, в комплексном лечении психологических расстройств, тревожных и депрессивных состояний.

Ключевые слова: функциональное питание, нутриом, микробиом, пробиотики, психобиотик, психологические нарушения, кишечно-мозговая ось.

Введение. Состояние здоровья современного человека в значительной степени обсклаивается характером, уровнем и структурой питания. Нарушения в этой сфере наносят человеку серьезный урон, превосходящий по своей выраженности воздействие неблагоприятных экологических факторов [1]. Существующие методы изучения здоровья населения (оценка смертности и инвалидизации) не в полной мере обеспечивают современный подход к

оценке эффективности реализуемой государственной политики в области здравоохранения, в связи с чем целесообразным представляется использование комплексного показателя бремени болезней – годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY – Disability Adjusted Life Years) [2]. Анализ, проведенный с помощью DALY, показывает, что нерациональное питание ежегодно провоцирует 11 млн смертей и потерю 225 млн лет жизни с инвалидностью [3].

Проведенные статистические и популяционные исследования подтверждают, что пищевые факторы риска связаны в большом числе случаев с нарушением нутриома – формулы оптимального питания, т.е. совокупности необходимых для поддержания динамического равновесия между человеком и окружающей средой алиментарных факторов. Установлено, что традиционные продукты не удовлетворяют физиологическую потребность современного человека в энергии и пищевых веществах, вследствие чего возникает необходимость использования продуктов функционального питания [4].

Цель исследования. Изучение перспектив и возможности использования в функциональном питании нового поколения пробиотиков – психобиотиков в качестве средства нутритивной поддержки при различных психологических расстройствах.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций с использованием базы данных Национальной медицинской библиотеки США (U.S. National Library of Medicine) Medline и поисковой системы PubMed.

Результаты и обсуждение. Концепция функционального питания, предложенная в 80-х гг. прошлого века, в настоящее время является актуальным направлением нутрициологии, обоснованным фундаментальными данными о функционировании систем организма человека на клеточном и молекулярном уровнях и участии в этих процессах нутриентов [5]. Под термином «функциональное питание» подразумевается использование продуктов функционального назначения, т.е. таких продуктов естественного происхождения, основные ингредиенты которых при систематическом употреблении оказывают регулирующее действие на макроорганизм в целом или его отдельные органы и системы, обеспечивая комплексную нутритивную безмедикаментозную коррекцию их функций. В соответствии с данной концепцией в целях улучшения здоровья и профилактики распространенных заболеваний цивилизации (сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, остеопороза, сахарного диабета и др.) широко используются функциональные пищевые продукты (ФПП),

обогащенные (фортифицированные) пищевые продукты (ОПП), биологически активные добавки к пище (БАД) [5–7].

ФПП представляют собой пищевые продукты, которые благодаря добавлению или элиминации определенных ингредиентов оказывают регулирующее действие на физиологические функции и психосоциальное поведение человека, способствуют снижению риска возникновения заболеваний и оказываются более эффективными по сравнению с традиционными пищевыми продуктами. ФПП предназначены для систематического употребления всеми возрастными группами населения.

В отличие от ФПП ОПП получают добавлением к традиционным пищевым продуктам одного или нескольких функциональных пищевых ингредиентов (пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ, пробиотиков и др.) в количестве, обеспечивающем предотвращение или восполнение имеющегося в организме человека дефицита питательных веществ и (или) собственной микрофлоры. Принципиальное отличие ФПП от ОПП – наличие научных результатов о положительном влиянии на состояние здоровья.

БАД – это биологически активные вещества и их композиции, предназначенные для непосредственного приема с пищей. Юридически БАД не являются лекарствами и относятся к пище, однако подлежат, как и лекарства, регистрации. В отличие от ФПП БАД, как правило, имеют лекарственную форму и содержат макро- и микронутриенты в количествах, значительно превышающих физиологическую суточную потребность, поэтому назначаются курсами и принимаются в течение определенного времени, в то время как ФПП содержат функциональное вещество в количестве, не превышающем 30–50 % суточной нормы, оказывают на функции человека действие, близкое к физиологическому, поэтому могут приниматься неопределенно долго.

Критериями выбора БАД, перспективных для использования в питании, являются: привычные вкусовые качества, возможность оптимально включаться в лечебно-профилактические рационы и максимально восполнять

имеющиеся круглогодичные дефициты эссенциальных макро- и микронутриентов; способность восстанавливать защитно-приспособительные механизмы при функциональных нарушениях организма, останавливать запуск патогенетических механизмов развития болезни (первичная профилактика), а также благоприятно воздействовать на уже нарушенные функции, замедлять прогрессирование заболевания, уменьшать число рецидивов (вторичная профилактика).

С целью совершенствования порядка обращения и применения БАД правительственная комиссия по законодательной деятельности Правительства РФ в октябре 2023 г. одобрила законопроект, в соответствии с которым Правительство России наделяется полномочиями по установлению качества БАД и сырья для их изготовления в зависимости от степени влияния на здоровье человека, а также определяет порядок регистрации отечественных БАД и особенности их применения на территории Российской Федерации. Структуру регулирования БАД предлагается выстроить по аналогии со структурой регулирования лекарственных препаратов и медицинских изделий. Инициатива наделяет медицинских работников правом назначать и выписывать БАД, отвечающие требованиям к качеству, определенным законодательством РФ, и зарегистрированные в соответствии с ним [8].

В настоящее время накоплен значительный опыт эффективного применения функционального питания в решении медицинских и социальных проблем населения. По данным организации The Micronutrient Initiative (США), использование продуктов функционального назначения позволяет предотвратить четыре из десяти детских смертей, снизить материнскую смертность более чем на треть, повысить работоспособность на 40 % [9].

Наиболее часто в состав продуктов функционального назначения включаются антиоксиданты, витамины, минеральные вещества, микроэлементы и флавоноиды [10, 11].

В качестве перспективной составляющей функционального питания рассматривается применение пробиотиков, осуществляющих

коррекцию микробиома кишечника, нарушения которого рассматриваются сегодня в качестве универсального патогенетического механизма возникновения и развития неинфекционных и аутоиммунных процессов [12]. По мнению ведущих специалистов в области питания, коррекция микробиома человека является важным фактором здоровьесбережения населения России [3, 13].

Результаты многочисленных клинических наблюдений показали, что пробиотики и пребиотики могут являться эффективным дополнением к существующим стандартным диетам в терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, сахарного диабета и других заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами, а также могут быть использованы в качестве средства нутриционно-метаболической реабилитации больных с дефицитом массы тела в отдаленном восстановительном периоде после гамма-облучения, при этом, как правило, наблюдается коррекция психологических расстройств, таких как тревожность, депрессия, когнитивные нарушения [14–20].

В последние годы развитие пробиотиков идет в направлении создания целевых продуктов пятого поколения, предназначенных для воздействия на конкретные органы и системы человека, в т.ч. при различных психологических нарушениях, связанных со стрессовыми воздействиями. Влияние пробиотиков на эмоциональную, когнитивную, системную и центральную сферы психофизиологической активности позволили некоторым исследователям использовать новое определение – «психобиотики» [21–23].

Психобиотики – пробиотики узконаправленного действия, которые при введении в адекватных количествах (в суточной дозе не менее $(1-2) \times 10^9$ КОЕ) повышают эффективность терапии пациентов с психологическими проблемами, прежде всего с тревожно-депрессивными расстройствами, вызванными стрессами [24, 25].

Связанная со стрессом психологическая травма может являться пусковым фактором

развития многих заболеваний, в т.ч. синдрома посттравматического стрессового расстройства, являющегося в настоящее время социально значимым заболеванием не только для военнослужащих, но и для гражданского населения, находящегося в условиях военных конфликтов, чрезвычайных ситуаций, техногенных и природных катастроф [26–28].

Депрессия и тревога являются наиболее распространенными расстройствами психического здоровья среди взрослых во всем мире. В США депрессией страдают 5 % взрослых, тревожными расстройствами – 19,1 %. Показатель DALY демонстрирует, что на психиатрические и неврологические заболевания приходится примерно 28 % всех лет, прожитых с инвалидностью, и 1,4 % смертей [29–31].

В стандартном лечении психологических нарушений используют в основном фармацевтические препараты, однако более перспективным представляется их сочетание с нутрицевтическими средствами, содержащими природные соединения, в т.ч. пробиотиков (психобиотиков), которые не имеют специфических побочных эффектов [32].

Использование психобиотиков обосновано вновь полученными данными о том, что при депрессии имеют место нарушение микробиома, проявляющееся изменением штаммового состава, снижением количества и активности пробиотических штаммов, а также воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, приводящие к ускорению прогрессирования заболевания и появлению более тяжелых последствий [33].

Исследованиями последних лет установлена двусторонняя связь между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и мозгом, которая осуществляется посредством примерно 200–600 млн нейронов. Также было показано, что влияние пробиотиков на центральную нервную систему (ЦНС) связано с взаимодействием между кишечным микробиомом и пробиотиками из толстой кишки, иммунной и нервной системами, которое происходит посредством секреции определенных ферментов, гормонов, иммунологических факторов и нейротрансмиттеров [34].

Пробиотические микроорганизмы влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, воздействуя на эндокринную систему посредством колебаний уровней кортикостероидов и адренокортикотропного гормона. Влияние пробиотиков на иммунную систему обусловлено их способностью ингибировать образование провоспалительных цитокинов. Также они могут напрямую изменять биохимию ЦНС, воздействуя на концентрацию 5-гидрокситриптамина, нейротрофического фактора головного мозга, g-аминомасляной кислоты, дофамина и фруктоолигосахаридов, что впоследствии приводит к перестройке мыслительной деятельности и поведения. Кроме того, пробиотики стимулируют блуждающий нерв, который участвует в коммуникации между кишечником и мозгом. Пробиотические микроорганизмы регулируют микробиоту кишечника, расширяя ее разнообразие и конфигурацию, а также синтезируют метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, экзополисахариды и триптофан, способствуя улучшению функции ЦНС [34].

В ряде работ показано, что пре- и пробиотики влияют на депрессивное состояние посредством снижения уровня кортизола, ослабления медиаторов воспаления, а также регулирования синтеза серотонина и трансмисмиттеров. Исследование M.I. Pinto-Sanchez et al. продемонстрировало, что при изменении микрофлоры вследствие применения пребиотиков и пробиотиков происходит снижение выработки катехоламинов, что уменьшает тревожность за счет ослабления реакции «беги или сражайся». Было установлено также, что пребиотики в рационе увеличивают количество видов бактерий, вырабатывающих молочную кислоту и бутират и защищают хозяина от нейробиологических, поведенческих и физиологических последствий стресса, а также воздействуют на настроение благодаря уменьшению выраженности системного воспаления [35].

Изучение внутренних механизмов индукции пробиотиками положительных эмоциональных сдвигов у людей показало, что они оказывают анксиолитическое влияние посредством вагусного воздействия на околоводо-

проводное серое вещество, центральное ядро миндалины, каудальное одиночное ядро и ядро ложа терминальной полоски [36].

В результате проведенных в последние годы многочисленных рандомизированных клинических исследований пациентов с пси-

хологическими нарушениями было установлено положительное влияние приема пробиотиков и пребиотиков на проявления депрессии, качество сна, субъективный уровень стресса, подпороговый уровень стрессовой тревоги [37, 38] (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Влияние про- и пребиотиков на некоторые психические расстройства [34]

The effects of probiotics and prebiotics on some mental disorders [34]

Пробиотические штаммы / пребиотики Probiotic strains / prebiotics	Доза пробиотика / пребиотика Probiotic / Prebiotic dose	Эффект Effect
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. fermentum</i> и <i>B. bifidum</i>	2×10^9 КОЕ/г каждого штамма 2×10^9 CFU/g of each strain	Улучшение когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией Improvement of cognitive functions in patients with arterial hypertension
<i>B. breve</i> CCFM1025	10^{10} КОЕ/день 10^{10} CFU/day	Антидепрессантный эффект Antidepressant effect
<i>S. thermophiles</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. helveticus</i>	9×10^{11} КОЕ/день 9×10^{11} CFU/day	Нормализация или уменьшение симптомов депрессии Normalization or reduction of depression symptoms
Пребиотик PS128e Prebiotic PS128e	3×10^{10} КОЕ/капсула 3×10^{10} CFU/capsule	Уменьшение симптомов депрессии, усталости, улучшение качества сна Reduction of depression and fatigue symptoms, improvement of sleep quality
Пребиотик (фруктоолигосахариды) и пробиотики <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> и <i>S. thermophilus</i> Prebiotic (fructooligosaccharids) and probiotic <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> и <i>S. thermophilus</i>	100 мг пребиотика $3 \times 10^8 \dots 2 \times 10^9$ КОЕ/г пробиотиков 100 mg prebiotics $3 \times 10^8 \dots 2 \times 10^9$ CFU/g probiotics	Дополнительный эффект при лечении умеренной депрессии Adjunctive effect in the treatment of moderate depression.

Влияние психобиотиков на депрессивные состояния как в комплексных, так и изолированных схемах лечения статистически подтверждено результатами проведенных в последние годы метаанализов клинических исследований [39–41] и наблюдений за группами

гражданского населения, находящимися в экстремальных ситуациях. При этом было установлено, что пробиотики значительно влияют на людей с уже существующими депрессивными симптомами по сравнению с более здоровыми людьми [34].

В настоящее время на российском рынке представлены психобиотики Neuro meditation, «Панбиоллакт Ментал» и некоторые другие. Наиболее изученным является психобиотик «Бифистим® Антистресс» (Испания). Установлено, что входящие в его состав *Lactobacillus plantarum* DR7 (в концентрации 1×10^9 КОЕ) оказывают влияние на обмен дофамина и серотонина, за счет чего осуществляется анксиолитическое и антистрессорное действие. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что прием психобиотика снижает концентрацию кортизола, улучшает отдельные показатели памяти и когнитивные способности у людей, находящихся в состоянии стресса, достоверно снижает показатель Шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-42). «Бифистим® Антистресс» признан Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США безопасным и имеет статус квалифицированной презумпции безопасности (QPS) Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [42].

На сегодняшний день проблема использования психобиотиков у военнослужащих осве-

щена в недостаточной мере, в то время как военная служба относится к экстремальным видам профессиональной деятельности, связанной с воздействием выраженных стрессовых факторов, особенно в современных условиях ведения боевых действий и выполнения специальных задач. Этому направлению исследований уделяется значительное внимание в странах НАТО при разработке боевых рационов, одним из способов совершенствования которых является использование пробиотиков. Наблюдения показали их эффективность не только в профилактике инфекций и нормализации иммунитета при недостаточном питании, но и в повышении выносливости, физической и когнитивной работоспособности в период боевого стресса, улучшении адаптации в экстремальных условиях [27, 43].

Заключение. Данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о том, что психобиотики, являясь новым нутритивным средством функционального питания с минимальными побочными эффектами, могут быть достаточно эффективно использованы в комплексном лечении психологических расстройств, тревожных и депрессивных состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Субботина Т.И., Андриянов А.И.

Сбор материала: Субботина Т.И., Коростелева О.Г., Ищук Ю.В., Белозеров Е.С.

Обработка данных: Коростелева О.Г.

Написание текста статьи: Субботина Т.И., Коростелева О.Г.

Редактирование: Ищук Ю.В., Белозеров Е.С.

Литература

1. Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий. Вопросы питания. 2020; 89 (4): 60–70. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10042.
2. Глобальные оценки здравоохранения: ожидаемая продолжительность жизни и основные причины смертности и инвалидности; 2020. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (дата обращения: 15.10.2024).
3. Тутельян В.А. Ключевые проблемы нутрициологии. Вопросы питания. 2023; 92 (Прил. 5 (549)): 24. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-5s-001.
4. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батулин А.К., Васильев А.В., Гаппаров М.М.Г., Жилинская Н.В., Жминченко В.М., Камбаров А.О., Коденцова В.М., Кравченко Л.В., Кулакова С.Н., Лашина Н.В., Мазо В.К., Соколов А.И., Суханов Б.П., Хотимченко С.А. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи. Вопросы питания. 2020; 89 (4): 24–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10039.

5. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; 4 (11): 78–90.
6. Bellisle F., Diplock A.T., Hornstra G., Koletzko B., Roberfroid M., Salminen S., Saris W.H.M. Functional Food Science in Europe. British J. Nutrition. 1998; 80 (S1): 1–193. DOI: 10.1079/BJN19980101.
7. Цыганков В.Г., Ловкис З.В., Стигайло И.Н., Симоненко С.В. Задачи и перспективы разработки продуктов функционального питания. Труды Белорусского Государственного университета. Серия: физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. 2009; 4 (1): 60–67.
8. Проект закона об особенностях продажи БАДов в РФ одобрен Думой в первом чтении; 2024. URL: <https://www.interfax.ru/russia/970011> (дата обращения: 15.10.2024).
9. The use and acceptability of micronutrient enriched foods; 1997. URL: <https://www.ennonline.net/fex/1/use> (дата обращения: 15.10.2024).
10. Цыганова Т.Б., Темираев Р.Б., Цалоева М.Р. Перспективы включения функциональных продуктов в рацион питания военнослужащих как факторов адаптации организма к экстремальным условиям несения службы. Известия Кабардино-Балкарского государственного аграрного университета имени В.М. Кокова. 2023; 2 (40): 138–146. DOI: 10.55196/2411-3492-2023-2-40-138-146.
11. Коденцова В.М., Жилинская Н.В., Салагай О.О., Тутельян В.А. Специализированные витаминно-минеральные комплексы для лиц, находящихся в экстремальных условиях. Вопросы питания. 2022; 91 (6): 6–16. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-6-6-16.
12. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Сас Е.И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 183 (11): 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-183-11-4-102.
13. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России. Вопросы питания. 2024; 93 (1): 6–21. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21.
14. Ткаченко Е.И., Закревский В.В., Копчак Д.В., Оришак Е.А., Нилова Л.Ю. Клиническая и микробиологическая оценка эффективности использования индивидуально подобранных пробиотиков у пациентов с метаболическим синдромом и нарушенным микробиоценозом кишечника. Профилактическая и клиническая медицина. 2016; 1 (58): 60–66.
15. Bistas K.G., Tabet J.P. The Benefits of Prebiotics and Probiotics on Mental Health. Cureus. 2023; 15 (8): e43217. DOI: 10.7759/cureus.43217
16. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю., Баранов А.П., Крюков Е.В., Дедов Е.И., Каравашкина Е.А. Изменения кишечной микрофлоры как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. Терапевтический архив. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784.
17. Субботина Т.И., Смирнова Г.А., Кравченко Е.В., Андриянов А.И., Сметанин А.Л. Перспективы применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022; 24 (1): 189–198. DOI: 10.17816/brmma90709.
18. Singh R.B. Functional foods and nutraceuticals in metabolic and non-communicable diseases. Elsevier; 2021. 821.
19. Трухан Д.И. Нарушение кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. Медицинский совет. 2022; 16 (7): 132–143. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143.
20. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (2): 76–89. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35.
21. Ардатская М.Д. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных состояниях. Лечащий врач. 2023; 10 (26): 38–48. DOI: 10.51793/OS.2023.26.10.006.
22. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 4–12. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12.
23. Дбар С.Д., Стоянова Л.Г. Новое поколение пробиотиков – психобиотики, их назначение и функции. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (9-10): 64–80. DOI: 10/37489/0235-2990-2021-66-9-10-64-78.

24. Brown L.C., Bobo W.V., Gall C.A., Müller D.J., Bousman C.A. Pharmacomicrobiomics of Antidepressants in Depression: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (7): 1086. DOI: 10.3390/jpm13071086.
25. Сас Е.И., Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Коржева М.Д. Психобиотики: научные перспективы и клиническая практика. *Вестник терапевта.* 2022; 1 (52): 50–60.
26. Тришкин Д.В., Серговецев А.А., Шамрей В.К., Курасов Е.С., Марченко Л.А. Стресс-ассоциированные психические расстройства у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал.* 2023; 344 (6): 4–15. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_6_4.
27. Jain N., Prasad S., Czárth Z.C., Chodnekar S.Y., Mohan S., Savchenko E., Panag D.S., Tanasov A., Betka M.M., Platos E., Świątek D., Krygowska A.M., Rozani S., Srivastava M., Evangelou K., Gristina K.L., Bordeniuc A., Akbari A.R., Jain S., Kostiks A., Reinis A. War psychiatry: identifying and managing the neuropsychiatric consequences of armed conflicts. *J. Prim. Care and Community Health.* 2022; 13: 1–11. DOI: 10.1177/21501319221106625.
28. Чуркин Д.В., Ластков Д.О. Влияние пищевого фактора на показатели функциональной адаптации военнослужащих в зоне локального военного конфликта. *Медицина в Кузбассе.* 2017; 16 (1): 39–45.
29. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003; 5 (3): 281–298. DOI: 10.31887/DCNS.2003.5.3/pmartin
30. ВОЗ. Депрессия; 2022. URL: <https://www.who.int/health-topics/depression> (дата обращения: 15.10.2024).
31. Remes O., Mendes J.F., Templeton P. Biological, psychological, and social determinants of depression: a review of recent literature. *Brain Sci.* 2021; 11 (12): 1633. DOI: 10.3390/brainsci11121633.
32. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность сочетанного психофизиологического, диетического и нутрицевтического лечения депрессии с выраженными когнитивными нарушениями. *Вопросы питания.* 2023; 92 (S5): 125–126. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-5s-142.
33. Liang L., Saunders C., Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: a new target for future individualized disease prevention and management. *Food Sci Nutr.* 2023; 11 (4): 1671–1704. DOI: 10.1002/fsn3.3229.
34. Ansari F., Neshat M., Pourjafar H., Jafari S.M., Samakkhah S.A., Mirzakhani E. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr.* 2023; 10. DOI: 10.3389/fnut.2023.1173660.
35. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., Martin F.P., Cominetti O., Welsh C., Rieder A., Traynor J., Gregory C., De Palma G., Pigrau M., Ford A.C., Macri J., Berger B., Bergonzelli G., Surette M.G., Collins S.M., Moayyedi P., Bercik P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 153 (2): 448–459. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.
36. Henigsberg N., Kalember P., Petrovic Z.K., Šečić A. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019; 90: 37–42. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.003.
37. Kazemi A., Noorbala A.A., Azam K., Eskandari M.H., Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 522–528. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.
38. Schaub A.C., Schneider E., Vazquez-Castellanos J.F., Schweinfurth N., Kettelhack C., Doll J.P.K., Yamanbaeva G., Mählmann L., Brand S., Beglinger C., Borgwardt S., Raes J., Schmidt A., Lang U.E. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 2022; 12 (1): 227. DOI: 10.1038/s41398-022-01977-z.
39. Liu R.T., Walsh R.F., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 102: 13–23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
40. Alli S.R., Gorbovskaia I., Liu J.C.W., Kolla N.J., Brown L., Müller D.J. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (9): 4494. DOI: 10.3390/ijms23094494.
41. Yang H., Liu Y., Cai R., Li Y., Gu B. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (2): 2304–2313. DOI: 10.21037/apm-20-1365.
42. Chong H.X., Yusoff N.A.A., Hor Y.Y., Lew L.C., Jaafar M.H., Choi S.B., Yusoff M.S.B., Wahid N., Abdullah M.F.I.L., Zakaria N., Ong K.L., Park Y.H., Liong M.T. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress

and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019; 10 (4): 355–373. DOI: 10.3920/BM2018.0135.

43. Sanders M.E., Korzenic J. The Potential Impact of Probiotics and Prebiotics on Gastrointestinal and Immune Health of Combat Soldier. Nutrient composition of ration for short-term, high-intensity combat operation. Washington DC: The National Academies Press; 2006: 341–361. DOI: 10.17226/11325.

Поступила в редакцию 25.11.2024; принята 13.12.2024.

Авторский коллектив

Субботина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: Subbotina-vmeda.subbotina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3217-8191>.

Коростелева Оксана Геннадиевна – научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: kor.vika.2007@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0684-8398>.

Ищук Юлия Владимировна – научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: ishuk.y@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8716-3528>.

Белозеров Евгений Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-1432>.

Андрянов Антон Игоревич – кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: airdoctor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

Образец цитирования

Субботина Т.И., Коростелева О.Г., Ищук Ю.В., Белозеров Е.С., Андрянов А.И. Психобиотики в функциональном питании – роль и возможности применения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 20–32. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-20-32.

PSYCHOBOTICS IN FUNCTIONAL NUTRITION: ROLE AND AVAILABILITY

T.I. Subbotina, O.G. Korosteleva, Yu.V. Ishchuk, E.S. Belozеров, A.I. Andriyanov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

The paper is relevant as it is necessary to look for and test new approaches for prevention and treatment of psychological disorders, including both pharmacotherapy and functional nutrition with nutraceuticals of natural origin, namely probiotics.

Objective. The aim of the study is to examine the prospects and possibilities of new generation probiotics, namely psychobiotics, in functional nutrition of patients with various psychological disorders.

Materials and Methods. The authors analyzed publications from the U.S. National Library of Medicine Medline and PubMed.

Results. The paper states the significance of risk factors associated with nutrition in the dynamics of population mortality and disability and the role of nutriome as the formula for optimal human nutrition. The authors studied modern concepts on functional nutrition, functional products, their properties and effectiveness in solving medical, social and health protection problems in Russia.

The article substantiates the feasibility of functional nutrition (including psychobiotics), in various population groups due to the increase of psychological disorders caused by military conflicts, emergencies, man-made and natural disasters. The authors analyzed the role of intestinal microbiome in the development of depressive states, mechanisms of interaction between the intestinal microbiome and the central nervous system, and the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Moreover, the authors present the results of randomized clinical trials and meta-analyses, indicating a positive effect of psychobiotics on a person with psychological disorders. They also report about a clinical study on the psychobiotic "Bifistim® Antistress" presented on the Russian market.

Conclusion. Domestic and foreign experience shows the potential of psychobiotics as a means of functional nutrition with minimal side effects in the complex treatment of psychological disorders, anxiety and depressive states.

Key words: functional food, nutriome, microbiome, probiotics, psychobiotic, psychological disorders, gut-brain connection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Subbotina T.I., Andriyanov A.I.

Collection of samples: Subbotina T.I., Korosteleva O.G., Ishchuk Yu.V., Belozarov E.S.

Data processing: Korosteleva O.G.

Text writing: Subbotina T.I., Korosteleva O.G.

Text editing: Ishchuk Yu.V., Belozarov E.S.

References

1. Baturin A.K., Martinchik A.N., Kambarov A.O. Struktura pitaniya naseleniya Rossii na rubezhe KhKh i KhKhI stoletiy [The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (4): 60–70. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10042 (in Russian).
2. *Global'nye otsenki zdavookhraneniya: ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni i osnovnye prichiny smertnosti i invalidnosti; 2020* [Global health estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability]. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (accessed: October 15, 2024) (in Russian).
3. Tutel'yan V.A. Klyuchevye problemy nutritsiologii [Key issues of nutrition science]. *Voprosy pitaniya*. 2023; 92 (Pril. 5 (549)): 24. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-5s-001 (in Russian).
4. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B., Baturin A.K., Vasil'ev A.V., Gapparov M.M.G., Zhilinskaya N.V., Zhminchenko V.M., Kambarov A.O., Kodentsova V.M., Kravchenko L.V., Kulakova S.N., Lashneva N.V., Mazo V.K., Sokolov A.I., Sukhanov B.P., Khotimchenko S.A. Nutriom kak napravlenie «glavnogo udara»: opredelenie fiziologicheskikh potrebностей v makro- i mikronutrientakh, minornykh biologicheskii aktivnykh veshchestvakh pishchi [Nutriome as a direction of the “main blow”: Determination of physiological needs for macronutrients, micronutrients and minor biologically active food substances]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (4): 24–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10039 (in Russian).
5. Shenderov B.A. Mikrobiotsenozy cheloveka i funktsional'noe pitanie [Human microbiocenoses and functional nutrition]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 4 (11): 78–90 (in Russian).
6. Bellisle F., Diplock A.T., Hornstra G., Koletzko B., Roberfroid M., Salminen S., Saris W.H.M. Functional Food Science in Europe. *British J. Nutrition*. 1998; 80 (S1): 1–193. DOI: 10.1079/BJN19980101.
7. Tsygankov V.G., Lovkis Z.V., Stigaylo I.N., Simonenko S.V. Zadachi i perspektivy razrabotki produktov funktsional'nogo pitaniya [Tasks and prospects for developing functional food]. *Trudy Belorusskogo Gosudarstvennogo universiteta. Seriya: fiziologicheskie, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funktsionirovaniya biosistem*. 2009; 4 (1): 60–67 (in Russian).
8. *Proekt zakona ob osobennostyakh prodazhi BADov v RF odobren Dumoy v pervom chtenii; 2024* [The draft law on selling dietary supplements in the Russian Federation, approved by the Duma, first reading; 2024]. Available at: <https://www.interfax.ru/russia/970011> (accessed: October 15, 2024) (in Russian).

9. *The use and acceptability of micronutrient enriched foods*; 1997. Available at: <https://www.en-nonline.net/fex/1/use> (accessed: October 15, 2024).
10. Tsyganova T.B., Temiraev R.B., Tsaloeva M.R. Perspektivy vklyucheniya funktsional'nykh produktov v ratsion pitaniya voennosluzhashchikh kak faktorov adaptatsii organizma k ekstremal'nykh usloviyam neseniya sluzhby [Prospects for the inclusion of functional foods in the diet of military personnel as a factor in the adaptation of the organism to extreme conditions of service]. *Izvestiya Kabardino-Balkarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta im. V.M. Kokova*. 2023; 2 (40): 138–146. DOI: 10.55196/2411-3492-2023-2-40-138-146 (in Russian).
11. Kodentsova V.M., Zhilinskaya N.V., Salagay O.O., Tutel'yan V.A. Spetsializirovannye vitaminno-mineral'nye komplekсы dlya lits, nakhodyashchikhsya v ekstremal'nykh usloviyakh [Specialized vitamin-mineral supplements for persons in extreme conditions]. *Voprosy pitaniya*. 2022; 91 (6): 6–16. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-6-6-16 (in Russian).
12. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Sas E.I. Evolyutsiya ponyatiya mikrobnno-tkanevogo kompleksa kishechnika [The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 183 (11): 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-102 (in Russian).
13. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B. Klyuchevye problemy v strukture potrebleniya pishchevoy produktsii i proryvnye tekhnologii optimizatsii pitaniya dlya zdorov'esberezheniya naseleniya Rossii [Key challenges in the dietary intake structure and cutting edge technologies for optimizing nutrition to protect the health of the Russian population]. *Voprosy pitaniya*. 2024; 93 (1): 6–21. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21 (in Russian).
14. Tkachenko E.I., Zakrevskiy V.V., Kopchak D.V., Orishak E.A., Nilova L.Yu. Klinicheskaya i mikrobiologicheskaya otsenka effektivnosti ispol'zovaniya individual'no podobrannykh probiotikov u patsientov s metabolicheskim sindromom i narushennym mikrobiotsenozom kishechnika [Clinical and microbiological assessment of the effectiveness of using individually selected probiotics in patients with metabolic syndrome and impaired microbiocenosis colon]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2016; 1 (58): 60–66 (in Russian).
15. Bistas K.G., Tabet J.P. The Benefits of Prebiotics and Probiotics on Mental Health. *Cureus*. 2023; 15 (8): e43217. DOI: 10.7759/cureus.43217
16. Oynotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Demidova T.Yu., Baranov A.P., Kryukov E.V., Dedov E.I., Karavashkina E.A. Izmeneniya kishechnoy mikroflory kak faktor riska razvitiya dislipidemii, ateroskleroza i rol' probiotikov v ikh profilaktike [Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (9): 94–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000784 (in Russian).
17. Subbotina T.I., Smirnova G.A., Kravchenko E.V., Andriyanov A.I., Smetanin A.L. Perspektivy primeneniya probiotikov i prebiotikov v ratsionakh pitaniya voennosluzhashchikh v ekstremal'nykh usloviyakh [The prospects of probiotics and prebiotics in the diet of military personnel in extreme conditions]. *Vestnik Rossiyskoy VoЕННО-meditsinskoy akademii*. 2022; 24 (1): 189–198. DOI: 10.17816/brmma90709 (in Russian).
18. Singh R.B. *Functional foods and nutraceuticals in metabolic and non-communicable diseases*. Elsevier; 2021. 821.
19. Trukhan D.I. Narushenie kishechnogo mikrobiotsenoza: rasshirenie sfery primeneniya probiotikov [Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics]. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16 (7): 132–143. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143 (in Russian).
20. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ikh mesto v sovremennom mire [Probiotics in the modern world]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30 (2): 76–89. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35 (in Russian).
21. Ardatskaya M.D. Korrektsiya narusheniy mikrobioty kishechnika pri trevozhno-depressivnykh sostoyaniyakh [Correction of gut microbiota disorders in anxiety and depressive disorders]. *Lechashchiy vrach*. 2023; 10 (26): 38–48. DOI: 10.51793/OS.2023.26.10.006 (in Russian).
22. Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psikhobioticheskie efekty probiotikov i prebiotikov [Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28 (1): 4–12. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12 (in Russian).

23. Dbar S.D., Stoyanova L.G. Novoe pokolenie probiotikov – psikhobiotiki, ikh naznachenie i funktsii [A new generation of probiotics – psychobiotics, their purpose and functions]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021; 66 (9-10): 64–80. DOI: 10/37489/0235-2990-2021-66-9-10-64-78 (in Russian).
24. Brown L.C., Bobo W.V., Gall C.A., Müller D.J., Bousman C.A. Pharmacomicrobiomics of Antidepressants in Depression: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (7): 1086. DOI: 10.3390/jpm13071086.
25. Sas E.I., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Korzheva M.D. Psikhobiotiki: nauchnye perspektivy i klinicheskaya praktika [Psychobiotics: Scientific perspectives and clinical practice]. *Vestnik terapevta*. 2022; 1 (52): 50–60 (in Russian).
26. Trishkin D.V., Sergoventsev A.A., Shamrey V.K., Kurasov E.S., Marchenko L.A. Stress-assotsirovannyye psikhicheskie rasstroystva u voennosluzhashchikh [Stress-associated mental disorders in military personnel]. *Voенно-медицинский журнал*. 2023; 344 (6): 4–15. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_6_4 (in Russian).
27. Jain N., Prasad S., Czárth Z.C., Chodnekar S.Y., Mohan S., Savchenko E., Panag D.S., Tanasov A., Betka M.M., Platos E., Świątek D., Krygowska A.M., Rozani S., Srivastava M., Evangelou K., Gristina K.L., Bordeniuc A., Akbari A.R., Jain S., Kostiks A., Reinis A. War psychiatry: identifying and managing the neuropsychiatric consequences of armed conflicts. *J. Prim. Care and Community Health*. 2022; 13: 1–11. DOI: 10.1177/21501319221106625.
28. Churkin D.V., Lastkov D.O. Vliyanie pishchevogo faktora na pokazateli funktsional'noy adaptatsii voennosluzhashchikh v zone lokal'nogo voennogo konflikta [Effects of food factors on functional adaptation of the military in the area of local military conflicts]. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16 (1): 39–45 (in Russian).
29. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003; 5 (3): 281–298. DOI: 10.31887/DCNS.2003.5.3/pmartin.
30. VOZ. *Depressiya*; 2022 [WHO. Depression; 2022]. Available at: <https://www.who.int/health-topics/depression> (accessed: October 15, 2024) (in Russian).
31. Remes O., Mendes J.F., Templeton P. Biological, psychological, and social determinants of depression: a review of recent literature. *Brain Sci*. 2021; 11 (12): 1633. DOI: 10.3390/brainsci11121633.
32. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' sochetannogo psikhofiziologicheskogo, dieticheskogo i nutritsevticheskogo lecheniya depressii s vyrazhennymi kognitivnymi narusheniyami [Efficiency of combined psychophysiological, dietary and nutraceutical treatment of depression with severe cognitive impairment]. *Voprosy pitaniya*. 2023; 92 (S5): 125–126. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-5s-142 (in Russian).
33. Liang L., Saunders C., Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: a new target for future individualized disease prevention and management. *Food Sci Nutr*. 2023; 11 (4): 1671–1704. DOI: 10.1002/fsn3.3229.
34. Ansari F., Neshat M., Pourjafar H., Jafari S.M., Samakkhah S.A., Mirzakhani E. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr*. 2023; 10. DOI: 10.3389/fnut.2023.1173660.
35. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., Martin F.P., Cominetti O., Welsh C., Rieder A., Traynor J., Gregory C., De Palma G., Pigrau M., Ford A.C., Macri J., Berger B., Bergonzelli G., Surette M.G., Collins S.M., Moayyedi P., Bercik P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 448–459. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.
36. Henigsberg N., Kalember P., Petrovic Z.K., Šečić A. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 90: 37–42. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.003.
37. Kazemi A., Noorbala A.A., Azam K., Eskandari M.H., Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019; 38 (2): 522–528. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.
38. Schaub A.C., Schneider E., Vazquez-Castellanos J.F., Schweinfurth N., Kettelhack C., Doll J.P.K., Yamanbaeva G., Mählmann L., Brand S., Beglinger C., Borgwardt S., Raes J., Schmidt A., Lang U.E. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022; 12 (1): 227. DOI: 10.1038/s41398-022-01977-z.

39. Liu R.T., Walsh R.F., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 102: 13–23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
40. Alli S.R., Gorbovskaya I., Liu J.C.W., Kolla N.J., Brown L., Müller D.J. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (9): 4494. DOI: 10.3390/ijms23094494.
41. Yang H., Liu Y., Cai R., Li Y., Gu B. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (2): 2304–2313. DOI: 10.21037/apm-20-1365.
42. Chong H.X., Yusoff N.A.A., Hor Y.Y., Lew L.C., Jaafar M.H., Choi S.B., Yusoff MSB., Wahid N., Abdullah MFIL., Zakaria N., Ong K.L., Park Y.H., Liong M.T. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10 (4): 355–373. DOI: 10.3920/BM2018.0135.
43. Sanders M.E., Korzenic J. *The Potential Impact of Probiotics and Prebiotics on Gastrointestinal and Immune Health of Combat Soldier. Nutrient composition of ration for short-term, high-intensity combat operation.* Washington DC: The National Academies Press; 2006: 341–361. DOI: 10.17226/11325.

Received November 25, 2024; accepted December 13, 2024.

Information about the authors

Subbotina Tat'yana Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: Subbotina-vmeda.subbotina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3217-8191>.

Korosteleva Oksana Gennadievna, Researcher, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: kor.vika.2007@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0684-8398>.

Ishchuk Yuliya Vladimirovna, Researcher, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: ishuk.y@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8716-3528>.

Belozerov Evgeniy Stepanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist, Senior Researcher, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-1432>.

Andriyanov Anton Igorevich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Research Department, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: airdoctor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

For citation

Subbotina T.I., Korosteleva O.G., Ishchuk Yu.V., Belozerov E.S., Andriyanov A.I. Psikhobiotiki v funktsional'nom pitanii – rol' i vozmozhnosti primeneniya [Psychobiotics in functional nutrition: Role and availability]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 1: 20–32. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-20-32 (in Russian).

УДК 617-089

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-33-43

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЭРОИОНОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Н. Беляев, Е.В. Бояркин, И.С. Полькина, М.Д. Романов, Е.В. Кимяев

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

Отрицательные аэроионы (ОАИ) – это электрически отрицательно заряженные молекулы в атмосфере. Они обладают высокой биологической активностью и оказывают лечебный эффект, заключающийся в нормализации психологического здоровья и общего самочувствия, повышении работоспособности при физических нагрузках, улучшении дыхательной функции легких и крови. Важным аспектом действия ОАИ является нейтрализация частиц пыли, аэроаллергенов и микроорганизмов в воздушном пространстве помещений. Механизмом лечебного действия ОАИ может быть активация собственной антиоксидантной системы, а также обезвреживание микробов и вирусов путем окислительного повреждения их липидных и нуклеиновых комплексов. Имеющиеся работы по обоснованию эффективности применения ОАИ при хирургических заболеваниях указывают на перспективность исследований в этом направлении.

Ключевые слова: отрицательные аэроионы, микроорганизмы, окислительное повреждение, раны.

Введение. Отрицательные аэроионы (ОАИ) были открыты более 100 лет назад. Большая заслуга в их изучении принадлежит русскому ученому А.Л. Чижевскому, который в течение нескольких десятков лет анализировал биологическое действие ОАИ на растительный и животный мир. В воздушной среде отрицательная молекула газа образуется при получении достаточной для выброса электрона энергии [1]. Далее электрон может присоединиться к другой нейтральной молекуле, после чего она приобретает отрицательный заряд и начинает проявлять повышенную биологическую активность [2].

Цель исследования. Дать анализ современному состоянию исследований по использованию отрицательных аэроионов в медицине и оценить перспективы применения ОАИ в хирургической практике.

Как известно, технический прогресс связан с загрязнением не только почвы и воды, но и атмосферы, что приводит к снижению в ней содержания ОАИ, которое в свою очередь неблагоприятно влияет на физическое и психическое здоровье населения [3, 4].

На начальных этапах исследования ОАИ А.Р. Krueger, E.J. Reed [5] предположили, что

механизм их биологического действия реализуется через активацию серотонина – одного из нейротрансмиттеров, связанных с нейробиологическими механизмами, оказывающими стимулирующее влияние (сосудисто-нервное, эндокринное, метаболическое) на организм человека и животных

Анализ публикаций, затрагивающих проблему воздействия ОАИ на человека, показал, что их лечебный эффект связан с улучшением общего самочувствия, психоэмоционального фона и продуктивности [6–11], повышением работоспособности при физических нагрузках [12], возрастанием функциональной активности и дыхательных объемов легких у курильщиков [13, 14] и студентов с нарушенной дыхательной функцией легких [15]. Также имеются сведения, что использование ОАИ приводит к уменьшению симптомов воспаления в клеточной линии кератиноцитов человека, дезактивации спор плесени и различных аллергенов (в результате чего снижается выраженность симптомов аллергии на эти частицы), т.е. отрицательные аэроионы проявляют противовоспалительное и антиоксидантное действие [8, 16].

В других публикациях показано, что воздух, обогащенный ОАИ, нормализует артериальное давление и реологию крови, поддерживает насыщение тканей кислородом, облегчает стрессовые состояния и повышает устойчивость к неблагоприятным факторам [17–20]. Высокие концентрации отрицательных аэроионов с лечебной целью рекомендуется использовать в ревматологии, иммунологии, дерматологии, пульмонологии [21, 22].

В ряде исследований обнаружено, что ОАИ подавляют рост и размножение различных бактерий [23–26], в т.ч. вследствие прямого бактерицидного действия или потенцирования антибактериального эффекта некоторых антисептиков при совместном применении.

В настоящее время для удаления из воздуха микрочастиц пыли, микроорганизмов, аллергенов растительного и животного происхождения широко используются очистители воздуха помещений – в основном это ионные излучатели различных типов [27, 28]. А. Тапакка, У.А. Zhang [29] сообщили, что отрицательные аэроионы снижают количество вдыхаемой пыли на 46 %. Ее концентрация после 2-часовой обработки офисного помещения (50 м³) генератором ОАИ была снижена почти на два порядка [30]. Эффективность ОАИ в удалении твердых частиц из воздуха была показана и в других работах [31–34].

А.Р. Escombe et al. [35] экспериментально показали, что ультрафиолетовое излучение и отрицательная ионизация воздуха предотвращали передачу туберкулеза воздушно-капельным путем у морских свинок. Таким образом, использование ОАИ может быть эффективным и недорогим способом борьбы с туберкулезной инфекцией в клинических учреждениях.

Во время пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) был предложен портативный ионизатор, генерирующий ОАИ, который эффективно уничтожал коронавирусы (SARS-CoV-2) и вирусы гриппа А (штамм CA04) – эффективность дезинфекции составила более 99,8 % после 1-часового воздействия. Кроме того, с эффективностью более 87,8 % через 10 мин ОАИ разрушали аэро-

зольные вирусы [36]. Не исключено, что положительный эффект ОАИ также связан с усилением выработки собственных антиоксидантных ферментов [37, 38].

R.V. Badhe, S.S. Nipate [39] полагают, что периодическое использование ионизатора, генерирующего отрицательные кластеры ионов кислорода $[O_2^-(H_2O)_n]$, и распылителя бикарбоната натрия, генерирующего HCO_3^- , при подключении к аппарату искусственной вентиляции легких нейтрализует шиповидный белок коронавируса в легких путем окислительного повреждения белковых и липидных комплексов [40, 41] и изменяет среду на нейтральную (или щелочную), способствуя повышению содержания кислорода в крови.

Повышение эффективности воздействия ОАИ возможно путем изменения применяемых доз. T.V. Sirota et al. [42] показали, что высокие дозы могут вызвать состояние окислительного стресса вследствие повышенного образования озона и озонидов, которые, являясь сильными окислителями, также повышают общий окислительный потенциал.

Имеются работы, посвященные использованию ОАИ в онкологической практике. В публикации R. Yamada et al. [43] показано, что ОАИ повышают активность собственных киллерных клеток организма, уничтожающих опухолевые клетки и защищающих организм от рака. В исследовании показано, что если мышей, у которых вызывали опухоль путем введения определенного химического вещества, подвергали воздействию ОАИ, то через 5 нед. у них наблюдалось уменьшение размеров и веса опухоли, а также рост выживаемости.

Интерес представляют исследования по изучению воздействия ОАИ на кожные раны различной этиологии. На модели ожоговой раны у крыс было продемонстрировано, что обработка аэрозолем с ОАИ не только увеличила скорость заживления, но и улучшила качество регенерации глубоких повреждений. Кроме того, ОАИ подавляли выраженность воспалительных реакций за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов с последующим усилением ангиогенеза в ожоговой ране [44]. Опубликовано сообщение о

применении аэрозоля, заряженного ОАИ, 67 пациентами с хроническими ранами [45]. В контрольную группу вошли 73 больных, которые получали стандартное лечение. Аппаратом SQ-365 генерировался аэрозоль с отрицательным зарядом и размером аэрозольных частиц около 5 мкм. Эти отрицательно заряженные однородные аэрозоли могут через верхние дыхательные пути или напрямую через раневое ложе воздействовать как системно, так и местно. При нанесении на раны аэрозоль оказывает биоцидное действие и способствует заживлению, влияя на клеточный метаболизм. Полученные результаты показали снижение инфицированности ран в опытной группе по сравнению с контрольной. Также в опытной группе размер ран в различные сроки наблюдения (14-й, 21-й, 28-й дни) был значительно меньше и наблюдалась более ранняя полная эпителизация. В сообщении других авторов показано, что совместное использование ОАИ и оксида азота способствовало повышению количества микрососудов и улучшению кровоснабжения хронических ран у больных сахарным диабетом [46].

В ряде работ изучались перспективы использования ОАИ в плановой и неотложной хирургии. Так, в патентном экспериментальном исследовании на модели острого перитонита показана возможность их применения для профилактики спайкообразования [47]. В качестве электроэффлювиального генератора отрицательных аэроионов выступала люстра Чижевского. Эксперименты проводились на 58 собаках, разделенных на 4 группы. Интенсивность аэроионизации составляла 500 тыс. аэроионов (АИ) в 1 кубическом сантиметре воздуха. Время воздействия определялось дозой (от 0,5 до 6 ч). Авторы экспериментально показали, что аэроионотерапия дозой от 30 до 80 биологических единиц (3 и 4 группы) в предоперационном периоде позволяет эффективно предупредить развитие адгезивного процесса в брюшной полости. С.В. Аксеновой установлено, что применение ОАИ в комплексном лечении перитонита и ишемии кишечника способствует коррекции расстройств липидного обмена вследствие снижения интенсивно-

сти свободнорадикальных процессов и активности фосфолипазных систем, что проявляется восстановлением функционального состояния печени и снижением выраженности эндотоксикоза [48]. В другом исследовании обнаружено, что использование ОАИ при острой ишемии кишечника приводило к нормализации гиперкоагуляционных нарушений системы гемостаза за счет гипокоагуляционного и фибринолитического действия, а также уменьшения агрегационной тромбоцитарной активности [49]. В связи с этим автор считает целесообразным перед хирургическим вмешательством на кишечнике проведение двух сеансов аэроионотерапии дозой 20 биологических единиц для предупреждения гемостатических расстройств и профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Также была показана эффективность отрицательных аэроионов в лечении механической желтухи [50–52]. Экспериментально разработанная авторами методология заключалась в том, что у крыс после моделирования механической желтухи на 3-и сут выполняли декомпрессию желчевыводящих протоков. Затем животных помещали в клетку с установленным в металлической сетке-крышке источником ионизации от генератора отрицательно заряженных аэроионов и проводили аэроионотерапию продолжительностью 60 мин и концентрацией ОАИ 10 тыс. АИ в 1 см³ ежедневно в течение 30 дней. В результате наблюдали повышение системного антиоксидантного потенциала и снижение активности цитолитических процессов в печени, что сопровождалось ростом выживаемости подопытных животных [53].

В клинической практике метод аэроионотерапии был опробован О.В. Диковой [54, 55]. Методика заключалась в ежедневном применении электроэффлювиальной люстры А.Л. Чижевского в течение 14 дней сеансами по 20 биологических доз. Автором было показано, что использование ОАИ в комплексном лечении экземы повышало его эффективность: сокращались сроки стационарного лечения при росте числа выздоровевших лиц. В публикации Iwama H. et al. [56] сообщается о

применении отрицательных аэроионов с целью снижения предоперационного психологического напряжения в амбулаторной хирургической практике.

Однако стоит отметить, что в некоторых работах не найдено доказательств воздействия как положительных, так и отрицательных ионов на сердечную и дыхательную функции [57, 58]. Неоднозначные результаты могут быть стимулом для дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Заключение. Краткий аналитический обзор свидетельствует о возможности уничто-

жения микробов и снижения количества аллергенов в окружающем воздухе с помощью отрицательных аэроионов. Их источником могут быть специальные ионизаторы, выпускаемые медицинской промышленностью. Эффективность применения отрицательных аэроионов в профилактике распространения вирусов, коррекции липидных расстройств, а также гипокоагуломиическое и дезагрегационное действие при плановых и urgentных хирургических операциях свидетельствуют о перспективах исследований в области применения отрицательных аэроионов в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Беляев А.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Бояркин Е.В., Полькина И.С., Кимяев И.В.

Анализ и интерпретация данных: Беляев А.Н., Романов М.Д.

Написание и редактирование текста: Беляев А.Н., Романов М.Д.

Литература

1. Laza V. The environment and gaseous ions. Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med. 2000; 6: 3–10.
2. Goldstein N., Arshavskaya T.V. Is atmospheric super oxide Vitally necessary? Accelerated death of animals in a quasi-neutral electric atmosphere. Z. Naturforsch C. 1997; 52: 396–404. DOI: 10.1515/znc-1997-5-619.
3. Jia X., Yang X., Hu D., Dong W., Yang F., Liu Q., Li H., Pan L., Shan J., Niu W., Wu S., Deng F., Guo X. Short-term effects of particulate matter in metro cabin on heart rate variability in young healthy adults: impacts of particle size and source. Environ Res. 2018; 167: 292–298. DOI: 10.1016/j.envres.2018.07.017.
4. Gui H.L., Ren G.L., Zhang X.H. Atmospheric negative oxygen ions and their variation in different environments. Heilongjiang Meteorol. 2018; 35 (01): 18–19.
5. Krueger A.P., Reed E.J. Biological impact of small air ions. Science. 1976; 193: 1209–1213. DOI: 10.1126/science.959834.
6. Flory R., Ametep J., Bowers B. A randomized, placebo-controlled trial of bright light and high-density negative air ions for treatment of seasonal affective disorder. Psychiatry Res. 2010; 177 (1-2): 101–108. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.08.011.
7. Ogungbe A.S., Akintoye O.H., Idowu B.A. Effects of gaseous ions on the environment and human performance. Trends Appl. Sci. Res. 2011; 6: 130–133. DOI: 10.3923/tasr.2011.130.133.
8. Pino O., Ragione F.L. There's something in the air: Empirical evidence for the effects of negative air ions (NAI) on psychophysiological state and performance. Res. Psychol. Behav Sci. 2013; 1: 48–53.
9. Perez V., Alexander D.D., Bailey W.H. Air ions and mood outcomes: A review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2013; 13: 29. DOI: 10.1186/1471-244X-13-29.
10. Jiang S.Y., Ma A., Ramachandran S. Negative air ions and their effects on human health and air quality improvement. Int J Mol Sci. 2018; 19 (10): 2966. DOI: 10.3390/ijms19102966.
11. Chu C.H., Chen S.R., Wu C.H., Cheng Y.C., Cho Y.M., Chang Y.K. The effects of negative air ions on cognitive function: an event-related potential (ERP) study. Int J Biometeorol. 2019; 63 (10): 1309–1317. DOI: 10.1007/s00484-019-01745.

12. Nimmerichter A., Holdhaus J., Mehnen L., Vidotto C., Loidl M., Barker A.R. Effects of negative air ions on oxygen uptake kinetics, recovery and performance in exercise: a randomized, double-blinded study. *Int J Biometeorol.* 2014; 58 (7): 1503–1512. DOI: 10.1007/s00484-013-0754-8.
13. Su Y.F., Wenjie L., Chunlei Z., Hui L. Effects of load breathing training combined with air negative oxygen ion intervention on lung function in smokers with moderate and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chin J Gerontol.* 2018; 38 (13): 3134–3136.
14. Wenjie L., Chunlei Z., Hui L. Effects of load breathing training combined with air negative oxygen ion intervention on lung function in smokers with moderate and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chin J Gerontol.* 2018; 38 (13): 3134–3136.
15. Wen L.Y. Effect of air negative oxygen ion concentration on respiratory training of students with poor pulmonary function. *Mod Prev Med.* 2017; 44 (07): 1187–1190.
16. Goldstein N. Reactive oxygen species as essential components of ambient air. *Biochemistry.* 2002; 67: 161–170. DOI: 10.1023/A:1014405828966.
17. Iwama H. Negative air ions created by water shearing improve erythrocyte deformability and aerobic metabolism. *Indoor Air.* 2004; 14 (4): 293–297. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2004.00254.x.
18. Voeikov V.L. Reactive oxygen species (ROS) pathogens or sources of vital energy? Part 1. ROS in normal and pathologic physiology of living systems. *J. Altern. Complement. Med.* 2006; 12: 111–118. DOI: 10.1089/acm.2006.12.111.
19. Wiszniewski A., Suchanowski A., Wielgomas B. Effects of Air-Ions on Human Circulatory Indicators. *Polish Journal of Environmental Studies.* 2014; 2: 521–531.
20. Liu S., Li C., Chu M., Zhang W., Wang W., Wang Y., Guo X., Deng F. Associations of forest negative air ions exposure with cardiac autonomic nervous function and the related metabolic linkages: a repeated-measure panel study. *Sci Total Environ.* 2022; 850: 158019. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.158019.
21. Lazzerini F., Orlando M., Pra W. Progress of negative air ions in health tourism environments applications. *Boletín Sociedad Española Hidrología Médica.* 2018; 33: 27–46. DOI: 10.23853/bsehm.2018.0450.
22. Day D.B., Xiang J., Mo J., Clyde M.A., Weschler C.J., Li F., Gong J., Chung M., Zhang Y., Zhang J. Combined use of an electrostatic precipitator and a high-efficiency particulate air filter in building ventilation systems: effects on cardiorespiratory health indicators in healthy adults. *Indoor Air.* 2018; 28 (3): 360–372. DOI: 10.1111/ina.12447.
23. Tyagi A.K., Nirala B.K., Malik A., Singh K. The effect of negative air ion exposure on *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens*. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2008; 43: 694–699. DOI: 10.1080/10934520801959831.
24. Dobrynin D., Friedman G., Fridman A., Starikovskiy A. Inactivation of bacteria using DC corona discharge: Role of ions and humidity. *New J. Phys.* 2011; 13: 103033. DOI: 10.1088/1367-2630/13/10/103033.
25. Noyce J.O., Hughes J.F. Bactericidal effects of negative and positive ions generated in nitrogen on *Escherichia coli*. *J. Electrostatics.* 2002; 54: 179–187. DOI: 10.1016/S0304-3886(01)00179-6.
26. Timoshkin I.V., Maclean M., Wilson M.P., Given M.J., MacGregor S.J., Wang T., Anderson J.G. Bactericidal effect of corona discharges in atmospheric air. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2012; 40: 2322–2333. DOI: 10.1109/TPS.2012.2193621.
27. Grinshpun S.A., Mainelis G., Trunov M., Adhikari A., Reponen T., Willeke K. Evaluation of ionic air purifiers for reducing aerosol exposure in confined indoor spaces. *Indoor Air.* 2005; 15 (4): 235–245. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2005.00364.x>.
28. Zhou P., Yang Y., Huang G., Lai A.C.K. Numerical and experimental study on airborne disinfection by negative ions in air duct flow. *Build Environ.* 2018; 127: 204–210. DOI: 10.1016/j.buildenv.2017.11.006.
29. Tanaka A., Zhang Y. Dust settling efficiency and electrostatic effect of a negative ionization system. *J. Agr. Saf. Health.* 1996; 2: 39–47. DOI: 10.13031/2013.19440.
30. Grabarczyk Z. Effectiveness of indoor air cleaning with corona ionizers. *J. Electrostat.* 2001; 51: 278–283. DOI: 10.1016/S0304-3886(01)00058-4.
31. Zhao X., Li Y., Hua T., Jiang P., Yin X., Yu J., Ding B. Low-Resistance Dual-Purpose Air Filter Releasing Negative Ions and Effectively Capturing PM_{2.5}. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017; 9 (13): 12054–12063. DOI: 10.1021/acsami.7b00351.
32. Fei L., Yang P., Bin D., Xuerao L., Tingting L., Sha X. Cognition of negative oxygen ions in air of residents near Fengxiang Wetland Park in Haikou city. *Chin J Convalescent Med.* 2020; 29 (08): 794–797.

33. Tyagi A.K., Malik A. Antimicrobial action of essential oil vapours and negative air ions against *Pseudomonas fluorescens*. *Int J Food Microbiol.* 2010; 143 (3): 205–210. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.08.023.
34. Seo K.H., Mitchell B.W., Holt P.S., Gast R.K. Bactericidal effects of negative air ions on airborne and surface *Salmonella enteritidis* from an artificially generated aerosol. *J Food Prot.* 2001; 64 (1): 113–116. DOI: 10.4315/0362-028x-64.1.113.
35. Escombe A.R., Moore D.A., Gilman R.H., Navincopa M., Ticona E., Mitchell B., Noakes C., Martínez C., Sheen P., Ramirez R., Quino W., Gonzalez A., Friedland J.S., Evans C.A. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med.* 2009; 6 (3): e43. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000043.
36. Zhang C., Cui H., Zhang C., Chen Z., Jiang X., Liu J., Wan Z., Li J., Liu J., Gao Y., Jin N., Guo Z. Aerosol Transmission of the Pandemic SARS-CoV-2 and Influenza A Virus Was Blocked by Negative Ions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 897416. DOI: 10.3389/fcimb.2022.897416.
37. Темное А.В., Сирота Т.В., Ставровская И.Г., Фойгель А.Г., Кондрашова М.Н. Влияние супероксида воздуха на структурную организацию и фосфорилирующее дыхание митохондрий II. *Биохимия.* 1997; 62 (10): 1072–1079.
38. Kim M., Jeong G.J., Hong J.Y., Park K.Y., Lee M.K., Seo S.J. negative air ions alleviate particulate matter-induced inflammation and oxidative stress in the human keratinocyte cell line HaCaT. *Ann Dermatol.* 2021; 33 (2): 116–121. DOI: 10.5021/ad.2021.33.2.116.
39. Badhe R.V., Nipate S.S. The use of negative oxygen ion clusters $[O_2-(H_2O)_n]$ and bicarbonate ions $[HCO_3^-]$ as the supportive treatment of COVID-19 infections: A possibility. *Medical Hypotheses.* 2021; 154: 110658. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110658.
40. Comini S., Mandras N., Iannantuoni M.R., Menotti F., Musumeci A.G., Piersigilli G., Allizond V., Banche G., Cuffini A.M. Positive and Negative Ions Potently Inhibit the Viability of Airborne Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Microbiol Spectr.* 2021; 9 (3): e0065121. DOI: 10.1128/Spectrum.00651-21.
41. Davide De Forni, Barbara Poddesu, Giulia Cugia, Giovanni Gallizia, Massimo La Licata, Julianna Lisziewicz, James G. Chafouleas, Franco Lori. Low Ozone Concentration and Negative Ions for Rapid SARS- CoV-2 Inactivation. *Journal of Biotechnology and Biomedicine.* 2024; 7: 166–174.
42. Sirota T.V., Safronova V.G., Amelina A.G., Mal'tseva V.N., Avkhacheeva N.V., Sofin A.D., Ianin V.A., Mubarakshina E.K., Romanova L.K., Novoselov VI. Effect of negative air ions on respiratory organs and blood. *Biofizika.* 2008; 53: 886–893. DOI: 10.1134/S0006350908050242.
43. Yamada R., Yanoma S., Akaike M., Tsuburaya A., Sugimasa Y., Takemiya S., Motohashi H., Rino Y., Takanashi Y., Imada T. Water-generated negative air ions activate NK cell and inhibit carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 2006; 239: 190–197. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.08.002.
44. Zhao J., Zhou F., Chen L. Negatively-charged aerosol improves burn wound healing by promoting eNOS-dependent angiogenesis. *American Journal of Translation Research.* 2018; 10 (1): 246–255.
45. Xie X., Chen L., Zhang Z.Q., Shi Y., Xie J. Clinical study on the treatment of chronic wound with negatively-charged aerosol. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6 (8): 649–654.
46. Yang Y., Yin D., Wang F., Hou Z., Fang Z. In situ eNOS/NO up-regulation-a simple and effective therapeutic strategy for diabetic skin ulcer. *Sci Rep.* 2016; 6: 30326. DOI: 10.1038/srep30326.
47. Власов А.П., Федаев А.А., Подеров В.Н., Коньшева О.В., Аксенова С.В., Харитонов Е.А. Патент РФ № 2161995С2; 2001.
48. Аксенова С.В. Роль липидмодифицирующего компонента в патогенетическом действии различных лечебных агентов при энтеральных повреждениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. Саранск; 2007. 25.
49. Аширова Н.А. Влияние ионизированного кислорода на некоторые показатели гомеостаза кишечника при острой ишемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. Саранск; 2008. 18.
50. Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Беспалов Н.Н., Костин С.В., Паркин П.Н., Бабась Д.В. Применение отрицательных аэроионов в лечении механической желтухи. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2021; 2: 25–27.
51. Беляев А.Н., Костин С.В., Бояркин Е.В. Патент РФ № 2774027; 2022.

52. Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Костин С.В., Беспалов Н.Н., Бабась Д.В., Фролова В.В. Антиоксидантное действие отрицательных аэроионов в коррекции печеночной дисфункции при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 1: 48–52.
53. Бояркин Е.В., Беляев А.Н., Беспалов Н.Н. Способ лечения механической желтухи отрицательными аэроионами. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки*. 2021; 11: 125–131.
54. Дикова О.В. Отрицательные аэроионы кислорода в лечении экземы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 1: 71–74.
55. Дикова О.В. Применение димефосфона и аэроионотерапии при экземе. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 3: 411–413.
56. Iwama H, Ohmizo H, Obara S. The relaxing effect of negative air ions on ambulatory surgery patients. *Can J Anaesth*. 2004; 51 (2): 187–188. DOI: 10.1007/BF03018784.
57. Gui H.L., Ren G.L., Zhang X.H. Atmospheric negative oxygen ions and their variation in different environments. *Heilongjiang Meteorol*. 2018; 35 (01): 18–19.
58. Liu S., Huang Q., Wu Y., Song Y., Dong W., Chu M., Yang D., Zhang X., Zhang J., Chen C., Zhao B., Shen H., Guo X., Deng F. Metabolic linkages between indoor negative air ions, particulate matter and cardiorespiratory function: a randomized, double-blind crossover study among children. *Environ Int*. 2020; 138: 105663. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105663.

Поступила в редакцию 25.09.2024; принята 08.11.2024.

Авторский коллектив

Беляев Александр Назарович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Бояркин Евгений Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: boyarkin_ev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3698-4465>.

Полькина Ирина Сергеевна – ординатор кафедры общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: polckinairina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-3617>.

Романов Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: mdromanov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9646-4007>.

Кимяев Евгений Викторович – аспирант кафедры общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: kimyaev1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0384-4829>.

Образец цитирования

Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Полькина И.С., Романов М.Д., Кимяев Е.В. Перспективы использования отрицательных аэроионов в хирургической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 1: 33–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-33-43.

PROSPECTS FOR NEGATIVE AIR IONS IN SURGICAL PRACTICE

A.N. Belyaev, E.V. Boyarkin, I.S. Pol'kina, M.D. Romanov, E.V. Kimyaev

National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Negative air ions (NAIs) are negatively charged gas molecules in the air. They are highly potential and have a therapeutic effect, as they normalize psychological health and general well-being, increase performance under physical exertion, improve the respiratory function of the lungs and blood. An important aspect of NAI is charge neutralization of dust particles, aeroallergens and microorganisms in the indoor air. The mechanism of NAI therapeutic action involves the activation of antioxidant system, and microbe and virus filtering by oxidative damage to their lipid and nucleic complexes. Existing studies on NAI effectiveness in surgical diseases indicate the prospects of further research in this area.

Key words: negative air ions, microorganisms, oxidative damage, wounds.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Belyaev A.N.

Literature search, participation in the study, data processing: Boyarkin E.V., Pol'kina I.S., Kimyaev I.V.

Data analysis and interpretation: Belyaev A.N., Romanov M.D.

Text writing and editing: Belyaev A.N., Romanov M.D.

References

1. Laza V. The environment and gaseous ions. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2000; 6: 3–10.
2. Goldstein N., Arshavskaya T.V. Is atmospheric super oxide Vitally necessary? Accelerated death of animals in a quasi-neutral electric atmosphere. *Z. Naturforsch C.* 1997; 52: 396–404. DOI: 10.1515/znc-1997-5-619.
3. Jia X., Yang X., Hu D., Dong W., Yang F., Liu Q., Li H., Pan L., Shan J., Niu W., Wu S., Deng F., Guo X. Short-term effects of particulate matter in metro cabin on heart rate variability in young healthy adults: impacts of particle size and source. *Environ Res.* 2018; 167: 292–298. DOI: 10.1016/j.envres.2018.07.017.
4. Gui H.L., Ren G.L., Zhang X.H. Atmospheric negative oxygen ions and their variation in different environments. *Heilongjiang Meteorol.* 2018; 35 (01): 18–19.
5. Krueger A.P., Reed E.J. Biological impact of small air ions. *Science.* 1976; 193: 1209–1213. DOI: 10.1126/science.959834.
6. Flory R., Ametepe J., Bowers B. A randomized, placebo-controlled trial of bright light and high-density negative air ions for treatment of seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 2010; 177 (1-2): 101–108. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.08.011.
7. Ogungbe A.S., Akintoye O.H., Idowu B.A. Effects of gaseous ions on the environment and human performance. *Trends Appl. Sci. Res.* 2011; 6: 130–133. DOI: 10.3923/tasr.2011.130.133.
8. Pino O., Ragione F.L. There's something in the air: Empirical evidence for the effects of negative air ions (NAI) on psychophysiological state and performance. *Res. Psychol. Behav Sci.* 2013; 1: 48–53.
9. Perez V., Alexander D.D., Bailey W.H. Air ions and mood outcomes: A review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2013; 13: 29. DOI: 10.1186/1471-244X-13-29.
10. Jiang S.Y., Ma A., Ramachandran S. Negative air ions and their effects on human health and air quality improvement. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): 2966. DOI: 10.3390/ijms19102966.
11. Chu C.H., Chen S.R., Wu C.H., Cheng Y.C., Cho Y.M., Chang Y.K. The effects of negative air ions on cognitive function: an event-related potential (ERP) study. *Int J Biometeorol.* 2019; 63 (10): 1309–1317. DOI: 10.1007/s00484-019-01745.

12. Nimmerichter A., Holdhaus J., Mehnen L., Vidotto C., Loidl M., Barker A.R. Effects of negative air ions on oxygen uptake kinetics, recovery and performance in exercise: a randomized, double-blinded study. *Int J Biometeorol.* 2014; 58 (7): 1503–1512. DOI: 10.1007/s00484-013-0754-8.
13. Su Y.F., Wenjie L., Chunlei Z., Hui L. Effects of load breathing training combined with air negative oxygen ion intervention on lung function in smokers with moderate and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chin J Gerontol.* 2018; 38 (13): 3134–3136.
14. Wenjie L., Chunlei Z., Hui L. Effects of load breathing training combined with air negative oxygen ion intervention on lung function in smokers with moderate and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chin J Gerontol.* 2018; 38 (13): 3134–3136.
15. Wen L.Y. Effect of air negative oxygen ion concentration on respiratory training of students with poor pulmonary function. *Mod Prev Med.* 2017; 44 (07): 1187–1190.
16. Goldstein N. Reactive oxygen species as essential components of ambient air. *Biochemistry.* 2002; 67: 161–170. DOI: 10.1023/A:1014405828966.
17. Iwama H. Negative air ions created by water shearing improve erythrocyte deformability and aerobic metabolism. *Indoor Air.* 2004; 14 (4): 293–297. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2004.00254.x.
18. Voeikov V.L. Reactive oxygen species (ROS) pathogens or sources of vital energy? Part 1. ROS in normal and pathologic physiology of living systems. *J. Altern. Complement. Med.* 2006; 12: 111–118. DOI: 10.1089/acm.2006.12.111.
19. Wiszniewski A., Suchanowski A., Wielgomas B. Effects of Air-Ions on Human Circulatory Indicators. *Polish Journal of Environmental Studies.* 2014; 2: 521–531.
20. Liu S., Li C., Chu M., Zhang W., Wang W., Wang Y., Guo X., Deng F. Associations of forest negative air ions exposure with cardiac autonomic nervous function and the related metabolic linkages: a repeated-measure panel study. *Sci Total Environ.* 2022; 850: 158019. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.158019.
21. Lazzerini F., Orlando M., Pra W. Progress of negative air ions in health tourism environments applications. *Boletín Sociedad Española Hidrología Médica.* 2018; 33: 27–46. DOI: 10.23853/bsehm.2018.0450.
22. Day D.B., Xiang J., Mo J., Clyde M.A., Weschler C.J., Li F., Gong J., Chung M., Zhang Y., Zhang J. Combined use of an electrostatic precipitator and a high-efficiency particulate air filter in building ventilation systems: effects on cardiorespiratory health indicators in healthy adults. *Indoor Air.* 2018; 28 (3): 360–372. DOI: 10.1111/ina.12447.
23. Tyagi A.K., Nirala B.K., Malik A., Singh K. The effect of negative air ion exposure on *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens*. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2008; 43: 694–699. DOI: 10.1080/10934520801959831.
24. Dobrynin D., Friedman G., Fridman A., Starikovskiy A. Inactivation of bacteria using DC corona discharge: Role of ions and humidity. *New J. Phys.* 2011; 13: 103033. DOI: 10.1088/1367-2630/13/10/103033.
25. Noyce J.O., Hughes J.F. Bactericidal effects of negative and positive ions generated in nitrogen on *Escherichia coli*. *J. Electrostatics.* 2002; 54: 179–187. DOI: 10.1016/S0304-3886(01)00179-6.
26. Timoshkin I.V., Maclean M., Wilson M.P., Given M.J., MacGregor S.J., Wang T., Anderson J.G. Bactericidal effect of corona discharges in atmospheric air. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 2012; 40: 2322–2333. DOI: 10.1109/TPS.2012.2193621.
27. Grinshpun S.A., Mainelis G., Trunov M., Adhikari A., Reponen T., Willeke K. Evaluation of ionic air purifiers for reducing aerosol exposure in confined indoor spaces. *Indoor Air.* 2005; 15 (4): 235–245. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2005.00364.x>.
28. Zhou P., Yang Y., Huang G., Lai A.C.K. Numerical and experimental study on airborne disinfection by negative ions in air duct flow. *Build Environ.* 2018; 127: 204–210. DOI: 10.1016/j.buildenv.2017.11.006.
29. Tanaka A., Zhang Y. Dust settling efficiency and electrostatic effect of a negative ionization system. *J. Agr. Saf. Health.* 1996; 2: 39–47. DOI: 10.13031/2013.19440.
30. Grabarczyk Z. Effectiveness of indoor air cleaning with corona ionizers. *J. Electrostat.* 2001; 51: 278–283. DOI: 10.1016/S0304-3886(01)00058-4.
31. Zhao X., Li Y., Hua T., Jiang P., Yin X., Yu J., Ding B. Low-Resistance Dual-Purpose Air Filter Releasing Negative Ions and Effectively Capturing PM_{2.5}. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017; 9 (13): 12054–12063. DOI: 10.1021/acsami.7b00351.
32. Fei L., Yang P., Bin D., Xuerao L., Tingting L., Sha X. Cognition of negative oxygen ions in air of residents near Fengxiang Wetland Park in Haikou city. *Chin J Convalescent Med.* 2020; 29 (08): 794–797.

33. Tyagi A.K., Malik A. Antimicrobial action of essential oil vapours and negative air ions against *Pseudomonas fluorescens*. *Int J Food Microbiol.* 2010; 143 (3): 205–210. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.08.023.
34. Seo K.H., Mitchell B.W., Holt P.S., Gast R.K. Bactericidal effects of negative air ions on airborne and surface *Salmonella enteritidis* from an artificially generated aerosol. *J Food Prot.* 2001; 64 (1): 113–116. DOI: 10.4315/0362-028x-64.1.113.
35. Escombe A.R., Moore D.A., Gilman R.H., Navincopa M., Ticona E., Mitchell B., Noakes C., Martínez C., Sheen P., Ramirez R., Quino W., Gonzalez A., Friedland J.S., Evans C.A. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med.* 2009; 6 (3): e43. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000043.
36. Zhang C., Cui H., Zhang C., Chen Z., Jiang X., Liu J., Wan Z., Li J., Liu J., Gao Y., Jin N., Guo Z. Aerosol Transmission of the Pandemic SARS-CoV-2 and Influenza A Virus Was Blocked by Negative Ions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 897416. DOI: 10.3389/fcimb.2022.897416.
37. Temnoe A.V., Sirota T.V., Stavrovskaya I.G., Foygel' A.G., Kondrashova M.N. Vliyanie superoksida vozdukh na strukturnuyu organizatsiyu i fosforiliruyushchee dykhanie mitokhondriy II [Effect of air superoxide on the structure and phosphorylating respiration of mitochondria II]. *Biokhimiya.* 1997; 62 (10): 1072–1079 (in Russian).
38. Kim M., Jeong G.J., Hong J.Y., Park K.Y., Lee M.K., Seo S.J. negative air ions alleviate particulate matter-induced inflammation and oxidative stress in the human keratinocyte cell line HaCaT. *Ann Dermatol.* 2021; 33 (2): 116–121. DOI: 10.5021/ad.2021.33.2.116.
39. Badhe R.V., Nipate S.S. The use of negative oxygen ion clusters [O₂–(H₂O)_n] and bicarbonate ions [HCO₃–] as the supportive treatment of COVID-19 infections: A possibility. *Medical Hypotheses.* 2021; 154: 110658. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110658.
40. Comini S., Mandras N., Iannantuoni M.R., Menotti F., Musumeci A.G., Piersigilli G., Allizond V., Banche G., Cuffini A.M. Positive and Negative Ions Potently Inhibit the Viability of Airborne Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Microbiol Spectr.* 2021; 9 (3): e0065121. DOI: 10.1128/Spectrum.00651-21.
41. Davide De Forni, Barbara Poddesu, Giulia Cugia, Giovanni Gallizia, Massimo La Licata, Julianna Lisziewicz, James G. Chafouleas, Franco Lori. Low Ozone Concentration and Negative Ions for Rapid SARS- CoV-2 Inactivation. *Journal of Biotechnology and Biomedicine.* 2024; 7: 166–174.
42. Sirota T.V., Safronova V.G., Amelina A.G., Mal'tseva V.N., Avkhacheeva N.V., Sofin A.D., Ianin V.A., Mubarakshina E.K., Romanova L.K., Novoselov VI. Effect of negative air ions on respiratory organs and blood. *Biofizika.* 2008; 53: 886–893. DOI: 10.1134/S0006350908050242.
43. Yamada R., Yanoma S., Akaike M., Tsuburaya A., Sugimasa Y., Takemiya S., Motohashi H., Rino Y., Takanashi Y., Imada T. Water-generated negative air ions activate NK cell and inhibit carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 2006; 239: 190–197. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.08.002.
44. Zhao J., Zhou F., Chen L. Negatively-charged aerosol improves burn wound healing by promoting eNOS-dependent angiogenesis. *American Journal of Translation Research.* 2018; 10 (1): 246–255.
45. Xie X., Chen L., Zhang Z.Q., Shi Y., Xie J. Clinical study on the treatment of chronic wound with negatively-charged aerosol. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6 (8): 649–654.
46. Yang Y., Yin D., Wang F., Hou Z., Fang Z. In situ eNOS/NO up-regulation-a simple and effective therapeutic strategy for diabetic skin ulcer. *Sci Rep.* 2016; 6: 30326. DOI: 10.1038/srep30326.
47. Vlasov A.P., Fedaev A.A., Poderov V.N., Konysheva O.V., Aksenova S.V., Kharitonov E.A. *Patent RF № 2161995S2* [RF Patent No. 2161995C2; 2001]; 2001 (in Russian)
48. Aksenova S.V. *Rol' lipidomodifitsiruyushchego komponenta v patogeneticheskom deystvii razlichnykh lechebnykh agentov pri enteral'nykh povrezhdeniyakh* [The role of the lipid-modifying component in the pathogenesis of various therapeutic agents in enteric lesions]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.16. Saransk; 2007. 25 (in Russian).
49. Ashirova N.A. *Vliyanie ionizirovannogo kisloroda na nekotorye pokazateli gomeostaza kishechnika pri ostroy ishemii* [Effect of ionized oxygen on some parameters of intestinal homeostasis in acute ischemia]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.16. Saransk; 2008. 18 (in Russian).
50. Belyaev A.N., Boyarkin E.V., Bepalov N.N., Kostin S.V., Parkin P.N., Babas' D.V. *Primenenie otritsatel'nykh aeroionov v lechenii mekhanicheskoy zheltukhi* [Use of negative air ions in mechanical jaundice treatment]. *Bioradikaly i antioksidanty.* 2021; 2: 25–27 (in Russian).

51. Belyaev A.N., Kostin S.V., Boyarkin E.V. *Patent RF № 2774027* [RF Patent No. 2774027]; 2022 (in Russian).
52. Belyaev A.N., Boyarkin E.V., Kostin S.V., Beshpalov N.N., Babas' D.V., Frolova V.V. Antioksidantnoe deystvie otritsatel'nykh aeroionov v korrektsii pechenochnoy disfunktsii pri mekhanicheskoy zheltukhe [Antioxidant effect of negative air ions in correction of hepatic dysfunction in mechanical jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2023; 1: 48–52 (in Russian).
53. Boyarkin E.V., Belyaev A.N., Beshpalov N.N. Sposob lecheniya mekhanicheskoy zheltukhi otritsatel'nyimi aeroionami. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki [Method for treatment of mechanical jaundice with negative air ions]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2021; 11: 125–131 (in Russian).
54. Dikova O.V. Otritsatel'nye aeroiony kisloroda v lechenii ekzemy [Negative oxygen air ions in eczema treatment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 1: 71–74 (in Russian).
55. Dikova O.V. Primenenie dimefosfona i aeroionoterapii pri ekzeme [Dimephosphone and aeroionotherapy in eczema treatment]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 3: 411–413 (in Russian).
56. Iwama H, Ohmizo H, Obara S. The relaxing effect of negative air ions on ambulatory surgery patients. *Can J Anaesth*. 2004; 51 (2): 187–188. DOI: 10.1007/BF03018784.
57. Gui H.L., Ren G.L., Zhang X.H. Atmospheric negative oxygen ions and their variation in different environments. *Heilongjiang Meteorol*. 2018; 35 (01): 18–19.
58. Liu S., Huang Q., Wu Y., Song Y., Dong W., Chu M., Yang D., Zhang X., Zhang J., Chen C., Zhao B., Shen H., Guo X., Deng F. Metabolic linkages between indoor negative air ions, particulate matter and cardiorespiratory function: a randomized, double-blind crossover study among children. *Environ Int*. 2020; 138: 105663. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105663.

Received September 25, 2024; accepted November 08, 2024.

Information about the authors

Belyaev Aleksandr Nazarovich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Boyarkin Evgeniy Viktorovich, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: boyarkin_ev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3698-4465>.

Pol'kina Irina Sergeevna, Resident, Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: polckinairina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-3617>.

Romanov Mikhail Dmitrievich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: mdromanov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9646-4007>.

Kimyaev Evgeniy Viktorovich, Postgraduate Student, Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: kimyaev1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0384-4829>.

For citation

Belyaev A.N., Boyarkin E.V., Pol'kina I.S., Romanov M.D., Kimyaev E.V. Perspektivy ispol'zovaniya otritsatel'nykh aeroionov v khirurgicheskoy praktike [Prospects for negative air ions in surgical practice]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 1: 33–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-33-43 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.441-008.63

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, И.В. Каплиева, Е.О. Васильева,
Н.Д. Черярина, М.А. Гусарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Гипертиреоз обусловлен повышенным синтезом и секрецией гормонов щитовидной железы и увеличивает риск возникновения некоторых злокачественных новообразований. Щитовидная железа и паращитовидные железы имеют общее эмбриологическое происхождение. Паратиреоидный гормон (ПТГ) секретируется клетками паращитовидных желез.

Целью исследования явилось определение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, опухоли, коже и комплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» мышей обоего пола линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис, растущей на фоне индуцированного гипертиреоза.

Материалы и методы. Использовали мышей линии C57BL/6 обоего пола (n=112). Животные были разделены на экспериментальные группы: интактную (n=16); контрольную (n=32) – мыши с индуцированным гипертиреозом; группу сравнения (n=32) – мыши с подкожной перевивкой карциномы легкого Льюис (LLC); основную (n=32) – мыши с подкожной перевивкой LLC на фоне индуцированного гипертиреоза. Определяли содержание ПТГ в сыворотке крови, коже, опухоли и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» с использованием ИФА-наборов (ХЕМА, Россия).

Результаты. Рост LLC на фоне гипертиреоза сопровождался повышением уровня ПТГ в сыворотке крови у животных обоего пола: у самок – в 1,5 раза выше значений интактной группы и группы с изолированным LLC, а также в 1,4 раза выше показателей группы животных только с гипертиреозом, у самцов – в 2,6 и в 1,6 раза выше интактных значений и значений группы с гипертиреозом. В коже у самок основной группы уровень ПТГ превышал интактные значения в 9 раз, у самцов в 2,8 раза. В коже животных при сочетанной патологии (LLC и гипертиреоз), по сравнению мышами с изолированным течением LLC, концентрация ПТГ у самок была выше в 6 раз, а у самцов в 4 раза. Сочетание LLC и гипертиреоза затрагивало и органокомплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы»: уровень ПТГ превышал интактные величины у самок в 1,7 раза, у самцов в 3,6 раза, значения в группе с LLC – в 1,5 и 5,8 раза соответственно.

Ключевые слова: гипертиреоз, злокачественный рост, мыши, паратиреоидный гормон.

Введение. Гипертиреоз обусловлен повышенным синтезом и секрецией гормонов щитовидной железы [1]. Изменение функциональной активности регуляторных осей, поддерживающих гомеостаз организма, присутствует у онкологических больных [2]. Вопрос о том, может ли гипертиреоз напрямую спо-

собствовать возникновению рака, остается открытым и нуждается в изучении. Согласно имеющимся данным гипертиреоз увеличивает риск возникновения некоторых солидных злокачественных новообразований [3]. В ряде исследований было показано, что гипертиреоз коррелирует с распространенностью различ-

ных типов рака, включая рак печени, щитовидной железы, головного мозга, молочной железы, легких и колоректальный рак [4–6]. В то же время существуют литературные данные, согласно которым взаимосвязь между гипертиреозом и раком не обнаружена. Так, в популяционном исследовании «случай-контроль» зафиксирована отрицательная причинно-следственная связь между гипертиреозом и раком толстой кишки (скорректированный OR 0,74) [7]. В MR-исследовании X. Wang et al. связи между гипертиреозом и раком легких обнаружено не было [8]. Причина таких противоречивых данных может заключаться в том, что клиническим исследованиям мешает множество факторов, связанных с популяционной разнородностью и затрудняющих причинно-следственный вывод о взаимосвязи между гипертиреозом и риском развития рака.

Важной составной частью изучения природы злокачественных опухолей и поиска методов воздействия на них являются экспериментальные модели злокачественного роста. Бесспорно, существует интерес к пониманию экспериментальных аналогий в приложении к клинике. Тем не менее экспериментальные подходы способны обозначить закономерности развития патологических процессов [9, 10].

Щитовидная железа и паращитовидные железы являются эндокринными органами, имеющими общее эмбриологическое происхождение. Они дифференцируются из третьего глоточного мешка в эмбриологический период и вместе перемещаются в переднюю область шеи. В опытах *in vitro* было показано, что стволовые клетки / клетки-предшественники щитовидной железы успешно дифференцируются в паратироидоподобные клетки в среде совместного культивирования [11].

Паращитовидная железа (ПГ) – самый маленький эндокринный орган в организме человека, играющий важную роль в поддержании баланса обмена кальция [11]. Паратиреоидный гормон (ПТГ) секретируется главными клетками паращитовидных желез как пре-гормон, а затем расщепляется в два этапа

внутри клеток до активного пептида из 84 аминокислот – ПТГ 1-84. Он быстро высвобождается путем экзоцитоза в ответ на гипокальциемический стимул и является основной циркулирующей и активной формой ПТГ [12]. Аномальная секреция ПТГ может привести к целому ряду заболеваний, таких как гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, которые могут существенно повлиять на здоровье костей, функцию почек и общее метаболическое состояние [13].

Паращитовидные железы и щитовидная железа выполняют свои определенные функции, при этом прямо или косвенно происходит взаимодействие двух эндокринных систем, что приводит к образованию единой структуры. Есть основания полагать, что недостаточность функционирования паращитовидной железы в некоторой степени сдерживает функцию щитовидной железы [14].

Согласно литературным данным первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) часто встречается на фоне заболеваний щитовидной железы и является хорошо известной нозологической единицей. Распространенность ПГПТ у пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, в 3 раза выше, чем у здоровых людей [14].

Среди существующих на данный момент изысканий по вопросу взаимовлияния щитовидной железы и паращитовидных желез крайне мало исследований, в которых изучалась бы зависимость между дисфункцией данных эндокринных желез и развитием злокачественного процесса вне их топографии [15, 16]. Основываясь на приведенной выше информации, полагаем, что установление гормональных дискоординаций в организме при злокачественном процессе, сопряженном с дисфункцией щитовидной железы, остается актуальными.

Цель исследования. Определить уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови, опухоли, коже и комплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» мышей обоего пола линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис растущей на фоне индуцированного гипертиреоза.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проведена на мышах линии C57BL/6. Возраст животных составлял 8 нед., масса тела самок – 20–22 г, самцов – 23–25 г (n=112).

Животные были распределены на группы: интактную (8 самцов, 8 самок); контрольную (16 самцов, 16 самок) – мыши с гипертиреозом, индуцированным ежедневным (в течение всего эксперимента) внутривентральным введением лиотиронина натрия («Тиромель», Турция) в дозе 20 мкг на 100 г массы в 0,5 мл физиологического раствора; группу сравнения (16 самцов, 16 самок) – мыши с подкожной перевивкой карциномы легкого Льюис (LLC) в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора; основную группу (16 самцов, 16 самок) – мыши с подкожной перевивкой LLC в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора на фоне индуцированного гипертиреоза. Гипертиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови общего тироксина (Т4), свободного тироксина (свТ4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов («Хопибох», Белоруссия).

Экспериментальные животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область).

Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Исследование проводили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онко

логии» Минздрава России (протокол № 2/212 от 27 января 2023 г.).

Животных с опухолевым ростом декапировали на 25-е сут от момента перевивки опухоли. Сразу после декапитации на льду выделяли щитовидную железу, кожу (на максимально удаленном расстоянии от опухолевого узла) и опухоль, промывали их от крови в физиологическом растворе, обсушивали и получали механическим способом 10 % гомогенаты органокомплекса «щитовидная железа / паращитовидные железы» и 10 % гомогенаты кожи и опухоли, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Все манипуляции по приготовлению гомогенатов тканей проводили на льду. В гомогенатах тканей и сыворотке крови с использованием стандартных ИФА-наборов определяли содержание паратиреоидного гормона («ХЕМА», Россия; Cusabio, Китай).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка статистической значимости различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим (t-критерий Стьюдента) и непараметрическим методами (критерий Манна – Уитни) в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости принят как $p < 0,05$.

Результаты. Наличие гипертиреоза у животных обоего пола после применения препарата «Тиромель» определяли по концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Результаты представлены в табл. 1.

У мышей обоего пола было зафиксировано состояние гипертиреоза, о чем свидетельствовало содержание Т3 (табл. 1).

Таблица 1
Table 1Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных обоего пола
при индуцированном гипертиреозеThyroid hormone levels in blood serum samples from animals of both sexes
with induced hyperthyroidism

Группа Group	ТТГ, мМЕ/л TSH, IU/l	Т3, нмоль/л T3, nmol/l	Т4, нмоль/л T4, nmol/l	свТ4, пмоль/л fT4, pmol/l
Самки / Females				
Интактные Intact	0,14±0,008	1,74±0,11	33,8±5,3	14,1±1,4
Гипертиреоз Hyperthyroidism	0,09±0,008 p ¹ =0,0009	3,4±0,55 p ¹ =0,0120	25,8±3,6	10,6±0,85
Самцы / Males				
Интактные Intact	0,09±0,008	1,9±0,11	77,6±4,1	16,2±0,75
Гипертиреоз Hyperthyroidism	0,01±0,001 p ¹ =0,0000	3,4±0,37 p ¹ =0,0020	34,5±3,5 p ¹ =0,0000	5,0±0,43 p ¹ =0,0000

Примечание. p¹ – статистически значимые различия по сравнению со значениями у интактных животных.

Note. p¹ – the differences are statistically significant compared to intact animal group.

Далее у экспериментальных животных оценивалась концентрация паратиреоидного гормона.

В сыворотке крови интактных самок и самцов уровни ПТГ находились в одном диапазоне и не имели межполовых различий (табл. 2). При индуцированном гипертиреозе у самцов установлено повышение концентрации паратиреоидного гормона в 1,5 раза по сравнению с интактными мышами того же пола. В то же время в сыворотке крови самок с индуцированным гипертиреозом статистически значимых изменений содержания ПТГ не выявлено. Самостоятельный рост карциномы легкого Льюис не оказывал влияния на уровень ПТГ в сыворотке крови животных обоего пола, статистически значимых изменений по сравнению с интактными значениями не установлено. Рост карциномы на фоне ин-

дуцированного гипертиреоза сопровождался повышением концентрации ПТГ у животных обоего пола. Так, в сыворотке крови самок основной группы («Тиромель» + LLC) уровень ПТГ был в 1,5 раза выше интактных значений, а также значений группы сравнения (самостоятельный рост LLC) и в 1,4 раза выше, чем в группе самок с индуцированным гипертиреозом. В сыворотке крови самцов основной группы («Тиромель» + LLC) содержание ПТГ превышало интактные значения в 2,6 раза. Несмотря на то что концентрация ПТГ в сыворотке крови самцов при индуцированном гипертиреозе имела высокие значения, развитие злокачественного процесса (подкожный рост карциномы легкого Льюис) приводило к еще большему их подъему – в 1,6 раза по сравнению с показателями самцов контрольной группы («Тиромель»).

Таблица 2

Table 2

Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови, коже и опухоли мышей линии C57BL/6 обоего пола при различных патологических состояниях, мМЕ/л

Parathyroid hormone levels (mIU/L) in serum, skin and tumor of C57BL/6 mice of both sexes under different pathological conditions

Группа / Group	Уровень ПТГ Parathyroid hormone level	
	Самки / Females	Самцы / Males
Сыворотка / Serum		
Интактные Intact	13,6±1,3	12,7±1,2
Тирумель Tiromel	14,8±1,6	19,7±2,1 p ¹ =0,0130
Льюис Lewis	13,7±1,6	12,1±1,5
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	20,1±2,4 p ¹ =0,0362 p ² =0,0471 p ³ =0,0412	32,6±4,1 p ¹ =0,0005 p ² =0,0005 p ³ =0,0011
Опухоль / Tumor		
Льюис Lewis	11,9±1,4	1,4±0,18
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	9,8±1,2	1,6±0,22
Кожа / Skin		
Интактные Intact	1,0±0,14	1,2±0,15
Льюис Lewis	1,5±0,2	0,86±0,11
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	9,0±1,3 p ¹ =0,0000 p ² =0,0001	3,4±0,5 p ¹ =0,0021 p ² =0,0006
Органокомплекс «щитовидная железа / парашитовидные железы» / Organ complex “thyroid gland / parathyroid glands”		
Интактные Intact	0,9±0,12	0,75±0,08
Тирумель Tiromel	1,5±0,18 p ¹ =0,0176	1,84±0,2 p ¹ =0,0005
Льюис Lewis	1,0±0,13	0,46±0,05 p ¹ =0,0089
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	1,5±0,2 p ¹ =0,0322	2,67±0,35 p ¹ =0,0001 p ² =0,0000 p ³ =0,0451

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с: p¹ – интактными животными, p² – животными с карциномой легкого Льюис, p³ – животными с индуцированным гипертиреозом.

Note. p¹ – the difference is statistically significant compared to intact animal group; p² – the difference is statistically significant compared to animals with Lewis lung carcinoma; p³ – the difference is statistically significant compared to animals with induced hyperthyroidism.

В ткани опухоли самцов и самок группы сравнения и основной группы статистически значимых изменений содержания ПТГ не обнаружено (табл. 2).

В образцах органа-опухоленосителя (коже) статистически значимые изменения уровня ПТГ у животных обоего пола были зафиксированы при росте карциномы легкого Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза. У самок основной группы концентрация ПТГ в коже превышала интактные значения в 9 раз, у самцов – в 2,8 раза.

В коже животных при сочетанной патологии («Тиромель» + LLC), по сравнению с самостоятельным ростом карциномы легкого Льюис, было зафиксировано повышение уровня ПТГ: у самок в 6 раз, у самцов в 4 раза (табл. 2).

Использование в эксперименте мышей привело к невозможности деления щитовидной и паращитовидной желез из-за маленького размера данного вида грызунов, в связи с чем выделяли органокомплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы». Гормональные изменения, происходящие в нем, заслуживают особого внимания.

Состояние индуцированного гипертиреоза приводило к повышению уровня ПТГ в ткани органокомплекса как у самок, так и у самцов: в 1,7 и 2,4 раза по сравнению с соответствующими интактными значениями. Рост карциномы легкого Льюис не оказывал влияния на содержание ПТГ у самок, а у самцов отмечалось снижение показателя в 1,6 раза. В то же время сочетание двух патологических процессов, один из которых напрямую затрагивал щитовидную железу, отражалось на динамике ПТГ в изучаемом органо-комплексе у всех животных. Так, уровень ПТГ у самок превышал интактные величины в 1,7 раза, а показатели группы сравнения в 1,5 раза. У самцов содержание ПТГ в 3,6 раза было выше значений интактной группы, в 1,4 раза – значений контрольной и в 5,8 раза – группы сравнения.

Обсуждение. Результаты экспериментального исследования показали, что рассмотренные патологические процессы – гипертиреоз, самостоятельный рост карциномы лег-

кого Льюис и их сочетание – у мышей сопровождались изменением уровней ПТГ в крови, коже и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» в зависимости от пола. При этом не отмечалось колебаний уровня ПТГ в ткани опухоли.

При индуцированном гипертиреозе гиперпаратиреогения у самцов фиксировалась в органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» и крови, тогда как у самок только в органокомплексе без выброса ПТГ в кровь. По всей видимости, у самок локальный дисбаланс ПТГ остается в пределах щитовидной железы и не затрагивает общий гормональный статус, следовательно, метаболизм кальций-фосфата не нарушается. Поскольку известно, что ПТГ секретируется паращитовидной железой, которая действует как основной эндокринный регулятор метаболизма кальций-фосфата, ПТГ может действовать непосредственно в других органах и тканях, таких как кости, почки, и опосредованно в кишечнике, взаимодействуя с местными и системными факторами для восстановления нормальных уровней в сыворотке по принципу обратной связи [17]. Злокачественный процесс, возникший на фоне индуцированного гипертиреоза, стирал межполовые различия в содержании ПТГ в исследуемых биологических образцах/средах/объектах. Определены высокие уровни ПТГ как у самок, так и у самцов в крови, коже и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы», в то же время значения ПТГ в опухоли не изменялись. Рядом авторов было высказано предположение, что уровень ПТГ может влиять на риск развития рака напрямую через митогенные и антиапоптотические эффекты или косвенно через различные механизмы. Например, изменение содержания ПТГ может увеличивать выработку печенью фактора роста инсулина-1 (IGF-1), который, как было обнаружено, умеренно положительно связан с риском возникновения колоректального рака. ПТГ может также влиять на канцерогенез в толстой кишке через непосредственное участие в гомеостазе сывороточного кальция и фосфата, а также через тесную взаимосвязь с активной формой

циркулирующего витамина D – 1,25-дигидроксивитамином D (1,25-(ОН)₂-Витамин D) [18]. Известно, что ион Ca²⁺ является важным вторичным мессенджером, который участвует в широком спектре важнейших физиологических процессов. Сигнальная трансдукция с участием Ca²⁺ необходима для широкого спектра биологических функций, включая пролиферацию, дифференцировку, рост и апоптоз. Поток Ca²⁺ через внутриклеточные каналы Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) необходим для перехода от фазы G1/S к митозу в клеточном цикле [19]. Изменения концентрации [Ca²⁺]_i могут распространяться по клетке, воздействуя на отдаленные участки, модулируя сигнальные пути Ca²⁺, которые могут регулировать прогрессирование клеточного цикла, апоптоз, пролиферацию и метастазирование. Это способствует развитию большего количества фенотипов злокачественных опухолей [19].

Роль ПТГ в канцерогенезе также подтверждается некоторыми дополнительными косвенными данными. У мужчин наблюдалась значительная положительная корреляция между сывороточным ПТГ и специфическим антигеном простаты (ПСА), показателем патологических изменений и роста простаты. Авторами также было показано, что положительная ассоциация ПТГ и колоректального рака (КРР) может быть сильнее у мужчин, чем у женщин, хотя это наблюдение, по мнению ученых, требует дальнейшей проверки. Одно из возможных объяснений половых различий при колоректальном раке может быть связано с воздействием половых гормонов. Было установлено, что эстрогены влияют на метаболизм витамина D и Ca²⁺, а также модулируют экспрессию рецептора витамина D и других белков, связанных с этим витамином, в эпителии толстой кишки и, следовательно, могут изменять связь ПТГ-КРР у женщин. Однако авторы не наблюдали статистически значимой взаимосвязи между заместительной гормональной терапией или менопаузальным статусом у пациенток с возникновением ПТГ-КРР у женщин [18, 20]. Полагаем, что половые раз-

личия в уровне ПТГ зависят от типа злокачественной опухоли и сопутствующей патологии. Вместе с тем в представленной работе экспериментальное моделирование двух сопряженных патологических процессов в одном организме помогло определить зоны накопления ПТГ и расценить его как системный агрессивный фактор опухолевой болезни, который способствует поддержанию гомеостаза опухоли при гипертиреозе, сопряженным со злокачественным процессом. Очевидно, что негативное влияние гипертиреоидной патологии усугубляет токсическое действие самой опухоли на организм, и в этой связи актуальной становится проблема выбора терапии, особенно при подборе химиопрепаратов.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлена трийодтиронин-паратиреоидная взаимосвязь на уровне общего (сыворотка крови) и локального (органокomплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы», кожа) гормонального статуса. Гипертиреоидное состояние влечет за собой гиперпаратиреогению, усиливающуюся при наличии злокачественного процесса не только в дестабилизированном органе – щитовидно-паращитовидной железе и его проецирующей биологической среде – крови, но и с вовлечением органа-опухоленосителя – кожи. Вместе с тем в самой опухоли вне зависимости от наличия или отсутствия гипертиреоза паратиреоидный статус не затрагивается. Полагаем, что на фоне гипертиреоза происходит опосредованное влияние ПТГ на рост опухоли через механизмы непрямого воздействия, один из которых, возможно, связан с дисбалансом кальция, но это требует дальнейшего изучения. В работе продемонстрирована значимость экспериментальных подходов к патологическим процессам, наблюдаемым в клинике. Показана возможность создания и изучения не только модели гипертиреоза, но и модели развития злокачественного процесса на фоне гипертиреоидной коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Франциянц Е.М.

Написание и редактирование текста: Нескубина И.В.

Планирование эксперимента: Каплиева И.В.

Сбор, обработка экспериментального материала: Васильева Е.О.

Проведение РИА-анализа, статистическая обработка данных: Черярина Н.Д.

Анализ и интерпретация данных: Гусарева М.А.

Литература

1. Chaker L., Cooper D.S., Walsh J.P., Peeters R.P. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024; 403 (10428): 768–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02016-0.
2. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Енгибарян М.А., Волкова В.Л., Черярина Н.Д. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации. Исследования и практика в медицине. 2024; 11 (2): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4>.
3. Khan S.R., Chaker L., Ruiter R., Aerts J.G., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., Stricker B.H., Peeters R.P. Thyroid function and cancer risk: the Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 5030–5036. DOI: 10.1210/jc.2016-2104.
4. Rostkowska O., Spychalski P., Dobrzycka M., Wilczynski M., Lachinski A.J., Obolonczyk L. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol Pol.* 2019; 70 (2): 190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
5. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2020; 27 (4): 245–259. DOI: 10.1530/ERC-19-0417.
6. Voutsadakis I.A. The TSH/Thyroid Hormones Axis and Breast Cancer. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 687. DOI: 10.3390/jcm11030687.
7. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2019; 2 (5): e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
8. Wang X., Liu X., Li Y., Tang M., Meng X., Chai Y., Zhang L., Zhang H. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC pulmonary medicine.* 2023; 23 (1): 338. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02588-0>.
9. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашикалова Л.А., Аракелова А.Ю. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022; 3 (4): 26-39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал.* 2016; 21 (4): 253–258. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258.
11. Karabiyik Acar Ö., Nozhatzadeh G.D., Tuncer A., Torun Köse G., Hacıhasanoğlu E., Sahin F., Aysan E. Production of parathyroid-like cells from thyroid stem cells in co-culture environment. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (48): e32009. DOI: 10.1097/MD.00000000000032009.
12. Dettori C., Ronca F., Scalese M., Saponaro F. Parathyroid hormone (PTH)-related peptides family: an intriguing role in the central nervous system. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 714. DOI: 10.3390/jpm13050714.
13. Fan Zhang, Yinde Huang, Jiongyu Hu, Supeng Yin. Editorial: Parathyroid disorders: updates of PTH/serum Ca²⁺ regulation and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1354277. DOI: 10.3389/fendo.2023.1354277.
14. Scerrino G., Attard M., Lo Piccolo C., Attard A., Melfa G.I., Raspanti C., Zarcone M., Bonventre S., Mazzola S., Gulotta G. The coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules: should the preoperative work-up of the parathyroid and the thyroid diseases be specifically adjusted? *G Chir.* 2016; 37 (3): 123–129. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.3.123.
15. Rhodes M.A., Adams C.S., Bragg S., Christian N. Thyroid and Parathyroid Conditions: Hyperthyroidism. *FP Essent.* 2022; 514: 11–17.

16. Van Remortel B.J., Chehab L., Bauer A.J., Isaza A., Yimei L., Baumgarten H.D., Franco A.T., Laetsch T.W., Kazahaya K., Adzick N.S., Mostoufi-Moab S. Surgical outcomes in survivors of childhood cancer undergoing thyroidectomy: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69 (6): e29674. DOI: 10.1002/pbc.29674.
17. Hercbergs A., Lin H. Y., Mousa S. A., Davis P. J. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
18. Fedirko V., Riboli E., Bueno-de-Mesquita H.B., Rinaldi S., Pischon T., Norat T., Jansen E.H. Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20 (5): 767–778. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1212.
19. Deng F., Fu M., Zhao C., Lei J., Xu T., Ji B., Ding H., Zhang Y., Chen J., Qiu J., Gao Q. Calcium signals and potential therapy targets in ovarian cancer (Review). *International journal of oncology*. 2023; 63: 125. DOI: 10.3892/ijo.2023.5573.
20. Kim J.H., Kim S.Y., Kim K.P., Kim T.W., Chae S.Y., Kim H.J., Kim J.S., Ryu J.S., Moon D.H., Kim J.E., Hong Y.S. Regorafenib-induced hypothyroidism as a predictive marker for improved survival in metastatic or unresectable colorectal cancer refractory to standard therapies: a prospective single center study. *Target Oncol*. 2019. 14 (6): 699–697. DOI: 10.1007/s11523-019-00672-2.

Поступила в редакцию 07.06.2024; принята 18.12.2024.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Каплиева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Васильева Екатерина Олеговна – врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: vasilevaeo27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Гусарева Марина Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиологии, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: oncorad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Васильева Е.О., Черярина Н.Д., Гусарева М.А. Влияние гипертиреоза на содержание паратиреоидного гормона при злокачественном росте. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 1: 44–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55.

THE IMPACT OF HYPERTHYROIDISM ON PARATHYROID HORMONE CONTENT IN MALIGNANT GROWTH

E.M. Frantsiyants, I.V. Neskubina, I.V. Kaplieva, E.O. Vasil'eva,
N.D. Cheryarina, M.A. Gusareva

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Hyperthyroidism is caused by increased synthesis and secretion of thyroid hormones. It increases the risk of some malignant neoplasms. The thyroid gland and parathyroid glands have a common embryological origin. Parathyroid hormone (PTH) is secreted by the cells of the parathyroid glands.

The aim of the study was to determine the level of parathyroid hormone in the blood serum, tumor, skin and thyroid/parathyroid gland complex in C57BL/6 mice of both sexes with Lewis lung carcinoma and induced hyperthyroidism.

Materials and Methods. C57BL/6 mice of both sexes (n=112) were used in the trial. The animals were divided into experimental groups: intact group (n=16); control group (n=32) – mice with induced hyperthyroidism; comparison group (n=32) – mice with subcutaneous inoculation of Lewis lung carcinoma (LLC); main group (n=32) – mice with subcutaneous inoculation of LLC and induced hyperthyroidism. The PTH content in blood serum, skin, tumor and organ complex "thyroid gland/parathyroid glands" was determined using ELISA kits (XEMA, Russia).

Results. The LLC growth in animals with hyperthyroidism was accompanied by PTH increase in the blood serum of animals of both sexes: in females it was 1.5 times higher compared to that in the intact group and the group with isolated LLC, and 1.4 times higher compared to that in the group of animals with hyperthyroidism only, in males it was 2.6 and 1.6 times higher compared to that in the intact group and the group with hyperthyroidism respectively. In the skin of females of the main group, the PTH level exceeded the intact values by 9 times, in males – by 2.8 times. In the skin of animals with a combined pathology (LLC and hyperthyroidism), PTH concentration in females was 6 times higher, and in males 4 times higher compared to mice with isolated LLC. The combination of LLC and hyperthyroidism also affected the organ complex "thyroid gland/parathyroid glands": PTH level exceeded intact values by 1.7 times in females, by 3.6 times in males, and the corresponding values in the group of mice with LLC by 1.5 and 5.8 times, respectively.

Key words: hyperthyroidism, malignant growth, mice, parathyroid hormone.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Frantsiyants E.M.

Text writing and editing: Neskubina I.V.

Experiment planning: Kaplieva I.V.

Experimental data collection and processing: Vasil'eva E.O.

RIA analysis, statistical data processing of data: Cheryarina N.D.

Data analysis and interpretation: Gusareva M.A.

References

1. Chaker L., Cooper D.S., Walsh J.P., Peeters R.P. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024; 403 (10428): 768–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02016-0.
2. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Engibaryan M.A., Volkova V.L., Cheryarina N.D. Tireoidnyy status u patsientov na rannikh stadiyakh raka razlichnoy lokalizatsii [thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2024; 11 (2): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4> (in Russian).
3. Khan S.R., Chaker L., Ruiter R., Aerts J.G., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., Stricker B.H., Peeters R.P. Thyroid function and cancer risk: the Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 5030–5036. DOI: 10.1210/jc.2016-2104.

4. Rostkowska O., Spychalski P., Dobrzycka M., Wilczynski M., Lachinski A.J., Obolonczyk L. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol Pol.* 2019; 70 (2): 190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
5. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2020; 27 (4): 245–259. DOI: 10.1530/ERC-19-0417.
6. Voutsadakis I.A. The TSH/Thyroid Hormones Axis and Breast Cancer. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 687. DOI: 10.3390/jcm11030687.
7. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2019; 2 (5): e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
8. Wang X., Liu X., Li Y., Tang M., Meng X., Chai Y., Zhang L., Zhang H. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC pulmonary medicine.* 2023; 23 (1): 338. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02588-0>.
9. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Arakelova A.Yu. Izmenenie patofiziologii rosta opukholy i funktsional'noy aktivnosti gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoy osi u krysa oboego pola pri razviti kartsinomy Gerena na fone gipotireoza [Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2022; 3 (4): 26–39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3 (in Russian).
10. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D. Polovye razlichiya funktsionirovaniya shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy B16/F10 u myshey [Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2016; 21 (4): 253–258. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258 (in Russian).
11. Karabiyik Acar Ö., Nozhatzadeh G.D., Tuncer A., Torun Köse G., Hacıhasanoğlu E., Sahin F., Aysan E. Production of parathyroid-like cells from thyroid stem cells in co-culture environment. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (48): e32009. DOI: 10.1097/MD.00000000000032009.
12. Dettori C., Ronca F., Scalese M., Saponaro F. Parathyroid hormone (PTH)-related peptides family: an intriguing role in the central nervous system. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 714. DOI: 10.3390/jpm13050714.
13. Fan Zhang, Yinde Huang, Jiongyu Hu, Supeng Yin. Editorial: Parathyroid disorders: updates of PTH/serum Ca²⁺ regulation and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1354277. DOI: 10.3389/fendo.2023.1354277.
14. Scerrino G., Attard M., Lo Piccolo C., Attard A., Melfa G.I., Raspanti C., Zarcone M., Bonventre S., Mazzola S., Gulotta G. The coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules: should the preoperative work-up of the parathyroid and the thyroid diseases be specifically adjusted? *G Chir.* 2016; 37 (3): 123–129. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.3.123.
15. Rhodes M.A., Adams C.S., Bragg S., Christian N. Thyroid and Parathyroid Conditions: Hyperthyroidism. *FP Essent.* 2022; 514: 11–17.
16. Van Remortel B.J., Chehab L., Bauer A.J., Isaza A., Yimei L., Baumgarten H.D., Franco A.T., Laetsch T.W., Kazahaya K., Adzick N.S., Mostoufi-Moab S. Surgical outcomes in survivors of childhood cancer undergoing thyroidectomy: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69 (6): e29674. DOI: 10.1002/pbc.29674.
17. Hercbergs A., Lin H. Y., Mousa S. A., Davis P. J. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 13: 1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
18. Fedirko V., Riboli E., Bueno-de-Mesquita H.B., Rinaldi S., Pischon T., Norat T., Jansen E.H. Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20 (5): 767–778. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1212.
19. Deng F., Fu M., Zhao C., Lei J., Xu T., Ji B., Ding H., Zhang Y., Chen J., Qiu J., Gao Q. Calcium signals and potential therapy targets in ovarian cancer (Review). *International journal of oncology.* 2023; 63: 125. DOI: 10.3892/ijo.2023.5573.

20. Kim J.H., Kim S.Y., Kim K.P., Kim T.W., Chae S.Y., Kim H.J., Kim J.S., Ryu J.S., Moon D.H., Kim J.E., Hong Y.S. Regorafenib-induced hypothyroidism as a predictive marker for improved survival in meta-static or unresectable colorectal cancer refractory to standard therapies: a prospective single center study. *Target Oncol.* 2019. 14 (6): 699–697. DOI: 10.1007/s11523-019-00672-2.

Received June 07, 2024; accepted December 18, 2024.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Vasil'eva Ekaterina Olegovna, Radiotherapist, Radiology Department, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: vasil'eva27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

Cheryarina Natal'ya Dmitrievna, Doctor-Laboratory Assistant, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Gusareva Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Radiology Department, Radiotherapist, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: oncorad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

For citation

Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Vasil'eva E.O., Cheryarina N.D., Gusareva M.A. Vliyanie gipertireoza na sodержanie paratireoidnogo gormona pri zlokachestvennom roste [The impact of hyperthyroidism on parathyroid hormone content in malignant growth]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2025; 1: 44–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55 (in Russian).

УДК 616.27-002-02-036.11-098

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-56-67

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ МЕДИАСТИНИТОВ. ОПЫТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

С.И. Столяров^{1, 2}, А.Н. Беляев³, А.В. Добров^{1, 2}, Н.А. Мизуров¹,
В.В. Данилов^{1, 4}, В.Л. Григорьев^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
г. Чебоксары, Россия;

² БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения
Чувашской Республики, г. Чебоксары, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
имени Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия;

⁴ БУ «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Чебоксары, Россия

В настоящее время проблема диагностики и лечения острого гнойного медиастинита сохраняет свою актуальность, что обусловлено тяжестью заболевания, отсутствием единой хирургической тактики, продолжительной нетрудоспособностью больных, большим количеством осложнений и высокой летальностью.

Цель. Оценить результаты лечения пациентов со вторичным острым гнойным медиастинитом (ВОГМ) для его дальнейшего улучшения.

Материалы и методы. В исследовании представлен анализ данных диагностики и лечения 110 пациентов с ВОГМ. Все пациенты были прооперированы.

Результаты. Среди причин ВОГМ первое место занимают одонтогенные флегмоны шеи (50,9 %), второе – тонзиллогенные флегмоны (36,4 %), третье – аденогенные флегмоны (5,5 %). Удовлетворительные результаты лечения получены у 71 пациента (64,6 %), летальный исход наступил у 39 (35,4 %). Основными причинами летальных исходов были прогрессирование медиастинита с развитием сепсиса, полиорганная недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии.

Выводы. Основными причинами вторичного медиастинита являются одонтогенные и тонзиллогенные флегмоны. Уровень летальности зависит от сроков поступления пациентов в хирургический стационар, своевременно проведенного адекватного оперативного вмешательства, распространенности гнойного процесса в средостении, возраста пациентов.

Ключевые слова: гнойный медиастинит, дренирование, осложнения, сепсис, полиорганная недостаточность.

Введение. Проблема диагностики и лечения острого гнойного медиастинита (ОГМ) сохраняет свою актуальность ввиду тяжести самого заболевания, отсутствия четких критериев хирургической тактики, неудовлетворительных исходов лечения [1, 2]. Количество пациентов с данной патологией не уменьшается [1, 3]. Вторичный острый гнойный медиастинит (ВОГМ) развивается при распространении воспалительного процесса из других анатомических областей [4, 5], при спонтанном разрыве пищевода (синдроме Бурхарда) [6], а также глубокой инфекции шеи [7].

Отмечается рост частоты ВОГМ одонтогенного и тонзиллогенного происхождения [8–10]. Летальность при этом составляет 27,5–54,5 % [1, 3, 8, 11].

Участились случаи возникновения гнойного медиастинита после кардиохирургических операций и стернотомии [12–15], диагностических или лечебных трансбронхиальных пункций [16]. Реже гнойный медиастинит развивается при актиномикозной инфекции [17], у новорожденных и подростков при ретрофарингиальных абсцессах [18, 19] и фиброзирующих медиастинитинитах [20].

Как казуистика встречается медиастинит в сочетании с перитонитом [21].

Ранняя диагностика ВОГМ сложна тем, что его признаки накладываются на уже имеющееся острое гнойное заболевание, которое протекает с гнойной интоксикацией и высокой температурой [22]. Для уточнения диагноза применяются ультразвуковое исследование, трансбронхиальная тонкоигольная аспирация, криобиопсия, посев пункционной жидкости из средостения с последующим гистологическим исследованием [23, 24].

Разобшенность врачей различных специальностей, занимающихся проблемами диагностики и лечения ВОГМ, отсутствие единого подхода к методам оперативной коррекции, иммунной и антибактериальной терапии являются существенными препятствиями для оптимизации хирургического лечения ВОГМ [1, 3].

Цель исследования. Оценить результаты лечения пациентов с вторичным острым гнойным медиастинитом (ВОГМ) для его дальнейшего улучшения.

Материалы и методы. Представлен анализ данных диагностики и лечения 110 пациентов с ВОГМ, находившихся на лечении в торакальном отделении Республиканской клинической больницы Чувашии в период с 1984 г. по 2024 г. Они составили 46,8 % всех пролеченных пациентов с ОГМ за этот период ($n=235$). Средний возраст больных составлял $47,3 \pm 1,5$ года (от 18 до 83 лет). Мужчин было 82 (74,5 %), женщин – 28 (25,5 %). Большая часть больных с ВОГМ ($n=84$ (76,4 %)) находилась в возрасте от 21 до 60 лет. Преобладали лица мужского пола, что соответствует литературным данным [8, 11, 12]. Сроки поступления пациентов в стационар от момента начала заболевания составляли: от 1 до 3 сут – 27 чел. (24,5 %); от 4 до 7 сут – 71 чел. (64,6 %); от 8 до 10 сут – 8 чел. (7,3 %); позже 10 сут – 4 чел. (3,6 %).

Диагностические мероприятия включали полипозиционное рентгенологическое исследование лицевого скелета, шеи, грудной клетки, ультразвуковое исследование плевральных полостей. Расширение тени средо-

стения отмечено у 87 больных (79,1 %), заглоточного пространства – у 57 (51,8 %), наличие газа в мягких тканях шеи и ретрофарингеального пространства – у 34 (30,9 %). По показаниям пациентам проводились фибробронхоскопия и фиброэзофагогастроскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов шеи, грудной клетки и средостения.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная антибактериальная, иммунотропная терапия. Помимо традиционных методов лечения, применялись непрямая электрохимическая детоксикация организма 0,06 % раствором гипохлорита натрия, сеансы гипербарической оксигенации, гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа (по показаниям). Проводилась постоянная проточно-аспирационная санация гнойных полостей введением по дренажам антисептических растворов с одновременной постоянной аспирацией содержимого при разрежении 40–50 см водного столба и с последующим микробиологическим контролем.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы Statistica 20.

Результаты и обсуждение. Среди этиологических факторов ВОГМ выделяли: одонтогенные – в 56 случаях (50,9 %), тонзиллогенные – в 40 (36,4 %); аденофлегмоны шеи – в 6 (5,5 %); гнойный тиреоидит – в 3 (2,7 %); нагноившуюся гематому шеи – в 3 (2,7 %); язвенно-некротический эзофагит – в 1 (0,9 %); гнойный артрит правого грудинно-ключичного сочленения – в 1 (0,9 %). У 59 чел. (53,6 %) имелась фоновая патология, в основном заболевания органов кровообращения – у 50 чел. (49 %). 68 пациентов (61,8 %) злоупотребляли алкоголем. Все больные были госпитализированы в срочном порядке (средний срок госпитализации от начала заболевания – $5,3 \pm 0,3$ сут). Клиническая картина складывалась из симптомов основного заболевания, эндогенной интоксикации, локальных проявлений гнойно-воспалительного процесса в средостении и возникших осложнений. Боли в области шеи имелись у 92 пациентов (83,6 %), затрудненное глотание – у 61 (55,4 %), затрудненное дыхание –

у 65 (59,1 %), припухлость на шее – у 78 (70,9 %), эмфизема на шее – у 21 (19,1 %). У 102 пациентов (92,7 %) наблюдалась лихорадка ($38,3 \pm 0,07$ °C), у 89 чел. (80,9 %) имел место лейкоцитоз ($(17,7 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$). Повышенная

СОЭ (до $48,4 \pm 1,3$ мм/ч) отмечена у 104 больных (94,4 %).

Отмечалась высокая послеоперационная летальность. Из 110 оперированных больных умерло 39, летальность составила 35,4 % (рис. 1).

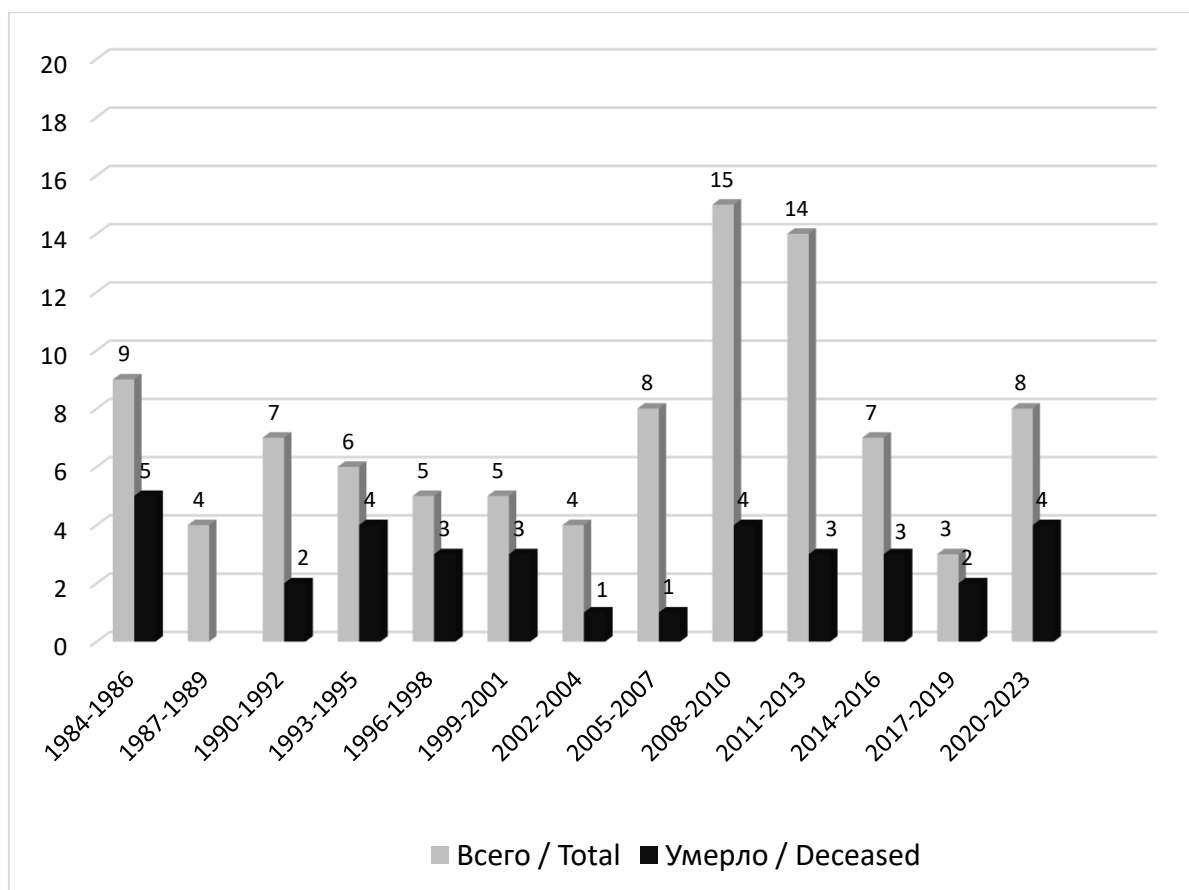


Рис. 1. Распространенность вторичного острого гнойного медиастинита и летальность по годам

Fig. 1. Prevalence of secondary acute purulent mediastinitis and mortality by year

Пациентов с одонтогенным ВОГМ было 56: 43 мужчины и 13 женщин в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст – $45,8 \pm 1,4$ года). Время от начала заболевания до госпитализации таких больных составляло $5,4 \pm 0,4$ сут. В сроки от 1 до 3 сут с начала заболевания поступило 13 больных (23,6 %), умерло 2 (3,6 %); от 4 до 7 дней – 36 (65,4 %), умерло 13 (36,1 %); от 8 до 10 дней – 4 (7,3 %), умерло 3 (75 %); свыше 10 дней – 2 (3,7 %), умер 1 (50 %).

Верхний передний и задний медиастинит развился у 23 больных (41,1 %), передний верхний – у 16 (28,6 %), тотальный передний и задний – у 7 (12,5 %), задний верхний – у 6 (10,7 %), тотальный передний – у 4 (7,1 %).

У 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин) причиной ВОГМ явились тонзиллогенные осложнения: паратонзиллярный абсцесс – у 26 чел. (65 %), заглоточный абсцесс – у 14 (35 %). Средний возраст больных был $49,3 \pm 2,5$ года (от 21 до 83 лет). Время от начала заболевания до госпитализации составило $5,0 \pm 0,4$ сут. В сроки от 1 до 3 сут поступило 13 больных (32,5 %), умерло 4 (30,8 %), от 4 до 7 дней – 24 (60 %), умерло 10 (41,7 %), от 8 до 10 дней – 2 (5 %), умер 1 (50 %), свыше 10 дней – 1 (2,5 %), умер 1 (100 %).

У 6 пациентов ВОГМ развился вследствие прогрессирования аденофлегмоны шеи, в трех случаях причиной ВОГМ явился гнойный тиреоидит, у 3 мужчин источником ВОГМ явились

инфицированные гематомы шеи, у одного пациента причиной ВОГМ явился язвенно-некротический эзофагит. В одном случае у женщины 78 лет гнойный передне-верхний медиастинит развился на фоне гнойного артрита грудинно-ключичного сочленения.

У 94 больных (85,5 %) с ВОГМ была определена смешанная аэробная и факультативно анаэробная микрофлора. Всего высеяно 16 видов микроорганизмов. Удельный вес основных микроорганизмов составил: *Staphylococcus epidermidis* и *aureus* – 25,5 %, *Streptococcus* – 15,3 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 14 %, *Acinetobacter baumannii* – 10,2 %, *Enterococcus faecalis* – 9,6 %, *Klebsiella pneumoniae* – 5,8 %, *Candida albicans* – 5,1 %, *E. coli* – 4,5 %, *Enterobacter cloacae* – 3,8 %. Микрофлора в виде монокультуры выделена у 50 чел. (53,2 %), ассоциации двух микроорганизмов – у 24 (25,5 %), трех и более – у 20 (21,3 %).

Все пациенты были прооперированы. Предпочтение отдавалось внеплевральным оперативным доступам. 59 пациентам (53,6 %) оперативное лечение по вскрытию средостения проведено в день поступления последовательно со вскрытием и дренированием первичного очага гнойно-воспалительного процесса. У 51 пациента ранее были выполнены saniрующие операции на первичных очагах гнойной инфекции. У 29 пациентов (26,4 %) оперативное вмешательство на средостении выполнено на вторые сутки, у 6 (5,4 %) – на третьи, у 9 (8,2 %) – на четвертые, у 2 (1,8 %) – на пятые, у 2 (1,8 %) – на шестые, у 2 (1,8 %) – на седьмые, у 1 (0,9 %) – на тринадцатые сутки с момента поступления в стационар.

Виды первичных оперативных вмешательств на средостении и летальность представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Виды первичных оперативных вмешательств на средостении и летальность

Types of primary mediastinal surgical interventions and mortality

Вид оперативного вмешательства Type of surgeries	n (%) n (%)	Летальность, n (%) Lethality n (%)
Чресшейная передняя и задняя верхняя медиастинотомия Transcervical anterior and posterior superior mediastinotomy	53 (48,2)	23 (43,4)
Чресшейная передне-верхняя медиастинотомия Transcervical anterior superior mediastinotomy	31 (18,2)	8 (25,8)
Чресшейная задне-верхняя медиастинотомия Transcervical posterior superior mediastinotomy	20 (18,2)	5 (25)
Чресшейная передняя и задняя верхняя медиастинотомия + правосторонняя торакотомия Transcervical anterior and posterior superior mediastinotomy + right-sided thoracotomy	2 (1,8)	1 (50)
Чресшейная передне-верхняя медиастинотомия + загрудинная нижняя передняя медиастинотомия Transcervical anterior superior mediastinotomy + retrosternal anterior inferior mediastinotomy	1 (0,9)	1 (100)
Видеоторакоскопия справа с передней нижней медиастинотомией Right videothoracoscopy with anterior inferior mediastinotomy	1 (0,9)	-
Торакотомия справа с передней и задней медиастинотомией Right thoracotomy with anterior and posterior mediastinotomy	1 (0,9)	1 (100)
Чресшейная задне-верхняя медиастинотомия с загрудинной передней нижней медиастинотомией Transcervical posterior superior mediastinotomy with retrosternal anterior inferior mediastinotomy	1 (0,9)	-
Всего Total	110 (100)	39 (35,4)

У 91 пациента (82,7 %) в ходе развития заболевания и в процессе лечения развились осложнения. Наиболее часто встречались пневмонии (59 чел. (30,4 %)), эмпиема плевры (33 чел. (17 %)); гнойный перикардит (23 чел. (11,9 %)); эрозивные кровотечения (10 чел. (5,2 %)). Возникшие осложнения потребовали проведения у 84 пациентов дополнительных оперативных вмешательств: трахеостомия – 28 чел., экстрипация подчелюстной слюнной железы – 10 чел., торакотомия, декорткация легкого – 11 чел., дренирование плевральной полости – 8 чел., перевязка наружной сонной артерии – 4 чел. Другие вмешательства встречались значительно реже или в единичных случаях.

Среднее пребывание больных с ВОГМ в стационаре составило $27,5 \pm 1,6$ дня, из них в отделении реанимации $10,4 \pm 0,8$ дня. Умерло

39 пациентов (28 мужчин и 11 женщин), летальность составила 35,4 %. В группе пациентов с одонтогенным медиастинитом умерло 19 чел. (34,5 %), с тонзиллогенным – 16 чел. (40 %), с гнойным тиреоидитом – 1 чел. (33,3 %), с аденогенным – 1 чел. (16,7 %), вызванным гнойным артритом грудинно-ключичного сочленения – 1 (100 %), язвенно-некротическим эзофагитом – 1 (100 %). Непосредственными причинами летальных исходов у 33 больных явились сепсис, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность вследствие прогрессирования гнойно-некротических осложнений; у 4 – тромбоз эмболия легочной артерии; у 1 – эрозивное кровотечение из нисходящей аорты; у 1 – воздушная эмболия правых отделов сердца и легочной артерии. Уровень летальности зависел от длительности заболевания до поступления в стационар (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Давность заболевания до поступления, летальность

Disease duration before admission, lethality

Давность заболевания Disease duration	n	%	Умерло, n Deceased, n	Летальность, % Lethality, %
До 1 дня <1 day	-	-	-	-
От 1 до 3 дней 1–3 days	27	24,6	6	22,2
От 4 до 7 дней 4–7 days	71	64,5	26	36,6
От 8 до 10 дней 8–10 days	8	7,3	5	62,5
Более 10 дней >10 days	4	3,6	2	50,0
Всего Total	110	100	39	35,4

Имелась определенная зависимость уровня летальности от сроков проведения первичных операций на средостении (табл. 3).

Некоторые авторы дают 24 ч на успешную диагностику и лечение [25].

Таблица 3

Table 3

Зависимость летальности от сроков проведения первичных операций на средостении**Mortality dependence on the timeframe of primary mediastinal operations**

Сроки проведения первичных операций Timeframe of primary operations	Всего, n Total, n	Умерло, n Deceased, n	Летальность, % Lethality, %
В первые сутки On the 1 st day	59	19	32,2
На 2-е сут On the 2 nd day	29	11	37,9
На 3-и сут On the 3 rd day	6	3	50
На 4-е сут On the 4 th day	9	2	22,2
На 5-е сут On the 5 th day	2	2	100
На 6-е сут On the 6 th day	2	1	50
На 7-е сут On the 7 th day	2	-	-
На 13-е сут On the 13 th day	1	1	100
Всего Total	110	39	35,4

Уровень смертности также зависел от распространенности гнойного процесса в средостении. Наиболее часто больные умирали при

тотальном переднем и заднем медиастините (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Локализация гнойного процесса при вторичном остром гнойном медиастините и летальность**Purulent process localization in secondary acute purulent mediastinitis and mortality**

Отдел средостения Mediastinal part	Всего, n Total, n	%	Умерло, n Deceased, n	%
Верхний передний и задний Upper front and rear	42	38,2	12	28,6
Верхний передний Upper front	27	24,6	6	22,2
Верхний задний Upper rear	16	14,5	1	6,25
Тотальный передний Total front	8	7,3	4	50,0
Тотальный задний Total rear	4	3,6	4	100,0
Тотальный передний и задний Total front and rear	13	11,8	12	92,3
Всего Total	110	100,0	39	35,4

Отмечена зависимость уровня летальности от возраста пациентов: в возрасте от 21 до 30 лет она составила 29,4 %; от 31 до 40 лет – 24 %; от 41 до 50 лет – 29,2 %; от 51 до 60 лет – 35,3 %; от 61 до 70 лет – 50 %; старше 70 лет – 72,7 %.

Заключение. Заболеваемость ВОГМ не имеет тенденции к снижению, сохраняется высокий уровень смертности, достигающий 35,4 %. Значительная летальность связана с возрастом пациентов, поздней диагностикой вторичного медиастинита с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности.

Среди причин ВОГМ первое место занимают одонтогенные (50,9 %) и тонзиллогенные (40 %) острые гнойные процессы. Основными возбудителями гнойных медиастинитов являются *Staphylococcus epidermidis* и *aureus* (25,5 %).

Для улучшения результатов хирургического лечения больных с ВОГМ большое значение имеют ранняя диагностика заболевания и его осложнений, применение активной хирургической тактики и внеплевральных хирургических доступов с целью дренирования клетчатки средостения и последующей постоянной проточно-аспирационной санации гнойных полостей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Столяров С.И., Добров А.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Столяров С.И., Мизуров Н.А., Добров А.В., Данилов В.В., Григорьев В.Л.

Статистическая обработка данных: Столяров С.И., Беляев А.Н., Мизуров Н.А.

Анализ и интерпретация данных: Столяров С.И., Беляев А.Н., Мизуров Н.А.

Написание и редактирование текста: Столяров С.И., Беляев А.Н., Мизуров Н.А.

Литература

1. *Абакумов М.М.* Диагностика и лечение гнойного медиастинита – особая глава в истории хирургии. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2019; 3: 105–110. DOI: 10.17116/hirurgia2019031105.
2. *Кутепова Т.С.* Оптимизация лечения пациентов с глубокими флегмонами шеи и острым вторичным медиастинитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2020. 21.
3. *Абакумов М.М.* Медиастинит: руководство для врачей. Москва; 2020. 296.
4. *Ушаков Р.В., Дыдыкин В.Ф., Ковшов В.В., Белозерцев П.А., Пономарев Е.Н.* Медиастинит как осложнение инфекции челюстно-лицевой области: особенности диагностики и лечения. Российская ринология. 2023; 31 (3): 187–192. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosrino202331031187>.
5. *Davoodabadi A., Entezari H., Talari H., Razi E.* Acute purulent mediastinitis with sequential bilateral pleural empyema caused by neck trauma: A unique occurrence, a case report. Int J Surg Case Rep. 2019; 65: 171–175. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.10.065.
6. *Tanaka Y., Ohno S., Sato Y., Matsuhashi N., Takahashi T., Yoshida K.* Subtotal esophagectomy followed by subtotal gastric reconstruction for Boerhaave's syndrome: Case report with literature review. Int J Surg Case Rep. 2022; 90: 106720. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106720.
7. *Chen G., Pan Z., Ye F., Fu M.* Diagnosis and treatment of 12 patients with deep neck infection and inferior mediastinal infection. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2021; 35 (4): 324–327. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.009.
8. *Сысолятин П.Г., Шмаков А.Н., Иванцов М.Е., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н., Стрельцова В.И., Колосов А.Н., Локтин Е.М., Иванцов С.М.* Одонтогенный медиастинит: опыт интенсивной терапии (клиническое наблюдение). Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (5): 89–95. DOI: 10.18699/SSMJ20210512.
9. *Ургуналиев Б.К., Афанасьев В.В., Туркменов А.А., Степанчук И.В., Афанасьев В.В., ред.* Одонтогенный медиастинит: руководство для врачей. Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2022. 118.
10. *Cariati P., Monalve-Iglesias F., Cabello-Serrano A., Valencia-Laseca A., Garcia-Medina B.* Cervical necrotizing fasciitis and acute mediastinitis of odontogenic origin: A case series. J. Clin. Exp. Dent. 2017; 9 (1): 150–152. DOI: 10.4317/jced.53009.

11. Lemmet T., Mazzucotelli J.P., Collange O., Fath L., Mutter D., Brigand C., Falcoz P.E., Danion F., Lefebvre N., Bourne-Watrin M., Gerber V., Hoellinger B., Fabacher T., Hansmann Y., Ruch Y. Infectious Mediastinitis: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2024; 11 (5): ofae225. DOI: 10.1093/ofid/ofae225.
12. Akyıldız Ö., Ulular Ö. Evaluation of post-operative development of mediastinitis in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting surgery: A single-center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022; 28 (2): 180–186. DOI: 10.14744/tjtes.2020.13546.
13. Sahin M.F., Yazicioğlu A., Beyoğlu M.A., Yekeler E. Successful method in the treatment of complicated sternal dehiscence and mediastinitis: Sternal reconstruction with osteosynthesis system supported by vacuum-assisted closure. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022; 30 (1): 57–65. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.20958.
14. Fernández A.L., Adrio B., Martínez Cereijo J.M., Martínez Monzonis M.A., El-Diasty M.M., Alvarez Escudero J. Clinical study of an outbreak of postoperative mediastinitis caused by *Serratia marcescens* in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 30 (4): 523–527. DOI: 10.1093/icvts/ivz312.
15. Bota O., Taqatqeh F., Bönke F., Matschke K., Dragu A., Rasche S., Bienger K., Mülhausen M. Microbiological study of sternal osteomyelitis after median thoracotomy - a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 349. DOI: 10.1186/s12879-023-08340-7.
16. Sarmiento Costa M., Gravito-Soares E., Gravito-Soares M., Agostinho C., Figueiredo P. When eating becomes a real nightmare. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024; 116 (9): 513–514. DOI: 10.17235/reed.2023.10025/2023.
17. Shehzad D., Khan D., Huang J., Sitta E.A. Mediastinal actinomyces masquerading as a mass: a case of progressive dysphagia in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep.* 2024; 17 (6): e258996. DOI: 10.1136/bcr-2023-258996.
18. Bruno M.A., Drabek T., Manole M.D. Difficult Intubation and Ventilation in an Infant With Retropharyngeal Abscess With Mediastinal Extension. *Pediatr Emerg Care.* 2019; 35 (6): e104–e106. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001242.
19. Weiner K.A.S., Rieger C.C., Wohl D.L., Harley E.H. Retropharyngeal Abscess With Mediastinal Extension: A Case Series and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102 (9): 580–583. DOI: 10.1177/01455613231178975.
20. Ganigara M., Flores J.J., Slivnick J., Landeras L., Hibino N., Hendrickson B., Husain A., Vricella L., Earing M.G. Fibrosing Mediastinitis Caused by Histoplasmosis in an Adolescent. *JACC Case Rep.* 2023; 29 (2): 102161. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.102161.
21. Rice D., Fearon N., Reynolds J.V., Ravi N. Descending necrotising mediastinitis: how a sore throat can result in purulent peritonitis. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (5): e242145. DOI: 10.1136/bcr-2021-242145.
22. Sarmiento Costa M., Gravito-Soares E., Gravito-Soares M., Agostinho C., Figueiredo P. When eating becomes a real nightmare. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024; 116 (9): 513–514. DOI: 10.17235/reed.2023.10025/2023.
23. You Y.T., Zuo H., Li J.M., Zhu X.B., Zhang J., Fu W.L., Huang Z.S., Herth F.J., Fan Y. Mediastinal Cryobiopsy for Pathological Diagnosis of Fibrosing Mediastinitis-Associated Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2024; 103 (2): 95–99. DOI: 10.1159/000535395.
24. Jung Y., Lee K.S., Oh S.G., Jeong Y. Routine Mediastinal Drainage Fluid Culture for Early Diagnosis of Post-sternotomy Mediastinitis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 71 (1): 46–52. DOI: 10.1055/s-0042-1742617.
25. Теувов А.А., Базиев А.М., Ловначев З.Н., Теувов И.А. Гнойные медиастиниты: 24 часа на успешную диагностику и начало терапии. *Московский хирургический журнал.* 2020; 1: 102–107. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.1.102-107.

Поступила в редакцию 09.01.2025; принята 26.02.2025.

Авторский коллектив

Столяров Станислав Иванович – старший преподаватель кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; врач – торакальный хирург, БУ «Республиканская клиническая больница». 428000, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 9; e-mail: stas.stolyarov.1956@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-2092>.

Беляев Александр Назарович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Добров Алексей Владимирович – ассистент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; заведующий хирургическим торакальным отделением, БУ «Республиканская клиническая больница». 428000, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 9; e-mail: a.v.dobrov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8551-7641>.

Мизуров Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; e-mail: nik.mizurov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4691-7004>.

Данилов Вячеслав Витальевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии и отоларингологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; заведующий челюстно-лицевым отделением, БУ «Городская больница скорой медицинской помощи». 428034, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 47; e-mail: slavad.66@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7538-0313>.

Григорьев Вадим Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». 428003, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 45; врач – анестезиолог-реаниматолог, БУ «Республиканская клиническая больница». 428000, Россия, г. Чебоксары, пр. Московский, 9; e-mail: grigoryev-anest@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5470-9433>.

Образец цитирования

Столяров С.И., Беляев А.Н., Добров А.В., Мизуров Н.А., Данилов В.В., Григорьев В.Л. Эпидемиология и лечение вторичных острых гнойных медиастинитов. Опыт специализированного отделения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 56–67. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-56-67

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF SECONDARY ACUTE PURULENT MEDIASTINITIS: SPECIALIZED DEPARTMENT EXPERIENCE

S.I. Stolyarov^{1, 2}, A.N. Belyaev³, A.V. Dobrov^{1, 2}, N.A. Mizurov¹,
V.V. Danilov^{1, 4}, V.L. Grigor'ev^{1, 2}

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia;

² Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia;

³ National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia;

⁴ City Emergency Hospital, Cheboksary, Russia

Currently, the problem of diagnosis and treatment of acute purulent mediastinitis remains relevant. It is due to the disease severity, lack of a unified surgical approach, prolonged patient disability, a large number of complications and high mortality.

Objective. The aim of the paper is to evaluate the treatment results of patients with secondary acute purulent mediastinitis (SAPM) for further treatment improvement.

Materials and Methods. The study presents an analysis of diagnostic and treatment data for 110 patients with SAPM. All patients underwent surgery.

Results. Among the SAPM causes, odontogenic neck phlegmons (50.9 %), tonsillar phlegmons (36.4 %), and adenogenic phlegmons (5.5 %) are the most common ones. Satisfactory treatment results were observed in 71 patients (64.6 %), while 39 patients (35.4 %) deceased. The main causes of death were mediastinitis progression with sepsis development, multiple organ failure and pulmonary embolism.

Conclusion. The main causes of secondary mediastinitis are odontogenic and tonsillar phlegmons. The mortality rate depends on the time of patient's admission to a surgical hospital, timely and adequate surgery, the prevalence of the purulent process in the mediastinum, and patient's age.

Key words: purulent mediastinitis, drainage, complications, sepsis, multiple organ failure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Stolyarov S.I., Dobrov A.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Stolyarov S.I., Mizurov N.A., Dobrov A.V., Danilov V.V., Grigor'ev V.L.

Statistical data processing: Stolyarov S.I., Belyaev A.N., Mizurov N.A.

Data analysis and interpretation: Stolyarov S.I., Belyaev A.N., Mizurov N.A.

Text writing and editing: Stolyarov S.I., Belyaev A.N., Mizurov N.A.

References

1. Abakumov M.M. Diagnostika i lechenie gnoynogo mediastinita – osobaya glava v istorii khirurgii [Diagnostics and treatment of purulent mediastinitis – a special chapter in the history of surgery]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 3: 105–110. DOI: 10.17116/hirurgia2019031105. (in Russian).
2. Kutepova T.S. *Optimizatsiya lecheniya patsientov s glubokimi flegmonami shei i ostrym vtorichnym mediastinitom* [Optimization of treatment for patients with deep neck phlegmon and acute secondary mediastinitis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk; 2020. 21 (in Russian).
3. Abakumov M.M. *Mediastinit: rukovodstvo dlya vrachey* [Mediastinitis: a guide for doctors]. Moscow; 2020. 296 (in Russian).
4. Ushakov R.V., Dydykin V.F., Kovshov V.V., Belozertsev P.A., Ponomarev E.N. Mediastinit kak oslozhnenie infektsii chelyustno-litsevoy oblasti: osobennosti diagnostiki i lecheniya [Mediastinitis as a complication of maxillofacial infection: features of diagnosis and treatment]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2023; 31 (3): 187–192. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosrino202331031187> (in Russian).
5. Davoodabadi A., Entezari H., Talari H., Razi E. Acute purulent mediastinitis with sequential bilateral pleural empyema caused by neck trauma: A unique occurrence, a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 65: 171–175. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.10.065.
6. Tanaka Y., Ohno S., Sato Y., Matsushashi N., Takahashi T., Yoshida K. Subtotal esophagectomy followed by subtotal gastric reconstruction for Boerhaave's syndrome: Case report with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2022; 90: 106720. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106720.
7. Chen G., Pan Z., Ye F., Fu M. Diagnosis and treatment of 12 patients with deep neck infection and inferior mediastinal infection. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021; 35 (4): 324–327. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.009.
8. Sysolyatin P.G., Shmakov A.N., Ivantsov M.E., Elizar'eva N.L., Kokhno V.N., Strel'tsova V.I., Kolosov A.N., Loktin E.M., Ivantsov S.M. Odontogennyy mediastinit: opyt intensivnoy terapii (klinicheskoe nablyudenie) [Odontogenic mediastinitis: intensive therapy experience (clinical observation)]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 41 (5): 89–95. DOI: 10.18699/SSMJ20210512 (in Russian).
9. Urgunaliyev B.K., Afanas'ev V.V., Turkmenov A.A., Stepanchuk I.V., Afanas'ev V.V., red. *Odontogennyy mediastinit: rukovodstvo dlya vrachey* [Odontogenic mediastinitis: Physician's guide]. Moscow: GOETAR-Media; 2022. 118 (in Russian).
10. Cariati P., Monalve-Iglesias F., Cabello-Serrano A., Valencia-Laseca A., Garcia-Medina B. Cervical necrotizing fasciitis and acute mediastinitis of odontogenic origin: A case series. *J. Clin. Exp. Dent*. 2017; 9 (1): 150–152. DOI: 10.4317/jced.53009.
11. Lemmet T., Mazzucotelli J.P., Collange O., Fath L., Mutter D., Brigand C., Falcoz P.E., Danion F., Lefebvre N., Bourne-Watrin M., Gerber V., Hoellinger B., Fabacher T., Hansmann Y., Ruch Y. Infectious Mediastinitis: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024; 11 (5): ofae225. DOI: 10.1093/ofid/ofae225.

12. Akyıldız Ö, Ulular Ö. Evaluation of post-operative development of mediastinitis in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting surgery: A single-center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022; 28 (2): 180–186. DOI: 10.14744/tjtes.2020.13546.
13. Şahin M.F., Yazıcıoğlu A., Beyoğlu M.A., Yekeler E. Successful method in the treatment of complicated sternal dehiscence and mediastinitis: Sternal reconstruction with osteosynthesis system supported by vacuum-assisted closure. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022; 30 (1): 57–65. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.20958.
14. Fernández A.L., Adrio B., Martínez Cereijo J.M., Martínez Monzonis M.A., El-Diasty M.M., Alvarez Escudero J. Clinical study of an outbreak of postoperative mediastinitis caused by *Serratia marcescens* in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020; 30 (4): 523–527. DOI: 10.1093/icvts/ivz312.
15. Bota O., Taqatqeh F., Bönke F., Matschke K., Dragu A., Rasche S., Bienger K., Mülhausen M. Microbiological study of sternal osteomyelitis after median thoracotomy – a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 349. DOI: 10.1186/s12879-023-08340-7.
16. Sarmiento Costa M., Gravito-Soares E., Gravito-Soares M., Agostinho C., Figueiredo P. When eating becomes a real nightmare. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024; 116 (9): 513–514. DOI: 10.17235/reed.2023.10025/2023.
17. Shehzad D., Khan D., Huang J., Sitta E.A. Mediastinal actinomycosis masquerading as a mass: a case of progressive dysphagia in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep.* 2024; 17 (6): e258996. DOI: 10.1136/bcr-2023-258996.
18. Bruno M.A., Drabek T., Manole M.D. Difficult Intubation and Ventilation in an Infant With Retropharyngeal Abscess With Mediastinal Extension. *Pediatr Emerg Care.* 2019; 35 (6): e104–e106. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001242.
19. Weiner K.A.S., Rieger C.C., Wohl D.L., Harley E.H. Retropharyngeal Abscess With Mediastinal Extension: A Case Series and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102 (9): 580–583. DOI: 10.1177/01455613231178975.
20. Ganigara M., Flores J.J., Slivnick J., Landeras L., Hibino N., Hendrickson B., Husain A., Vricella L., Earing M.G. Fibrosing Mediastinitis Caused by Histoplasmosis in an Adolescent. *JACC Case Rep.* 2023; 29 (2): 102161. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.102161.
21. Rice D., Fearon N., Reynolds J.V., Ravi N. Descending necrotising mediastinitis: how a sore throat can result in purulent peritonitis. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (5): e242145. DOI: 10.1136/bcr-2021-242145.
22. Sarmiento Costa M., Gravito-Soares E., Gravito-Soares M., Agostinho C., Figueiredo P. When eating becomes a real nightmare. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024; 116 (9): 513–514. DOI: 10.17235/reed.2023.10025/2023.
23. You Y.T., Zuo H., Li J.M., Zhu X.B., Zhang J., Fu W.L., Huang Z.S., Herth F.J., Fan Y. Mediastinal Cryobiopsy for Pathological Diagnosis of Fibrosing Mediastinitis-Associated Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2024; 103 (2): 95–99. DOI: 10.1159/000535395.
24. Jung Y., Lee K.S., Oh S.G., Jeong Y. Routine Mediastinal Drainage Fluid Culture for Early Diagnosis of Poststernotomy Mediastinitis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 71 (1): 46–52. DOI: 10.1055/s-0042-1742617.
25. Teuvov A.A., Baziev A.M., Lovpache Z.N., Teuvov I.A. Gnoynye mediastinitis: 24 chasa na uspeshnuyu diagnostiku i nachalo terapii [Purulent mediastinitis: 24 hours for successful diagnosis and initiation of therapy]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal.* 2020; 1: 102–107. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.1.102-107 (in Russian).

Received January 09, 2025; accepted February 26, 2025.

Information about the authors

Stolyarov Stanislav Ivanovich, Senior Lecturer, Chair of Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 45; Thoracic Surgeon, Republican Clinical Hospital. 428000, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 9; e-mail: stas.stolyarov.1956@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-2092>.

Belyaev Aleksandr Nazarovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of General Surgery named after Professor N.I. Atyasov, National Research Mordovia State University named after

N.P. Ogarev. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Dobrov Aleksey Vladimirovich, Assistant, Chair of Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 45; Head of the Surgical Thoracic Department, Republican Clinical Hospital. 428000, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 9; e-mail: a.v.dobrov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8551-7641>.

Mizurov Nikolay Alekseevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 45; e-mail: nik.mizurov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4691-7004>.

Danilov Vyacheslav Vital'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Ophthalmology and Otolaryngology and Maxillofacial Surgery, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 45; Head of the Maxillofacial Department, City Emergency Hospital. 428034, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 47; e-mail: slavad.66@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7538-0313>.

Grigor'ev Vadim Leonidovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Surgical Diseases, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 428003, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 45; Intensivist, Republican Clinical Hospital. 428000, Russia, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 9; e-mail: grigoryev-anest@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5470-9433>.

For citation

D'yakova N.A. Stolyarov C.I., Belyaev A.N., Dobrov A.V., Mizurov N.A., Danilov V.V., Grigor'ev V.L. Epidemiologiya i lechenie vtorichnykh ostrykh gnoynykh mediastinitov. Opyt spetsializirovannogo otdeleniya [Epidemiology and treatment of secondary acute purulent mediastinitis: Specialized department experience]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 1: 56–67. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-56-67 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.084

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-68-79

ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕЙ 8–12 ЛЕТ ПОСЛЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, Т.Б. Кипкеева, А.Г. Шокуева,
Ю.В. Искандарова, З.Х. Нажмудинова

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова»,
г. Нальчик, Россия

Период раннего пубертата сопровождается значительными когнитивными, физическими и эмоциональными нагрузками, что требует поиска методов оптимизации функционального состояния мозга. Интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) активирует адаптационные механизмы, обусловленные гипоксией индуцируемым фактором-1 (HIF-1), что способствует увеличению кислородной емкости крови, улучшению энергообразования и кровоснабжения мозга.

Цель. Изучение особенностей изменений биоэлектрической активности коры головного мозга детей 8–12 лет в процессе адаптации к гипоксии в ходе нормобарической ИГТ.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 95 мальчиков 8–12 лет (50 – основная группа, прошедшая ИГТ, 45 – группа сравнения). Перед курсом ИГТ проводился гипоксический тест (вдыхание смеси с 10–14 % O_2 в течение 10 мин) с мониторингом SpO_2 , ЧСС, АД, времени восстановления сатурации. ИГТ включала чередование периодов гипоксии и нормоксии: 5 дней – 13 % O_2 , 5 дней – 12 % O_2 , 5 дней – 11 % O_2 . Биоэлектрическая активность мозга регистрировалась электроэнцефалографом «Компакт-нейро ЭЭГ» (16 отведений, система «10–20») в покое и при функциональных нагрузках.

Результаты. Гипоксический тест выявил, что при вдыхании смеси с 12 % O_2 уровень SpO_2 снижался до 85 % с восстановлением до 97 % в течение первой минуты восстановительного периода, что свидетельствовало о развитии субкомпенсированной гипоксии, способствующей активации адаптационных механизмов организма. После ИГТ повысились индекс и амплитуда альфа- и бета-ритмов, снизились индекс тета- и дельта-ритмов, а также улучшились реакции на функциональные нагрузки, что свидетельствует о повышении уровня бодрствования и активности нейронных сетей. Субъективное улучшение концентрации внимания, памяти, качества сна и снижение тревожности указывают на улучшение нейропластичности и функционального состояния мозга.

Выводы. Полученные данные демонстрируют перспективность использования ИГТ для повышения устойчивости мозга к нагрузкам, а также для улучшения адаптивных возможностей центральной нервной системы.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка, функциональная активность головного мозга, дети 8–12 лет.

Введение. Одним из основных методов оценки зрелости разных отделов ЦНС, отражающим функциональную активность нейронов коры головного мозга, является электроэнцефалография (ЭЭГ) [1]. Созревание различных отделов центральной нервной системы (ЦНС)

сопровождается изменениями в биоэлектрической активности головного мозга, которые тесно связаны с возрастом обследуемых. Несинхронное созревание корковых и подкорковых отделов ЦНС и их различный вклад в формирование ЭЭГ отражаются в особенностях

распределения биоэлектрической активности головного мозга у детей 8–12 лет [2], выявлением которых занимался ряд авторов [3, 4].

Высшая нервная и психическая деятельность, активно развивающаяся в период раннего пубертата, оказывает значительное влияние на общее состояние организма. Улучшается работа подкорковых структур, отвечающих за вегетативные процессы, которые все больше подчиняются коре больших полушарий [5]. Значительная когнитивная, физическая и эмоциональная нагрузка, имеющая место в этом возрасте, обуславливает крайнюю актуальность поиска различных методов, усиливающих функциональную активность головного мозга.

Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) эффективно применяется для лечения различных заболеваний [6, 7]. Рядом авторов было выявлено влияние ИГТ на биоэлектрическую активность коры головного мозга у детей, больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом [8].

Известно, что физиологические реакции на гипоксию регулируются зависимыми от гипоксией индуцируемого фактора-1 сигнальными путями, однако интенсивность и продолжительность гипоксического воздействия могут влиять на активацию различных механизмов [9]. Поэтому важно учитывать, что пациенты могут по-разному реагировать на одинаковые гипоксические условия, что подтверждается различиями в уровнях эндогенной гипоксии и изменении показателей SaO_2 . Адаптационная реакция организма на гипоксию определяется текущим физиологическим состоянием, а также индивидуальной чувствительностью к дефициту кислорода, которая зависит от генетических факторов, возраста и эпигенетических особенностей [10]. Поэтому содержание кислорода в гипоксической газовой смеси необходимо подбирать строго индивидуально, принимая во внимание функциональные возможности организма пациента в момент проведения процедуры.

Исследования С.И. Сороко, С.С. Бекшаева и Ю.А. Сидорова показали, что способ-

ность человека адаптироваться к различным факторам определяется особенностями саморегуляции, устойчивостью и пластичностью нейродинамических процессов, которые отражаются в исходных характеристиках ЭЭГ [11]. Поэтому воздействие на биоэлектрическую активность коры головного мозга для усиления защитно-приспособительных реакций при ИГТ, приводящих к улучшению кровоснабжения и повышению функциональной активности головного мозга, остается актуальным в наши дни.

Цель исследования. Выявить особенности изменений биоэлектрической активности коры головного мозга у детей 8–12 лет при адаптации к интервальной нормобарической гипоксии.

Материалы и методы. Было обследовано 95 здоровых детей мужского пола в возрасте 8–12 лет (средний возраст составил $10,63 \pm 0,14$ года). Основную группу составили 50 детей, которые прошли курс ИГТ. Группу сравнения составили 45 детей, сопоставимых по возрасту и полу, которые не проходили ИГТ. Для регистрации биоэлектрических потенциалов коры головного мозга использовался электроэнцефалограф «Компакт-нейро ЭЭГ» («Нейротех», Россия, 2024) с 16 отведениями по международной системе «10–20». Измерения проводились в затылочных (O1, O2), центральных (C), теменных (P3, P4), лобных (F3, F4) и височных (T3, T4) долях мозга в покое и при функциональных нагрузках с открыванием и закрыванием глаз, фотостимуляции (при воздействии ритмичного светового раздражения вспышками света с частотой от 1 до 50 Гц), звуковой стимуляции (воспроизведение звуковых щелчков через наушники) и гипервентиляции (глубокие и частые вдохи и выдохи в течение 3–5 мин). Анализировались выраженность, регулярность и топографическое распределение основных ритмов ЭЭГ, а также наличие очаговых изменений и эпилептиформной активности до начала курса интервальной гипоксической тренировки и после его завершения в условиях нормоксии.

Гипоксическая смесь подавалась от аппарата OXYTERRA (Россия). Гипоксическая

тренировка проводилась в режиме чередования пятиминутного воздействия гипоксической смеси с пятиминутным интервалом вдыхания воздуха с 20,9 % кислорода на протяжении 4 подходов. Гипоксический тест заключался во вдыхании газовой смеси с 10–14 % содержанием кислорода в течение 10 мин с фиксацией уровня SaO_2 , скорости падения сатурации и скорости ее восстановления до исходных величин. До и сразу после завершения гипоксического теста в условиях нормоксии определялось артериальное давление по методике Короткова автоматическим тонометром Omron M2 Comfort (Япония). По результатам теста в первые 5 дней дети дышали гипоксической смесью с 13 % O_2 , затем 5 дней – с 12 % O_2 и последние 5 дней – с 11 % O_2 .

Все участники перед началом исследования были проинформированы о методике проведения нормобарической ИГТ, о показаниях и противопоказаниях. Проводимое исследование получило одобрение этического комитета ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова (протокол № 16/8 от 21.09.2024).

Для статистической обработки использовались программы Microsoft Excel и Statistica 6,0 для Windows. Вариационные ряды оценивались на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка (критерий Шапиро – Уилка, $p > 0,05$). Анализ распределения

значений показал, что выборки происходили из генеральных совокупностей, имеющих нормальное распределение. Для оценки статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении независимых выборок использовался непарный (двухвыборочный) критерий Стьюдента, а при сравнении связанных выборок (до и после гипоксической тренировки) – парный t-критерий Стьюдента. Все численные данные представлены как среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что у детей 8–12 лет в условиях нормоксии доминирующим на ЭЭГ являлся альфа-ритм. Максимальные значения его индекса регистрировались в левой затылочной области ($56,64 \pm 1,05$ %), минимальные – в правой фронтальной области ($35,22 \pm 1,13$ %). Такое же распределение имела и амплитуда альфа-ритма ($58,36 \pm 1,46$ мкВ в О1 и $34,16 \pm 0,52$ мкВ в F1).

Индекс бета-волн во фронтальных отделах составлял $2,77 \pm 0,08$ %, в левой затылочной области – $4,94 \pm 0,04$ %, что свидетельствовало о минимальной активности бета-ритма. Его низкая амплитуда была зафиксирована также в центральных отделах с постепенным увеличением в парietальных областях (рис. 1).

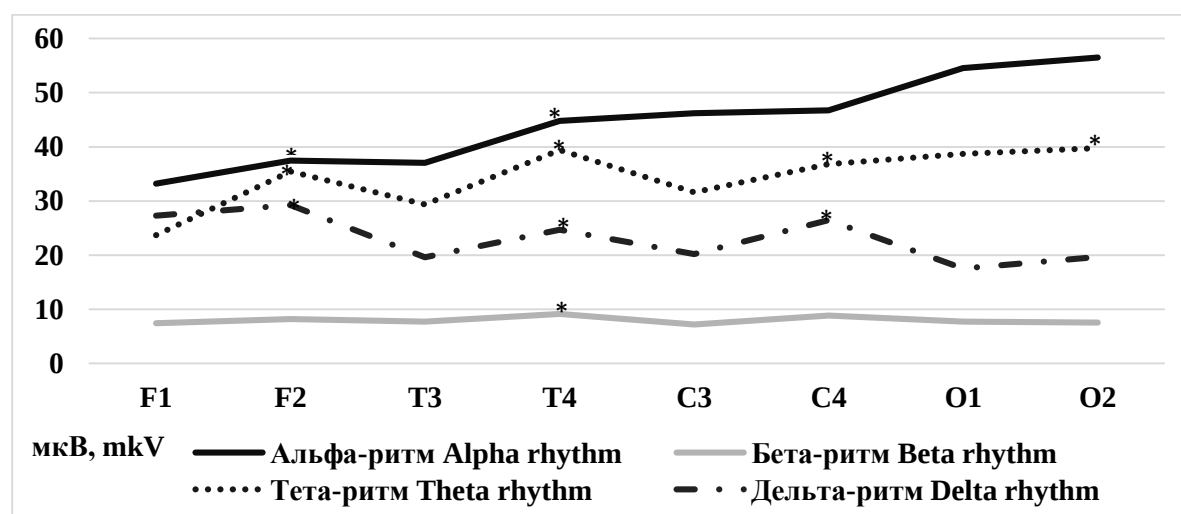


Рис. 1. Показатели амплитуды ритмов ЭЭГ у детей 8–12 лет в условиях нормоксии (* – межполушарные достоверные различия ($p \leq 0,05$))

Fig. 1. EEG rhythm amplitude indices in children aged 8–12 under normal oxygen conditions (* – the interhemispheric differences are significant ($p \leq 0.05$))

Колебания индекса тета-ритма составляли от $22,41 \pm 1,09$ % в F1 до $29,77 \pm 1,27$ % в O2 без выраженной асимметрии в правом и левом полушарии. Амплитуда тета-ритма колебалась от $23,27 \pm 1,06$ мкВ в F1 до $40,83 \pm 2,13$ мкВ в O2 с достоверными ($p < 0,05$) межполушарными различиями. Отмечалось постепенное нарастание индекса дельта-ритма от лобных к затылочным отделам, а его амплитуда достоверно снижалась от фронтальных к затылочным областям (до $17,44 \pm 1,25$ мкВ в O1).

При исследовании ЭЭГ в условиях нормоксии у детей 8–12 лет было выявлено два типа электроэнцефалограмм. На ЭЭГ первого типа выявлялось преобладание медленноволновых колебаний с нерегулярной альфа-активностью; второго типа – отчетливое доминирование быстроволновых колебаний в результате повышения активности альфа-волн с высокой амплитудой практически во всех отведениях ЭЭГ и ярко выраженной межполушарной асимметрией их распределения. Альфа-ритм считается основным ритмом электроэнцефалограммы и является показателем уровня зрелости биоэлектрической активности головного мозга [12–14]. В формировании альфа-ритма, по мнению большинства исследователей, решающая роль принадлежит зрительному анализатору [15]. Это подтверждается распределением биопотенциалов на электроэнцефалограмме в затылочных долях мозга. Выявленные межполушарные различия распределения альфа-ритма являются свидетельством особых взаимодействий функциональных систем правого и левого полушарий в возрасте 8–12 лет [16].

При проведении пробы с открыванием и закрыванием глаз отмечалась десинхронизация альфа-ритма, а при световых раздражителях появлялись эпизоды повышенной медленноволновой активности в виде тета-волн. Реакция на гипервентиляцию проявлялась образованием высокоамплитудных медленных волн. Выявленные всплески высокоамплитудных веретенообразных колебаний на ЭЭГ указывали на доминирующую активность таламических структур у детей 8–12 лет и согласовывались с данными А.Т. Бондарь и Г.Н. Болдыревой [17].

Так как исследуемая группа состояла из детей 8–12 лет, крайне важно было обеспечить безопасность проведения интервальной гипоксической тренировки. С этой целью каждому ребенку была проведена гипоксическая проба для выявления индивидуальной чувствительности к гипоксии и подбора оптимального содержания кислорода в гипоксической смеси. Гипоксический тест переносился хорошо, в восстановительном периоде дети не предъявляли никаких жалоб.

У детей основной группы снижение SaO_2 до 85 % отмечалось при вдыхании гипоксической смеси с 12 % O_2 , восстановление SaO_2 до 97 % отмечалось в течение 1-й мин восстановительного периода (при дыхании атмосферным воздухом с 20,9 % O_2), максимальная ЧСС достигала 116 уд./мин (до теста она составляла $78,46 \pm 2,15$ уд./мин). Систолическое артериальное давление после гипоксического теста достоверно ($p < 0,05$) снизилось с $118,63 \pm 3,31$ мм рт. ст. до $107,63 \pm 3,12$ мм рт. ст. Статистически значимых изменений диастолического давления выявлено не было (до теста – $72,63 \pm 4,26$ мм рт. ст., после – $73,55 \pm 5,62$ мм рт. ст.).

Как показали проведенные исследования, вдыхание здоровыми мальчиками 8–12 лет гипоксической смеси с 12 % O_2 является оптимальным для проведения интервальной гипоксической тренировки, так как при этом содержании кислорода развивается субкомпенсированная гипоксия (SaO_2 – 85 %), которая запускает адаптационные реакции. При снижении SaO_2 ниже 85 % может развиваться декомпенсированная гипоксия, способная оказать повреждающее воздействие на организм детей [18].

После ИГТ в условиях нормоксии у детей 8–12 лет индекс альфа-ритма статистически значимо ($p < 0,05$) возрос практически во всех отделах коры: в O1 – до $54,1 \pm 1,23$ %, в O2 – до $57,1 \pm 1,17$ %, в C – до $47,5 \pm 1,42$ %, в T3 – до $45,6 \pm 1,07$ %, в T4 – до $45,3 \pm 1,15$ %, в F1 – до $32,2 \pm 1,05$ %, в F2 – до $36,0 \pm 1,03$ %.

Индекс бета-ритма достоверно ($p < 0,05$) увеличился лишь в затылочных (в O1 – до $6,2 \pm 0,01$ %, в O2 – до $6,3 \pm 0,03$ %) и височных отведениях (в T3 – до $7,2 \pm 0,17$ %, в T4 – до $6,6 \pm 0,02$ %). Таким образом, повышение сум-

марной быстроволновой активности в теменных, центральных и лобных отведениях было обусловлено в основном повышением индекса альфа-ритма.

После интервальной гипоксической тренировки статистически значимое ($p<0,05$) снижение индекса тета-волн наблюдалось лишь в затылочных (в О1 – до $25,3\pm 1,02\%$ и в О2 – до $28,2\pm 1,09\%$) областях. В других отведениях достоверных изменений не было выявлено, отмечалась лишь тенденция к снижению.

После адаптации к гипоксии также было отмечено достоверное ($p<0,05$) уменьшение

индекса дельта-волн в затылочных (в О1 – до $14,2\pm 1,51\%$, в О2 – до $16,4\pm 1,01\%$), центральных (в С – до $18,6\pm 1,25\%$) и лобных (в F1 – до $23,1\pm 1,72\%$, в F2 – до $23,7\pm 1,46\%$) отведениях.

Интервальная гипокситерапия привела также к изменению амплитуды основных ритмов ЭЭГ. Данные табл. 1 свидетельствуют о статистически значимом ($p<0,05$) повышении амплитуды альфа-ритма в F1, F2, T3, T4, P4, O1, O2 по сравнению с группой сравнения, в которой через 15 дней амплитуда альфа-ритма осталась без изменения (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Показатели амплитуды альфа- и бета-ритмов ЭЭГ у детей 8–12 лет
после интервальной гипокситерапии**
**EEG alpha- and beta-rhythm amplitude indices in children aged 8–12
after interval hypoxic therapy**

Отведение ЭЭГ EEG lead	Основная группа, n=50 Main group, n=50		Группа сравнения, n=45 Comparison group, n=45	
	Альфа-ритм, мкВ Alpha rhythm, mV	Бета-ритм, мкВ Beta rhythm, mV	Альфа-ритм, мкВ Alpha rhythm, mV	Бета-ритм, мкВ Beta rhythm, mV
F1	37,23±0,33*	6,48±0,01	33,23±0,26	6,41±0,31
F2	42,32±0,18*	6,75±0,15	37,47±0,25	6,19±0,46
T3	44,01±0,27*	7,02±0,47	37,04±0,32	7,72±0,17
T4	48,82±0,27*	6,72±0,22	44,77±0,36	6,14±0,37
C	47,06±0,24	7,65±0,01*	46,19±0,29	6,21±0,31
P3	45,26±0,17	7,02±0,12	42,48±0,18	6,43±0,22
P4	48,55±1,35*	7,03±0,13	43,31±0,16	6,35±0,14
O1	63,16±0,25*	7,82±0,18*	54,57±0,72	6,72±0,31
O2	68,45±1,51*	7,78±0,14*	56,51±1,35	6,57±0,44

Примечание. * – достоверные отличия от показателей при нормоксии, $p<0,05$.

Note. * $p<0.05$ – the differences are significant compared with normoxia.

Амплитуда бета-ритма статистически значимо ($p<0,05$) повысилась в С, О1, О2; в других отведениях достоверных изменений не выявлено. Амплитуда тета-ритма после интервальной гипокситерапии снизилась в левой

лобной (F2), височных (T3, T4), теменных (P3, P4) и затылочных (O1, O2) отведениях. Практически в этих же отведениях отмечалось снижение амплитуды дельта-ритма (табл. 2).

Таблица 2
Table 2Показатели амплитуды тета- и дельта-ритмов ЭЭГ у детей 8–12 лет
после интервальной гипокситерапииAmplitude parameters of EEG theta- and delta-rhythm amplitude indices in children aged 8–12
after interval hypoxic therapy

Отведение ЭЭГ EEG lead	Основная группа, n=50 Main group,		Группа сравнения, n=45 Comparison group,	
	Тета-ритм, мкВ Theta-rhythm, mV	Дельта-ритм, мкВ Delta-rhythm, mV	Тета-ритм, мкВ Theta-rhythm, mV	Дельта-ритм, мкВ Delta-rhythm, mV
F1	25,65±0,41	25,53±1,09	23,71±0,75	27,28±1,35
F2	25,42±1,25*	24,64±1,36*	28,73±0,53	29,24±1,42
T3	24,62±0,26*	18,87±1,47*	29,37±0,32	21,62±1,66
T4	36,26±0,32*	21,54±1,16*	39,43±0,62	24,72±1,28
C	24,24±0,11	18,35±0,94	26,35±0,43	20,21±0,35
P3	21,33±1,04*	20,16±1,12*	25,48±0,33	23,85±1,21
P4	22,32±0,19*	20,31±0,16*	25,27±0,17	24,54±0,27
O1	31,55±1,25*	15,22±1,04*	38,68±1,42	17,53±1,26
O2	32,64±0,64*	16,37±0,95*	39,74±1,26	19,68±1,31

Примечание. * – достоверные отличия от показателей при нормоксии, $p < 0,05$.

Note. * $p < 0.05$ – the differences are significant compared with normoxia.

После интервальной гипокситерапии при проведении пробы с открыванием и закрыванием глаз эпизоды десинхронизации альфа-ритма стали реже, его амплитуда повысилась практически во всех отведениях. При световых раздражителях частота вспышек повышенной медленноволновой активности в виде тета-волн стала снижаться, амплитуда тета-ритма уменьшилась, что может быть связано с ростом внимательности и концентрации и свидетельствует о переходе мозга от более расслабленного состояния к состоянию большей активности и готовности реагировать на различные стимулы. При пробе с гипервентиляцией снизилась амплитуда медленных колебаний, регистрируемых до гипоксической тренировки, что также указывает на повышение готовности головного мозга к активному реагированию на внешние изменения.

Все это стало возможным благодаря адаптационным механизмам, развивающимся при интервальной гипоксической тренировке. Выделение HIF-1, ключевого регулятора

адаптации к гипоксии, стимулирует гены, отвечающие за ангиогенез, гликолиз и эритропоэз, в результате чего происходит увеличение содержания эритропоэтина, гемоглобина, кислородной емкости крови, усиление процессов ангиогенеза, гликолитической активности, утилизации липидов. Повышение биоэнергетической эффективности митохондрий приводит к улучшению энергообразования клетками, в т.ч. и нейронами. Уменьшение образования свободных радикалов кислорода на фоне повышения активности антиоксидантной защиты обеспечивает рост устойчивости нейронов к окислительному стрессу. Увеличение содержания миоглобина помогает связывать и хранить кислород в клетках, обеспечивая его постепенное высвобождение. Активация факторов роста под действием HIF-1 способствует выживанию нейронов, улучшению синаптической пластичности и восстановлению поврежденных клеток [19]. Также при адаптации к гипоксическим тренировкам головной мозг может активировать процессы

нейропластичности, улучшая свои способности к восстановлению и адаптации к изменяющимся условиям [20].

После адаптации к гипоксии в курсе ИГТ дети отмечали уменьшение тревожности, улучшение качества сна, повышение физической активности, улучшение памяти и внимания, облегчение процесса обучения в школе, что указывало на улучшение функциональной активности головного мозга.

Заключение. Проведенное исследование показало, что использование нормобарической интервальной гипоксической тренировки оказывает значительное влияние на биоэлектрическую активность коры головного мозга у детей 8–12 лет. Оптимальный уровень гипоксемии, развивающийся при вдыхании гипоксической смеси с 12 % O₂, ак-

тивировал адаптационные механизмы, что подтверждается статистически значимыми изменениями на электроэнцефалограмме.

После курса интервальной гипоксической тренировки наблюдались увеличение индекса и амплитуды альфа- и бета-ритмов и снижение индекса и амплитуды тета- и дельта-ритмов, что свидетельствует об улучшении функционального состояния коры головного мозга, так как отмечалось улучшение когнитивных функций, эмоционального состояния, физической активности и повышение обучаемости. Выявленные изменения демонстрируют перспективность использования ИГТ для улучшения функционального состояния головного мозга и повышения его адаптационных возможностей у детей в возрасте 8–12 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иванов А.Б., Борукаева И.Х.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г.

Статистическая обработка данных: Искандарова Ю.В., Нажмудинова З.Х.

Анализ и интерпретация данных: Борукаева И.Х.

Написание и редактирование текста: Борукаева И.Х., Иванов А.Б.

Литература

1. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и при патологии. Журнал высшей нервной деятельности. 2003; 33 (4): 391–401.
2. Боголепов Н.Н., Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия. М.: Научный мир; 2004. 728.
3. Будкевич А.В., Иванов Л.Б., Новикова Г.Р., Джанумова Г.М. Возрастное становление корковой ритмики на ЭЭГ в зависимости от формирования индивидуально-психологических особенностей ребенка. Медицинский алфавит. 2019; 1 (8): 42–50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-42-48.
4. Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Молов А.А., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г., Шхагумов К.Ю. Сравнительный анализ биоэлектрической активности и циркуляторного обеспечения головного мозга у подростков при острой гипоксии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-86-96.
5. Бахтин О.М., Лазуренко Д.М., Кирой В.Н. Физиологические основы биоэлектрической активности мозга. Екатеринбург: Уральский университет; 2012. 256.
6. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Дубовая А.В., Калуга А.А., Гончаров А.Н., Субботина Е.А. Обоснование применения интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Практическая медицина. 2023; 21 (2): 31–37. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-68-72.
7. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu., Shavaeva F.V., Molov A.A., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G. Preservation of the immunomodulatory effect of interval hypoxotherapy after coronavirus infection in the long-term period. Medical Immunology (Russia). 2023; 25 (4): 809–814. DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2767.

8. *Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю.* Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 2: 27–32. DOI: 10.17116/kurort20199602127.
9. *Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.* Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4 (4): 207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.
10. *Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятупова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1A и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 125–134. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
11. *Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А.* Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л.: Наука; 1990. 205.
12. *Базанова О.М.* Альфа-ритм мозга: Индикатор функционального состояния и нейрофизиологического резерва. Новосибирск: Академическое издательство; 2010. 304.
13. *Булгакова О.С.* Динамика волн ЭЭГ при различных функциональных состояниях. Обзор исследований российских ученых (2000–2020). Вестник психофизиологии. 2020; 4: 8–17.
14. *Кузнецова Т.Г., Горбачева М.В., Булгакова О.С.* Кросскорреляционный анализ ЭЭГ и асимметрия альфа-ритма у детей 6–7 лет при достижении цели. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 10 (5): 845–848. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7641> (дата обращения: 03.02.2025).
15. *Коробейникова И.И., Венерина Я.А., Бирюкова Е.В., Каратыгин Н.А.* Спектральные характеристики альфа-ритма ЭЭГ и временные параметры интеллектуальной деятельности. Психическое здоровье. 2018; 16 (6): 33–39. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.06.33-39.
16. *Кузьяев А.Е., Коекина О.И.* Альфа-стробирование сенсорных сигналов мозга и синестезии при доминирующем типе восприятия. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022; 11: 19–29. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13462> (дата обращения: 03.02.2025). DOI: 10.17513/mjpf.13462.
17. *Бондарь А.Т., Болдырева Г.Н.* Возрастные особенности биоэлектрической активности мозга детей. Психофизиология. 2003; 2: 123–129.
18. *Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л., Ткачук Е.Н., Эренбург И.В.* Действие интервальной нормобарической гипоксии на кинетические свойства митохондриальных ферментов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 144 (12): 644.
19. *Sazontova T.G., Bolotova A.V., Bedareva I.V., Kostina N.V., Arkhipenko Y.V.* Adaptation to Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Enhances Efficiency of Exercise Training. Intermittent Hypoxia and Human Diseases. 2012; 16: 191–205. DOI: 10.1007/978-1-4471-2906-6_16.
20. *Pugha C.W., Ratcliffe P.J.* New horizons in hypoxia signaling pathways. Experimental Cell Research. 2017; 356: 116–121. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008.

Поступила в редакцию 19.01.2025; принята 21.02.2025.

Авторский коллектив

Иванов Анатолий Беталович – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

Борукаева Ирина Хасанбиевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

Кипкеева Татьяна Борисовна – старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: kipkeevatatiana70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0285-0995>.

Шокуева Асият Гисаевна – старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: schokueva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-119X>.

Искандарова Юлия Владиславовна – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: juliaa-1994@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9629-4968>.

Нажмудинова Залина Халидовна – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalinanazhmudinova@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1264-3787>.

Образец цитирования

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г., Искандарова Ю.В., Нажмудинова З.Х. Изменение биоэлектрической активности коры головного мозга детей 8–12 лет после интервальной гипоксической тренировки. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 68–79. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-68-79.

CHANGES IN BIOELECTRICAL ACTIVITY OF THE CEREBRAL CORTEX IN CHILDREN AGED 8–12 AFTER INTERVAL HYPOXIC TRAINING

A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, T.B. Kipkeeva, A.G. Shokueva,
Yu.V. Iskandarova, Z.Kh. Nazhmudinova

Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

The period of early puberty is accompanied by significant cognitive, physical and emotional stress, which requires methods to optimize the functional brain state. Interval hypoxic training (IHT) activates adaptation mechanisms caused by hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), which increases the oxygen capacity of the blood, improve energy production and cerebral blood supply.

Objective. The aim of the paper is to study the changes in the bioelectrical activity of the cerebral cortex in children aged 8–12 while adaptating to hypoxia during normobaric IHT.

Materials and Methods. The study involved 95 boys aged 8–12 (main group – 50 trial subjects after IHT, comparison group – 45 trial subjects). Before the IHT, a hypoxic test was performed (10-minute inhalation of oxygen mixture (O₂ 10–14 %) with monitoring of SaO₂, HR, BP, and saturation recovery time. IHT included sequences of hypoxia and normoxia: 5 days – 13 % O₂, 5 days – 12 % O₂, 5 days – 11 % O₂. Compact-Neuro EEG electroencephalograph (16 leads, 10–20 system) was used to record cerebral bioelectrical activity at rest and under functional loads.

Results. The hypoxic test revealed that when inhaling a mixture with 12 % O₂, the SaO₂ level decreased up to 85 % with a recovery to 97 % during the first minute of the recovery period, indicating the development of subcompensated hypoxia, which contributes to the activation of the body's adaptive mechanisms. After IHT, the index and amplitude of alpha and beta rhythms increased, the index of theta and delta rhythms decreased. Moreover, reactions to functional loads improved, indicating increased alertness and neural network activity. Subjective improvement in concentration, memory, sleep quality and decreased anxiety indicate improved neuroplasticity and functional brain state.

Conclusion. The obtained data demonstrate the IHT potential, as it can increase brain stress-resistance, and improve the adaptive capabilities of the central nervous system.

Key words: electroencephalogram, normobaric interval hypoxic training, functional brain activity, children aged 8–12.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh.

Literature search, participation in the study, data processing: Kipkeeva T.B., Shokueva A.G.

Statistical data processing: Iskandarova Yu.V., Nazhmudinova Z.Kh.

Data analysis and interpretation: Borukaeva I.Kh.

Text writing and editing: Borukaeva I.Kh., Ivanov A.B.

References

1. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. Mezhsentral'nye otnosheniya EEG kak otrazhenie sistemnoy organizatsii mozga cheloveka v norme i pri patologii [Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2003; 33 (4): 391–401 (in Russian).
2. Bogolepov N.N., Fokin V.F. *Funktsional'naya mezhpolutsarnaya asimmetriya* [Functional interhemispheric asymmetry]. Moscow: Nauchnyy mir; 2004. 728 (in Russian).
3. Budkevich A.V., Ivanov L.B., Novikova G.R., Dzhannumova G.M. Vozrastnoe stanovlenie korkovoy ritmiki na EEG v zavisimosti ot formirovaniya individual'no-psikhologicheskikh osobennostey rebenka [Age development of cortical rhythmicity in the EEG depending on the formation of the child's personal psychical characteristics]. *Meditsinskiy al'favit*. 2019; 1 (8): 42–50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-42-48 (in Russian).
4. Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Molov A.A., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G., Shkhagumov K.Yu. Sravnitel'nyy analiz bioelektricheskoy aktivnosti i tsirkulyatornogo obespecheniya golovnogogo mozga u podrostkov pri ostroy gipoksii [Comparative analysis of brain bioelectrical activity and circulatory supply in adolescents with acute hypoxia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskoy zhurnal*. 2022; 3: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-86-96 (in Russian).
5. Bakhtin O.M., Lazurenko D.M., Kirov V.N. *Fiziologicheskie osnovy bioelektricheskoy aktivnosti mozga* [Physiological bases of cerebral bioelectrical activity]. Ekaterinburg: Ural'skiy universitet; 2012. 256 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Dubovaya A.V., Kaluga A.A., Goncharov A.N., Subbotina E.A. Obosnovanie primeneniya interval'noy gipoksiterapii v lechenii zhenshchin s autoimmunnym tireoiditom [Substantiation of interval hypoxic therapy for autoimmune thyroiditis treatment in women]. *Prakticheskaya meditsina*. 2023; 21 (2): 31–37. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-68-72 (in Russian).
7. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu., Shavaeva F.V., Molov A.A., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G. Preservation of the immunomodulatory effect of interval hypoxotherapy after coronavirus infection in the long-term period. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25 (4): 809–814. DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2767.
8. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval'naya gipoksiterapiya i enter'al'naya oksigenoterapiya v reabilitatsii patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [The role of interval hypoxotherapy and enteral oxygen therapy in rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019; 2: 27–32. DOI: 10.17116/kurort20199602127 (in Russian).
9. Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Rol' gipoksiynogo signal'nogo puti v adaptatsii kletok k gipoksii. RMZh [The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia]. *Meditsinskoe obozrenie*. 2020; 4 (4): 207–213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213 (in Russian).
10. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Ayzyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Vliyanie pre-ryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na ekspressiyu HIF-1A i morfofunktsional'nye izmeneniya v miokarde [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1A expression and morphofunctional changes in the myocardium]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskoy zhurnal*. 2017; 2: 125–134. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227 (in Russian).
11. Soroko S.I., Bekshaev S.S., Sidorov Yu.A. *Osnovnye tipy mekhanizmov samoregulyatsii mozga* [Main types of brain self-regulation mechanisms]. Leningrad: Nauka; 1990. 205 (in Russian).
12. Bazanova O.M. *Al'fa-ritm mozga: Indikator funktsional'nogo sostoyaniya i neyrofiziologicheskogo rezerva* [Brain's Alpha-rhythm: Indicator of functional state and neurophysiological reserve]. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo; 2010. 304 (in Russian).

13. Bulgakova O.S. Dinamika voln EEG pri razlichnykh funktsional'nykh sostoyaniyakh. Obzor issledovaniy rossiyskikh uchenykh (2000–2020) [Dynamics of EEG waves for various functional states. Review of research by Russian scientists (2000–2020)]. *Vestnik psikhofiziologii*. 2020; 4: 8–17 (in Russian).
14. Kuznetsova T.G., Gorbacheva M.V., Bulgakova O.S. Krosskorrelyatsionnyy analiz EEG i asimmetriya al'fa-ritma u detei 6-7 let pri dostizhenii tseli [Cross-correlation analysis of EEG and alpha rhythm asymmetry in 6-7-year-old children achieving a goal]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 10 (5): 845–848. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7641> (accessed: February 03, 2025) (in Russian).
15. Korobeinikova I.I., Venerina Ya.A., Biryukova E.V., Karatygin N.A. Spektral'nye kharakteristiki al'fa-ritma EEG i vremennye parametry intellektual'noy deyatel'nosti [Spectral characteristics of EEG alpha rhythm and temporal parameters of intellectual activity]. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2018; 16 (6): 33–39. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.06.33-39 (in Russian).
16. Kuzyaev A.E., Koekina O.I. Al'fa-strobirovanie sensorykh signalov mozga i sinestezii pri dominiruyushchem tipe vospriyatiya [Alpha-strobing of sensory signals of the brain and synesthesia in the dominant experience type]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2022; 11: 19–29. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13462> (accessed: February 03, 2025). DOI: 10.17513/mjpf.13462 (in Russian).
17. Bondar' A.T., Boldyreva G.N. Vozrastnye osobennosti bioelektricheskoy aktivnosti mozga detey [Age-related characteristics of cerebral bioelectrical activity brain in children]. *Psikhofiziologiya*. 2003; 2: 123–129 (in Russian).
18. Luk'yanova L.D., Dudchenko A.M., Tsybina T.A., Germanova E.L., Tkachuk E.N., Erenburg I.V. Deystvie interval'noy normobaricheskoy gipoksii na kineticheskie svoystva mitokhondrial'nykh fermentov [Effect of interval normobaric hypoxia on the kinetic properties of mitochondrial enzymes]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2007; 144 (12): 644 (in Russian).
19. Sazontova T.G., Bolotova A.V., Bedareva I.V., Kostina N.V., Arkhipenko Y.V. Adaptation to Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Enhances Efficiency of Exercise Training. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. 2012; 16: 191–205. DOI: 10.1007/978-1-4471-2906-6_16.
20. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017; 356: 116–121. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008.

Received January 19, 2025; accepted February 21, 2025.

Information about the authors

Ivanov Anatoliy Betalovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

Borukaeva Irina Khasanbievna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

Kipkeeva Tat'yana Borisovna, Senior Lecturer, Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: kipkeevatat'yana70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0285-0995>.

Shokueva Asiyat Gisaevna, Senior Lecturer, Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: schokueva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-119X>.

Iskandarova Yuliya Vladislavovna, Teaching Assistant, Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: juliaa-1994@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9629-4968>.

Nazhmudinova Zalina Khalidovna, Teaching Assistant, Chair of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky str., 173; e-mail: zalinanazhmutdinova@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1264-3787>.

For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G., Iskandarova Yu.V., Nazhmudinova Z.Kh. *Izmenenie bioelektricheskoy aktivnosti kory golovnogo mozga detey 8–12 let posle interval'noy gipoksicheskoy trenirovki* [Changes in bioelectrical activity of the cerebral cortex in children aged 8–12 after interval hypoxic training]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 1: 68–79. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-68-79 (in Russian).

УДК 574.34

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-80-92

АНАЛИЗ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАЙОНАХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

С.В. Ермолаева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

В современных условиях человек адаптируется не столько к природным условиям, сколько к созданным им же негативным факторам. В качестве объективного показателя суммарного загрязнения окружающей среды может рассматриваться уровень экологически обусловленной заболеваемости населения.

Цель исследования – провести сравнительный анализ медико-демографических показателей районов региона, территории которых характеризуются разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду.

Материалы и методы. Анализ экологической обстановки территорий Ульяновской области произведен на основе собственных исследований проб атмосферного воздуха, питьевой воды из водопроводной сети, почв селитебных зон районов области. Для каждого муниципального образования был рассчитан коэффициент антропогенной нагрузки на окружающую среду. Использованы данные медико-демографической статистики трех возрастных групп населения: взрослых, подростков и детей – за период с 1999 по 2023 г. Результаты обработки массивов данных, отличающихся от нормального распределения, проанализированы с применением непараметрического U-теста Манна – Уитни.

Результаты. Анализ медико-демографических процессов показал, что уровень общей и младенческой смертности в анализируемый период времени имеет более высокие значения в Чердаклинском и Сенгилеевском районах. Различия в показателях заболеваемости детей выявлены между болезнями эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной систем, органов дыхания, крови, врожденными пороками развития, злокачественными образованиями. Различия в показателях заболеваемости подростков выявлены между болезнями эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной системы, органов дыхания, кожи, злокачественными образованиями. У взрослых различия выявлены между болезнями сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, мочеполовой систем, органов пищеварения, крови, злокачественными новообразованиями. Показатели заболеваемости населения трех возрастных групп выше в районах с высокой антропогенной нагрузкой на окружающую среду.

Выводы. Проведенные исследования показывают необходимость разработки программ по управлению экологическими рисками и рисками для здоровья населения, проживающего в районах с высокой степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду.

Ключевые слова: антропогенная нагрузка на окружающую среду, общая и младенческая смертность, заболеваемость населения.

Введение. Изменение условий окружающей среды (ОС): повышение радиоактивности, химические загрязнения – вызывает напряжение адаптационных механизмов, которое может привести к развитию заболеваний и даже гибели организма [1]. В современных условиях человек адаптируется не столько к природным условиям, сколько к созданным им же негативным факторам. Традиционную практику контроля за загрязнением среды

нельзя признать удовлетворительной, поскольку существует реальная опасность, что даже при соблюдении действующих нормативов будет иметься лишь видимость благополучия. Во-первых, потому что мониторинг осуществляется не повсеместно, во-вторых, с помощью экологического мониторинга определяют лишь несколько десятков из нескольких сотен веществ-загрязнителей, регулярно и в больших количествах выбрасываемых в

атмосферу. В питьевой воде из сотен веществ учитываются лишь нефтепродукты, некоторые тяжелые металлы, хлорорганические пестициды, нитриты, фосфаты, сульфаты и др. При этом при стандартном мониторинге рассматриваются порой не самые токсичные поллютанты [2].

Объективную информацию об экологической ситуации могут дополнить биологические методы, оценивающие опасность по ключевым, жизненно важным для человека и других организмов показателям [2]. В качестве биологического показателя, используемого для оценки благоприятности окружающей среды, следует рассматривать здоровье населения, проживающего на изучаемых территориях.

Наиболее чувствительными к средовым факторам являются дети и подростки [3, 4].

Для оценки состояния здоровья населения традиционно используют демографические показатели, показатели заболеваемости, инвалидности и физического развития [5].

Территорией исследования выбрана Ульяновская область. Она расположена в центральной части Восточно-Европейской равнины, имеет типичные для умеренно-континентальной области климатические условия. В экологическом рейтинге регионов Российской Федерации Ульяновская область занимает средние позиции, на ее территории нет предприятий, выбросы которых имеют высокий класс опасности, а распределение предприятий промышленного и агропромышленного комплекса носит рассредоточенный характер [6].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ медико-демографических показателей муниципальных образований, территории которых характеризуются разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду.

Материалы и методы. Анализ экологической обстановки территорий Ульяновской области осуществлен на основе собственных исследований проб атмосферного воздуха, питьевой воды из водопроводной сети, почв сельских зон, проведенных в период с 2009 г.

по 2023 г. Состояние атмосферного воздуха оценивалось по концентрации взвешенных веществ, серы диоксида, углерода оксида, азота диоксида, фенола, гидрохлорида, формальдегида, бенз(а)пирена, аммиака, сероводорода.

Пробы питьевой воды анализировались по показателям железа сум., нитратов, сульфатов, хлоридов, фосфатов, цинка, хрома III, марганца, меди.

Состояние почвы оценивали по концентрации металлов: кадмия, меди, свинца, цинка, никеля.

Все анализы выполнены на базе химико-аналитической лаборатории НИТИ имени С.П. Капицы Ульяновского госуниверситета.

По результатам экологического мониторинга произведено ранжирование территорий региона. Анализ показателей загрязняющих веществ в природных средах позволил рассчитать для каждой природной среды комплексный показатель загрязнения:

$$K_n = \sum C_n / \text{ПДК}(\text{ПДКс.с.}),$$

где K_n – комплексный показатель загрязнения природных сред, рассчитанный по кратности превышения гигиенических нормативов (n – природные среды: атмосферный воздух, питьевая вода, почва); C_n – среднеарифметические значения концентрации загрязняющих природную среду веществ по муниципальным образованиям региона; ПДК – предельно допустимая концентрация для загрязняющего природную среду вещества (питьевую воду, почву); ПДКс.с. – предельно допустимая концентрация для загрязняющего атмосферный воздух вещества.

На основе комплексных показателей загрязнения природных сред был рассчитан интегральный коэффициент антропогенной нагрузки на ОС:

$$КАН = (K_{\text{воздуха}} + K_{\text{воды}} + K_{\text{почвы}}) / n,$$

где КАН – интегральный коэффициент антропогенной нагрузки на ОС, усл. ед.; $K_{\text{воздуха}}$ – комплексный показатель загрязнения атмосферного воздуха, рассчитанный по кратности превышения гигиенических нормативов; $K_{\text{воды}}$ – комплексный показатель загрязнения питьевой воды, рассчитанный по кратности превышения гигиенических нормативов;

Кпочвы – комплексный показатель загрязнения почвы, рассчитанный по кратности превышения гигиенических нормативов; n – количество анализируемых природных сред.

Величина классового интервала для оценки антропогенной нагрузки, рассчитывалась по формуле [7]

$$C = (X_{\max} - X_{\min}) \cdot \lg 2 / \lg N,$$

где $X_{\max}$ – максимальное значение индекса антропогенной нагрузки; $X_{\min}$ – минимальное значение индекса антропогенной нагрузки; N – объем выборки, соответствующий числу значений индекса антропогенной нагрузки в границах интервала ($\min$ – $\max$).

В настоящем исследовании использованы данные медико-демографической статистики (рождаемость, общая и младенческая смертности, заболеваемость по обращаемости трех возрастных групп населения – взрослых, подростков и детей) за период с 1999 г. по 2023 г. [8].

Заболеваемость по обращаемости – это регистрация случаев заболеваемости при обращении населения за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения. Заболеваемость по обращаемости также называется первичной заболеваемостью, когда в результате обращения устанавливается частота новых, нигде не учтенных и впервые в данном календарном году выявленных забо-

леваний среди населения. Данный показатель рассчитывается следующим образом [7]:

(число первичных обращений по поводу заболеваний, впервые выявленных в данном году)/средняя численность населения)×1000.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica Soft 10.1. На основе вычисления критериев Колмагорова – Смирнова и Шапиро – Уилка (с поправкой Лиллиефорса) оценивалось подчинение показателей закону нормального распределения [9]. Статистическая значимость принималась на уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$). Данные, распределение которых отличалось от нормального, проанализированы с применением непараметрического U-теста Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. В результате многолетнего мониторинга определены среднесезонные концентрации загрязняющих веществ [10]. Диапазон значений шкалы оценки антропогенной нагрузки на ОС муниципальных образований (МО) определен с помощью формулы [7] с величиной классового интервала 1,53. Шкала оценки антропогенной нагрузки на ОС территорий региона представлена в табл. 1.

Интегральные коэффициенты и степень антропогенной нагрузки на ОС представлены в табл. 2.

Таблица 1
Table 1

Шкала оценки антропогенной нагрузки на окружающую среду

Scale for assessing anthropogenic load on the environment

Диапазон значений, усл. ед. Range of values, standard unit	Оценка антропогенной нагрузки на ОС Assessment of anthropogenic environmental load
1,53–3,06	Низкая / Low
3,07–4,60	Средняя / Moderate
≥4,61	Высокая / High

Таблица 2
Table 2Интегральные коэффициенты антропогенной нагрузки на окружающую среду
Integral coefficients of anthropogenic load on the environment

Район District	Коэффициент, усл. ед. Coefficient, standard unit				Степень антропогенной нагрузки на ОС Degree of anthropogenic environmental load
	К _{воздуха} C _{air}	К _{воды} C _{water}	К _{почвы} C _{soil}	КАН CAL	
РР / PD	1,99	0,85	0,38	1,07	низкая / low
НМР / NMD	2,93	0,43	0,47	1,28	низкая / low
ВР / VD	1,96	1,09	0,81	1,29	низкая / low
КарР / KarD	2,18	1,24	0,57	1,33	низкая / low
ЦР / CD	1,37	1,89	1,05	1,44	низкая / low
СКР / SKD	2,04	1,28	1,05	1,46	низкая / low
НР / ND	2,16	1,46	1,05	1,56	низкая / low
МР / MD	2,61	0,89	1,40	1,63	низкая / low
ТР / TD	2,65	1,33	0,92	1,63	низкая / low
КузР / KuzD	2,19	2,31	0,92	1,81	низкая / low
ПР / PD	2,10	2,44	0,91	1,82	низкая / low
МелР / MelD	1,65	2,59	1,39	1,88	низкая / low
СурР / SurD	2,00	2,70	1,03	1,91	низкая / low
БР / BD	3,33	2,22	0,53	2,03	низкая / low
УР / UD	4,20	1,12	1,51	2,28	низкая / low
ИР / ID	5,07	1,17	0,98	2,41	низкая / low
БСР / BSD	2,02	6,29	0,72	3,01	низкая / low
НСР / NSD	7,44	1,03	1,18	3,22	средняя / moderate
СМР / SMD	3,22	5,75	1,03	3,33	средняя / moderate
НУГ / NUC	7,98	0,84	1,45	3,42	средняя / moderate
СенР / SenD	5,56	6,50	1,85	4,63	высокая / high
УГ / UC	15,85	0,97	1,52	6,11	высокая / high
ЧР / CrD	2,74	15,23	1,66	6,54	высокая / high
ДГ / DC	21,99	0,71	1,49	8,06	высокая / high

Примечание. РР – Радищевский район, НМР – Новомалыклинский район, ВР – Вешкаймский район, КарР – Карсунский район, ЦР – Цильнинский район, СКР – Старокулаткинский район, НР – Николаевский район, МР – Майнский район, ТР – Тереньгульский район, КузР – Кузоватовский район, ПР – Павловский район, МелР – Мелекесский район, СурР – Сурский район, БР – Барышский район, УР – Ульяновский район, ИР – Инзенский район, БСР – Базарносызганский район, НСР – Новоспасский район, СМР – Старомайнский район, НУГ – г. Новоульяновск, СенР – Сengилеевский район, УГ – г. Ульяновск, ЧР – Чердаклинский район, ДГ – г. Димитровград.

Note. RR – Radishchevskiy district, NMR – Novomalyklinskiy district, VR – Veshkaymskiy district, KarR – Karsunskiy district, TsR – Tsil'ninskiy district, SKR – Starokulatkinskiy district, NR – Nikolaevskiy district, MR – Maynskiy district, TR – Teren'gul'skiy district, KuzR – Kuzovatovskiy district, PR – Pavlovskiy district, MelR – Melekesskiy district, SurR – Surskiy district, BR – Baryshskiy district, UR – Ul'yanovskiy district, IR – Inzenskiy district, BSR – Bazarnosyzganskiy district, NSR – Novospasskiy district, SMR – Staromaynskiy district, NUC – Novoul'yanovsk city, SenR – Sengileevskiy district, UC – Ul'yanovsk city, ChR – Cherdaklinskiy district, DC – Dimitrovgrad city.

В результате анализа установлено, что высокая степень антропогенной нагрузки на ОС выявлена в г. Ульяновске (УГ), г. Димитровграде (ДГ), Чердаклинском (ЧР) и Сенгилеевском районах (СенР).

Для сравнительного анализа медико-демографических показателей выбраны территории Сенгилеевского и Чердаклинского районов, так как эти МО наравне с промышленными городами имеют высокую степень антропогенной нагрузки (табл. 2). В качестве контрольных выбраны Вешкаймский (ВР) и Сур-

ский районы (СурР), в которых отмечена низкая степень антропогенной нагрузки (табл. 2).

Анализ общей и младенческой смертности показал, что уровень общей смертности, снижаясь в период 2010–2015 гг., к 2021 г. резко вырос, особенно в СенР [8]. Самый высокий уровень общей смертности среди сравниваемых территорий зафиксирован в ЧР. Показатели младенческой смертности в сравниваемых районах имеют тенденцию к снижению. Отмечено, что данный показатель на протяжении 25 лет выше в ЧР и СенР (рис. 1).

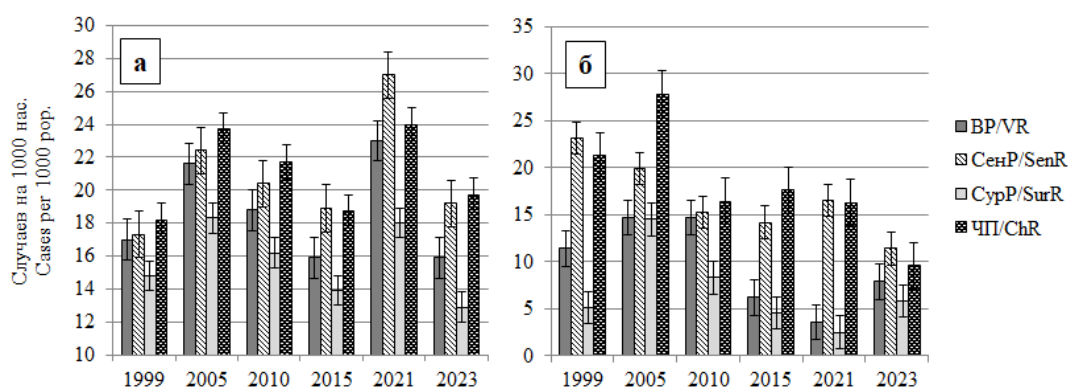


Рис. 1. Показатели общей (а) и младенческой (б) смертности населения районов сравнения [8]

Fig. 1. Indicators of general (a) and infant (b) mortality [8]

Результаты сравнения демографических показателей двух групп районов с приме-

нием U-теста Манна – Уитни [9] представлены в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

Результаты сравнения показателей рождаемости и смертности населения, проживающего в районах с разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду (U-тест Манна – Уитни)

Birth and mortality rates in the population living in the areas with different levels of anthropogenic pressure on the environment (Mann-Whitney U-test)

Показатель Parameter	Т		U	Z	p-value
	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	Группа 2 (сравнение) Group 2 (comparison)			
Рождаемость Birth rate	1522,5	1538,5	742,5	-0,1748	0,8612
Общая смертность Overall mortality	1425,5	1814,5	605,5	-2,8667	0,0419*
Младенческая смертность Infant mortality	1584,5	1655,5	764,5	-3,3367	0,0336*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0.05$).

Изучение медико-демографических процессов позволило установить, что показатели общей и младенческой смертности за весь анализируемый период выше во второй группе (ЧР и СенР).

Среднегодовое количество заболеваемости детей в СурР составила $1164,4 \pm 117,3$, в ВР – $1646,2 \pm 121,1$ (1-я группа) и $2029,8 \pm 205,4$ в СенР, $1961,2 \pm 187,3$ в ЧР (2-я группа). У под-

ростков этот показатель в СурР равен $1102,6 \pm 107,4$, ВР – $1016,3 \pm 89,2$, тогда как в СенР – $1639,5 \pm 126,3$, ЧР – $1206,7 \pm 111,9$. Показатели среднегодовой заболеваемости в СенР и ЧР, по сравнению с СурР и ВР, как у детей, так и у подростков значительно выше. Динамика показателей первичной заболеваемости детей, подростков и взрослых представлена на рис. 2, 3, 4.

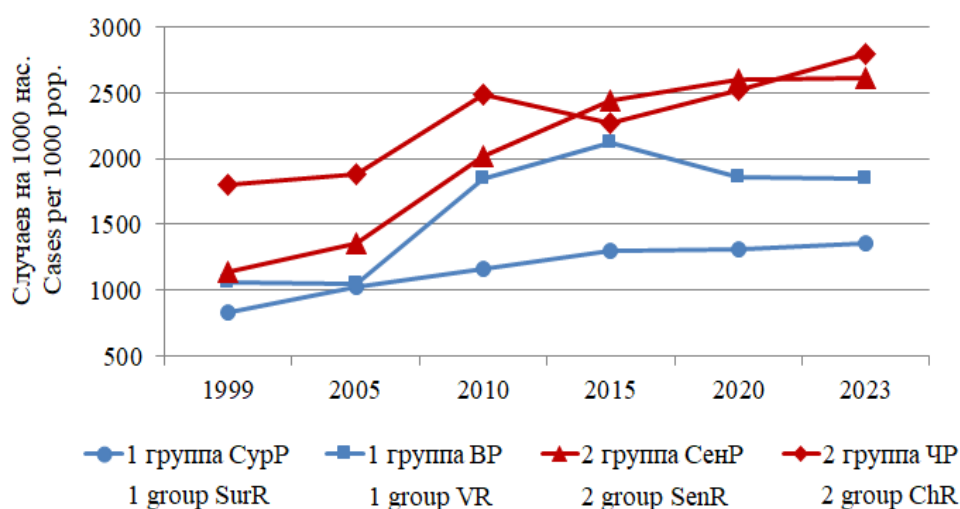


Рис. 2. Динамика показателей первичной заболеваемости детей (случаев на 1000 детского населения)

Fig. 2. Dynamics of primary morbidity rates in children (cases per 1000 children)

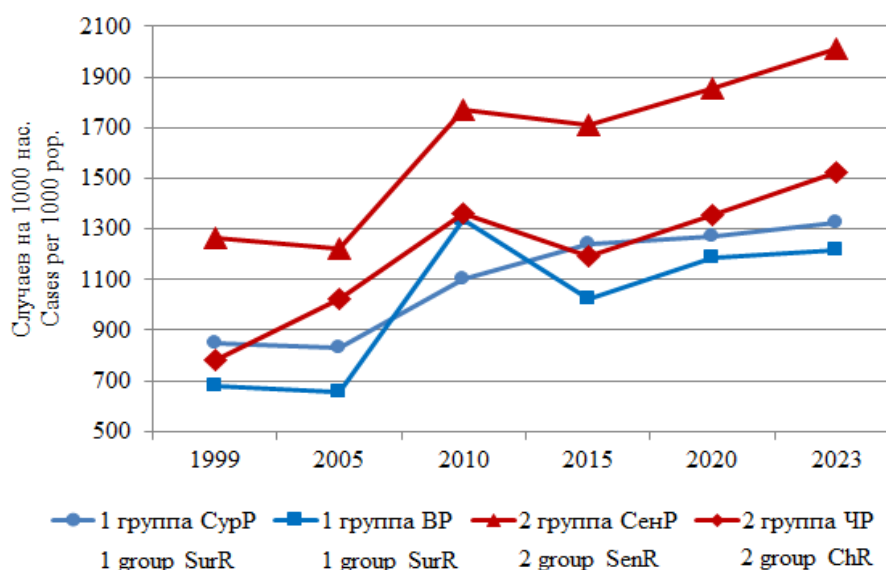


Рис. 3. Динамика показателей первичной заболеваемости подростков (случаев на 1000 подростков)

Fig. 3. Dynamics of primary morbidity rates in adolescents (cases per 1000 adolescents)

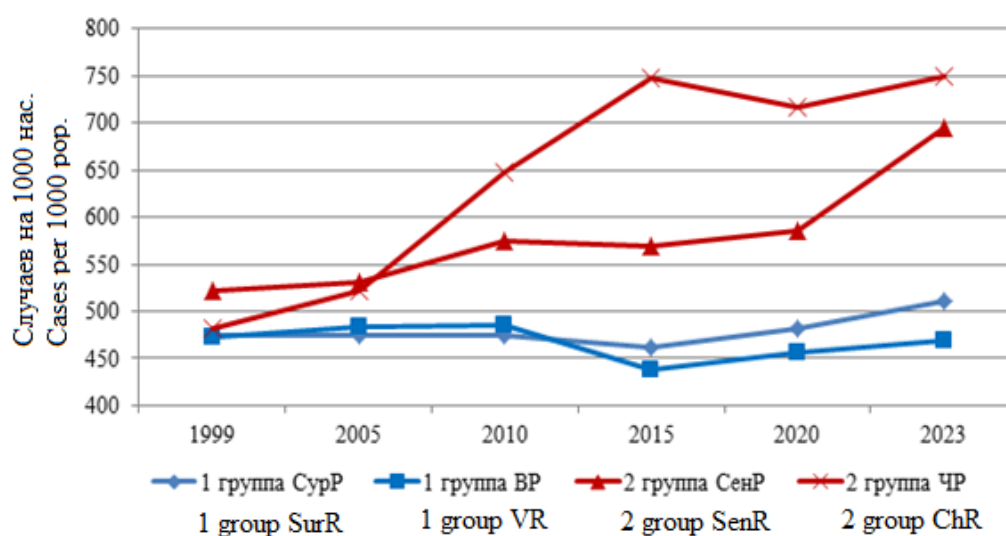


Рис. 4. Динамика показателей первичной заболеваемости взрослых (случаев на 1000 взрослого населения)

Fig. 4. Dynamics of primary morbidity rates in adults (cases per 1000 adults)

На протяжении всего исследуемого периода во всех возрастных группах наблюдается тенденция к увеличению числа заболевших.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости населения трех возрастных групп по группам болезней (согласно классификации ВОЗ). Различия в показателях заболеваемости

детского населения выявлены по болезням эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной систем, органов дыхания, крови, врожденных пороков развития, злокачественных новообразований. Показатели по этим заболеваниям выше у детей, проживающих в районах 2-й группы (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Результаты сравнения показателей заболеваемости детей, проживающих в районах с разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду (U-тест Манна – Уитни)

Results of comparison of morbidity rates of children living in areas with different levels of anthropogenic load on the environment (Mann-Whitney U-test)

Группа болезней Disease	T		U	Z	p-value
	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	Группа 2 (сравнение) Group 2 (comparison)			
БСК / CSD	1620,5	1619,5	799,5	0,00	1,0000
БНС / NSD	1759,5	1480,5	660,5	1,3375	0,1810
БЭС / ED	1006,0	2154,0	226,0	5,4275	0,0001*
БМПС / GUD	1228,5	2011,5	408,5	-3,7624	0,0001*
БОП / DD	1545,0	1695,0	725,0	-0,7168	0,4734
БОД / RD	1304,0	1936,0	484,0	-3,0359	0,0023*
Б крови / HD	1400,0	1840,0	580,0	2,1121	0,0346*

Б кожи / SD	1778,0	1462,0	642,0	1,5155	0,1296
БКМС / MSSD	1312,0	1928,0	492,0	-2,9589	0,0031*
ВПП / CM	1269,5	1970,5	449,5	3,3678	0,0007*
ЗНО / MN	1342,5	1897,5	522,5	-2,6654	0,0076*

Примечание. Здесь и далее: 1. БСК – болезни системы кровообращения, БНС – болезни нервной системы, БЭС – болезни эндокринной системы, БМПС – болезни мочеполовой системы, БОП – болезни органов пищеварения, БОД – болезни органов дыхания, Б крови – болезни крови и кроветворных органов, Б кожи – болезни кожи, БКМС – болезни костно-мышечной системы, ВПП – врожденные пороки развития, ЗНО – злокачественные новообразования; 2. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Note. Hereinafter: 1) CSD – circulatory system diseases, DNS – nervous system diseases, ED – endocrine diseases, GUD – genitourinary disorders, DD – digestive disorders, RD – respiratory diseases, HD – hematopoietic disorders, SD – skin diseases, MSSD – musculoskeletal system diseases, CM – congenital malformations, MN – malignant neoplasms. 2) * – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0.05$).

Различия в показателях заболеваемости подростков выявлены по болезням эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной систем, органов дыхания, кожи, злокачественным ново-

образованиям. Показатели этих заболеваний выше в районах 2-й группы. Различия в группах болезней подростков повторяют картину детской заболеваемости (табл. 5).

Таблица 5

Table 5

Результаты сравнения показателей заболеваемости подростков, проживающих в районах с разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду (U-тест Манна – Уитни)

Results of comparison of morbidity rates of adolescents living in areas with different levels of anthropogenic load on the environment (Mann-Whitney U-test)

Группа болезней Disease	Т		Т	Z	p-value
	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)			
БСК / CSD	1567,5	1672,5	747,5	-0,5003	0,6168
БНС / NSD	1613,0	1627,0	793,0	-0,0625	0,9501
БЭС / ED	1254,0	1906,0	474,0	2,9956	0,0027*
БМПС / GUD	1305,5	1934,5	485,5	-3,0214	0,0025*
БОП / DD	1581,0	1659,0	761,0	-0,3704	0,7110
БОД / RD	1237,0	2003,0	417,0	-3,6806	0,0002*
Б крови / HD	1722,0	1518,0	698,0	0,9766	0,3287
Б кожи / SD	1379,5	1860,5	559,5	2,3094	0,0209*
БКМС / MSSD	1217,0	2023,0	397,0	-3,8730	0,0001*
ВПП / CM	1513,5	1726,5	693,5	1,0199	0,3077
ЗНО / MN	1408,0	1832,0	588,0	-2,0351	0,0418*

Различия в показателях заболеваемости взрослого населения выявлены по болезням системы кровообращения, нервной, эндокринной, мочеполовой систем, органов пищеварения,

крови, злокачественных новообразований. Показатели этих заболеваний также выше в районах 2-й группы (табл. 6).

Таблица 6
Table 6

Результаты сравнения показателей заболеваемости взрослых, проживающих в районах с разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду (U-тест Манна – Уитни)

Results of comparison of morbidity rates of adults living in areas with different degrees of anthropogenic load on the environment (Mann-Whitney U-test)

Группа болезней Disease	T		T	Z	p-value
	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	Группа 1 (контроль) Group 1 (control)			
БСК / CSD	1350,5	1889,5	530,5	2,5884	0,0096*
БНС / NSD	1412,0	1828,0	592,0	-1,9966	0,0458*
БЭС / ED	1063,0	2177,0	243,0	5,3549	0,0001*
БМПС / GUD	1317,0	1923,0	497,0	-2,9108	0,0036*
БОП / DD	1363,0	1877,0	543,0	2,4681	0,0135*
БОД / RD	1434,0	1806,0	614,0	-1,7849	0,0742
Б крови / HD	1370,5	1869,5	550,5	-2,3960	0,0165*
Б кожи / SD	1641,5	1598,5	778,5	0,2020	0,8398
БКМС / MSSD	1547,0	1693,0	727,0	-0,6976	0,4854
ВПП / CM	1461,5	1778,5	641,5	1,5203	0,1284
ЗНО / MN	1213,0	2027,0	393,0	-3,9115	0,0001*

Показатели заболеваемости населения болезнями эндокринной, мочеполовой систем, крови, злокачественными новообразованиями во всех возрастных группах выше в районах с высокой степенью антропогенной нагрузки на ОС. Загрязнение атмосферного воздуха приводит к росту числа заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Почти 20 % всех болезней органов дыхания и 10 % болезней системы кровообращения связаны с загрязнением атмосферного воздуха [11]. Хроническое воздействие малых концентраций некоторых химических компонентов воды вызывает угнетение защитной функции организма и в соответствующей степени снижает его общую резистентность к другим повреждающим факторам, способствует соразмерному увеличению общей заболеваемости,

в т.ч. инфекционными болезнями, за счет снижения иммунной реактивности [12]. Проведенные ранее исследования влияния факторов окружающей среды на организм продемонстрировали, что цитологические показатели буккальных эпителицитов у детей и подростков, проживающих на территориях с высокой степенью загрязнения окружающей среды, значительно выше, чем у детей и подростков, проживающих в районах с низкой степенью антропогенной нагрузки на ОС [13, 14]. Также установлено, что у школьников, проживающих на территориях с низкой степенью антропогенной нагрузки на ОС, морфологические и функциональные показатели имеют более высокие значения по сравнению со школьниками, проживающими на территориях с высокой степенью антропогенной нагрузки на

ОС. У большинства школьников выявлена удовлетворительная адаптация, но есть мальчики и девочки с напряжением механизмов адаптации [15, 16].

Заключение. Был проведен сравнительный анализ медико-демографических показателей муниципальных образований, территории которых характеризуются разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду.

В результате расчета коэффициента антропогенной нагрузки на ОС установлено, что высокая степень антропогенной нагрузки на ОС выявлена в УГ, ДГ, ЧР и СенР. Для сравнительного анализа медико-демографических показателей выбраны территории СенР и ЧР. В этих районах зафиксирован высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха: были превышены ПДК серы диоксида, углерода ок-

сида, азота диоксида, фенола, формальдегида и др. В питьевой воде этих районов содержание железа и марганца также было больше ПДК.

Анализ демографических показателей и заболеваемости населения установил, что в районах с высокой степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду смертность населения и заболеваемость эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной систем, органов дыхания, крови, кожи, злокачественным новообразованиям у детей, подростков и взрослых значительно выше, чем в районах с низкой степенью антропогенной нагрузки на ОС.

Результаты проведенного исследования могут являться основанием для разработки программ по управлению экологическими рисками и рисками для здоровья населения, проживающего в экологически неблагоприятных условиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Енин А.В. Влияние химического загрязнения окружающей среды на медико-демографическую ситуацию в Воронежской области. Санитарный врач. 2024; 21 (5 (244)): 375–383.
2. Захаров В.М., Смуров А.В. Концепция здоровья среды: история и перспективы развития (основные вехи). Жизнь Земли. 2018; 2 (40): 152–157.
3. Золотникова Г.П., Захаров Н.Е., Кургуз Р.В. Влияние экологических особенностей и уровня антропогенной нагрузки районов проживания на состояние здоровья учащихся профессиональных образовательных организаций. Проблемы региональной экологии. 2021; 1: 66–70.
4. Савран М.А., Петков В.И., Чагина Е.А., Турмова Е.П. Заболеваемость органов дыхания на территории Приморского края среди детей в возрасте 0–14 лет, статистический анализ. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2023; 11-3 (86): 77–81.
5. Зайцева, Н.В. Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 11 (248): 14–18.
6. Статистический ежегодник. Ульяновская область, 2023: статистический сборник. Ульяновск: Ульяновскстат; 2023. 126.
7. Зайцев, В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант; 2003. 432.
8. Общественное здоровье и здравоохранение Ульяновской области: статистический сборник. Ульяновск: МИАЦ; 2023. 58.
9. Кочетов А.Г., Лянз О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н., сост. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК; 2012. 42.
10. Ермолаева С. В., Хисамутдинов Д. И. Оценка окружающей среды и здоровье населения антропогенно нарушенных территорий региона. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 145–154.
11. Кадникова Е.П. Оценка состояния здоровья детей, проживающих в условиях воздействия токсической нагрузки в городах с развитой цветной металлургией Свердловской области. Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2022; 30 (9): 67–76.

12. Рахматуллина Л.Р., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р., Рафиков С.Ш., Бактыбаева З.Б. Оценка риска здоровью населения, обусловленного качеством вод централизованных систем водоснабжения (на примере частного сектора г. Уфы). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2021; 29 (12): 56–63.
13. Ермолаева С.В., Иванов Е.О. Анализ цитогенетического статуса детей и подростков, проживающих на территориях с разной экологической обстановкой. *Теоретическая и прикладная экология*. 2022; 2: 234–240.
14. Угарова А.Ю. Микроядерный анализ буккального эпителия как метод изучения генетической нестабильности. *Устойчивое развитие науки и образования*. 2020; 7 (46): 80–85.
15. Тятенкова Н.Н., Аминова О.С. Оценка функциональных возможностей кардиореспираторной системы у молодежи. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021; 29 (7): 50–56.
16. Ермолаева С.В. Оценка адаптационного потенциала детей и подростков в экологически напряженных условиях. *Экология человека*. 2024; 1: 49–60.

Поступила в редакцию 11.03.2024; принята 06.01.2025.

Автор

Ермолаева Светлана Вячеславовна – доцент кафедры биологии, экологии и природопользования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: erm_iv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

Образец цитирования

Ермолаева С.В. Анализ медико-демографических процессов в районах с разной степенью антропогенной нагрузки на окружающую среду. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 1: 80–92. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-80-92.

ANALYSIS OF MEDICAL AND DEMOGRAPHIC PROCESSES IN DISTRICTS WITH DIFFERENT DEGREES OF ANTHROPOGENIC LOAD ON THE ENVIRONMENT

S.V. Ermolaeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Under modern conditions, people adapt not so much to natural conditions as to negative factors created by themselves. The level of environmentally conditioned population morbidity can be considered as an objective indicator of the total environmental pollution.

The aim of the study is to conduct a comparative analysis of medical and demographic parameters in the districts, the territories of which are characterized by different degrees of anthropogenic pressure on the environment.

Materials and Methods. The analysis of the environmental situation in the Ulyanovsk region was carried out on the basis of our own sample tests of atmospheric air, drinking water from the water supply network, and soils of various residential districts. The coefficient of anthropogenic load on the environment was calculated for each municipal district. Medical and demographic statistics (from 1999 to 2023) of three age population groups were used: adults, adolescents, and children. Data processing results that differ from the normal distribution were analyzed using the nonparametric Mann-Whitney U-test.

Results. The analysis of medical and demographic processes showed that the level of general and infant mortality since 1999 to 2023 was higher in Cherdaklinsky and Sengileevsky districts. Differences in the incidence rates in children were revealed for endocrine diseases, genitourinary disorders, musculoskeletal system diseases, respiratory diseases, hematopoietic disorders, congenital malformations, and malignant neoplasms. Differences in the incidence rates of adolescents were revealed for endocrine diseases, genitourinary disorders, musculoskeletal system diseases, respiratory diseases, skin diseases, and malignant neoplasms. In adults, differences were revealed for circulatory system diseases, nervous system diseases, endo-

crine diseases, genitourinary disorders, digestive disorders, hematopoietic disorders, and malignant neoplasms. Disease incidence of three age groups is higher in districts with a high anthropogenic load on the environment.

Conclusion. The conducted studies show the need to develop environmental and health management programs for population living in areas with high anthropogenic load on the environment.

Key words: anthropogenic load on the environment, general and infant mortality, population morbidity.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Enin A.V. Vliyanie khimicheskogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy na mediko-demograficheskuyu situatsiyu v Voronezhskoy oblasti [The influence of chemical environmental pollution on the medical and demographic situation in the Voronezh region]. *Sanitarnyy vrach*. 2024; 21 (5 (244)): 375–383 (in Russian).
2. Zakharov V.M., Smurov A.V. Kontseptsiya zdorov'ya sredy: istoriya i perspektivy razvitiya (osnovnye vekhi) [Environmental health concept: History and prospects (milestones)]. *Zhizn' Zemli*. 2018; 2 (40): 152–157 (in Russian).
3. Zolotnikova G.P., Zakharov N.E., Kurguz R.V. Vliyanie ekologicheskikh osobennostey i urovnya antropogennoy nagruzki rayonov prozhivaniya na sostoyanie zdorov'ya uchashchikhsya professional'nykh obrazovatel'nykh organizatsiy [The influence of environmental and anthropogenic load of residential areas on the health of students of vocational educational establishments]. *Problemy regional'noy ekologii*. 2021; 1: 66–70 (in Russian).
4. Savran M.A., Petkov V.I., Chagina E.A., Turmova E.P. Zabolevaemost' organov dykhaniya na territorii Primorskogo kraya sredi detey v vozraste 0–14 let, statisticheskiy analiz [Epidemiological assessment of the dynamics of respiratory morbidity in Primorsky Territory among children aged 0–14 years old]. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2023; 11–3 (86): 77–81 (in Russian).
5. Zaytseva, N.V. Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Sovershenstvovanie strategicheskikh podkhodov k profilaktike zabolevaniy, assotsirovannykh s vozdeystviem faktorov sredy obitaniya [Improving strategic approaches to prevention of diseases associated with environmental factor exposure]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2013; 11 (248): 14–18 (in Russian).
6. *Statisticheskiy ezhegodnik. Ul'yanovskaya oblast', 2023: statisticheskiy sbornik* [Statistical annual book. Ulyanovsk region, 2023: statistical collection]. Ul'yanovsk: Ul'yanovskstat; 2023. 126 (in Russian).
7. Zaytsev, V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika* [Applied Medical Statistics]. St. Petersburg.: Foliant; 2003. 432 (in Russian).
8. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhraneniye Ul'yanovskoy oblasti: statisticheskiy sbornik* [Public health and healthcare in the Ulyanovsk region: Statistical digest]. Ul'yanovsk: MIATs; 2023. 58 (in Russian).
9. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhiron I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N., sost. *Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov* [Methods of statistical processing of medical data: Guidelines for residents and postgraduate students of medical educational institutions, and researchers]. Moscow: RKNPK; 2012. 42 (in Russian).
10. Ermolaeva S. V., Khisamutdinov D. I. Otsenka okruzhayushchey sredy i zdorov'e naseleniya antropogennymi narusheniyami territoriy regiona [Evaluation of environmental and public health status under anthropogenic disturbances]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. 2023; 2: 145–154 (in Russian).
11. Kadnikova E.P. Otsenka sostoyaniya zdorov'ya detey, prozhivayushchikh v usloviyakh vozdeystviya toksicheskoy nagruzki v gorodakh s razvitoi tsvetnoy metallurgiei Sverdlovskoy oblasti [Assessment of the health status of children exposed to industrial toxicants in the towns with developed non-ferrous metallurgy of the Sverdlovsk region]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2022; 30 (9): 67–76 (in Russian).
12. Rakhmatullina L.R., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R., Rafikov S.Sh., Baktybaeva Z.B. Otsenka riska zdorov'yu naseleniya, obuslovlennogo kachestvom vod tsentralizovannykh sistem vodosnabzheniya (na primere chastnogo sektora g. Ufy) [Assessment of health risk posed by water quality in

- the centralized supply network of private sector housing in Ufa)]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* – ZNiSO. 2021; 29 (12): 56–63 (in Russian).
13. Ermolaeva S.V., Ivanov E.O. Analiz tsitogeneticheskogo statusa detey i podrostkov, prozhivayushchikh na territoriyakh s raznoy ekologicheskoy obstanovkoy [Analysis of the cytogenetic status of children and adolescents living in the areas with different environmental conditions]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2022; 2: 234–240 (in Russian).
 14. Ugarova A.Yu. Mikroyadernyy analiz bukkal'nogo epiteliya kak metod izucheniya geneticheskoy nestabil'nosti [Micronuclear analysis of buccal epithelium as a method for studying genetic instability]. *Ustoychivoe razvitie nauki i obrazovaniya*. 2020; 7 (46): 80–85 (in Russian).
 15. Tyatenkova N.N., Aminova O.S. Otsenka funktsional'nykh vozmozhnostey kardiorespiratornoy sistemy u molodezhi [Assessment of functional capacities of the cardiorespiratory system in young adults]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2021; 29 (7): 50–56 (in Russian).
 16. Ermolaeva S.V. Otsenka adaptatsionnogo potentsiala detey i podrostkov v ekologicheski napryazhennykh usloviyakh [Assessment of the adaptive capacity of children and adolescents in environmentally challenging conditions]. *Ekologiya cheloveka*. 2024; 1: 49–60 (in Russian).

Received March 11, 2024; accepted January 06, 2025.

Information about the author

Ermolaeva Svetlana Vyacheslavovna, Associate Professor, Chair of Biology, Ecology and Environmental Management, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: erm_iv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

For citation

Ermolaeva S.V. Analiz mediko-demograficheskikh protsessov v rayonakh s raznoy stepen'yu antropogennoy nagruzki na okruzhayushchuyu sredu [Analysis of medical and demographic processes in districts with different degrees of anthropogenic load on the environment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 1: 80–92. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-80-92 (in Russian).

УДК 57.053.2

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-93-103

ПЕПТИДНЫЙ ТОКСИН, НАЦЕЛЕННЫЙ НА НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ, В МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЙ КЛЕТочНОЙ ГИБЕЛИ

Е.В. Юрова, Е.В. Расторгуева, Е.А. Белобородов, Д.Е. Сугак,
Е.С. Погодина, Ю.В. Саенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Инфаркт миокарда является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Прерывание коронарного кровотока подвергает кардиомиоциты стрессу, а реперфузия повторно вводит субстрат и кислород, обеспечивая резкую нормализацию внутриклеточной среды. Все это парадоксальным образом вызывает повышение гибели клеток, в результате чего развивается ишемически-реперфузионное повреждение. Давно известно, что перегрузка натрием в миокарде является одним из наиболее важных механизмов, лежащих в основе ишемически-реперфузионного повреждения. В нашей работе для снижения притока Na^+ на стадии реперфузии и, как следствие, уменьшения повреждения мы использовали мю-агатоксин-Aa1a.

*Цель. Изучение влияния мю-агатоксина-Aa1a на клеточную гибель кардиомиоцитов в *in vitro* модели ишемически-реперфузионного повреждения.*

Материалы и методы. Исследование проводили на культуре кардиомиоцитов H9C2. Уровни апоптоза, некроза и концентрацию ионов натрия оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии. Для подтверждения уровня некроза использовали спектрофотометрический метод определения концентрации лактатдегидрогеназы. Модель ишемически-реперфузионного повреждения была основана на инкубации культуры в среде с частичной депривацией глюкозы, сыворотки и кислорода в течение 18 ч с последующим переносом в полную питательную среду на 2 ч. Токсин добавляли в начале стадии реперфузии.

Результаты. При повышении клеточной гибели в результате апоптоза и некроза в модели ишемически-реперфузионного повреждения добавление токсина в концентрации 50 нМ вызывает рост выживаемости клеток за счет снижения концентрации ионов натрия.

*Выводы. Пептидный токсин мю-агатоксин-Aa1a, нацеленный на натриевые потенциалзависимые каналы и способный менять их проводимость, в концентрации 50 нМ может в значительной степени снижать гибель кардиомиоцитов при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения *in vitro*.*

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, кардиомиоциты, натриевые каналы, пептидный токсин.

Введение. Инфаркт миокарда является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Кардиомиоциты в значительной степени зависимы от поступления кислорода, поэтому прерывание коронарного кровотока быстро подвергает их стрессу и в конечном итоге приводит к клеточной гибели [1]. Реперфузия повторно вводит субстрат и кислород, обеспечивая резкую нормализацию внутриклеточной среды и вымывание катаболических отходов, накопленных во время ишемии. Все это парадоксальным образом вызывает повышение гибели клеток, в результате чего развивается ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) [2].

Давно известно, что перегрузка миокарда натрием является одним из наиболее важных механизмов, лежащих в основе ишемически-реперфузионного повреждения [3, 4]. После начала ишемии концентрация Na^+ постепенно увеличивается. Массивный приток Na^+ внутрь клетки, продолжающийся во время реперфузии за счет вытеснения избыточного количества ионов H^+ через натрий-протонный насос, заставляет натрий-кальциевый насос работать нестандартно, выкачивая Na^+ в обмен на Ca^{2+} [5, 6]. Временного накопления Ca^{2+} в цитоплазме достаточно, чтобы активировать кальцийзависимые липазы и протеазы, а также широкий спектр патофизиологических реакций [7–9], что ведет к

значительному повреждению миокарда. Контролировать поступление Na^+ внутрь клетки через ионные каналы можно путем применения блокаторов. Данную стратегию в медицинской практике используют уже длительное время. Так, например, известно, что блокаторы натриевых каналов применяют как мембраностабилизирующие антиаритмические препараты. Сюда относятся хинидин, новокаинамид, аймалин с умеренной блокадой натриевых каналов [10–13], а также пропафенон, этаизин, флекаинид с выраженной блокадой [14, 15]. Несмотря на то что данный тип блокаторов оказывает выраженное влияние на концентрацию ионов натрия, работ, посвященных изучению их действия при ИРП, в настоящее время мало, и все они датируются 80–90-ми гг. XX в. [16–18].

В нашем исследовании для снижения притока Na^+ на стадии реперфузии и, как следствие, уменьшения ИРП мы использовали относящийся к модуляторам потенциалзависимых натриевых каналов токсин мю-агатоксин-Aa1a [Uniprot: T5G1A_AGEAP] из яда паука *Agelenopsis aperta*. Модификация натриевых каналов токсином вызывает повышение их чувствительности за счет смещения кривой активации к более отрицательным потенциалам [19]. Это приводит к увеличению вероятности открытия натриевых каналов. Кроме того, пептидные токсины, к которым относится мю-агатоксин-Aa1a, по своей природе обладают рядом отличительных свойств, одно из которых – высокая селективность по отношению к определенному типу каналов, за счет чего необходимый эффект может быть достигнут с использованием незначительных доз (нано- и микромолярных).

Цель исследования. Изучение влияния токсина мю-агатоксин-Aa1a на клеточную гибель кардиомиоцитов в *in vitro* модели ишемически-реперфузионного повреждения.

Материалы и методы. *Клеточная культура и условия эксперимента.* Для моделирования условий ИРП кардиомиоцитов использовалась культура H9C2, предоставленная Институтом молекулярной генетики РАН. До эксперимента она содержалась в среде DMEM с 4,5 г/л глюкозы («Панэко», Россия), 10 % FBS (Globe Kang, Китай) и пенициллина/

стрептомицина (конечные концентрации 50 ЕД/мл и 50 мкг/м; «Панэко», Россия) в CO_2 -инкубаторе MCO-5AC (Sanyo, Япония) при 37 °C и 5 % CO_2 . Пассажи культуры проводили каждые 7 дней с использованием 0,25 % раствора трипсина («Панэко», Россия).

Эксперимент проводили в 96-луночных планшетах (SPL Life Sciences, Корея). Клетки в концентрации 5000 на ячейку оставляли на 48 ч для слияния и дифференцировки. Стадию дифференцировки определяли по появлению больших многоядерных клеток. Для моделирования ИРП культуру помещали в инкубатор CB-53 (Binder, Германия) с содержанием 1 % O_2 в среде DMEM с 1 г/л глюкозы и 1 % FBS на 18 ч, затем планшет переносили в CO_2 -инкубатор MCO-5AC с 5 % CO_2 и 18,6 % O_2 на 2 ч. Одновременно с этим в ячейки планшета добавляли токсин в конечной концентрации 50 нМ.

Флуоресцентный анализ. Для детекции апоптоза использовался краситель Yo-Pro 1, который добавлялся к культуре в точке окончания реперфузии в концентрации 1 мкМ. Клетки с красителем инкубировались 20 мин в темноте при 37 °C. Для анализа динамики некроза использовалось два способа детекции: 1) флуоресцентная микроскопия с добавлением йодистого пропидия (1 мкМ), 2) измерение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В случае с флуоресцентной микроскопией клетки также инкубировались с красителем в течение 20 мин в темноте при 37 °C.

Измерение концентрации ионов натрия проводили с использованием красителя ION NTRUIM Green AM по схеме, описанной выше.

Далее проводилась съемка с использованием оптической системы Nikon Ti S (Nikon, Япония) на соответствующих фильтрах. Затем данные обрабатывались в программе ImageJ, и результат представлялся в виде относительных флуоресцентных единиц.

Измерение концентрации ЛДГ. Для определения концентрации ЛДГ использовали набор LDH Abris+ (Abris, Россия) и спектрофотометр Genesys 10S UV-VIS (Thermo Fisher Scientific, США). После эксперимента забирали среду, в которой культивировались

клетки, клетки смывали и подсчитывали концентрацию. Затем определяли скорректированную абсорбцию – разницу значений абсорбции испытуемого и контрольного образцов ($\Delta E/\text{мин}$) в течение 3 мин на длине волны 340 нм с длиной оптического пути 1 см. Далее в соответствии с рекомендованной формулой рассчитывали концентрацию ЛДГ. Дополнительно оценивали концентрацию ЛДГ в чистой среде и в нормальных условиях роста культуры для определения общей ЛДГ. Процент цитотоксичности определяли по формуле

$$\% \text{ цитотоксичности} = (\text{Экспериментальная ЛДГ}) / (\text{Тотальная ЛДГ}),$$

где экспериментальная ЛДГ – концентрация ЛДГ в среде после эксперимента с вычетом ЛДГ в чистой среде, тотальная ЛДГ – концентрация ЛДГ в нормальных условиях с учетом

пересчета на концентрацию клеток и с вычетом ЛДГ в чистой среде [20].

Статистическая обработка данных. Каждый эксперимент проводили в трех повторениях. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента для параметров флуоресцентной микроскопии. Для концентрации ЛДГ использовали тест Манна – Уитни. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В результате моделирования ишемически-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при последовательном инкубировании в сменяющихся условиях без или с токсином были получены данные, представленные на рис. 1–3. Так, уровень апоптоза при детекции флуоресцентной микроскопией значительно повышался при развитии повреждения – примерно в 4 раза (рис. 1).

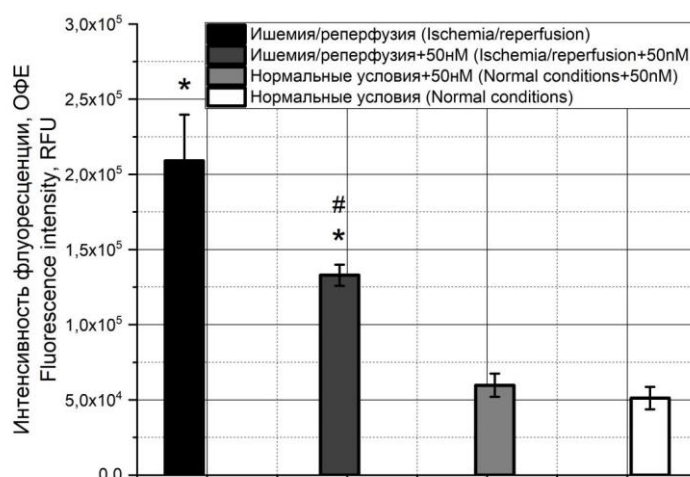


Рис. 1. Динамика апоптоза при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения в культуре H9C2 в отсутствие токсина и при его добавлении в концентрации 50 нМ, а также влияние токсина на клеточную гибель в культуре при отсутствии повреждения (здесь и далее: * – достоверное отличие от группы с нормальными условиями, $p < 0,05$, # – достоверное отличие от группы «ишемия/реперфузия», $p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of apoptosis in modeling ischemia-reperfusion injury in H9C2 culture with toxin (concentration 50 nM) and without it, and toxin effect on cell death in the culture in the absence of injury (hereinafter: * – the differences are significant compared with the norm, $p < 0.05$; # – the differences are significant compared with the ischemia/reperfusion group, $p < 0.05$)

При добавлении токсина в концентрации 50 нМ уровень апоптоза снижался почти в два раза, однако все равно оставался повышен-

ным. При этом в одиночной инкубации клеточной культуры с токсином апоптоз развивался.

При детекции развития некроза в культуре методом флуоресцентной микроскопии видно, что некроз при моделировании ИРП

развивался (рис. 2). Однако добавление токсина при детекции таким методом не оказывало влияния на данный параметр.

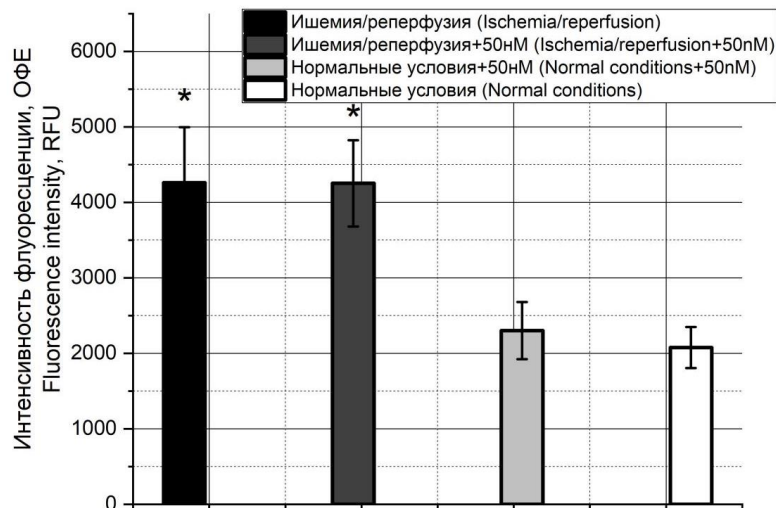


Рис. 2. Динамика некроза при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения в культуре H9C2 в отсутствие токсина и при его добавлении в концентрации 50 нМ, а также влияние токсина на клеточную гибель в культуре при отсутствии повреждения

Fig. 2. Dynamics of necrosis in modeling ischemia-reperfusion injury in H9C2 culture with toxin (concentration 50 nM) and without it, and toxin effect on cell death in the culture in the absence of injury

С другой стороны, в экспериментальных условиях зафиксирован рост концентрации лактатдегидрогеназы, что указывает на повреждение клеток в следствие развития в т.ч. и некроза (рис. 3).

Однако добавление токсина вело к снижению уровня ЛДГ. Кроме того, непосредственно сам токсин в той же концентрации не вызывает повышение уровня лактатдегидрогеназы, что подтверждают оба метода.

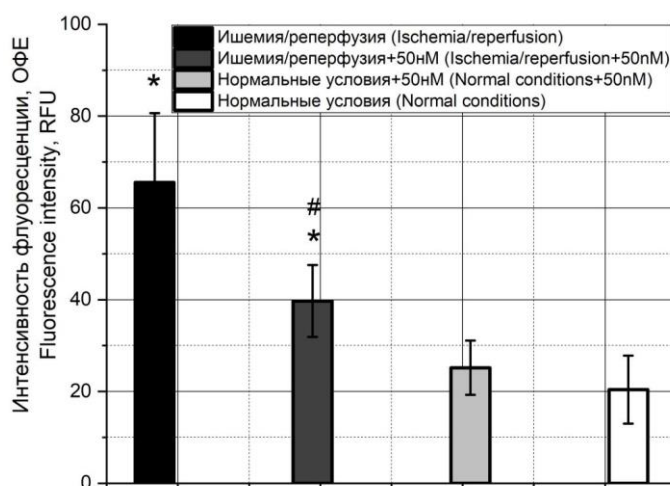


Рис. 3. Концентрация лактатдегидрогеназы при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения в культуре H9C2 в отсутствие токсина и при его добавлении в концентрации 50 нМ, а также влияние токсина на концентрацию в культуре при отсутствии повреждения

Fig. 3. Lactate dehydrogenase concentration in modeling ischemia-reperfusion injury in H9C2 culture with toxin (concentration 50 nM) and without it, and toxin effect on cell death in the culture in the absence of injury

Ализ изменения концентрации ионов натрия при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения и при добавлении ток-

сина показывает, что содержание ионов натрия повышалось при ИРП (рис. 4).

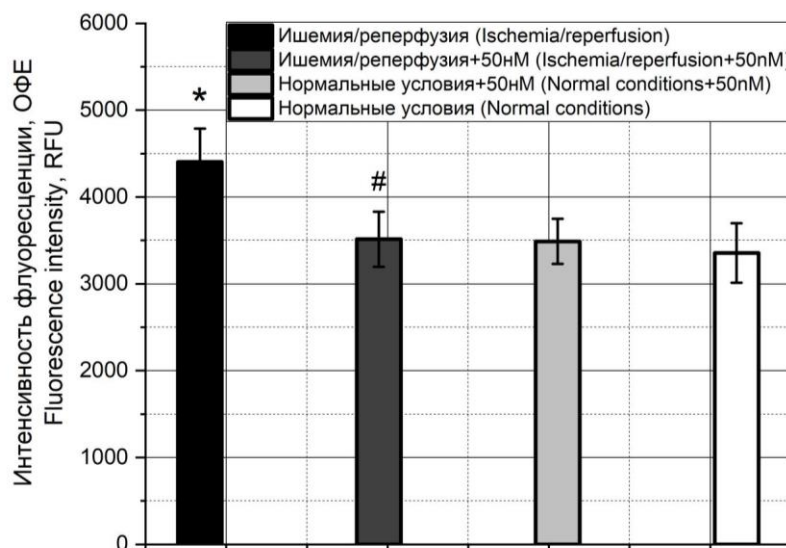


Рис. 4. Концентрация ионов натрия при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения в культуре H9C2 в отсутствие токсина и при его добавлении в концентрации 50 нМ, а также влияние токсина на концентрацию в культуре при отсутствии повреждения

Fig. 4. Sodium ion concentration in modeling ischemia-reperfusion injury in H9C2 culture with toxin (concentration 50 nM) and without it, and toxin effect on cell death in the culture in the absence of injury

Добавление токсина вело к нормализации концентрации ионов до уровня нормальных условий. Также токсин не изменяет динамику содержания ионов натрия при отсутствии повреждения.

Обсуждение. Ишемия и последующая реперфузия вызывают функциональные и метаболические нарушения кардиомиоцитов. Ряд исследовательских работ доказывает гипотезу о ключевой роли ионов натрия в развитии повреждения. Так, пропилпарабен, противомикробный консервант, способен значительно ингибировать потенциалзависимые натриевые каналы в изолированных кардиомиоцитах взрослых крыс, в результате чего предотвращается развитие ИРП [21]. Ингибитор сердечных потенциалзависимых натриевых каналов 3,4-дигидро-N-[(2S)-3-[(2-метоксифенил)тио]-2-метилпропил]-2H-(3R)-1,5-бензоксатиепин-3-амин продемонстрировал мощный антиишемический эффект в моделях *in vitro* и *in vivo* [22].

В нашей работе мы предлагаем использовать пептидный токсин, который способен модулировать проводимость потенциалзависимых натриевых каналов типа Nav1.5, – мю-агатоксин-Aa1a. Природные пептидные токсины, избирательно связывающиеся с натриевыми ионными каналами, применялись уже не раз. Например, тетродотоксин, блокатор натриевых каналов, вызывал значительное увеличение количества жизнеспособных клеток в модели изолированных кардиомиоцитов крысы [23, 24].

При использовании мю-агатоксина-Aa1a за счет изменения конформации канала снижается его чувствительность к мембранному потенциалу, благодаря чему канал остается открытым, что отражается на выживаемости клеток при развитии ишемически-реперфузионного повреждения.

В ходе работы были подобраны оптимальные условия для развития клеточной гибели при моделировании ИРП (18 ч глюкозной и

кислородной депривации и 2 ч реперфузии в полной питательной среде) в культуре клеток, которые проявляли признаки дифференцировки. Так, после моделирования ИРП в культуре H9C2 происходит развитие как апоптоза, так и некроза, о чем свидетельствует увеличение сигнала флуоресценции (рис. 1) концентрации ЛДГ (рис. 3). Добавление токсина на стадии реперфузии значительно повышает выживаемость клеток: уровень апоптоза и концентрация ЛДГ в данном случае значительно ниже, чем при ишемии/реперфузии. При этом токсин в одиночной инкубации при отсутствии повреждения не оказывает влияния на жизнеспособность клеток.

ИРП сопровождается изменением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , Na^{+} и K^{+} . Так, на стадии ишемии происходит увеличение концентрации ионов Na^{+} в результате активации NHE и притока через натриевые каналы мембраны. На стадии реперфузии активность натрий-протонного насоса растет за счет вымывания кислой внеклеточной жидкости и восстановления градиента протонов. Повышенная активность насоса приводит к вторичному повышению концентрации Na^{+} .

Чтобы вернуться к доишемической концентрации Na^{+} происходит отток ионов Na^{+} через $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -насос за счет притока внутрь клетки ионов Ca^{2+} . Концентрация Ca^{2+} увеличивается, в результате чего активируется каскад реакций, ведущий к клеточной гибели. С другой стороны, повышенные концентрации Na^{+} вызывают приток воды в клетку, в результате чего наблюдается набухание. Органеллы, такие как митохондрии, вакуолируются, что препятствует выработке клеточной энергии и усугубляет дисбаланс жидкости и электролитов внутри клетки. В конечном итоге это может привести к гибели клеток [25, 26]. В нашем случае развитие клеточной гибели сопровождалось повышением концентрации ионов натрия (рис. 4), однако добавление токсина на стадии реперфузии приводило к нормализации их уровня.

Заключение. Таким образом, пептидный токсин мю-агатоксин-Aala, нацеленный на натриевые потенциалзависимые каналы и способный менять их проводимость, в концентрации 50 нМ может значимо снижать гибель кардиомиоцитов при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUF-2022-0008).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саенко Ю.В., Юрова Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Юрова Е.В.,

Расторгуева Е.В. Белобородов Е.А., Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Погодина Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Юрова Е.В.

Написание и редактирование текста: Юрова Е.В., Саенко Ю.В.

Литература

1. Lejay A., Fang F., John R., Van J.A., Barr M., Thaveau F., Chakfe N., Geny B., Scholey J.W. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 91: 11–22. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.12.020.
2. Simonis G., Strasser R.H., Ebner B. Reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2012; 16 (2): A22. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc11280>.
3. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999; 79 (3): 917–1017. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.3.917.
4. Pierce G.N., Czubyrt M.P. The contribution of ionic imbalance to ischemia/reperfusion-induced injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27 (1): 53–63. DOI: 10.1016/s0022-2828(08)80007-7.

5. Schäfer C., Ladilov Y., Inserte J., Schäfer M., Haffner S., Garcia-Dorado D., Piper H.M. Role of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovascular Research*. 2001; 51 (2): 250. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00282-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00282-6).
6. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (5): H1723–41. DOI: 10.1152/ajpheart.00553.2011.
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 (4): 193–209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5.
8. Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Inserte J., Rodriguez-Sinovas A., Piper H.M. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2012; 94 (2): 168–180. DOI: 10.1093/cvr/cvs116.
9. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003; 35 (4): 339–341. DOI: 10.1016/s0022-2828(03)00043-9.
10. Yang F., Hanon S., Lam P., Schweitzer P. Quinidine Revisited. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122 (4): 317–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.019>.
11. Holstege C.P., Rushton W. Procainamide. In: *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier; 2014: 1070–1072.
12. Deshmukh A., Larson J., Ghannam M., Saeed M., Cunnane R., Ghanbari H., Latchamsetty R., Crawford T., Jongnarangsin K., Pelosi F., Chugh A., Oral H., Morady F., Bogun F., Liang J. Efficacy and tolerability of quinidine as salvage therapy for monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021; 32 (12): 3173–3178. DOI: <http://doi.org/10.1111/jce.15260>.
13. Kelson K., deSouza I. Procainamide Versus Amiodarone for Stable Ventricular Tachycardia. *Acad Emerg Med*. 2019; 26 (9): 1099–1101. DOI: 10.1111/acem.13767.
14. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Lercher P., Brussee H., Lamprecht G., Lindner W. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016; 18 (4): 568–571. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/europace/euv195>.
15. Andrikopoulos G.K., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management. *World J Cardiol*. 2015; 7 (2): 76–85. DOI: 10.4330/wjc.v7.i2.76.
16. Nakamura T., Kashimoto S., Oguchi T., Kumazawa T. Effects of propafenone on function and metabolism in the ischemic working rat heart. *Heart Vessels*. 1992; 7 (4): 169–174. DOI: 10.1007/BF01744601.
17. Liu J.X., Tanonaka K., Yamamoto K., Takeo S. Propafenone and disopyramide enhance post-ischemic contractile and metabolic recovery of perfused hearts. *Eur J Pharmacol*. 1993; 250 (3): 361–369. DOI: 10.1016/0014-2999(93)90022-a.
18. Louis A. Brunsting, Michael E. Jessen, Anwar S. Abd-Elfattah, W. Kenneth Mask, Christopher K. Godwin, Andrew S. Wechsler. Myocardial protective effects of the class Ic antiarrhythmic agent flecainide. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1987; 94 (6): 904–910. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36163-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36163-X).
19. Dos Santos W.F. Spider and wasp neurotoxins. In: *Botulinum Toxin*. Elsevier; 2009: 471–484. DOI: 10.1016/B978-1-4160-4928-9.00038-X.
20. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018; 2018 (6). DOI: 10.1101/pdb.prot095497.
21. Ji X., Xu Z., Criswell H.E., Boysen P.G. Propyl paraben inhibits voltage-dependent sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Life Sci*. 2004; 74 (24): 3043–3052. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.11.007.
22. Le Grand B., Pignier C., Létienne R., Cuisiat F., Rolland F., Mas A., Vacher B. Sodium late current blockers in ischemia reperfusion: is the bullet magic? *J Med Chem*. 2008; 51 (13): 3856–3866. DOI: 10.1021/jm800100z.
23. Yang C.K., Yang S.Q., Tan S.T. Effects of cardioplegia with tetrodotoxin on intracellular sodium overload of ischemia/reperfusion cardiomyocytes. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. Chinese. 2009; 25 (1): 23–26.
24. Tanonaka K., Takasaki A., Kajiwara H., Takeo S. Contribution of sodium channel and sodium/hydrogen exchanger to sodium accumulation in the ischemic myocardium. *Gen Pharmacol*. 2000; 34 (3): 167–174. DOI: 10.1016/s0306-3623(00)00057-4.

25. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 12. DOI: 10.1038/s41392-023-01688-x.
26. Pedriali G., Ramaccini D., Bouhamida E., Wieckowski M.R., Giorgi C., Tremoli E., Pinton P. Perspectives on mitochondrial relevance in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 1082095. DOI: 10.3389/fcell.2022.1082095.

Поступила в редакцию 23.12.2024; принята 12.02.2025.

Авторский коллектив

Юрова Елена Валерьевна – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Расторгуева Евгения Владимировна – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Белобородов Евгений Алексеевич – научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Погодина Евгения Сергеевна – кандидат биологических наук, начальник лаборатории разработки пептидных лекарственных препаратов и вакцин НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoymv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Юрова Е.В., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Погодина Е.С., Саенко Ю.В. Пептидный токсин, нацеленный на натриевые каналы, в модели ишемически-реперфузионной клеточной гибели. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2025; 1: 93–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-93-103.

PEPTIDE TOXIN TARGETING SODIUM CHANNELS IN THE MODEL OF ISCHEMIA-REPERFUSION CELL DEATH

E.V. Yurova, E.V. Rastorgueva, E.A. Beloborodov, D.E. Sugak,
E.S. Pogodina, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Myocardial infarction is one of the most common cardiovascular diseases worldwide. Interruption of coronary blood flow subjects cardiomyocytes to stress, while reperfusion reintroduces substrate and oxygen, providing a sharp normalization of the intracellular milieu. All this paradoxically increases cell death, resulting in ischemia-reperfusion injury. It has long been known that sodium overload in the myocardium is one of the most important mechanisms underlying the ischemia-reperfusion injury. In our work, we used mu-agatoxin-Aa1a to reduce the influx of Na⁺ at the reperfusion stage and, thereby, to reduce damage. Objective. The aim of the study is to examine the effect of mu-agatoxin-Aa1a on cardiomyocyte cell death in an in vitro ischemia-reperfusion injury model.

Materials and Methods. The study was performed on H9C2 cardiomyocyte culture. Fluorescence microscopy was used to assess the apoptosis and necrosis levels, and sodium ion concentration. Spectrophotometric method for determining lactate dehydrogenase concentration was used to confirm the necrosis level. The ischemia-reperfusion injury model was based on 18-hour culture incubation in the medium with partial glucose, serum, and oxygen deprivation, followed by transfer to a nutrient medium for 2 hours. The toxin was added at the beginning of the reperfusion stage.

Results: In case of increased cell death caused by apoptosis and necrosis in the ischemia-reperfusion injury model, the addition of toxin at a concentration of 50 nM causes an increase in cell survival due to a decrease in the sodium ion concentration.

Conclusion. The peptide toxin mu-agatoxin-Aa1a, which targets sodium voltage-gated channels and can change their conductance, at a concentration of 50 nM significantly reduces cardiomyocyte death in an in vitro model of ischemia-reperfusion injury.

Key words: ischemia, reperfusion, cardiomyocytes, sodium channels, peptide toxin.

The work is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. FEUF-2022-0008).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Saenko Yu.V., Yurova E.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Yurova E.V., Rastorgueva E.V.

Beloborodov E.A., Sugak D.E.

Statistical data processing: Pogodina E.S.

Data analysis and interpretation: Yurova E.V.

Text writing and editing: Yurova E.V., Saenko Yu.V.

References

1. Lejay A., Fang F., John R., Van J.A., Barr M., Thaveau F., Chakfe N., Geny B., Scholey J.W. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 91: 11–22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.020.
2. Simonis G., Strasser R.H., Ebner B. Reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2012; 16 (2): A22. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc11280>.
3. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999; 79 (3): 917–1017. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.3.917.
4. Pierce G.N., Czubyrt M.P. The contribution of ionic imbalance to ischemia/reperfusion-induced injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27 (1): 53–63. DOI: 10.1016/s0022-2828(08)80007-7.
5. Schäfer C., Ladilov Y., Inserte J., Schäfer M., Haffner S., Garcia-Dorado D., Piper H.M. Role of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovascular Research.* 2001; 51 (2): 250. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00282-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00282-6).
6. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301 (5): H1723–41. DOI: 10.1152/ajpheart.00553.2011.
7. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13 (4): 193–209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5.
8. Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Inserte J., Rodriguez-Sinovas A., Piper H.M. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2012; 94 (2): 168–180. DOI: 10.1093/cvr/cvs116.
9. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2003; 35 (4): 339–341. DOI: 10.1016/s0022-2828(03)00043-9.
10. Yang F., Hanon S., Lam P., Schweitzer P. Quinidine Revisited. *The American Journal of Medicine.* 2009; 122 (4): 317–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.019>.
11. Holstege C.P., Rushton W. Procainamide. In: *Encyclopedia of Toxicology.* Elsevier; 2014: 1070–1072.

12. Deshmukh A., Larson J., Ghannam M., Saeed M., Cunnane R., Ghanbari H., Latchamsetty R., Crawford T., Jongnarangsin K., Pelosi F., Chugh A., Oral H., Morady F., Bogun F., Liang J. Efficacy and tolerability of quinidine as salvage therapy for monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021; 32 (12): 3173–3178. DOI: <http://doi.org/10.1111/jce.15260>.
13. Kelson K., deSouza I. Procainamide Versus Amiodarone for Stable Ventricular Tachycardia. *Acad Emerg Med*. 2019; 26 (9): 1099–1101. DOI: 10.1111/acem.13767.
14. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Lercher P., Brussee H., Lamprecht G., Lindner W. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016; 18 (4): 568–571. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/europace/euv195>.
15. Andrikopoulos G.K., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management. *World J Cardiol*. 2015; 7 (2): 76–85. DOI: 10.4330/wjc.v7.i2.76.
16. Nakamura T., Kashimoto S., Oguchi T., Kumazawa T. Effects of propafenone on function and metabolism in the ischemic working rat heart. *Heart Vessels*. 1992; 7 (4): 169–174. DOI: 10.1007/BF01744601.
17. Liu J.X., Tanonaka K., Yamamoto K., Takeo S. Propafenone and disopyramide enhance post-ischemic contractile and metabolic recovery of perfused hearts. *Eur J Pharmacol*. 1993; 250 (3): 361–369. DOI: 10.1016/0014-2999(93)90022-a.
18. Louis A. Brunsting, Michael E. Jessen, Anwar S. Abd-Elfattah, W. Kenneth Mask, Christopher K. Godwin, Andrew S. Wechsler. Myocardial protective effects of the class Ic antiarrhythmic agent flecainide. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1987; 94 (6): 904–910. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36163-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36163-X).
19. Dos Santos W.F. Spider and wasp neurotoxins. In: *Botulinum Toxin*. Elsevier; 2009: 471–484. DOI: 10.1016/B978-1-4160-4928-9.00038-X.
20. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P.D. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018; 2018 (6). DOI: 10.1101/pdb.prot095497.
21. Ji X., Xu Z., Criswell H.E., Boysen P.G. Propyl paraben inhibits voltage-dependent sodium channels and protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury. *Life Sci*. 2004; 74 (24): 3043–3052. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.11.007.
22. Le Grand B., Pignier C., Létienne R., Cuisiat F., Rolland F., Mas A., Vacher B. Sodium late current blockers in ischemia reperfusion: is the bullet magic? *J Med Chem*. 2008; 51 (13): 3856–3866. DOI: 10.1021/jm800100z.
23. Yang C.K., Yang S.Q., Tan S.T. Effects of cardioplegia with tetrodotoxin on intracellular sodium overload of ischemia/reperfusion cardiomyocytes. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. Chinese*. 2009; 25 (1): 23–26.
24. Tanonaka K., Takasaki A., Kajiwaru H., Takeo S. Contribution of sodium channel and sodium/hydrogen exchanger to sodium accumulation in the ischemic myocardium. *Gen Pharmacol*. 2000; 34 (3): 167–174. DOI: 10.1016/S0306-3623(00)00057-4.
25. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9 (1): 12. DOI: 10.1038/s41392-023-01688-x.
26. Pedriali G., Ramaccini D., Bouhamida E., Wieckowski M.R., Giorgi C., Tremoli E., Pinton P. Perspectives on mitochondrial relevance in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 1082095. DOI: 10.3389/fcell.2022.1082095.

Received December 23, 2024; accepted February 12, 2025.

Information about the authors

Yurova Elena Valer'evna, Junior Researcher, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Junior Researcher, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Researcher, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Sugak Dmitriy Evgen'evich, Junior Researcher, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Pogodina Evgeniya Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Head of the Laboratory for the Development of Peptide Drugs and Vaccines, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher, Research Institute of Technology named after S.P. Kapitsa, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Yurova E.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Pogodina E.S., Saenko Yu.V. Peptidnyy toksin, natselennyy na natrievye kanaly, v modeli ishemicheski-reperfuzionnoy kletочноy gibeli [Peptide toxin targeting sodium channels in the model of ischemia-reperfusion cell death]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 1: 93–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-93-103 (in Russian).

УДК 612.171, 612.146

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С МОДЕЛЬЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО РИНИТА

А.В. Безбрызгов¹, Р.Р. Нигматуллина¹, Г.Ф. Абзалетдинова¹, Е.С. Иванова²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

² ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Казань, Россия

Интраназальные адреномиметики при длительном применении приводят к медикаментозному риниту.

Цель. Исследование влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита.

Материалы и методы. Объектом исследования выступили неполовозрелые крысы обоего пола линии «Вистар» в возрасте от 49 до 70 дней. Изучение влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводили на разработанной нами модели медикаментозного ринита у неполовозрелых крыс. Тензометрическим методом оценивали влияние повышающихся концентраций серотонина (0,1; 1,0; 10,0 мкмоль) на сократимость миокарда 2-месячных крысят после 7- и 28-дневного интраназального введения альфа-адреномиметика називина в суточной дозе 9 мкг/100 г.

Результаты. Установлено снижение силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят в модели медикаментозного ринита после 28 дней интраназального введения називина. Серотонин в концентрациях 0,1, 1,0 и 10,0 мкмоль вызывает увеличение силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят с медикаментозным ринитом. Однако у крысят с введением називина в течение 7 дней реакции слабее, а в модели с 28-дневным введением – сильнее по сравнению с контрольными животными. Длительность сокращения и расслабления миокарда ЛЖ у крысят с введением називина в течение 7 дней уменьшается, а у крысят с введением називина в течение 28 дней увеличивается под влиянием серотонина в концентрациях 0,1 мкмоль, 1,0 и 10,0 мкмоль по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Выводы. Сила сокращения миокарда левого желудочка у крысят в модели медикаментозного ринита снижена по сравнению с контролем. Серотонин повышает силу сокращения и увеличивает время расслабления миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс по сравнению с контролем.

Ключевые слова: серотонин, модель медикаментозного ринита, неполовозрелые крысы, сила сокращения, временные параметры сокращения, левый желудочек.

Введение. Интраназальные адреномиметики (ИА) применяются во время простудных заболеваний, когда возникает выраженный отек слизистой носа [1, 2]. ИА относятся к селективным α -адреномиметикам смешанного типа. Терапевтический эффект ИА развивается в течение 4–5 дней от начала лечения [3]. Важно обратить внимание на изменение адренорецепторов (АР) при действии ИА [4]. При длительном применении ИА (более 10 дней) развивается десенситизация АР, снижается реакция альфа-адренорецепторов, что приводит к повторному выраженному отеку и застою в слизистой оболочке носа [1, 5].

Десенситизация альфа-АР и интерстициальный отек (подслизистой основы), который развивается из-за изменения проницаемости сосудов, длительного сокращения артериол, приводят к дистрофическим изменениям слизистой оболочки [5, 6]. Механизм десенситизации при медикаментозном рините (МР) включает уменьшение количества АР на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, нарушение связи с G-белком и развитие тахифилаксии [3, 7]. К медикаментозному риниту приводит ежедневное использование препарата ИА более 7 дней [5]. Длительность заболевания МР зависит от приема препара-

тов (от 1 мес. до несколько лет [6]), распространенность ринита, вызванного приемом лекарств, достигает 1 % [8]. Медикаментозный ринит чаще развивается у пациентов с вазомоторным (ВР) и аллергическим ринитом (АР) [7, 9].

Известно, что рецепторы, действующие через G-белок, могут связываться с другими сайтами, отличающимися от эндогенного [10]. Например, с G-белком взаимодействуют альфа- и бета-адренергические и серотониновые рецепторы (СР) [11]. Следовательно, G-белок при воздействии на него с разных рецепторов может дать схожие физиологические эффекты [12, 13]. Описаны следующие побочные эффекты ИА, которые можно разделить на местные и общие. Местные включают тахифилаксию и синдром зависимости; общие – бессонницу, повышение артериального давления, тахикардию [3]. Ряд авторов предполагает, что механизм активации, вызванный ИА, через схожие вторичные посредники влияет на АР и серотониновые рецепторы [14].

Артериальная гипертония в детском возрасте считается часто встречающимся заболеванием [15]. Ее классифицируют на два вида: первичную и вторичную [15]. Особенный интерес вызывает влияние ИА на сердечно-сосудистую систему. У пациентов на фоне приема ИА увеличивается риск развития сердечной недостаточности с уменьшением сократимости миокарда [3]. В патогенезе МР сердце является органом-мишенью.

Описан метод моделирования МР на взрослых крысах. Авторами показаны морфологические изменения слизистой на 28-й день интраназального введения нафтизина: уменьшение ресничек и дилатированные сосуды, заполненные кровью [16]. Установлено, что в детском возрасте чаще развиваются побочные эффекты применения ИА [17]. Отсутствуют исследования влияния на миокард длительного интраназального введения альфа-адреномиметиков у подростков.

Цель исследования. Изучение влияния серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита.

Материалы и методы. Объектом исследования стали неполовозрелые крысы обоего пола линии «Вистар» в возрасте от 49 до 70 дней, вес на момент начала эксперимента варьировал в диапазоне 100–150 г.

Животные содержались в стандартизированных условиях вивария. Крысы были разделены на 4 группы: две контрольные и две основные. В основных группах животным капали називин в дозе 3 мкг/100 г в нос по капле 3 раза в день (суточная доза 9 мкг/100 г) в течение 7 (группа Н₁) и 28 дней (группа Н₂). В контрольных группах крысам в нос капали физиологический раствор в том же объеме и те же дни (группы К₁ и К₂). Проводили исследование инотропной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) на тензометрической установке PowerLab (AD Instruments, Австралия).

Сократимость миокарда в эксперименте *in vitro* изучали на полосках миокарда левого желудочка. Серотонина тартрат (Sigma, 5-НТ) использовали в концентрациях 0,1, 1,0 и 10,0 мкмоль. Для введения крысы в наркоз использовали 25 % раствор Urethane (Sigma) в дозе 800 мг/кг внутривенно.

В ходе тензометрии полоску миокарда фиксировали на крючок между двумя электродами к датчику силы MLT 050/D (AD Instruments, Австралия) на 4-канальной установке PowerLab (AD Instruments, Австралия). Используя программу AcqKnowledge, записывали исходные данные после 30–40 мин работы. Далее в течение 20 мин регистрировали изменение сократимости миокарда ЛЖ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль. Аналогично проводили регистрацию сократимости миокарда при введении 5-НТ в концентрациях 1,0 и 10,0 мкмоль. Из данных тензометрического исследования получали амплитудно-временные характеристики сокращения миокарда ЛЖ. Рассчитывали реакцию инотропной функции миокарда ЛЖ в процентах от исходных показателей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальное распределение признака констатировали при $p > 0,05$ (тест Шапиро – Уилка). При нормальном распределении при-

знака рассчитывали среднюю арифметическую (M, Mean), 95 % и 99 % доверительный интервалы (CI). Достоверность различий между группами рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали (табл. 1), что исходные ве-

личины силы сокращения миокарда ЛЖ у крысят в модели медикаментозного ринита с введением називина в течение 7 дней и в контрольной группе не различаются. Однако при введении називина в течение 28 дней установлено статически значимое снижение силы сокращения миокарда ЛЖ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 1

Table 1

Влияние серотонина на силу сокращения миокарда левого желудочка
The effect of serotonin on the contractile force of the left ventricular myocardium

Концентрация Concentration	Сила сокращения, мг Contractile force, mg			
	H ₁ (n=11)	K ₁ (n=11)	H ₂ (n=11)	K ₂ (n=11)
Исходные значения Baseline	27,98±2,81	26,61±0,98	20,05±1,51 ^{&}	24,27±1,01
0,1 мкмоль 0,1 μM	40,31±1,92**	40,58±2,13**	32,68±2,43*	34,70±2,38*
1,0 мкмоль 1,0 μM	53,71±5,23**	58,74±3,31**	49,42±3,24**	50,98±2,89**
10,0 мкмоль 10,0 μM	70,74±6,85**	77,72±4,56**	67,40±3,43**	68,05±3,32**

Примечание. Здесь и далее: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – статистически значимые отличия от исходных значений; [&] – статистически значимые различия между экспериментальной и контрольной группами.

Note. Hereinafter: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – the differences are statistically significant compared with the baseline; [&] – the differences are statistically significant compared with the control; H₁ – drug-induced rhinitis model (nasivin, 7-day intranasal administration); K₁ – control (saline solution, 7-day intranasal administration); H₂ – drug-induced rhinitis model (nasivin, 28-day intranasal administration); K₂ – control (saline solution, 28-day intranasal administration).

Установлено, что у крысят группы H₁ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль сила сокращения миокарда ЛЖ увеличивается с 27,98 мг до 40,31 мг ($p < 0,001$) и по мере роста концентрации сила сокращения растет, достигая 70,74 мг ($p < 0,001$). В группе H₂ также зафиксировано увеличение силы сокращения миокарда ЛЖ в ответ на воздействие 5-НТ в концентрациях 0,1; 1,0 и 10,0 мкмоль (табл. 1).

Выразив реакцию силы сокращения ЛЖ на 5-НТ в процентах, мы установили, что в основной группе H₁ при введении 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль она составляет 44,07 %, а в контроле – 55,2 % ($p < 0,05$), т.е. выявлено

ее дозозависимое увеличение (табл. 2). В основной группе H₂ в ответ на действие 5-НТ в концентрации 0,1 мкмоль реакция была выше на 25,68 %, чем в контроле ($p < 0,05$), а при введении 5-НТ в концентрациях 1,0 и 10,0 мкмоль – на 44,74 % и 66,87 % ($p < 0,001$). Следовательно, у крысят основной группы, которым интраназально вводили називин в течение 28 дней, 5-НТ увеличивает силу сокращения миокарда ЛЖ; кроме того, реакция миокарда ЛЖ на 5-НТ у крысят с МР выше, чем в контроле. Сравнив реакцию силы сокращения миокарда ЛЖ в обеих основных группах, мы установили, что реакция на 5-НТ в группе H₂ была статически значимо выраженнее по сравнению с

H_1 при всех изученных концентрациях: при 54,52 %, при 10,0 мкмоль – на 83,34 % ($p < 0,05$, 0,1 мкмоль – на 18,93 %, при 1,0 мкмоль – на табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Реакция силы сокращения миокарда левого желудочка на серотонин

Left ventricular myocardial contractility response to serotonin

Концентрация Concentration	Реакция силы сокращения, % Reaction of the contractile force, %			
	H_1 (n=11)	K_1 (n=11)	H_2 (n=11)	K_2 (n=11)
0,1 мкмоль 0,1 μ M	44,07 $\pm$ 3,10 ^{&}	52,50 $\pm$ 2,81	62,99 $\pm$ 8,50 ^{&, &&}	37,32 $\pm$ 5,18
1,0 мкмоль 1,0 μ M	91,96 $\pm$ 8,90 ^{&}	120,74 $\pm$ 7,31	146,48 $\pm$ 12,48 ^{&, &&}	101,74 $\pm$ 9,12
10,0 мкмоль 10,0 μ M	152,82 $\pm$ 12,16 ^{&}	192,07 $\pm$ 14,98	236,16 $\pm$ 15,40 ^{&, &&}	169,05 $\pm$ 15,32

Примечание. Здесь и далее: ^{&&} – статистически значимые различия между экспериментальными группами.

Note. Hereinafter: ^{&&} – the differences are statistically significant between experimental groups.

Установлено, что исходные показатели времени сокращения (T_c) не отличаются в обеих экспериментальных группах (H_1 и H_2) по сравнению с контрольными (K_1 и K_2). При этом T_c миокарда ЛЖ дозозависимо уменьшается под влиянием 5-НТ по сравнению с ис-

ходным временем (табл. 3). Межгрупповые различия выявлены только при концентрации 5-НТ, равной 1,0 мкмоль, когда этот показатель значимо меньше в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 3

Table 3

Влияние серотонина на длительность сокращения миокарда левого желудочка

The effect of serotonin on the duration of the left ventricular myocardium contraction

Концентрация Concentration	Время сокращения (T_c), с Contraction time (T_c), sec.			
	H_1 (n=11)	K_1 (n=11)	H_2 (n=11)	K_2 (n=11)
Исходные значения Baseline	0,145 $\pm$ 0,002	0,144 $\pm$ 0,001	0,144 $\pm$ 0,002	0,143 $\pm$ 0,002
0,1 мкмоль 0,1 μ M	0,138 $\pm$ 0,02*	0,139 $\pm$ 0,001**	0,137 $\pm$ 0,002*	0,139 $\pm$ 0,002*
1,0 мкмоль 1,0 μ M	0,132 $\pm$ 0,01**, &	0,137 $\pm$ 0,001**	0,133 $\pm$ 0,001**, &	0,136 $\pm$ 0,001**
10,0 мкмоль 10,0 μ M	0,128 $\pm$ 0,01**	0,131 $\pm$ 0,002**	0,130 $\pm$ 0,001**	0,130 $\pm$ 0,001**

Также результаты исследования показали (табл. 4), что исходные величины времени

расслабления (T_p) миокарда ЛЖ не различаются у крысят групп H_1 и K_1 . Однако в группе

H₂ выявлено увеличение исходных значений Тр на 0,147 с по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Миокард ЛЖ крысят под влиянием

5-НТ в концентрациях 0,1, 1,0 мкмоль расслабляется медленнее, чем в контроле, на 23,6 % и 21,3 % соответственно.

Таблица 4

Table 4

Влияние серотонина на длительность расслабления миокарда левого желудочка

The effect of serotonin on the duration of the left ventricular myocardium relaxation

Концентрация Concentration	Длительность расслабления (Тр), с Relaxation time (Tr), sec.			
	H ₁ (n=11)	K ₁ (n=11)	H ₂ (n=11)	K ₂ (n=11)
Исходные значения Baseline	0,384±0,008	0,415±0,020	0,564±0,020 ^{&&}	0,417±0,024
0,1 мкмоль 0,1μM	0,369±0,016	0,401±0,010	0,539±0,021 ^{&&}	0,412±0,010
1,0 мкмоль 1,0μM	0,348±0,015	0,375±0,005*	0,479±0,019 ^{*&&}	0,377±0,005*
10,0 мкмоль 10,0 μM	0,345±0,014*	0,356±0,009*	0,390±0,008 ^{***&}	0,357±0,009*

Таким образом, у неполовозрелых крысят выявлено уменьшение силы сокращения миокарда левого желудочка, увеличение реакции силы сокращения и времени расслабления на повышающиеся концентрации серотонина.

Во время использования деконгестантов для устранения дискомфорта (отежности носа, нарушения носового дыхания) пациенты превышают терапевтическую дозу ИА, которые парентеральным путем попадают в желудочно-кишечный тракт и путем резорбции всасываются в желудке и оказывают системное действие на организм пациента [18]. Адrenomиметики из-за действия на адренорецепторы влияют на чувствительность других моноаминергических (серотониновых) рецепторов, уменьшая численность адренорецепторов, серотониновых рецепторов слизистой носа, миокарда левого желудочка [3, 7].

Уменьшение сократимости миокарда ЛЖ у неполовозрелых крыс при действии серотонина отражает снижение чувствительности серотониновых рецепторов [14]. В первые 7 дней применения називина интраназально не происходит достоверных изменений в сократимости миокарда ЛЖ у неполовозрелых крыс. Наиболее выраженные изменения развиваются к 28-му дню [16]. В основной группе

на 28-й день уменьшается сила и удлиняется время сокращения миокарда ЛЖ.

Серотониновые и адренергические рецепторы взаимодействуют через ИТФ и ДАГ (диацилглицерин активирует каналы TRPC3 и TRPC6). При длительном воздействии на рецепторы происходит уменьшение их количества – десенсибилизация. При временной невосприимчивости клетки к разным агентам развивается гетерологичная десенсибилизация [19].

Десенсибилизация вторичных посредников ДАГ связана с притоком Ca²⁺. Межгрупповые различия по Тс выявлены только при концентрации 5-НТ, равной 1,0 мкмоль: показатель значимо меньше в обеих экспериментальных группах H₁ и H₂ по сравнению с контролем – на 0,005 с и 0,003 с соответственно ($p < 0,05$). Тр миокарда ЛЖ в H₂ дозозависимо увеличивается по сравнению с H₁ под влиянием 5-НТ: в исходных концентрациях, при 0,1, 1,0 мкмоль на 31,9, 31,5, 27,3 % (0,18 с, 0,17 с, 0,13 с) соответственно (табл. 4).

Десенсибилизация ДАГ происходит через локальную сигмосому, состоящую из ДАГ, ДСКу (диацилглицеринкиназа γ преобразует диацилглицерин (DG) в фосфатидную кислоту (PA) и косвенно регулирует активность РКСγ), ДАГ-киназы, РКСу (протеинкиназа Cγ

приводит к фосфорилированию и десенситизации активного канала TRPC3 и фосфорилированию и активации DGK γ). Изоформа активного PKC γ создает эффект десенситизации и фосфорилирования канала TRPC3 путем отрицательной обратной связи. При постоянной активации TRPC3 происходит активация ДСК α и PKC γ с фосфорилированием ДАГ [20].

Заключение. Сила сокращения миокарда левого желудочка у крысят в модели медикаментозного ринита снижена по сравнению с

контролем. Серотонин повышает силу сокращения и увеличивает время расслабления миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс в модели медикаментозного ринита по сравнению с контролем.

Влияние деконгестантов на сократимость миокарда левого желудочка и чувствительность серотониновых рецепторов приоткрывает механизм их побочных действий на сердечно-сосудистую систему.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417 (URL: <https://rscf.ru/project/23-15-00417>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Безбрызгов А.В.,

Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С.

Статистическая обработка данных: Безбрызгов А.В., Абзалетдинова Г.Ф.

Анализ и интерпретация данных: Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Написание и редактирование текста: Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р.

Литература

1. Liva G., Karatzanis A., Prokopakis E. Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology. J Clin Med. 2021; 10 (14): 3183.
2. Akhsanuddin S., Povolotsky R., Tayab R., Nasser V., Barinsky G.L., Grube J.G., Pashkov B. Adverse events associated with intranasal sprays: an analysis of the database of the Food and Drug Administration and a literature review. Ann OtolRinolLaryngol. 2021; 130 (11): 1292–1301. DOI: 10.1177/00034894211007222.
3. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (3): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175>.
4. Tahmasbi T., Raisi A., Zakian A., Haldari M. Comparison of the effects of intravenous injection and intranasal spraying of detomidine in sheep. Vet Med Sci. 2023; 9 (1): 353–362. DOI: 10.1002/vms3.1023.
5. Alromaih S., Alsagaf L., Aloraini N., Alrashid A., Alroki A., Alulah M., Alsaleh S., Alhawassi T. Drug-induced rhinitis: a narrative review. Ear Nose Throat J. 2022: 1455613221141214. DOI: 10.1177/01455613221141214.
6. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Медикаментозный ринит – предотвратимое заболевание. Медицинский Совет. 2019; 20: 27–30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30>.
7. Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Dinakar S., Ellis A.K., Feingold I., Golden D.B., Greenhout M.J., Hagan J.B., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Larenas-Linnemann D.S., Lieberman J.A., Meltzer E.O., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Shaw J.L., Stephen G.K., Stukus D.R., Wang J.; Editor-in-chief(s): Dykevich M.S., Wallace D.V.; Joint Task Force on Practical Parameters: Dinakar S., Ellis A.K., Golden D.B., Greenhout M.J., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Lieberman J.A., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Stukus D.R., Wang J.; Members of the working group: Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Feingold I., Hagan J.B., Larenas-Linnemann D.S., Meltzer E.O., Shaw J.L., Stephen G.K. Rhinitis 2020: A practice parameter update. J Allergy ClinImmunol. 2020; 146 (4): 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.

8. Avdeeva K., Fokkens W., Segboer C., Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy*. 2022; 77 (7): 2163–2174.
9. Agnihotri N., McGrath K. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proce*. 2019; 40 (6): 376–379.
10. Одношвикина Ю.Г., Петров А.М. Роль нейро-кардиального соединения в симпатической регуляции сердца. *Росс. физиол. журнал имени И.М. Сеченова*. 2021; 107 (4-5): 474–491.
11. Поздеева М. Адреналин и компания. Катренстиль. Фармакология. 2020; 196. URL: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/adrenalin_i_kompaniya (дата обращения: 18.09.2024).
12. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-effekty-serotonina-obzornaya-statya> (дата обращения: 16.05.2024).
13. Massink A., Amelia T., Karamychev A., Izerman A. Allosteric modulation of receptors conjugated with G-protein, amiloride and its derivatives. Prospects for drug discovery? *Med Res Rev*. 2020; 40 (2): 683–708. DOI: 10.1002/MED.21633.
14. Недорезова Р.С., Гаринов Т.В., Нигматуллина Р.Р. Влияние блокаторов кальциевых каналов дантролена и метоксиверапамила на инотропную функцию миокарда крыс с измененным уровнем серотонина. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана*. 2019; 240 (4): 123–127.
15. S. Machado I.B., Tofanelli M.R., Saldana da Silva A.A., Simoines E. Silva A.K. Factors associated with primary hypertension in pediatric patients: actual. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17 (1): 15–37. DOI: 10.2174/1573396317999210111200222.
16. Турсунов Р.М. Заречнова Н.Н. Исследование воздействия деконгестанта (нафтизина) на морфологию слизистой оболочки носа крыс. *Вестник КРСУ*. 2012; 12 (2): 162–165.
17. Macmillan A.J., Fung K.M., Edafe O. Safety of topical application of nasal decongestants and vasoconstrictors in pediatric nasal surgery - a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022; 153: 111010. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111010.
18. Bing R.J. Congenital heart disease. An introduction and classification. *Am j. med*. 1952; 12: 77–96.
19. Fazio A., Evangelisti S., Cappellini A., Mongiorgi S., Koofi F.D., Neri I., Marvi M.W., Russo M., Gigo A., Manzoli L., Fiume R., Ratti S. Emerging roles of phospholipase C beta isoenzymes as potential biomarkers in heart disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13096. DOI: 10.3390/ijms241713096.
20. Aslam N., Alvey F. The activity of the TRPC3 channel and the viability of Purkinje neurons can be regulated by the local signalosome. *Frontmolebiosci*. 2022; 9: 818682. DOI: 10.3389/fmolb.2022.818682.

Поступила в редакцию 20.12.2024; принята 21.02.2025.

Авторский коллектив

Безбразов Алексей Викторович – аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: dantor@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>.

Нигматуллина Разина Рамазановна – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Абзалетдинова Гульназ Фандасовна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: gulnaz.abzaletdinova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1824-0677>.

Иванова Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма». 420138, Россия, г. Казань, тер. Деревня Универсиады, 35; e-mail: iiivanova1995@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>.

Образец цитирования

Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С. Влияние серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс с моделью медикаментозного ринита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113.

THE EFFECT OF SEROTONIN ON LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN IMMATURE RAT MODEL FOR DRUG-INDUCED RHINITIS

A.V. Bezbyrazov¹, R.R. Nigmatullina¹, G.F. Abzaletdinova¹, E.S. Ivanova²

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Kazan, Russia

Chronic administration of intranasal adrenergic agonists causes to drug-induced rhinitis.

Objective. The aim of the study is to analyze the effect of serotonin on left ventricular myocardial contractility in immature rat model for drug-induced rhinitis.

Materials and Methods. Immature Wistar male and female rats aged 49 to 70 days were the object of the study. The effect of serotonin on the left ventricular (LV) myocardium contractility was studied on our own immature rat model for drug-induced rhinitis. The strain gauge method was used to evaluate the effect of increasing serotonin concentrations (0.1; 1.0; 10.0 μmol) on myocardium contractility in 2-month-old rats after 7- and 28-day intranasal administration of the alpha-adrenergic agonist Nazivin at a daily dose of 9 $\mu\text{g}/100\text{ g}$.

Results. We observed a decrease in the contractile force of LV myocardium in young rats in the drug-induced rhinitis model after 28-day intranasal nasivin administration. Serotonin at concentrations of 0.1, 1.0 and 10.0 μmol increases the contractile force of LV myocardium in young rats with drug-induced rhinitis. However, the reactions are weaker in young rats with 7-day nasivin administration, and in the 28-day nasivin administration model, they are stronger compared with the control animals. The duration of LV myocardial contraction and relaxation in young rats with 7-days nasivin administration decreases, and in young rats with 28-day nasivin administration it increases under the influence of serotonin at concentrations of 0.1 μmol , 1.0 and 10.0 μmol compared to the control ($p < 0.05$).

Conclusions. The contractile force of LV myocardium in rats in the drug-induced rhinitis model is reduced compared to the control. Serotonin increases the contractile force and relaxation time of the LV myocardium in immature rats compared to the control.

Key words: serotonin, drug-induced rhinitis model, immature rats, contractile force, contraction time parameters, left ventricle.

The study was supported by Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00417 (Available at: <https://rscf.ru/project/23-15-00417>).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

Literature search, participation in the study, data processing: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R., Abzaletdinova G.F., Ivanova E.S.

Statistical data processing: Bezbyrazov A.V., Abzaletdinova G.F.

Data analysis and interpretation: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

Text writing and editing: Bezbyrazov A.V., Nigmatullina R.R.

References

1. Liva G., Karatzanis A., Prokopakis E. Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology. *J Clin Med*. 2021; 10 (14): 3183.

2. Akhsanuddin S., Povolotsky R., Tayab R., Nasser V., Barinsky G.L., Grube J.G., Paskhover B. Adverse events associated with intranasal sprays: an analysis of the database of the Food and Drug Administration and a literature review. *Ann OtolRinolLaryngol.* 2021; 130 (11): 1292–1301. DOI: 10.1177/00034894211007222.
3. Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu. Lekarstvenno-indutsirovanny rinit [Drug-induced rhinitis]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2020; 85 (3): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20208503175> (in Russian).
4. Tahmasbi T., Raisi A., Zakian A., Haldari M. Comparison of the effects of intravenous injection and intranasal spraying of detomidine in sheep. *Vet Med Sci.* 2023; 9 (1): 353–362. DOI: 10.1002/vms3.1023.
5. Alromaih S., Alsagaf L., Aloraini N., Alrashid A., Alroki A., Alulah M., Alsaleh S., Alhawassi T. Drug-induced rhinitis: a narrative review. *Ear Nose Throat J.* 2022; 1455613221141214. DOI: 10.1177/01455613221141214.
6. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musaev K.M., Karasov A.B. Medikamentoyny rinit – predotvratimoe zabolevanie [Rhinitis medicamentosa – preventable disease]. *Meditsinskiy Sovet.* 2019; 20: 27–30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-27-30> (in Russian).
7. Daikovich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Dinakar S., Ellis A.K., Feingold I., Golden D.B., Greenhout M.J., Hagan J.B., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Larenas-Linnemann D.S., Lieberman J.A., Meltzer E.O., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Shaw J.L., Stephen G.K., Stukus D.R., Wang J.; Editor-in-chief(s): Dykevich M.S., Wallace D.V.; Joint Task Force on Practical Parameters: Dinakar S., Ellis A.K., Golden D.B., Greenhout M.J., Horner S.S., Khan D.A., Lang D.M., Lieberman J.A., Oppenheimer J.J., Rank M.A., Shaker M.S., Stukus D.R., Wang J.; Members of the working group: Daikovich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Barudi F.M., Bernstein J.A., Craig T.J., Feingold I., Hagan J.B., Larenas-Linnemann D.S., Meltzer E.O., Shaw J.L., Stephen G.K. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (4): 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.
8. Avdeeva K., Fokkens W., Segboer C., Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy.* 2022; 77 (7): 2163–2174.
9. Agnihotri N., McGrath K. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proce.* 2019; 40 (6): 376–379.
10. Odnoshivkina Yu.G., Petrov A.M. Rol' neyro-kardial'nogo soedineniya v simpaticheskoy regulyatsii serdtsa [The role of neuro-cardiac junction in the sympathetic regulation of heart]. *Ross. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2021; 107 (4-5): 474–491 (in Russian).
11. Pozdeeva M. Adrenalin i kompaniya [Adrenaline and company]. *Katrenstil'. Farmakologiya.* 2020; 196. Available at: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/adrenalin_i_kompaniya (assessed: September 18, 2024) (in Russian).
12. Karkusova M.D. Biologicheskie efekty serotonina (obzornaya stat'ya) [Biological effects of serotonin (review article)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2022; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-effekty-serotonina-obzornaya-statya> (assessed: May 16, 2024) (in Russian).
13. Massink A., Amelia T., Karamychev A., Izerman A. Allosteric modulation of receptors conjugated with G-protein, amiloride and its derivatives. Prospects for drug discovery? *Med Res Rev.* 2020; 40 (2): 683–708. DOI: 10.1002/MED.21633.
14. Nedorezova R.S., Garipov T.V., Nigmatullina R.R. Vliyanie blokatorov kal'tsievykh kanalov dantrolena i metoksiverapamila na inotropnyuyu funktsiyu miokarda krysyat s izmenennym urovnem serotonina [Influence of dantrolene and methoxyverapamil calcium channel blockers on the inotropic function of the myocardium of rats with altered serotonin levels]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana.* 2019; 240 (4): 123–127 (in Russian).
15. S. Machado I.B., Tofanelli M.R., Saldana da Silva A.A., Simoes E., Silva A.K. Factors associated with primary hypertension in pediatric patients: actual. *Curr Pediatr Rev.* 2021; 17 (1): 15–37. DOI: 10.2174/1573396317999210111200222.
16. Tursunov P.M., Zarechnova H.H. Issledovanie vozdeystviya dekonjestanta (naftizina) na morfologiyu slizistoy obolochki nosa krysa [Effect of decongestant (naphthyzine) on the morphology of the nasal mucosa in rats]. *Vestnik KRSU.* 2012; 12 (2): 162–165 (in Russian).

17. Macmillan A.J., Fung K.M., Edafe O. Safety of topical application of nasal decongestants and vasoconstrictors in pediatric nasal surgery – a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 153: 111010. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111010.
18. Bing R.J. Congenital heart disease. An introduction and classification. *Am j. med.* 1952; 12: 77–96.
19. Fazio A., Evangelisti S., Cappellini A., Mongiorgi S., Koofi F.D., Neri I., Marvi M.W., Russo M., Gigo A., Manzoli L., Fiume R., Ratti S. Emerging roles of phospholipase C beta isoenzymes as potential biomarkers in heart disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17): 13096. DOI: 10.3390/ijms241713096.
20. Aslam N., Alvey F. The activity of the TRPC3 channel and the viability of Purkinje neurons can be regulated by the local signalosome. *Frontmolebiosci.* 2022; 9: 818682. DOI: 10.3389/fmolb.2022.818682.

Received December 20, 2024; accepted February 21, 2025.

Information about the authors

Bezbrayazov Aleksey Viktorovich, Postgraduate Student, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: dantor@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2670-1385>.

Nigmatullina Razina Ramazanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: razinar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4686-1231>.

Abzaletdinova Gul'naz Fandasovna, Student, Department of Pediatrics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: gulnaz.abzaletdinova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1824-0677>.

Ivanova Ekaterina Sergeevna, Postgraduate Student, Chair of Medical and Biological Disciplines, FVolga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism. 420138, Russia, Kazan, ter. Derevnya Universiady, 35; e-mail: iiivanova1995@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-8440>.

For citation

Bezbrayazov A.V., Nigmatullina R.R., Abzaletdinova G.F., Ivanova E.S. Vliyanie serotoninina na sokratimost' miokarda levogo zheludochka u nepolovozrelykh krys s model'yu medikamentoznogo rinita [The effect of serotonin on left ventricular myocardial contractility in immature rat model for drug-induced rhinitis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-104-113 (in Russian).

УДК 615.849.12;615.277.3

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-114-123

АНТАГОНИСТ БОМБЕЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ BBN/C1-C2 В МОДЕЛИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА IN VITRO

Е.А. Белобородов, Е.В. Юрова, Д.Е. Сугак, А.Н. Фомин, Ю.В. Саенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Колоректальный рак является третьим по распространенности и вторым по количеству смертей онкологическим заболеванием в мире. Одна из стратегий лечения колоректального рака заключается в использовании таргетной пептидной терапии, нацеленной на определенные типы рецепторов, сверхэкспрессирующихся на поверхности клеток. Перспективной мишенью является бомбезиновый рецептор GRPR, для которого характерна аномальная экспрессия при колоректальном раке.

В данной работе для лечения колоректального рака предлагается использовать молекулу BBN/C1-C2, созданную на основе бомбезина – короткого пептида, тропного к GRPR, и кноттина, который выступает в качестве каркаса для стабилизации молекулы. BBN/C1-C2 выступает в роли антагониста рецептора GRPR, что определяет его роль в выживаемости раковых клеток.

Цель. Изучение влияния пептида BBN/C1-C2 на выживаемость клеточной культуры колоректального рака.

Материалы и методы. Влияние пептида BBN/C1-C2, полученного с помощью твердофазного синтеза, на выживаемость раковых клеток оценивали в культуре HCT-116 с использованием флуоресцентной микроскопии (апоптоз, некроз) и клеточного анализатора (динамика адгезии клеток) через 3 и 24 ч после воздействия.

Результаты. Пептид BBN/C1-C2 в концентрациях от 0,2 до 20 мкМ показал себя как молекулу, способную не только ингибировать пролиферацию клеток, но и вызывать клеточную гибель путем апоптоза уже через три часа после инкубации.

Выводы. Таким образом, молекула BBN/C12-C2, созданная на основе агониста GRPR, встроенного в молекулу кноттина, может рассматриваться в качестве прототипа для создания радиофармпрепарата для лечения новообразований толстого кишечника.

Ключевые слова: колоректальный рак, бомбезин, таргетная терапия.

Введение. Колоректальный рак, представленный раком толстой или прямой кишки, является третьим по распространенности и вторым по количеству смертей онкологическим заболеванием в мире. В 2020 г. он стал причиной 9,4 % смертей [1]. Стандартным методом лечения колоректального рака является лапароскопическая резекция. Однако существует проблема определения целесообразности данной процедуры [2, 3]. К недостаткам классической химиотерапии можно отнести развитие устойчивости к применяемым препаратам [4]. Важным достижением в области лечения онкопатологии стала таргетная пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ).

Одна из стратегий ПРРТ колоректального рака заключается в воздействии на сверхэк-

спрессирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В качестве препарата может использоваться, например, бевацизумаб, представляющий собой моноклональное антитело, связывающееся с изоформами VEGF [5]. Противоопухолевый эффект бевацизумаба проявляется в противоангиогенном действии, изменении функциональности уже имеющихся в опухоли сосудов, а также непосредственном воздействии на VEGF-рецепторы опухолевых клеток [6]. Еще большим, чем бевацизумаб, сродством к VEGF обладает рекомбинантный белок афлиберцепт, представляющий собой внеклеточный домен VEGFR-1 и VEGFR-2 [7].

Другой стратегией ПРРТ является нацеливание на рецептор эпидермального фактора роста человека (EGFR), сверхэкспрессия кото-

рого наблюдается в 65–75 % случаев колоректального рака [8]. Для реализации данного подхода используется цетуксимаб – антитело, которое после конкурентного связывания с внешним доменом рецептора способствует интернализации и разрушению EGFR, что приводит к ингибированию роста клеток, снижению выработки матриксной металлопротеиназы и VEGF, а также к индукции апоптоза [9, 10].

Перспективной мишенью для ПРПТ колоректального рака может служить GRPR (gastrin-releasing peptide receptor), который является членом семейства рецепторов бомбезина. У млекопитающих, в частности у человека, GRPR экспрессируется в коре головного мозга, тканях желудка, поджелудочной железы и др. [11]. В норме GRPR обнаруживается в клетках гладкой мускулатуры кишечника и не обнаруживается в эпителиальных клетках толстой кишки. Однако во многих линиях рака толстой кишки наблюдается аномальная экспрессия GRPR [12, 13]. Кроме того, при раке толстой кишки сверхэкспрессия GRPR действует как аутокринный фактор роста [14].

В данной работе для ПРПТ колоректального рака мы предлагаем использовать молекулу BBN/C1-C2, созданную на основе бомбезина – короткого пептида, тропного к GRPR, и кноттина, который выступает в качестве каркаса для стабилизации молекулы.

Цель исследования. Обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся участия дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Синтез BBN/C1-C2. Пептид BBN/C1-C2 получали с помощью твердофазного синтеза на основе Fmoc-химии (все аминокислоты производства Intavis (Германия)) на пептидном синтезаторе ResPer SL (Intavis, Германия) по стандартному протоколу. В качестве активатора использовали HBTU («Кемикал Лайн», Россия). Анализ пептида проводили на хроматографе LC-20AD XR (Shimadzu, Япония) методом обращенно-фазовой хроматографии и на масс-спектрометре MALDI-TOF MS FLEX (Bruker Daltonics, Германия). Очистку проводили на хроматографе

AutoPure25 (Inscinstech, Китай) методом обращенно-фазовой хроматографии.

Клеточная культура и условия эксперимента. В экспериментах использовали клеточную культуру HCT-116 (рак толстого кишечника человека), которую содержали в среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Global Kang, Китай) и гентамицина. Пассажи проводили каждые 3–4 дня с использованием 0,25 % трипсина.

Перед экспериментом проводили пассаж в 24-луночные планшеты в концентрации 50 000 клеток на лунку. После достижения экспоненциальной стадии к культуре добавляли BBN/C1-C2 в фосфатно-солевом буфере с добавлением 0,1 % бычьего сывороточного альбумина для предотвращения неспецифического связывания и инкубировали 3 ч. После этого буфер заменяли на питательную среду и инкубировали. Для оценки апоптоза и некроза добавляли 20 мкМ пептида, результат фиксировали через 3 и 24 ч. Для анализа клеточного индекса добавляли 0,2, 2 и 20 мкМ BBN/C1-C2.

Флуоресцентная микроскопия. Уровни апоптоза и некроза оценивали с использованием флуоресцентных красителей Yo-Pro 1 (1 мкМ) и PI (1 мкМ), оптической системы Nikon Ti серии S (Nikon, Япония), камеры DS-Qi1MC и соответствующих фильтров. Фиксировали сигнал флуоресценции и обрабатывали информацию с использованием программы ImageJ. После этого получали данные в виде относительных флуоресцентных единиц (сигнал флуоресценции клеток за вычетом сигнала фона) [15].

Клеточный индекс. Анализ динамики адгезии клеток проводили с использованием клеточного анализатора xCellingence RTCA-S16 (ACEA Biosciences, США) [16]. Для этого культуру засеивали в 16-луночные планшеты, предварительно зафиксировав нулевую точку. В режиме реального времени фиксировали изменение клеточного индекса. Далее добавляли BBN/C1-C2, через 3 ч буфер заменяли на среду. Индекс фиксировали при всех манипуляциях.

Статистическая обработка данных. Каждый эксперимент проводили три раза в

трех повторах. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента (апоптоз и некроз) и критерия Манна – Уитни (клеточный индекс). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. BBN/C1-C2 был получен с помощью твердофазного пептидного синтеза и очищен до 95 %. Далее его инкубировали с культурой НСТ-116 3 ч, измеряли динамику клеточного индекса и уровень апоптоза и некроза после 3 и 24 ч восстановления в питательной среде. Данный подход позволяет оценить способность пептида не только непо-

средственно вызывать гибель клеток, но и удерживаться на поверхности раковых клеток и обуславливать ингибирование целевого рецептора, что сказывается на динамике роста культуры в период восстановления.

При анализе клеточного индекса, который показывает динамику адгезии клеток как реакцию на внешнее воздействие, видно, что в первые 5 ч эффект BBN/C1-C2 носит дозозависимый характер (рис. 1). При этом действие BBN/C1-C2 в концентрации в 0,2 мкМ неотличимо от контрольных условий.

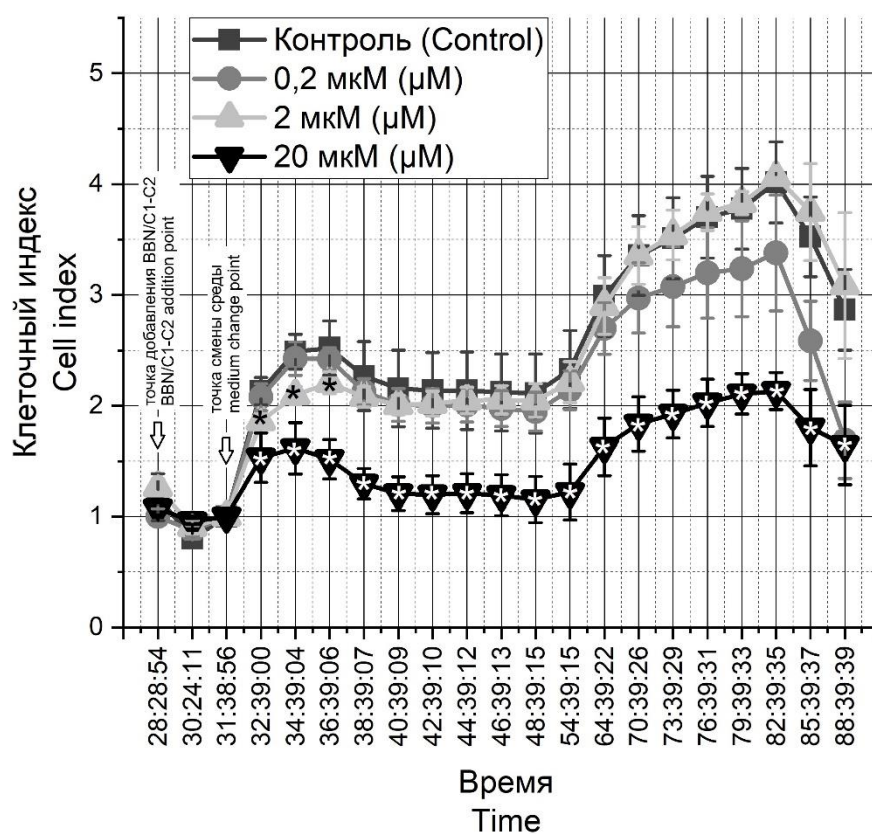


Рис. 1. Дозозависимое изменение клеточного индекса при добавлении к культуре НСТ-116 пептида (точка нормализации 31:38:56, * – достоверное отличие от контрольной группы)

Fig. 1. Dose-dependent change in the cell index while adding different concentrations of BBN/C1-C2 peptide to HCT-116 culture (normalization point 31:38:56, * – the difference is significant compared with the control)

После воздействия пептида в концентрации 2 мкМ культура восстанавливается до контрольного уровня после 5 ч инкубации в среде. А в

концентрации 20 мкМ в это же время продолжает снижаться. Даже несмотря на то что культура постепенно начинает восстанавливаться,

клеточный индекс остается пониженным относительно контрольных условий, и со временем культура начинает погибать.

При анализе уровня клеточной гибели, сопровождающей изменение клеточного индекса, отмечается, что в первые 3 ч при инку-

бировании культуры в фосфатно-солевом буфере с добавлением бычьего сывороточного альбумина и 20 мкМ BBN/C1-C2 происходит незначительное развитие апоптоза (рис. 2А), при этом уровень некроза остается близким к контролю (рис. 2В).

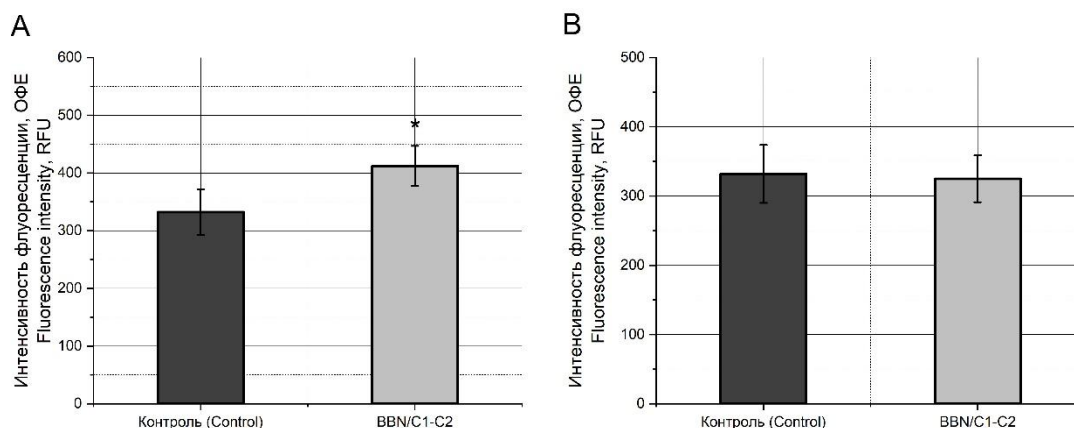


Рис. 2. Уровень апоптоза (А) и некроза (В) в культуре НСТ-116 при добавлении BBN/C1-C2 в концентрации 20 мкМ через 3 ч
(* – достоверное отличие от контрольной группы)

Fig. 2. Levels of apoptosis (A) and necrosis (B) in HCT-116 culture three hours after adding BBN/C1-C2 peptide (concentration 20 μ M)
(* – the difference is significant compared with the control)

Но через 24 ч после смены буфера с BBN/C1-C2 на питательную среду уровень апоптоза зна-

чительно возрастает (рис. 3А), при этом уровень некроза остается прежним (рис. 3В).

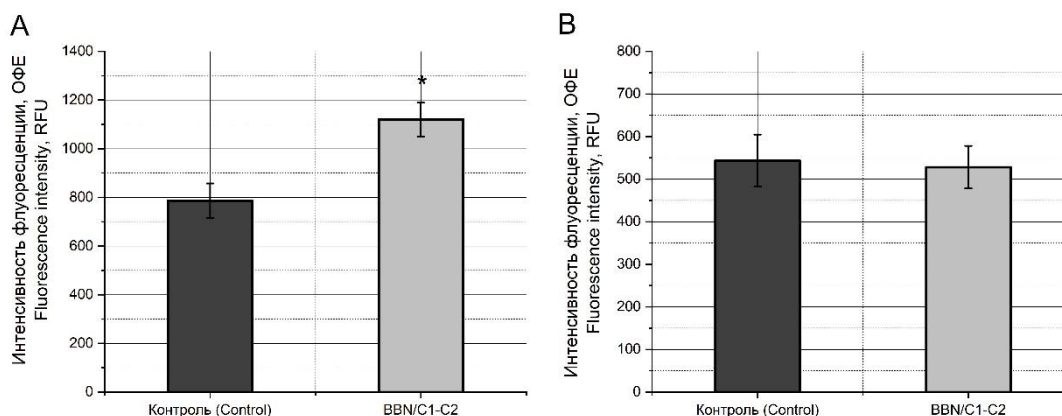


Рис. 3. Уровень апоптоза (А) и некроза (В) в культуре НСТ-116 при добавлении BBN/C1-C2 в концентрации 20 мкМ через 24 ч
(* – достоверное отличие от контрольной группы)

Fig. 3. Levels of apoptosis (A) and necrosis (B) in HCT-116 culture twenty-four hours after adding BBN/C1-C2 peptide (concentration 20 μ M)
(* – the difference is significant compared with the control)

Обсуждение. В последние десятилетия разработка радиофармпрепаратов на основе пептидов, нацеленных на бомбезиновые рецепторы, ведется достаточно успешно [17, 18]. Имеется ряд наблюдений, которые позволяют проводить дополнительные модификации пептидов для улучшения их свойств.

Так, в связи с тем, что качестве прототипов для создания радиофармпрепаратов используются пептиды, тропные к рецептору, в данном случае GRPR, эффект их может быть агонистическим, приводящим к биологическому отклику. В таком случае действие пептида на GRPR приведет к усилению трофики новообразования, что значимо скажется на развитии патологии. Ярким примером является агонист бомбезина AMBA (DOTA-Gly-4-аминобензоил-BBN(7–14), применение которого показывает хорошую результативность при визуализации и терапии рака предстательной и молочной желез [19, 20]. Однако у пациентов, прошедших лечением AMBA, наблюдалось его значительное поглощение поджелудочной железой и желудочно-кишечным трактом [21]. Кроме того, исследование фазы I, проведенное у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты, было прекращено из-за серьезных побочных эффектов, вызванных активацией GRPR после инъекции терапевтических доз [22].

Использование антагонистов рецепторов также может значительно изменить ход лечения новообразований. Например, одна из модификаций PD176252, непептидного ингибитора GRPR, обеспечивает значительное снижение скорости роста линий клеток HGC-27 (желудок), HCT-116 (толстый кишечник), PC-3 (простата), A549 (легкие) [23]. Кроме того, RC-3940-II вызывает ингибирование

пролиферации клеточных линий рака толстой кишки человека HT-29, HCT-116 и HCT-15 *in vitro* и *in vivo* [24].

Нами предлагается создание антагониста на основе пептида бомбезина (агониста рецептора GRPR) с добавлением радиоизотопа, что приведет к развитию двойного эффекта: снижению пролиферации новообразования и гибели клеток в результате действия радиоактивности. BBN/C1-C2 был разработан на основе кноттина, содержащего в своем составе ингибиторный цистинный узел, и короткого пептида – бомбезина, помещенного между первым и вторым остатками цистеина. Подобная структура показывает значительное увеличение стабильности в различных условиях, а также дозозависимое снижение пролиферации линии клеток HCT-116. Динамике клеточного индекса в условиях сразу после инкубации с пептидом в трех концентрациях и в условиях восстановления в питательной среде в течении 24 ч после воздействия свидетельствует о том, что пептид в концентрации 20 мкМ значительно снижает значения индекса, что говорит о нарушении адгезии клеток и неспособности к дальнейшему восстановлению. Данные подтверждаются развитием апоптоза в питательной среде через 3 ч после инкубации с пептидом в той же концентрации и его усилением через 24 ч.

Заключение. Таким образом, молекула BBN/C12-C2, созданная на основе агониста GRPR, встроенного в молекулу кноттина, может рассматриваться в качестве прототипа для создания радиофармпрепарата для лечения новообразований толстого кишечника. Кроме того, повышенная стабильность созданной молекулы позволит ей в полном объеме достигать цели, что снизит нагрузку на организм.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 123020700216 (FEUF-2023-0004)).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саенко Ю.В., Фомин А.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Белобородов Е.А.

Анализ и интерпретация данных: Юрова Е.В.

Написание и редактирование текста: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Саенко Ю.В.

Литература

1. Hossain M.S., Karuniawati H., Jairoun A.A., Urbi Z., Ooi J., John A., Lim Y.C., Kibria K.M.K., Mohiuddin A.K.M., Ming L.C., Goh K.W., Hadi M.A. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers* (Basel). 2022; 14 (7): 1732. DOI: 10.3390/cancers14071732.
2. Safiejko K., Tarkowski R., Koselak M., Juchimiuk M., Tarasik A., Pruc M., Smereka J., Szarpak L. Robotic-Assisted vs. Standard Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis of 19,731 Patients. *Cancers* (Basel). 2021; 14 (1): 180. DOI: 10.3390/cancers14010180.
3. Dawson H., Kirsch R., Messenger D., Driman D. A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143 (7): 869–882. DOI: 10.5858/arpa.2017-0475-RA.
4. Dallas N.A., Xia L., Fan F., Gray M.J., Gaur P., van Buren G. 2nd, Samuel S., Kim M.P., Lim S.J., Ellis L.M. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res*. 2009; 69 (5): 1951–1957. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2023.
5. Da Silva W.C., de Araujo V.E., Lima E.M.E.A., Dos Santos J.B.R., Silva M.R.R.D., Almeida P.H.R.F., de Assis Acurcio F., Godman B., Kurdi A., Cherchiglia M.L., Andrade E.I.G. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2018; 32 (6): 585–606. DOI: 10.1007/s40259-018-0322-1.
6. Mooi J.K., Wirapati P., Asher R., Lee C.K., Savas P., Price T.J., Townsend A., Hardingham J., Buchanan D., Williams D., Tejpar S., Mariadason J.M., Tebbutt N.C. The prognostic impact of consensus molecular subtypes (CMS) and its predictive effects for bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer: molecular analysis of the AGITG MAX clinical trial. *Ann Oncol*. 2018; 29 (11): 2240–2246. DOI: 10.1093/annonc/mdy410.
7. Tang P.A., Cohen S.J., Kollmannsberger C., Bjarnason G., Virik K., MacKenzie M.J., Lourenco L., Wang L., Chen A., Moore M.J. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2012; 18 (21): 6023–6031. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252.
8. Khan K., Valeri N., Dearman C., Rao S., Watkins D., Starling N., Chau I., Cunningham D. Targeting EGFR pathway in metastatic colorectal cancer- tumour heterogeneity and convergent evolution. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 143: 153–163. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.09.001.
9. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*. 2006; 33 (4): 369–385. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.04.003.
10. Khan A.Z., Morris-Stiff G., Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009; 16 (2): 137–144. DOI: 10.1007/s00534-008-0016-z.
11. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev*. 2008; 60 (1): 1–42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
12. Sun H.L., Ma Q.Y., Bian H.G., Meng X.M., Jin J. Novel insight on GRP/GRPR axis in diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023; 161: 114497. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114497.
13. Welton M. L., Mantyh C. R., Gates T. S., Popper P., Vigna S. R., Maggio J.E., Mantyh P.W. Localization of Bombesin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract Using Quantitative Receptor Autoradiography. *Pharmacology*. 1988; 547 (1): 468–470. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb23922.x>.
14. Carroll R.E., Matkowskyj K.A., Chakrabarti S., McDonald T.J., Benya R.V. Aberrant expression of gastrin-releasing peptide and its receptor by well-differentiated colon cancers in humans. *Am J Physiol*. 1999; 276 (3): G655–65. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.3.G655.
15. Khokhlova A., Zolotovskii I., Pogodina E., Saenko Y., Stoliarov D., Vorsina S., Fotiadi A., Liamina D., Sokolovski S., Rafailov E. Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proceedings of the SPIE*. 2019; 10861. DOI: <https://doi.org/10.1117/12.2509529>.

16. Ke N., Wang X., Xu X., Abassi Y.A. The xCELLigence system for real-time and label-free monitoring of cell viability. *Methods Mol Biol.* 2011; 740: 33–43. DOI: 10.1007/978-1-61779-108-6_6.
17. Ma Y., Gao F. Advances of radiolabeled GRPR ligands for PET/CT imaging of cancers. *Cancer Imaging.* 2024; 24 (1): 19. DOI: 10.1186/s40644-024-00658-y.
18. Kanellopoulos P., Mattsson A., Abouzayed A., Obeid K., Nock B.A., Tolmachev V., Maina T., Orlova A. Preclinical evaluation of new GRPR-antagonists with improved metabolic stability for radiotheranostic use in oncology. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024; 9 (1): 13. DOI: 10.1186/s41181-024-00242-6.
19. Maddalena M.E., Fox J., Chen J., Feng W., Cagnolini A., Linder K.E., Tweedle M.F., Nunn A.D., Lantry L.E. 177Lu-AMBA biodistribution, radiotherapeutic efficacy, imaging, and autoradiography in prostate cancer models with low GRP-R expression. *J Nucl Med.* 2009; 50 (12): 2017–2024. DOI: 10.2967/jnumed.109.064444.
20. Wild D., Frischknecht M., Zhang H., Morgenstern A., Bruchertseifer F., Boisclair J., Provencher-Bolliger A., Reubi J.C., Maecke H.R. Alpha- versus beta-particle radiopeptide therapy in a human prostate cancer model (213Bi-DOTA-PESIN and 213Bi-AMBA versus 177Lu-DOTA-PESIN). *Cancer Res.* 2011; 71 (3): 1009–1018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1186.
21. Okarvi S.M., Jammaz I.A. Preparation and evaluation of bombesin peptide derivatives as potential tumor imaging agents: effects of structure and composition of amino acid sequence on in vitro and in vivo characteristics. *Nucl Med Biol.* 2012; 39 (6): 795–804. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.01.002.
22. Bodei L., Ferrari M., Nunn A., Llull J., Cremonesi M., Martano L., Laurora G., Scardino E., Tiberini S., Bufi G., Eaton S., Ottavio de Cobelli, Paganelli G. Lu-177-AMBA Bombesin Analogue in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients: A Phase I Escalation Study with Single-Cycle Administrations. *Eur. J. Nucl. Med. Mol.* 2007; 34: 221–221.
23. Zhu Y., Wang H., Yu M., Li C., Meng X., He M., Yao R. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1, 3, 4-Oxadiazole PD176252 Analogues as Potential GRPR Inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022; 22 (17): 3009–3024. DOI: 10.2174/1871520622666220501162813.
24. Rick F.G., Buchholz S., Schally A.V., Szalontay L., Krishan A., Datz C., Stadlmayr A., Aigner E., Perez R., Seitz S., Block N.L., Hohla F. Combination of gastrin-releasing peptide antagonist with cytotoxic agents produces synergistic inhibition of growth of human experimental colon cancers. *Cell Cycle.* 2012; 11 (13): 2518–2525. DOI: 10.4161/cc.20900.

Поступила в редакцию 16.12.2024; принята 02.02.2025.

Авторский коллектив

Белобородов Евгений Алексеевич – научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Юрова Елена Валерьевна – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Сугак Дмитрий Евгеньевич – младший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Фомин Александр Николаевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, проректор на научной работе, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

Саенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИТИ имени С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkojv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Антагонист бомбезиновых рецепторов BBN/C1-C2 в модели колоректального рака in vitro. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 114–123. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-114-123.

BOMBESIN RECEPTOR ANTAGONIST BBN/C1-C2 IN AN IN VITRO MODEL FOR COLORECTAL CANCER

E.A. Beloborodov, E.V. Yurova, D.E. Sugak, A.N. Fomin, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Colorectal cancer is the third most common cancer and the second most fatal cancer worldwide. One of the strategies for colorectal cancer treatment is targeted peptide therapy that targets certain types of receptors overexpressed on the cell surface. A promising target is a bombesin receptor GRPR, which is abnormally expressed in colorectal cancer.

In this paper, we suggest to use BBN/C1-C2 molecule, created on the basis of bombesin, a peptide tropic to GRPR, and knottin, acting as a scaffold to stabilize a molecule, for colorectal cancer treatment. BBN/C1-C2 acts as a GRPR receptor antagonist, which determines BBN/C1-C2 role in the survival of cancer cells.

Objective: The aim of the paper is to study the effect of BBN/C1-C2 peptide on colorectal cancer cell survival.

Materials and Methods. The effect of BBN/C1-C2 peptide obtained by solid-phase synthesis on cancer cell survival was assessed in HCT-116 culture using fluorescence microscopy (apoptosis, necrosis) and a cell analyzer (cell adhesion dynamics) 3 and 24 hours after exposure.

Results: The BBN/C1-C2 peptide (concentrations from 0.2 to 20 μ M) was able not only to inhibit cell proliferation, but also to cause cell death (apoptosis) three hours after incubation.

Conclusion. BBN/C1-C2 molecule, created on the basis of a GRPR agonist built into a knottin molecule, can be considered as a prototype for a radiopharmaceutical to treat colon tumors.

Key words: colorectal cancer, bombesin, targeted therapy.

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 123020700216 (FEUF-2023-0004)).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Saenko Yu.V., Fomin A.N.

Literature search, participation in the study, data processing: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E.

Statistical data processing: Beloborodov E.A.

Data analysis and interpretation: Yurova E.V.

Text writing and editing: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Saenko Yu.V.

References

1. Hossain M.S., Karuniawati H., Jairoun A.A., Urbi Z., Ooi J., John A., Lim Y.C., Kibria K.M.K., Mohiuddin A.K.M., Ming L.C., Goh K.W., Hadi M.A. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (7): 1732. DOI: 10.3390/cancers14071732.
2. Safiejko K., Tarkowski R., Koselak M., Juchimiuk M., Tarasik A., Pruc M., Smereka J., Szarpak L. Robotic-Assisted vs. Standard Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis of 19,731 Patients. *Cancers (Basel)*. 2021; 14 (1): 180. DOI: 10.3390/cancers14010180.

3. Dawson H., Kirsch R., Messenger D., Driman D. A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143 (7): 869–882. DOI: 10.5858/arpa.2017-0475-RA.
4. Dallas N.A., Xia L., Fan F., Gray M.J., Gaur P., van Buren G. 2nd, Samuel S., Kim M.P., Lim S.J., Ellis L.M. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res.* 2009; 69 (5): 1951–1957. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2023.
5. Da Silva W.C., de Araujo V.E., Lima E.M.E.A., Dos Santos J.B.R., Silva M.R.R.D., Almeida P.H.R.F., de Assis Acurcio F., Godman B., Kurdi A., Cherchiglia M.L., Andrade E.I.G. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2018; 32 (6): 585–606. DOI: 10.1007/s40259-018-0322-1.
6. Mooi J.K., Wirapati P., Asher R., Lee C.K., Savas P., Price T.J., Townsend A., Hardingham J., Buchanan D., Williams D., Tejpar S., Mariadason J.M., Tebbutt N.C. The prognostic impact of consensus molecular subtypes (CMS) and its predictive effects for bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer: molecular analysis of the AGITG MAX clinical trial. *Ann Oncol.* 2018; 29 (11): 2240–2246. DOI: 10.1093/annonc/mdy410.
7. Tang P.A., Cohen S.J., Kollmannsberger C., Bjarnason G., Virik K., MacKenzie M.J., Lourenco L., Wang L., Chen A., Moore M.J. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (21): 6023–6031. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252.
8. Khan K., Valeri N., Dearman C., Rao S., Watkins D., Starling N., Chau I., Cunningham D. Targeting EGFR pathway in metastatic colorectal cancer- tumour heterogeneity and convergent evolution. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 143: 153–163. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.09.001.
9. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol.* 2006; 33 (4): 369–385. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.04.003.
10. Khan A.Z., Morris-Stiff G., Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16 (2): 137–144. DOI: 10.1007/s00534-008-0016-z.
11. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008; 60 (1): 1–42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
12. Sun H.L., Ma Q.Y., Bian H.G., Meng X.M., Jin J. Novel insight on GRP/GRPR axis in diseases. *Biomed Pharmacother.* 2023; 161: 114497. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114497.
13. Welton M. L., Mantyh C. R., Gates T. S., Popper P., Vigna S. R., Maggio J.E., Mantyh P.W. Localization of Bombesin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract Using Quantitative Receptor Autoradiography. *Pharmacology.* 1988; 547 (1): 468–470. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb23922.x>.
14. Carroll R.E., Matkowskyj K.A., Chakrabarti S., McDonald T.J., Benya R.V. Aberrant expression of gastrin-releasing peptide and its receptor by well-differentiated colon cancers in humans. *Am J Physiol.* 1999; 276 (3): G655–65. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.3.G655.
15. Khokhlova A., Zolotovskii I., Pogodina E., Saenko Y., Stoliarov D., Vorsina S., Fotiadi A., Liamina D., Sokolovski S., Rafailov E. Effects of high and low level 1265 nm laser irradiation on HCT116 cancer cells. *Proceedings of the SPIE.* 2019; 10861. DOI: <https://doi.org/10.1117/12.2509529>.
16. Ke N., Wang X., Xu X., Abassi Y.A. The xCELLigence system for real-time and label-free monitoring of cell viability. *Methods Mol Biol.* 2011; 740: 33–43. DOI: 10.1007/978-1-61779-108-6_6.
17. Ma Y., Gao F. Advances of radiolabeled GRPR ligands for PET/CT imaging of cancers. *Cancer Imaging.* 2024; 24 (1): 19. DOI: 10.1186/s40644-024-00658-y.
18. Kanellopoulos P., Mattsson A., Abouzayed A., Obeid K., Nock B.A., Tolmachev V., Maina T., Orlova A. Preclinical evaluation of new GRPR-antagonists with improved metabolic stability for radiotheranostic use in oncology. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024; 9 (1): 13. DOI: 10.1186/s41181-024-00242-6.
19. Maddalena M.E., Fox J., Chen J., Feng W., Cagnolini A., Linder K.E., Tweedle M.F., Nunn A.D., Lantry L.E. 177Lu-AMBA biodistribution, radiotherapeutic efficacy, imaging, and autoradiography in prostate cancer models with low GRP-R expression. *J Nucl Med.* 2009; 50 (12): 2017–2024. DOI: 10.2967/jnumed.109.064444.

20. Wild D., Frischknecht M., Zhang H., Morgenstern A., Bruchertseifer F., Boisclair J., Provencher-Bolliger A., Reubi J.C., Maecke H.R. Alpha- versus beta-particle radiopeptide therapy in a human prostate cancer model (213Bi-DOTA-PESIN and 213Bi-AMBA versus 177Lu-DOTA-PESIN). *Cancer Res.* 2011; 71 (3): 1009–1018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1186.
21. Okarvi S.M., Jammaz I.A. Preparation and evaluation of bombesin peptide derivatives as potential tumor imaging agents: effects of structure and composition of amino acid sequence on in vitro and in vivo characteristics. *Nucl Med Biol.* 2012; 39 (6): 795–804. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.01.002.
22. Bodei L., Ferrari M., Nunn A., Llull J., Cremonesi M., Martano L., Laurora G., Scardino E., Tiberini S., Bufi G., Eaton S., Ottavio de Cobelli, Paganelli G. Lu-177-AMBA Bombesin Analogue in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients: A Phase I Escalation Study with Single-Cycle Administrations. *Eur. J. Nucl. Med. Mol.* 2007; 34: 221–221.
23. Zhu Y., Wang H., Yu M., Li C., Meng X., He M., Yao R. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1, 3, 4-Oxadiazole PD176252 Analogues as Potential GRPR Inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022; 22 (17): 3009–3024. DOI: 10.2174/1871520622666220501162813.
24. Rick F.G., Buchholz S., Schally A.V., Szalontay L., Krishan A., Datz C., Stadlmayr A., Aigner E., Perez R., Seitz S., Block N.L., Hohla F. Combination of gastrin-releasing peptide antagonist with cytotoxic agents produces synergistic inhibition of growth of human experimental colon cancers. *Cell Cycle.* 2012; 11 (13): 2518–2525. DOI: 10.4161/cc.20900.

Received December 16, 2024; accepted February 02, 2025.

Information about the authors

Beloborodov Evgeniy Alekseevich, Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

Yurova Elena Valer'evna, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: yurovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

Sugak Dmitriy Evgen'evich, Junior Researcher S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

Fomin Aleksandr Nikolaevich, Candidate of Sciences (Engineering), Senior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Vice-Rector for Research, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

Saenko Yuriy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

For citation

Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Antagonist bombesinovykh retseptorov BBN/C1-C2 v modeli kolorektal'nogo raka in vitro [Bombesin receptor antagonist BBN/C1-C2 in an in vitro model for colorectal cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 1: 114–123. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-114-123 (in Russian).

УДК 574.24:615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-124-134

ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ ЕСТЕСТВЕННЫХ ЭКОТОПОВ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.А. Дьякова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

Цель работы – экспериментальное изучение содержания жизненно необходимых микроэлементов в дикорастущем лекарственном растительном сырье естественных экотопов Воронежской области.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды лекарственного растительного сырья: горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) траву, крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) листья, липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.) цветки, лопуха большого (*Arctii radices*) корни, одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg) корни, пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) цветки, подорожника большого (*Plantago major* L.) листья, полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) траву, пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) траву, тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) траву. Микроэлементный состав образцов изучали масс-спектроскопическим методом после кислотно-микроволнового разложения.

Результаты. К сильно накапливаемым из почв жизненно необходимым микроэлементам следует отнести цинк; наиболее высокие темпы его биологического поглощения отмечены в корнях и травах. Для всех видов лекарственного растительного сырья, кроме цветков, к интенсивно накапливаемым элементам относится медь. Молибден активно накапливают крапивы двудомной и подорожника большого листья, липы сердцевидной цветки, тысячелистника обыкновенного и полыни горькой трава. Высокое биологическое поглощение из почв кобальта отмечено для одуванчика лекарственного и лопуха большого корней.

Выводы. Результаты исследования показали богатый микроэлементный состав изучаемого лекарственного растительного сырья, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания микроэлементов в организме человека.

Ключевые слова: Воронежская область, жизненно необходимые микроэлементы, железо, кобальт, марганец, медь, молибден, селен, хром, цинк, лекарственное растительное сырье.

Введение. В настоящее время на фармацевтическом рынке немалую долю ассортимента составляют препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). Во всем мире считаются перспективными исследования, которые направлены на поиски новых фармакологически значимых веществ растительного происхождения и их комбинаций, способных оказывать суммированный терапевтический эффект, а также на включение их в новые лекарственные формы [1, 2]. Фармакологическая активность ЛРС зависит не только от основной группы биологически активных веществ (БАВ) (таких как алкалоиды,

дубильные вещества, эфирные масла, сапонины и т.д.), но и от его микроэлементного качественного и количественного состава. Существует прямая генетическая взаимосвязь между содержанием основных БАВ и микроэлементов, так как последние являются ферментами и учувствуют в биосинтезе БАВ [3, 4].

Причиной многих заболеваний является дефицит биологически значимых элементов, а потому ЛРС и лекарственные растительные препараты (ЛРП) можно использовать как источник поступления данных элементов в организм человека. Особый интерес в этом отно-

шении представляют микроэлементы, содержание которых в теле человека варьирует в пределах от 0,001 до 0,00001 % [5, 6].

Среди микроэлементов особую группу составляют жизненно необходимые, для которых установлена важная роль в обеспечении жизнедеятельности. Они являются компонентами сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций организма на всех этапах его развития [7, 8]. ЛРС и ЛРП могут служить важными источниками таких жизненно необходимых микроэлементов, как железо, медь, цинк, марганец, хром, селен, молибден, кобальт [9, 10].

Микроэлементы играют определенную роль в жизнедеятельности растений, поэтому и присутствуют в них в различных количествах. Недостаток жизненно необходимых микроэлементов приводит к нарушению обмена веществ и физиологических процессов как растительного, так и человеческого организма [11, 12]. В сочетании с другими действующими веществами микроэлементы могут проявлять определенную фармакологическую активность и влиять на фармакологическое действие БАВ [13, 14].

Железо участвует в окислительно-восстановительных процессах, входит в состав ферментов, хлорофилла, а также гемоглобина – его недостаток приводит к железодефицитной анемии [14, 15].

Кобальт в растении необходим для фиксации азота клубеньковыми бактериями, повышает продуктивность растительных культур, входит в состав ферментов, влияющих на биосинтез белка, хлорофилла, углеводов. В организме человека входит в состав цианокобаламина (витамина В12) и активных центров ряда ферментов, участвует в биосинтезе гормонов щитовидной железы [15, 16].

Марганец входит в состав окислительно-восстановительных ферментов, влияет на накопление аскорбиновой кислоты в растении, ускоряет отток углеводов от листьев к корню. Недостаток марганца приводит к появлению светлых участков на листьях, а в дальнейшем – к отмиранию. В организме человека

марганец является кофактором ряда ферментов, необходим для костной и соединительной тканей [14, 16].

Медь является структурной составляющей ряда окислительных ферментов, влияет на белковый и углеводный обмен растений, усиливает синтез хлорофилла, за счет чего происходит увеличение интенсивности процесса фотосинтеза и клеточного дыхания. Влияет на устойчивость растений к бактериальным и грибковым заболеваниям. В организме человека медь оказывает положительное воздействие на иммунную систему, участвует в процессе кроветворения [15, 16].

Молибден принимает участие в процессе нейтрализации нитратов, за счет чего увеличивается урожайность растений и качество ЛРС. Входит в активные центры ряда ферментов (ксантиноксидазы, сульфитоксидазы, альдегидоксидазы, ксантиндегидрогеназы, нитроредуктазы и др.), являющихся катализаторами окислительно-восстановительных процессов в организме человека [14, 15].

Селен задействован в образовании хлорофилла, биосинтезе жирных и трикарбоновых кислот, повышает засухоустойчивость. В организме человека необходим для функционирования антиоксидантной, иммунной, репродуктивной систем, является антагонистом мышьяка, таллия, свинца, кадмия, ртути [14–16].

Хром в растении нужен для биосинтеза белков. Он повышает содержание хлорофилла и эффективность фотосинтеза. В организме человека участвует в регуляции уровня глюкозы в крови, усиливает действие инсулина, обладает способностью влиять на выработку триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [15, 16].

Цинк играет важную роль в образовании ДНК и рибосом, участвует в реакциях метаболизма углеводов, фосфатов и белков. Недостаток цинка приводит к снижению устойчивости растений к холоду и засухе, уменьшению образования почек и ухудшению урожайности. В организме человека необходим для регулирования активности более чем 300 ферментов. Он принимает участие в формировании

нии полноценного иммунного ответа, секреторной активности сальных желез, нормальном развитии и функционировании всех видов соединительной ткани [15, 16].

Ведущими при формировании химического состава растений являются генетический и экологический факторы. Различные микроэлементы, участвующие в жизни растений, накапливаются во всех их частях, однако с разной интенсивностью. На накопление в растениях различных микроэлементов влияют содержание элемента в почве, его химическая форма, вид растения, распределение элемента по органам [17, 18].

Цель исследования. Изучение содержания жизненно необходимых микроэлементов в дикорастущем лекарственном растительном сырье естественных экотопов Воронежской области.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС, широко распространенные на территории Воронежской области и заготавливаемые преимущественно от дикорастущих растений: горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) траву, крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) листья, липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.) цветки, лопуха большого (*Arctii radices*) корни, одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg) корни, пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) цветки, подорожника большого (*Plantago major* L.) листья, полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) траву, пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) траву, тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) траву [19]. Заготовку ЛРС осуществляли по фармакопейным правилам в естественных природных зарослях в Воронежском государственном биосферном заповеднике в Верхнехавском районе Воронежской области. Для изучения биологического поглощения жизненно необходимых микроэлементов дикорастущим ЛРС осуществляли отбор пробы верхних слоев почв (0–10 см от

поверхности). Почвы территории заготовки сырья представлены дерновыми лесными.

Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью плавиковой и азотной кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку, трижды смывая ее водой деионированной, доводили объем до метки 10 мл, перемешивали. Автоматическим дозатором отбирали аликвоту 1 мл, доводили ее до 10 мл 0,5 % азотной кислотой. Микроэлементный состав проб определяли методом масс-спектро스코пии с индуктивно связанной плазмой на приборе ELAN-DRC в соответствии с МУК 4.1.1483-03. Правильность определения контролировали методом добавок.

Пользовались классификацией биологически значимых элементов по А.П. Авцыну [16]. Коэффициенты биологического поглощения рассчитывали по А.И. Перельману [20].

Результаты и обсуждение. Наиболее высокий уровень содержания жизненно необходимых микроэлементов в изучаемых видах ЛРС Воронежской области отмечен в подорожника большого листьях (более 790 мкг/г), а также в горца птичьего траве и лопуха большого корнях (более 580 мкг/г) (табл. 1). Для остальных видов ЛРС содержание жизненно необходимых микроэлементов составило менее 500 мкг/г. Особенно низкое суммарное содержание определяемых элементов зафиксировано для пижмы обыкновенной и липы сердцевидной цветков, а также тысячелистника обыкновенного травы (менее 200 мкг/г). Если рассматривать доленое соотношение данной группы элементов, то наибольшее содержание их отмечено в одуванчика лекарственного и лопуха большого корнях, подорожника большого листьях, горца птичьего траве (более 1 %), при этом относительное содержание определяемых жизненно необходимых элементов в верхних слоях почв территории заготовки растительных образцов составляет 57 % (табл. 2).

Таблица 1
Table 1Содержание жизненно необходимых микроэлементов в дикорастущем ЛРС, мкг/г
Content of vital microelements in wild-growing medicinal plants, mcg/g

Элемент Element	Fe	Co	Mn	Cu	Mo	Se	Cr	Zn	Всего жизненно необходимых микро- элементов Vital trace ele- ments, total	Всего определено элементов Elements, total
Горца птичьего трава (<i>Polygoni avicularis</i> herba) Common knotgrass (herb)	528	0,8	25	5,0	0,6	0,02	1,2	26	585,7	37046
Крапивы двудомной листья (<i>Urticae dioicae</i> folia) Common nettle (leaves)	330	0,2	91	5,8	7,7	0,35	1,5	18	453,5	76757
Липы сердцевидной цветки (<i>Tiliae flores</i>) Small-leaved linden (flowers)	117	0,2	28	2,0	1,4	0,01	0,2	13	162,3	38531
Лопуха большого корни (<i>Arctii radices</i>) Great burdock (roots)	509	3,7	29	8,5	0,8	0,32	3,1	32	586,2	48063
Одуванчика лекарственного корни (<i>Taraxaci</i> <i>officinalis radices</i>) Common dandelion (roots)	278	4,3	20	5,3	0,2	0,24	3,3	30	340,6	19064
Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanaceti vulgaris</i> flores) Tansy (flowers)	63	0,2	42	2,3	0,4	0,01	0,2	13	120,1	42252
Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris</i> folia) Broadleaf plantain (leaves)	714	0,4	50	3,8	1,8	0,16	2,9	18	790,8	61500
Полыни горькой трава (<i>Artemisiae absinthii</i> herba) Common wormwood (herb)	185	0,2	46	12,5	0,9	0,04	0,6	25	270,2	43979

Пустырника пятилопастного трава (<i>Leonuri herba</i>) Five-bladed motherwort (herb)	192	0,6	60	6,5	0,7	0,03	0,3	27	287,5	58066
Тысячелистника обыкновенного трава (<i>Achilleae millefolii herba</i>) Common yarrow (herb)	115	0,2	38	6,6	1,2	0,03	0,4	20	181,0	32771
Почва Soil	19100	3,3	370	3,1	0,9	8,50	4,2	12	19502,0	34184

Таблица 2

Table 2

Доля жизненно необходимых микроэлементов в общем элементном комплексе ЛРС, %

Percentage of vital trace elements in the total elemental complex of medicinal plants, %

Элемент Element	Fe	Co	Mn	Cu	Mo	Se	Cr	Zn	Итого жизненно необходимых микроэлементов Vital trace elements, total
Горца птичьего трава (<i>Polygoni avicularis herba</i>) Common knotgrass (herb)	1,4	0,002	0,07	0,01	0,001	0,0001	0,003	0,07	1,58
Крапивы двудомной листья (<i>Urticae dioicae folia</i>) Common nettle (leaves)	0,4	0,001	0,12	0,01	0,010	0,0005	0,002	0,02	0,59
Липы сердцевидной цветки (<i>Tiliae flores</i>) Small-leaved linden (flowers)	0,3	0,001	0,07	0,01	0,004	0,0001	0,001	0,03	0,42
Лопуха большого корни (<i>Arctii radices</i>) Great burdock (roots)	1,1	0,008	0,06	0,02	0,002	0,0007	0,006	0,07	1,22
Одуванчика лекарственного корни (<i>Taraxaci officinalis radices</i>) Common dandelion (roots)	1,5	0,022	0,10	0,03	0,001	0,0012	0,017	0,16	1,79

Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanacetum vulgare</i> flores) Tansy (flowers)	0,2	0,001	0,10	0,01	0,001	<0,0001	0,000	0,03	0,28
Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris</i> folia) Broadleaf plantain (leaves)	1,2	0,001	0,08	0,01	0,003	0,0003	0,005	0,03	1,29
Полыни горькой трава (<i>Artemisiae absinthii</i> herba) Common wormwood (herb)	0,4	0,001	0,10	0,03	0,002	0,0001	0,001	0,06	0,61
Пустырника пятилопастного трава (<i>Leonuri herba</i>) Five-bladed motherwort (herb)	0,3	0,001	0,10	0,01	0,001	0,0001	0,001	0,05	0,50
Тысячелистника обыкновенного трава (<i>Achilleae millefolii</i> herba) Common yarrow (herb)	0,4	0,001	0,12	0,02	0,004	0,0001	0,001	0,06	0,55
Почва Soil	4,4	0,001	0,08	0,01	0,001	0,0019	0,001	0,01	57,05

Самый высокий уровень железа зафиксирован в подорожника большого листьях – более 700 мкг/г, наименьшая концентрация его отмечена для пижмы обыкновенной цветков – менее 70 мкг/г. Доля железа в общем минеральном комплексе изучаемого ЛРС варьировала от 0,15 % (в пижмы обыкновенной цветках) до 1,46 % (в одуванчика лекарственного корнях). Содержание железа в верхних слоях почв территории заготовки ЛРС составило 4,35 % общего объема минеральных веществ.

Наибольшее содержание марганца отмечено для крапивы двудомной листьев – более 90 мкг/г, наименьший – для одуванчика лекарственного корней – 20 мкг/г. Доля марганца в общем минеральном комплексе сырья варьировала на уровне 0,06–0,12 %.

Высокий уровень цинка отмечен в корнях изучаемых растений – более 30 мкг/г, при

этом его доля в общем объеме минеральных веществ составляла не более 0,16 %.

Содержание остальных определяемых жизненно необходимых микроэлементов в общем объеме минерального комплекса не превышало 0,1 %. Относительно высокая концентрация молибдена имела место в крапивы двудомной листьях (7,7 мкг/г), меди – в полыни горькой траве (12,5 мкг/г). Кобальт и хром активно накапливались в одуванчика лекарственного и лопуха большого корнях (более 3 мкг/г), селен – в крапивы двудомной листьях и лопуха большого корнях (более 0,3 мкг/г).

Для подробного изучения особенностей аккумуляции жизненно необходимых микроэлементов изучаемыми видами ЛРС из почв рассчитывались коэффициенты биологического поглощения, которые анализировались согласно классификации А.И. Перельмана (табл. 3).

Таблица 3
Table 3Коэффициенты биологического поглощения жизненно необходимых микроэлементов
изучаемыми видами растений из почвCoefficients of biological absorption of vital trace elements from soils
by the studied medicinal plants

Элемент Element	Fe	Co	Mn	Cu	Mo	Se	Cr	Zn
Горца птичьего трава (<i>Polygoni avicularis herba</i>) Common knotgrass (herb)	0,03	0,25	0,07	1,62	0,63	<0,01	0,29	2,15
Крапивы двудомной листья (<i>Urticae dioicae folia</i>) Common nettle (leaves)	0,02	0,07	0,25	1,88	8,85	0,04	0,35	1,46
Липы сердцевидной цветки (<i>Tiliae flores</i>) Small-leaved linden (flowers)	0,01	0,06	0,08	0,64	1,56	<0,01	0,05	1,08
Лопуха большого корни (<i>Arctii radices</i>) Great burdock (roots)	0,03	1,13	0,08	2,73	0,87	0,04	0,73	2,7
Одуванчика лекарственного корни (<i>Taraxaci officinalis radices</i>) Common dandelion (roots)	0,01	1,29	0,05	1,69	0,24	0,03	0,78	2,46
Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanaceti vulgaris flores</i>) Tansy (flowers)	<0,01	0,07	0,11	0,73	0,43	<0,01	0,04	1,07
Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris folia</i>) Broadleaf plantain (leaves)	0,04	0,12	0,13	1,22	2,09	0,02	0,68	1,52
Полыни горькой трава (<i>Artemisiae absinthii herba</i>) Common wormwood (herb)	0,01	0,06	0,12	4,05	1,06	<0,01	0,14	2,11
Пустырника пятилопастного трава (<i>Leonuri herba</i>) Five-bladed motherwort (herb)	0,01	0,17	0,16	2,09	0,77	<0,01	0,08	2,25
Тысячелистника обыкновенного трава (<i>Achilleae millefolii herba</i>) Common yarrow (herb)	0,01	0,06	0,1	2,11	1,32	<0,01	0,09	1,63

Таблица 4
Table 4Биологическое поглощение жизненно необходимых микроэлементов в изучаемых видах
ЛРС согласно классификации по А.И. ПерельмануBiological absorption of vital trace elements in the studied medicinal plants according
to A.I. Perelman

Элементы Elements	Сильно накапливаемые Highly accumulated elements ($n \times 10^0 \dots n \times 10^1$)	Среднего захвата Moderately accumu- lated elements ($n \times 10^{-1} \dots n \times 10^0$)	Слабого захвата Slightly accumulated elements ($n \times 10^{-1} \dots n \times 10^{-2}$)
Горца птичьего трава (<i>Polygoni avicularis herba</i>) Common knotgrass (herb)	Cu, Zn	Co, Mo, Cr	Fe, Mn

Крапивы двудомной листья (<i>Urticae dioicae folia</i>) Common nettle (leaves)	Cu, Mo, Zn	Mn, Cr	Fe, Co, Se
Липы сердцевидной цветки (<i>Tiliae flores</i>) Small-leaved linden (flowers)	Zn, Mo	Cu	Fe, Co, Mn, Cr
Лопуха большого корни (<i>Arctii radices</i>) Great burdock (roots)	Co, Cu, Zn	Mo, Cr	Fe, Mn, Se
Одуванчика лекарственного корни (<i>Taraxaci officinalis radices</i>) Common dandelion (roots)	Co, Cu, Zn	Mo, Cr	Fe, Mn, Se
Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanacetii vulgaris flores</i>) Tansy (flowers)	Zn	Mn, Cu, Mo	Co, Cr
Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris folia</i>) Broadleaf plantain (leaves)	Cu, Mo, Zn	Co, Mn, Cr	Fe, Se
Полыни горькой трава (<i>Artemisiae absinthii herba</i>) Common wormwood (herb)	Cu, Mo, Zn	Mn, Cr	Fe, Co
Пустырника пятилопастного трава (<i>Leonuri herba</i>) Five-bladed motherwort (herb)	Zn, Cu	Co, Mn, Mo	Fe, Cr
Тысячелистника обыкновенного трава (<i>Achilleae millefolii herba</i>) Common yarrow (herb)	Cu, Mo, Zn	Mn	Fe, Co, Cr

Заключение. Изучено содержание жизненно необходимых микроэлементов в дикорастущем лекарственном растительном сырье естественных экотопов Воронежской области. К сильно накапливаемым из почв микроэлементам следует отнести цинк; наиболее высокие темпы его биологического поглощения отмечены в корнях и травах. Для всех видов лекарственного растительного сырья, кроме цветков, к сильно накапливаемым элементам относится медь. Молибден активно накапливают крапивы двудомной и подорожника

большого листа, липы сердцевидной цветки, тысячелистника обыкновенного и полыни горькой трава. Высокое биологическое поглощение из почв кобальта отмечено для одуванчика лекарственного и лопуха большого корней. Результаты исследования показали богатый микроэлементный состав изучаемого ЛРС, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания жизненно необходимых микроэлементов в организме человека.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Комаров Б.А. Элементный состав тысячелистника обыкновенного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24): 158–161.
2. Рыбашлыкова Л.П. Макро- и микроэлементы в лекарственных растениях, культивируемых в Астраханской области. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017; 5: 33–35.
3. Дьякова Н.А. Исследование минерального комплекса травы горца птичьего. Традиционная медицина. 2023; 2 (72): 23–28.

4. Дьякова Н.А. Исследование минерального комплекса корней одуванчика. Вестник Смоленской медицинской академии. 2022; 21 (2): 171–176.
5. Гундарева А.Н., Мелякина Э.И. Микроэлементы-биофилы в дикорастущих лекарственных растениях Астраханской области. Астраханский вестник экологического образования. 2019; 1: 160–164.
6. Дьякова Н.А. Изучение особенностей извлечения редкоземельных элементов из лекарственного растительного сырья в настои и отвары. Химико-фармацевтический журнал. 2023; 57 (5): 44–49.
7. Винокурова О.А., Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследования элементного состава травы тимьяна ползучего различных фирм-производителей. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016; 3: 101–104.
8. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного. Вестник Смоленской медицинской академии. 2022; 21 (1): 175–180.
9. Гравель И.В., Нгуен Т.Н.К., Алексеева Н.А., Тарасенко О.А. Изучение минерального состава сырья и водных извлечений двух видов мяты. Фармация. 2013; 3: 24–27.
10. Федько И.В. Лекарственные растения – возможные источники основных макро- и микроэлементов. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2013; 3: 526–530.
11. Злобина Ю.М. Содержание микроэлементов-биофилов и тяжелых металлов в лекарственном растении тысячелистнике обыкновенном *Achillea millefolium* L. Альманах молодой науки. 2013; 3: 33–34.
12. Дьякова Н.А. Особенности накопления в лекарственном растительном сырье и извлечения в настои и отвары эссенциальных микроэлементов. Биофармацевтический журнал. 2022; 14 (4): 3–11.
13. Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф. К вопросу о содержании микроэлементов в сырье перспективных видов лекарственных растений Южного Предуралья. Вестник Оренбургского государственного университета. 2006; 12S (62): 167–168.
14. Скальный А.В., Скальная М.Г., Киричук А.А., Тиньков А.А. Медицинская элементология. Москва: Наука, 2021. 199.
15. Афиногенов Ю.П., Бусыгина И.А., Гончаров Е.Г. Биогенные элементы и их физиологическая роль. Воронеж: Издательский Дом ВГУ, 2008. 143.
16. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатия. Москва: Медицина; 1991. 496.
17. Тихомирова Л.И., Базарнова Н.Г., Сысоева А.В., Щербакова Л.В. Фитохимический анализ биотехнологического сырья представителей рода *Potentilla* L. Химия растительного сырья. 2018; 1: 145–154.
18. Попов А.И., Дементьев Ю.Н. Химические элементы минеральных веществ листьев голубики (*Vaccinium uliginosum* L.) из семейства вересковые (Ericaceae Juss.). Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2014; 10 (120): 69–73.
19. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд-е XIV. Т. 4. М.: ФЭМБ, 2018. 1883.
20. Перельман А. И. Геохимия ландшафта. Москва: Высшая школа, 1975. 392.

Поступила в редакцию 17.10.2024; принята 11.11.2024.

Автор

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

Образец цитирования

Дьякова Н.А. Жизненно необходимые микроэлементы в дикорастущих лекарственных растениях естественных экотопов Воронежской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 124–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-124-134.

VITAL TRACE ELEMENTS IN WILD MEDICINAL PLANTS OF NATURAL ECOTOPES IN THE VORONEZH REGION

N.A. D'yakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The aim of the paper is an experimental study of the content of vital trace elements in wild medicinal plants of natural ecotopes in the Voronezh region.

Materials and Methods. The following pharmacopoeial types of medicinal plants were used as research targets: common knotgrass (*Polygonum aviculare* L.), herb; common nettle (*Urtica dioica* L.), leaves; small-leaved linden (*Tilia cordata* Mill.), flowers; great burdock (*Arctium lappa* L.), roots; common dandelion (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg), roots; tansy (*Tanacetum vulgare* L.), flowers; broadleaf plantain (*Plantago major* L.), leaves; common wormwood (*Artemisia absinthium* L.), herb; five-bladed motherwort (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), herb; common yarrow (*Achillea millefolium* L.), herb. Mass spectrometry was used to examine the trace element composition of samples after acid-microwave digestion.

Results. Zinc should be considered as a vital trace element that is strongly accumulated from soils. The highest rates of its biological absorption are noted in roots and herbs. Copper is considered to be intensively accumulated by all types of medicinal plant raw material, except flowers. Molybdenum is actively accumulated by common nettle and broadleaf plantain (leaves), small-leaved linden (flowers), common yarrow and five-bladed motherwort (herb). High biological absorption of cobalt from soils is noted for common dandelion and great burdock (roots).

Conclusion. The study results demonstrated a rich composition of trace elements in the studied medicinal plant raw materials. The results of the study can be used in medical and pharmaceutical practice to correct the physiological norms of microelement content in the human organism.

Key words: Voronezh region, vital trace elements, iron, cobalt, manganese, copper, molybdenum, selenium, chromium, zinc, medicinal plants.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Komarov B.A. Elementnyy sostav tysyachelistnika obyknovennogo [Elemental composition of common yarrow]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; 3 (24): 158–161 (in Russian).
2. Rybashlykova L.P. Makro- i mikroelementy v lekarstvennykh rasteniyakh, kul'tiviruemyykh v Astrakhanskoy oblasti [Macro- and microelements in medicinal plants cultivated in the Astrakhan region]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2017; 5: 33–35 (in Russian).
3. D'yakova N.A. Issledovanie mineral'nogo kompleksa travy gortsya ptich'ego [Study of *Polygonum aviculare* mineral complex]. *Traditsionnaya meditsina*. 2023; 2 (72): 23–28 (in Russian).
4. D'yakova N.A. Issledovanie mineral'nogo kompleksa korney oduvanchika [Study of element complex of dandelion roots]. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoy akademii*. 2022; 21 (2): 171–176 (in Russian).
5. Gundareva A.N., Melyakina E.I. Mikroelementy-biofily v dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniyakh Astrakhanskoy oblasti [Trace element biofile in wild medicinal plants of Astrakhan region]. *Astrakhanskiy vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*. 2019; 1: 160–164 (in Russian).
6. D'yakova N.A. Izuchenie osobennostey izvlecheniya redkozemel'nykh elementov iz lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v nastoi i otvary [Study of the features of extraction of rare earth elements from medicinal plant raw materials into infusions and decoctions]. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*. 2023; 57 (5): 44–49 (in Russian).
7. Vinokurova O.A., Slivkin A.I., Trineeva O.V. Issledovaniya elementnogo sostava travy tim'yana polzuchego razlichnykh firm-proizvoditeley [Studies of the elemental composition of creeping thyme herb from various manufacturers]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 3: 101–104 (in Russian).
8. D'yakova N.A. Izuchenie mineral'nogo kompleksa korney lopukha obyknovennogo [Study of mineral complex of common burdock roots]. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoy akademii*. 2022; 21 (1): 175–180 (in Russian).

9. Gravel' I.V., Nguen T.N.K., Alekseeva N.A., Tarasenko O.A. Izuchenie mineral'nogo sostava syr'ya i vodnykh izvlecheniy dvukh vidov myaty [Study of mineral composition of raw material and aqueous extracts of two species of mint]. *Farmatsiya*. 2013; 3: 24–27 (in Russian).
10. Fed'ko I.V. Lekarstvennye rasteniya – vozmozhnye istochniki osnovnykh makro- i mikroelementov [Medicinal plants as possible sources of vital macro- and microelements]. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Kontsept»*. 2013; 3: 526–530 (in Russian).
11. Zlobina Yu.M. Soderzhanie mikroelementov-biofilov i tyazhelykh metallov v lekarstvennom rastenii ty-syachelistnike obyknovennom *Achillea millefolium* L. [Content of biophilic trace elements and heavy metals in the medicinal plant yarrow *Achillea millefolium* L.]. *Al'manakh molodoy nauki*. 2013; 3: 33–34 (in Russian).
12. D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i izvlecheniya v nastoi i ot-vary essential'nykh mikroelementov [Accumulation in medicinal plant raw materials and extraction into infusions and decoctions of essential trace elements]. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal*. 2022; 14 (4): 3–11 (in Russian).
13. Nemereshina O.N., Gusev N.F. K voprosu o sodержanii mikroelementov v syr'e perspektivnykh vidov lekarstvennykh rasteniy Yuzhnogo Predural'ya [Content of trace elements in the raw materials of promising species of medicinal plants in the Southern Cis-Ural Region]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstven-nogo universiteta*. 2006; 12S (62): 167–168 (in Russian).
14. Skal'nyy A.V., Skal'naya M.G., Kirichuk A.A., Tin'kov A.A. *Meditinskaya elementologiya* [Medical elementology]. Moscow: Nauka, 2021. 199 (in Russian).
15. Afinogenov Yu.P., Busygina I.A., Goncharov E.G. Biogennyye elementy i ikh fiziologicheskaya rol' [Bi-ogenic elements and their physiological role]. *Voronezh: Izdatel'skiy Dom VGU*, 2008. 143 (in Russian).
16. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatiya* [Human microelementoses: Etiology, classification, organopathy]. Mos-cow: Meditsina; 1991. 496 (in Russian).
17. Tikhomirova L.I., Bazarnova N.G., Sysoeva A.V., Shcherbakova L.V. Fitokhimicheskiy analiz bio-tekhnologicheskogo syr'ya predstaviteley roda *Potentilla* L. [Phytochemical analysis of biotechnological raw materials of genus *Potentilla* L.]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2018; 1: 145–154 (in Russian).
18. Popov A.I., Dement'ev Yu.N. Khimicheskie elementy mineral'nykh veshchestv list'ev golubiki (*Vaccin-ium uliginosum* L.) iz semeystva vereskovye (Eriaceae Juss.) [Chemical elements of mineral substances in blueberry leaves (*Vaccinium uliginosum* L.), heather family (Eriaceae Juss.)]. *Vestnik Altayskogo gosu-darstvennogo agrarnogo universiteta*. 2014; 10 (120): 69–73 (in Russian).
19. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Izd-e XIV. T. 4. Moscow.: FEMB, 2018. 1883 (in Russian).
20. Perel'man A. I. *Geokhimiya landshafta* [Landscape geochemistry]. Moscow: Vysshaya shkola, 1975. 392 (in Russian).

Received October 17, 2024; accepted November 11, 2024.

Information about the author

D'yakova Nina Alekseevna, Doctor of Sciences (Pharmaceutics), Associate Professor, Chair of Pharmaceu-tical Technology, Department of Pharmaceutics, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Uni-versitetskaya Sq., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

For citation

D'yakova N.A. Zhiznenno neobkhodimyye mikroelementy v dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniyakh estestvennykh ekotopov Voronezhskoy oblasti [Vital trace elements in wild medicinal plants of natural eco-topes in the Voronezh region]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 1: 124–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-124-134 (in Russian).

УДК 666.123.4; 57.042; 630*443.3
DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-135-148

МАКРОМИЦЕТЫ КАК ИНДИКАТОРЫ АНТРОПОГЕННЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ

Б.П. Чураков¹, У.П. Зырянова², Б.С. Сапонов¹, В.С. Гусарова³

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² Ульяновский филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте Российской Федерации», г. Ульяновск, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет», г. Ульяновск, Россия

Микобиота является группой живых организмов, характеризующейся не только высокой устойчивостью к факторам техногенной природы, но и способностью к аккумуляции таких веществ, как тяжелые металлы. Данное свойство позволяет использовать отдельных представителей макромицетов в экологическом мониторинге лесных экосистем.

Цель. Определение влияния абиотических и техногенных факторов на аккумуляцию тяжелых металлов плодовыми телами макромицетов для использования в биоиндикации загрязнения поллютантами лесных экосистем Среднего Поволжья.

Материалы и методы. Были изучены плодовые тела доминирующих макромицетов (почвенных и дереворазрушающих грибов) на территории лесных экосистем с различным уровнем техногенной нагрузки. Определялось содержание свинца, никеля, меди, кадмия, цинка, кобальта и железа. Местами отбора проб стали парк г. Ульяновска «Винновская роща», площадка в Ульяновском лесничестве (2 км от г. Ульяновска) и площадка в Кузоватовском лесничестве (100 км от г. Ульяновска, контрольный вариант). Пробные площадки имели сходные лесорастительные условия.

Результаты. Выявлено, что среди экологических групп макромицетов сорбционные способности по отношению к общему объему тяжелых металлов ярче всех выражены у микоризообразующих грибов. В эволюционном развитии наблюдалось уменьшение содержания поллютантов по мере продвижения от облигатных сапротрофов к облигатным паразитам, т.е. от эволюционно старых к эволюционно молодым. Аккумуляция ТМ в почвенных грибах при усилении воздействия техногенного фактора происходит интенсивнее, чем в дереворазрушающих, что объясняется типом субстрата, на котором произрастают грибы. В экологической цепи «почва – древесина – трутовик» наблюдается рост содержания тяжелых металлов по мере продвижения к высшему трофическому звену консументов от сапротрофов.

Ключевые слова: макромицеты, тяжелые металлы, абиотические факторы, техногенные факторы, лесные экосистемы.

Введение. Общеизвестным является факт высокой токсичности тяжелых металлов (ТМ) для природной среды и человека. Однако отдельные живые организмы, например макромицеты, обладают способностью к биоаккумуляции ТМ без видимых изменений [1]. При этом ряд авторов [2–5] выявил у некоторых грибов-микоризообразователей признаки угнетения мицелия, обусловленные ослаблением дерева-симбионта вследствие интенсивной аккумуляции ТМ, т.е. происходит нарушение обоих организмов, участвующих в симбиозе. В литературе встречаются данные, сви-

детельствующие о том, что базидиальные макромицеты могут аккумулировать поллютанты разного происхождения. Эта особенность определяет их как потенциальные биологические индикаторы воздействий на природную среду [6–10]. Достаточно много трудов посвящено аккумуляционным свойствам базидиомицетов в отношении ТМ в городских ландшафтах, при этом поведение тех же представителей микобиоты в ненарушенных лесных экосистемах остается малоизученным [11–13]. Ранее нами проводились исследования, касающиеся загрязнения тяжелыми метал-

лами и радионуклидами территорий Ульяновской области, подвергшихся облучению в результате Чернобыльской аварии. Однако в данных работах также имел место ярко выраженный антропогенный фактор [9, 14]. Ульяновская область выбрана для проведения исследований, так как характеризуется невысоким уровнем техногенного воздействия [15], и поэтому накопление токсичных элементов может не сразу отражаться на морфологическом строении лесной растительности. В связи с этим актуальным становится изучение процессов миграции поллютантов по всем составным компонентам лесных экосистем. В

частности, необходимо выявить особенности аккумуляции металлов в плодовых телах макромицетов в зависимости от их видовой принадлежности и трофности.

Цель исследования. Выявление влияния абиотических и техногенных факторов на аккумуляцию тяжелых металлов плодовыми телами макромицетов для использования в биоиндикации загрязнения поллютантами лесных экосистем Среднего Поволжья.

Материалы и методы. Исследования проводились на следующих участках в пределах Ульяновской области (рис. 1).

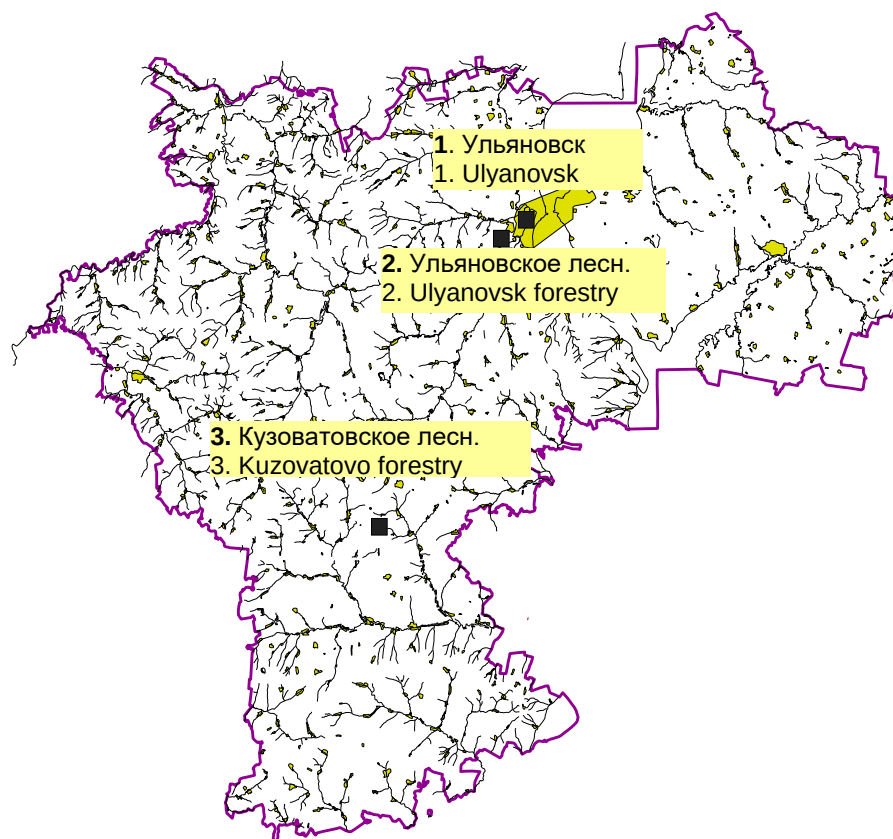


Рис. 1. Места отбора проб в лесных экосистемах Ульяновской области (масштаб 1:2 000 000)

Fig. 1. Sampling locations in forest ecosystems of the Ulyanovsk region (scale 1:2 000 000)

Участок 1. Урбанизированная территория – парк г. Ульяновска «Винновская роща», имеющий статус особо охраняемой природной территории местного значения. Ближайшими источниками техногенного воздействия являются автотранспорт на расположенной вдоль парка дороге и Ульяновский моторный

завод – предприятие по производству силовых агрегатов различной модификации для грузовых, пассажирских и многоцелевых автомобилей марки «ГАЗ» и «УАЗ» (2 км от парка).

Участок 2. Участок в Ульяновском лесничестве, расположенный в 2 км от г. Ульяновска вблизи с. Белый Ключ.

Участок 3. Участок в Кузоватовском лесничестве, расположенный в 100 км от г. Ульяновска (контрольный вариант).

Участки для отбора проб имеют схожие лесорастительные условия [15], состав лесонасаждений представлен доминирующими лесными породами деревьев: *Pinus silvestris* L., *Quercus robur* L., *Populus tremula* L. Из характеристик лесонасаждений, полученных на основании лесотаксационных материалов лесничеств, следует отметить возраст доминирующих пород – 90 лет, высокую бонитетность – II, полноту – 0,8; напочвенный покров представлен осокой, лишайниками и земляникой. Участки подбирались со схожим типом почвенного слоя – светло-серые лесные.

В качестве объекта исследования были выбраны плодовые тела доминирующих макромицетов. В них оценивалось содержание железа, цинка, меди, никеля, кадмия, свинца и кобальта, поскольку данные металлы определяют антропогенную нагрузку исследуемых территорий. Отбор проб макромицетов и анализ концентрации ТМ в плодовых телах грибов осуществлялись согласно Методическим указаниям по определению тяжелых металлов в почвах сельхозугодий и продукции растениеводства, утвержденным Минсельхозом РФ от 10.03.1992. Изучение плодовых тел макромицетов проводилось в конце вегетационного периода, который характеризуется наивысшим пиком плодоношения у многих представителей микобиоты [3].

Доминанты на обследуемых участках определялись методом маршрутных ходов с учетом двух видов субстрата: на почве (гумусовые сапротрофы и микоризообразователи) и стволах трех пород деревьев – сосны, дуба и осины (ксилотрофы). Маршрут выбирался произвольно, учет видов макромицетов велся равномерно по непересекающейся траектории. Длина площадки составляла 1 км с охватом ста стволов деревьев с плодовыми телами ксилотрофной микобиоты. Собранный материал также классифицировался по эволюционным группам: по типу питания – паразиты и сапротрофы, которые могут быть облигатными (обязательными) или факультативными (необязательными).

Преобладание видов микобиоты из числа микоризообразователей и гумусовых сапротрофов фиксировалось глазомерно по количеству плодовых тел. При этом одним из главных условий идентификации считались ярко выраженные признаки видовой принадлежности макромицетов. Морфологические признаки и названия грибов определялись по базе <https://www.mycobank.org/> [16] и справочникам М.А. Бондарцевой [17, 18].

В совокупности проведено по десять ходов на каждом участке.

В соответствии с требованиями межгосударственного стандарта ГОСТ 17.4.3.01-2017 сбор плодовых тел напочвенных макромицетов осуществляли путем срезания ножом шляпки и ножки гриба. В соответствии с методикой определения тяжелых металлов пробой считалась совокупность грибов одного вида, обнаруженных на одном участке, массой 1,2 кг. При сборе плодовых тел грибов-ксилотрофов придерживались аналогичной методики, но при этом срез осуществлялся с одинаковых пород деревьев на протяжении одного участка. Грибная масса помещалась в отдельные хлопчатобумажные мешочки, на которых фиксировали номер маршрута, таксационную формулу участка, дату, вид гриба по справочнику, породу дерева, на котором произрастал гриб (для ксилотрофов). Всего во время маршрутных ходов было собрано 96 проб грибов (48 проб напочвенных грибов и 48 проб грибов-ксилотрофов).

Подготовка проб к анализу на содержание ТМ производилась путем минерализации методом сухого озоления согласно МУК 4.1.985-00 «Определение содержания токсичных элементов в пищевых продуктах и продовольственном сырье. Методика автоклавной пробоподготовки». Плодовые тела грибов предварительно промывали и ополаскивали дистиллированной водой, затем измельчали ножом и в сушильном шкафу при температурном режиме в 90 °С доводили массу пробы до постоянной. Усушенную пробу измельчали в лабораторной мельнице и отправляли в муфельную печь на озоление.

Там сухой остаток обугливался до прекращения выделения дыма и получения черного

остатка. Далее пробы охлаждались, растирались и переносились в фарфоровые чашки для последующего озоления. Температура озоления для дальнейшего определения концентрации металлов составляла 400 °С. Готовая зола просеивалась через сито для удаления примесей, остывший зольный остаток взвешивался, определялся коэффициент озоления.

Пробы почвы высушивались до воздушно-сухого состояния в сушильных шкафах при температуре 105 ± 2 °С. После удаления из пробы неразложившихся корней и остатков растений она взвешивалась. Затем сухую пробу просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм. Фракцию размером 2 мм собирали отдельно в полиэтиленовый пакет, взвешивали. Частицы менее 2 мм рассыпали на листе крафт-бумаги, тщательно перемешивали 6–7 раз с угла на угол, распределяли ровным слоем толщиной 0,5–1,0 см в виде квадрата или прямоугольника. Методом квадрирования отбиралась навеска пробы.

Анализы по измерению удельной активности радионуклидов в пробах почвы и растений проводили в соответствии со стандартизованными методическими указаниями на поверенном оборудовании.

Определение концентрации доступных растительным организмам подвижных форм ТМ (Cu, Pb, Zn, Ni, Cd, Co) в почвах производили методом извлечения металлов ацетатно-аммонийным буферным раствором с pH 4,8. Оценку содержания подвижных соединений двух- и трехвалентного железа в почвах осуществляли по методу Веригиной – Аринушкиной (ГОСТ 27395-87).

Уровень ТМ в пробах грибов и субстрата измеряли с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра ААС-3 методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ГОСТ 22001-87) в агрохимлаборатории г. Ульяновска. Чувствительность прибора, на котором проводили исследования, составляет 0,001 мг/л.

Результаты обрабатывались статистическим методом с определением среднего арифметического $\bar{X}$ и ошибки среднего $S_{\bar{x}}$.

Результаты и обсуждение. Одним из основных требований, предъявляемых к биоин-

дикаторам, является распространенность биологического вида по всей обследуемой территории. На исследуемых участках доминирующими видами оказались:

– на дубе – ложный дубовый трутовик (*Phellinus robustus* (Karst.) Bourd. et Galz.), кориолус разноцветный (*Coriolus versicolor* (Fr.) Quel.);

– на осине – ложный осиновый трутовик (*Phellinus tremulae* (Boriss.) Bond. et Boriss.), кориолус разноцветный (*Coriolus versicolor* (Fr.) Quel.);

– на сосне – сосновая губка (*Phellinus pini* (Thore ex Fr.) Pilat.), окаймленный трутовик (*Fomitopsis pinicola* (Fr.) Karst.);

– на почве – представители родов шампиньонов (*Agaricus* spp.) и сыроежек (*Russula* spp.).

Названия грибов приведены в соответствии с электронной базой данных MycoBank [16]. Идентификацию обнаруженных грибов производили по макропризнакам с помощью справочной литературы [17, 18].

Отметим, что в смешанных насаждениях среди трутовых грибов *Coriolus versicolor* преобладает не только на стволах дуба, но и на осине.

Наиболее многочисленной по таксономическому признаку является группа афиллофороидных гименомицетов порядка *Polyporales*, представленная тремя видами рода *Phellinus*, характеризующимися узкой специализацией по отношению к субстрату – монофагией.

Поступление ТМ в плодовые тела макромицетов происходит из атмосферного воздуха и субстрата, на котором они произрастают. Причем главным образом – через мицелий гриба (90 %). В качестве субстрата для макромицетов в лесных экосистемах выступают в основном почва и древесина. В зависимости от типа субстрата макромицеты представлены тремя основными экологическими группами: почвенные – микоризообразователи и гумусовые сапротрофы, а также дереворазрушающие грибы – ксилотрофы.

Доминантные представители макромицетов, выявленные на первом этапе исследования, распределяются по экологическим группам следующим образом:

– ксилотрофы: *Phellinus robustus*, *Phellinus pini*, *Fomitopsis pinicola*, *Coriolus versicolor*, *Phellinus tremulae*;

– гумусовые сапротрофы: *Agaricus* spp.;

– микоризообразователи: *Russula* spp.

Поскольку группа ксилотрофов представлена несколькими доминантными видами, была проведена сравнительная оценка концентрации ТМ в их образцах. Результаты химического анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Среднее содержание ТМ в плодовых телах ксилотрофов

Mean HM content in fruiting bodies of xylophagous

Вид гриба Fungi species	Содержание ТМ, мг/кг HM content, mg/ kg							
	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Σ ТМ Σ HM
<i>Ph. tremulae</i>	1,93±0,52	10,84±5,19	7,09±4,55	1,35±0,69	8,33±2,56	2,98±0,61	14,85±6,41	47,37
<i>Ph. robustus</i>	3,34±1,95	20,62±5,32	8,18±5,08	1,68±0,94	6,06±2,46	2,43±0,59	24,75±3,91	67,06
<i>C. versicolor</i>	16,86±4,71	13,68±4,00	3,32±1,15	1,32±0,37	13,16±1,44	4,18±0,45	47,36±16,67	99,88
<i>F. pinicola</i>	11,46±1,56	11,06±2,18	4,26±1,42	1,38±0,37	9,48±1,23	4,58±1,07	111,44±20,66	153,66
<i>Ph. pini</i>	2,62±0,75	12,53±3,46	6,31±3,64	0,89±0,15	4,54±2,46	2,55±0,43	115,45±2,30	144,89
$\bar{x}$	7,59	13,32	6,98	1,16	8,17	3,34	62,77	102,57

Примечание. Здесь и далее: $\bar{x}$ – среднее арифметическое содержание элементов в плодовых телах всех ксилотрофов; Σ ТМ – сумма всех тяжелых металлов.

Note. Hereinafter: $\bar{x}$ is the simple mean of chemical abundance in the fruiting bodies of all xylophagous; Σ ТМ is the sum of all heavy metals.

Анализ данных табл. 1 показывает, что наибольшее суммарное содержание всех ТМ наблюдается в плодовых телах *Fomitopsis pinicola* (153,66 мг/кг), а наименьшее – в телах *Phellinus tremulae* (47,37 мг/кг). Больше всего в ксилотрофах содержится Fe (в среднем на один обезличенный вид гриба) – 102,47 мг/кг, меньше всего Cd – 1,16 мг/кг. Поэлементное соотношение в представителях различных видов ксилотрофов варьирует в широких пределах.

На рис. 2 наглядно представлены максимальные количественные характеристики содержания Fe в плодовых телах ксилотрофов, которые можно выразить через следующий ряд:

Phellinus pini > *Fomitopsis pinicola* > *Coriolus versicolor* > *Phellinus robustus* > *Phellinus tremulae*.

Следует отметить минимальные концентрации Co и Cd в плодовых телах всех исследуемых представителей группы ксилотрофов по сравнению с остальными исследуемыми металлами. Их можно выразить через следующие ряды:

– Co: *Fomitopsis pinicola* > *Coriolus versicolor* > *Phellinus tremulae* > *Phellinus pini* > *Phellinus robustus*;

– Cd: *Phellinus robustus* > *Fomitopsis pinicola* > *Phellinus tremulae* > *Coriolus versicolor* > *Phellinus pini*.

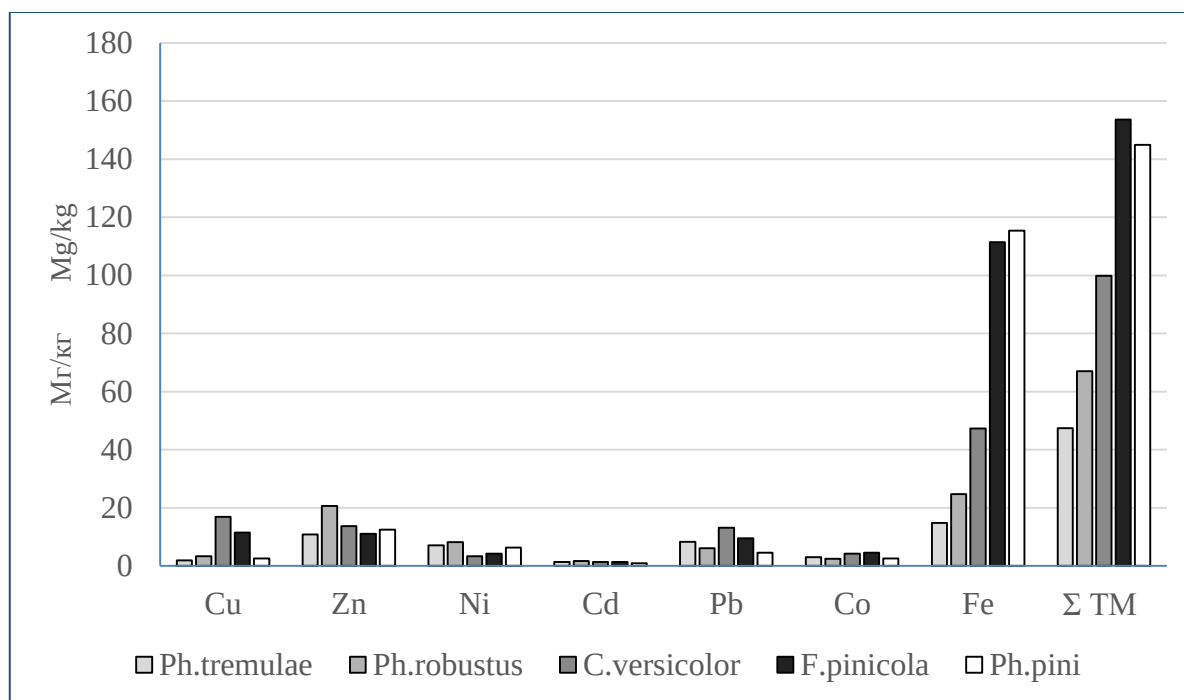


Рис. 2. Среднее содержание ТМ (мг/кг) в плодовых телах ксилотрофов

Fig. 2. Mean HM content (mg/kg) in fruiting bodies of xylotrophs

По содержанию остальных элементов доминантные ксилотрофы образуют нижеприведенные последовательности:

– Pb: *Coriolus versicolor* > *Fomitopsis pinicola* > *Phellinus tremulae* > *Phellinus robustus* > *Phellinus pini*;

– Ni: *Phellinus robustus* > *Phellinus tremulae* > *Phellinus pini* > *Fomitopsis pinicola* > *Coriolus versicolor*;

– Zn: *Phellinus robustus* > *Coriolus versicolor* > *Phellinus pini* > *Fomitopsis pinicola* > *Phellinus tremulae*;

– Cu: *Coriolus versicolor* > *Fomitopsis pinicola* > *Phellinus robustus* > *Phellinus pini* > *Phellinus tremulae*.

Если рассматривать соотношение ТМ в каждом виде ксилотрофа, то получаем следующие цепочки:

– *Phellinus tremulae*: Fe > Zn > Pb > Ni > Co > Cu > Cd;

– *Phellinus robustus*: Fe > Zn > Ni > Pb > Cu > Co > Cd;

– *Phellinus pini*: Fe > Zn > Ni > Pb > Co > Cu > Cd;

– *Fomitopsis pinicola*: Fe > Cu > Zn > Pb > Co > Ni > Cd;

– *Coriolus versicolor*: Fe > Cu > Zn > Pb > Co > Ni > Cd.

Из пяти представителей ксилотрофов последовательность рядов совпадает только у *Fomitopsis pinicola* и *Coriolus versicolor*. Различия в накоплении элементов можно объяснить влиянием таких факторов, как тип субстрата (порода дерева), видовые отличия, трофическая специализация макромицетов.

Рассмотрим тенденции к аккумуляции ТМ в разных экологических группах макромицетов. Результаты анализа (табл. 2) показывают, что абсолютным концентратором являются микоризообразователи, т.е. содержание каждого исследуемого элемента в представителях рода *Russula* spp. достоверно ($t < 0,05$) выше по сравнению с другими. Исключение составляет Cu, максимальное количество которого содержится в ксилотрофах ($12,34 \pm 2,36$ мг/кг), которые в то же время меньше всего накапливают Cd.

Таблица 2
Table 2Содержание ТМ в основных экологических группах макромицетов
HM content in the main ecological groups of macromycetes

Экологические группы Ecological groups	Содержание ТМ, мг/кг HM content, mg/ kg							
	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Σ ТМ Σ HM
Ксилотрофы Xylotrophs	12,34±2,36	8,88±2,42	5,26±2,03	0,76±0,54	6,76±1,95	2,76±0,32	117,98±20,76	154,74
Гумусовые сапротрофы Humus saprotrophs	3,08±0,14	11,56±0,21	6,74±0,42	1,53±0,05	4,47±0,06	2,80±0,09	169,10±0,80	199,28
Микоризообразователи Mycorrhizae-forming fungus	11,89±0,25	16,33±0,16	13,48±0,33	1,60±0,02	8,51±0,08	3,56±0,05	265,54±0,84	320,91

Рассматривая соотношение ТМ по средним показателям в каждой группе, можно отметить максимальную концентрацию Fe и минимальную Cd во всех трех экологических группах макромицетов. Остальные металлы содержатся в разных пропорциях. В ксилотрофах накопление исследуемых ТМ представлено следующим рядом: Fe > Cu > Zn > Pb > Ni > Co > Cd; в гумусовых сапротрофах – Fe > Zn > Ni > Pb > Cu > Co > Cd; в микоризообразователях – Fe > Zn > Ni > Cu > Pb > Co > Cd.

Если сравнивать содержание каждого элемента-загрязнителя в экологических группах макромицетов, получим следующие последовательности:

- Co: микоризообразователи > ксилотрофы > гумусовые сапротрофы;
- Cd: микоризообразователи > гумусовые сапротрофы > ксилотрофы;
- Pb: микоризообразователи > ксилотрофы > гумусовые сапротрофы;
- Ni: микоризообразователи > гумусовые сапротрофы > ксилотрофы;
- Zn: микоризообразователи > ксилотрофы > гумусовые сапротрофы;
- Cu: ксилотрофы > микоризообразователи > гумусовые сапротрофы;
- Fe: микоризообразователи > гумусовые сапротрофы > ксилотрофы.

Выявленные в ходе исследования доминантные макромицеты-ксилотрофы относятся по эволюционному положению к различным группам: облигатный сапротроф – *Coriolus versicolor*; факультативный паразит – *Fomitopsis pinicola*; факультативные сапротрофы – *Phellinus robustus*, *Phellinus tremulae*, *Phellinus pini*, поэтому представлял интерес анализ содержания ТМ в представителях каждой из групп. Результаты представлены в табл. 3.

Наибольшее среднее суммарное содержание ТМ зафиксировано в представителях группы облигатных сапротрофов (99,88 мг/кг), наименьшее – в факультативных паразитах (49,70 мг/кг). Облигатные сапротрофы в максимальных количествах, по сравнению с другими группами, накапливают Cu, Cd, Pb. Концентрации Ni и Co в факультативных паразитах чуть выше, чем в факультативных и облигатных сапротрофах. Больше всего факультативные сапротрофы содержат Fe (51,75 мг/кг). Следует отметить максимальную концентрацию Fe и минимальную Cd для плодовых тел грибов всех исследуемых эволюционных групп. Соотношение остальных металлов в каждой группе меняется. Так, концентрации ТМ в группах образуют следующие ряды:

- факультативные сапротрофы: Zn > Ni > Pb > Cu > Co;

- факультативные паразиты: Cu > Zn > Pb
> Ni > Co;

- облигатные сапротрофы: Cu > Zn > Pb >
Co > Ni.

Таблица 3

Table 3

Среднее содержание ТМ в ксилотрофах разных эволюционных групп

Mean HM content in xylotrophs of different evolutionary groups

Виды грибов Fungi species	Содержание ТМ, мг/ кг HM content, mg/ kg							
	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Σ ТМ Σ HM
Факультативные сапротрофы Facultative saprotrophs								
<i>Phellinus pini</i>	3,34±0,36	20,62±0,97	8,18±0,93	1,68±0,17	6,06±0,45	2,43±0,11	24,75±0,71	67,07
<i>Phellinus tremulae</i>	1,93±0,09	10,84±0,95	7,09±0,83	1,35±0,13	8,33±0,47	2,98±0,11	14,85±1,17	47,37
<i>Phellinus robustus</i>	2,62±0,14	12,53±0,63	6,31±0,66	0,89±0,03	5,67±0,45	2,65±0,08	115,64±0,42	144,89
$\bar{x}$	2,63	14,66	7,19	1,31	6,69	2,69	51,75	86,44
Факультативный паразит Facultative parasite								
<i>Fomitopsis pinicola</i>	4,52±0,19	8,07±0,17	9,55±0,47	1,07±0,08	7,21±0,35	4,24±0,07	15,04±1,02	49,70
Облигатный сапротроф Obligate saprotroph								
<i>Coriolus versicolor</i>	16,86±0,86	13,68±0,23	3,32±0,71	1,32±0,07	13,16±0,26	4,18±0,08	47,36±3,04	99,88

Таким образом, наиболее сходны по распределению металлов облигатные сапротрофы и факультативные паразиты. Данный факт можно объяснить тем, что факультативные паразиты ведут в основном сапротрофный образ жизни, лишь изредка поселяясь на здоровых деревьях. В нашем исследовании представитель факультативных паразитов (*Fomitopsis pinicola*) чаще всего встречался на сухостойных или отмерших деревьях. Кроме того, факультативные паразиты, как и облигатные сапротрофы, являются в большинстве своем полифагами, т.е. могут произрастать на различных видах субстрата (породах деревьев).

Наследующем этапе исследования нами было изучено содержание ТМ в макромицетах, произрастающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере удаления от города участка произрастания макромицетов суммарное содержание ТМ в плодовых телах как *Phellinus robustus*, так и *Russula* spp. достоверно уменьшается ($t < 0,05$).

При определении количества тяжелых металлов в плодовых телах макромицетов прослеживается корреляция с их содержанием в окружающей среде. Оценку интенсивности поглощения химических элементов удобно осуществлять с помощью предложенного в 1956 г. Б.Б. Полюновым коэффициента биологического поглощения (Кп), отражающего отношение концентрации элемента в плодовом теле гриба к концентрации того же элемента в субстрате, на котором произрастает гриб.

Таблица 4

Table 4

Содержание ТМ в макромицетах на участках с различным уровнем техногенной нагрузки

Content of TM in macromycetes in areas with different levels of anthropogenic load

Уровень техногенной нагрузки Level of anthropogenic load	Название пробы Sample	Содержание ТМ, мг/кг HM content, mg/ kg							
		Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Σ ТМ Σ HM
Высокий High	<i>Ph. robustus</i>	3,04±0,26	10,87±0,32	4,34±0,14	1,05±0,09	5,36±0,11	3,00±0,18	116,77±10,27	144,43
	Древесина Wood	12,80	25,10	15,30	4,80	28,10	10,00	156,10	252,20
	Кп Ka	0,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,7	0,6
Средний Medium	<i>Ph. robustus</i>	2,54±0,11	8,40±0,68	3,06±0,26	1,04±0,11	2,06±0,16	1,95±0,25	115,32±11,31	134,37
	Древесина Wood	6,50	13,20	4,10	1,75	11,90	6,93	114,20	158,58
	Кп Ka	0,4	0,6	0,7	0,6	0,2	0,3	1,0	0,8
Низкий Low	<i>Ph. robustus</i>	10,42±0,81	7,80±0,52	2,44±0,06	0,96±0,03	7,61±0,01	4,52±0,35	96,47±1,32	130,22
	Древесина Wood	3,80	5,40	3,10	1,10	5,70	1,00	39,60	59,70
	Кп Ka	2,7	1,4	0,8	0,9	1,3	4,5	2,4	2,2
Высокий High	<i>Russula spp.</i>	21,86±0,15	28,32±0,31	21,12±0,33	2,39±0,16	29,89±0,41	13,73±0,32	372,06±15,32	489,37
	Почва Soil	12,80	25,10	15,30	4,80	28,10	10,00	156,10	252,20
	Кп Ka	1,7	1,1	1,6	1,2	1,1	1,4	2,4	1,9
Средний Medium	<i>Russula spp.</i>	12,69±0,31	17,00±0,41	12,93±0,33	1,95±0,07	13,87±0,08	8,64±0,09	315,08±8,57	382,16
	Почва Soil	6,50	13,20	4,10	1,75	11,90	6,93	114,20	158,58
	Кп Ka	2,0	1,3	3,2	1,1	1,2	2,0	2,8	2,4
Низкий Low	<i>Russula spp.</i>	19,04±0,13	22,07±0,24	11,15±0,14	1,10±0,08	9,02±0,12	3,26±0,11	301,2±18,32	366,84
	Почва Soil	3,80	5,40	3,10	1,10	5,70	1,00	39,60	59,70
	Кп Ka	5,0	4,1	4,0	1,0	1,6	3,3	7,6	6,1

Как показано в табл. 4, при общем уменьшении суммарного содержания ТМ в макромицетах и почвах по мере удаления от техногенных источников Кп увеличивается: для *Phellinus robustus* – с 0,6 до 2,2, для *Rus-*

sula spp. – с 1,9 до 6,1. Анализ поэлементного аккумуляирования показал, что представители *Russula spp.* интенсивнее накапливают все ТМ. *Phellinus robustus* хорошо аккумулирует ТМ на территории с низким уровнем

техногенной нагрузки (в Кузоватовском лесхозе). Значительные различия Кп в почвенных и дереворазрушающих грибах могут быть обусловлены их структурой (трутовые грибы более плотные, деревянистые) и типом субстрата: *Phellinus robustus* произрастает на дереве, в котором происходит перераспределение ТМ, поступающих из почвы, по различ-

ным органам; *Russula* spp. – на почве, которая является неким «депо» для ТМ.

Перераспределение химических элементов в компонентах поликонцентрированной модели «почва – дерево – трутовик», где компонент «почва» меняется, а компоненты «дерево» и «трутовик» остаются неизменными, представлено в табл. 5.

Таблица 5

Table 5

Содержание ТМ в звеньях экологической цепи «почва – дерево – гриб»

HM content in the ecological chain soil-wood-fungi

Уровень техногенной нагрузки Level of anthropogenic load	Название пробы Sample	Содержание ТМ, мг/кг HM content, mg/ kg							
		Cu	Zn	Cu	Cd	Cu	Co	Cu	Σ ТМ
Высокий High	Почва Soil	14,45±1,03	17,11±0,76	13,79±0,42	1,30±0,41	6,17±0,89	1,02±0,12	239,12±2,75	292,66
	Древесина Wood	2,10±0,43	7,68±0,84	3,98±0,31	0,54±0,05	3,78±1,32	1,01±0,23	122,31±3,71	141,40
	<i>Phellinus robustus</i>	3,04±0,26	10,87±0,32	4,34±0,14	1,05±0,09	5,36±0,11	3,00±0,18	116,77±10,27	144,43
Средний Medium	Почва Soil	13,87±1,07	15,46±0,53	13,16±0,92	1,10±0,20	5,75±1,10	0,98±0,41	219,64±8,34	269,96
	Древесина Wood	3,82±0,19	11,92±0,83	2,81±0,71	0,85±0,32	4,95±1,42	0,96±0,13	111,01±2,14	136,32
	<i>Phellinus robustus</i>	3,05±0,23	12,34±0,21	2,99±0,23	0,87±0,08	3,98±0,12	2,54±0,32	115,61±3,61	141,38
Низкий Low	Почва Soil	3,02±1,07	4,78±1,24	3,42±1,39	1,09±0,26	3,82±1,18	1,01±0,09	121,74±2,04	138,88
	Древесина Wood	3,34±0,36	5,88±0,42	3,26±0,03	1,06±0,04	2,76±0,05	1,16±0,02	107,98±5,76	125,44
	<i>Phellinus robustus</i>	2,54±0,11	8,40±0,68	3,06±0,26	1,04±0,11	2,06±0,16	1,95±0,25	115,32±11,31	134,37

Анализ табл. 5 показывает, что суммарное содержание ТМ в почвах достоверно выше, чем в других компонентах консорции – древесине дуба и плодовых телах *Phellinus robustus*. Результаты проведенных исследований подтверждают литературные данные [6, 7] о том, что ТМ в меньшей степени аккумулируются в древесине. При этом следует отметить, что суммарное содержание ТМ в плодовых телах *Phellinus robustus* достоверно выше, чем в древесине дуба. Следовательно, суммарное содержание ТМ достоверно увеличивается по мере продвижения в пищевой цепи «дерево – трутовик» от низшего звена продуцента, в ка-

честве которого выступает дерево, к высшему – консументу, которым в нашем случае является гриб *Phellinus robustus*.

Выводы:

1. Доминирующими представителями микобиоты на исследуемых участках с преобладанием *Pinus silvestris* L., *Quercus robur* L. и *Populus tremula* L. вне зависимости от фактора антропогенного влияния стали шляпочные базидиомицеты из рода *Russula* spp., представители рода *Agaricus* spp., шесть грибов-ксилотрофов: *Phellinus pini* (Thore ex Fr.) Pilat. и *Fomitopsis pinicola* (Fr.) Karst. – на сосне, *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel. и *Phellinus robustus*

(Karst.) Bourd. et Galz. – на дубе, *Phellinus tremulae* (Boriss.) Bond. et Boriss. и *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel. – на осине.

2. Абсолютными концентраторами ТМ среди экологических групп макромицетов являются микоризообразующие грибы.

3. Содержание ТМ в грибах уменьшается по мере продвижения от эволюционно более старых (облигатных сапротрофов) к эволюционно более молодым (облигатным паразитам).

4. Аккумуляция ТМ в почвенных грибах при усилении воздействия техногенного фак-

тора происходит интенсивнее, чем в дереворазрушающих, что объясняется типом субстрата, на котором произрастают грибы.

5. В пищевой цепи «древесина – трутовик» концентрация ТМ увеличивается по мере продвижения к высшему трофическому звену консументов.

Макромицеты различных эколого-трофических групп могут применяться в биоиндикации антропогенных загрязнений лесных экосистем естественных биоценозов и урбанизированных территорий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Чураков Б.П., Зырянова У.П., Сапонов Б.С., Гусарова В.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Зырянова У.П., Сапонов Б.С., Гусарова В.С.

Статистическая обработка данных: Чураков Б.П., Зырянова У.П.

Анализ и интерпретация данных: Чураков Б.П., Зырянова У.П.

Написание и редактирование текста: Чураков Б.П., Зырянова У.П., Сапонов Б.С., Гусарова В.С.

Литература

1. Арефьев С.П. Специализация дереворазрушающих грибов в связи с жизненным состоянием субстрата. Проблемы лесной фитопатологии и микологии: материалы 5-й междунар. конф.. М.; 2002: 16–19.
2. Железнова О. С., Тобратов С.А. Роль растительности в регулировании потоков тяжелых металлов в подтаежных лесных экосистемах центра Восточно-Европейской равнины. Лесоведение. 2021; 1: 11–27.
3. Myslyva T.N., Mikhalechuk N.V., Bilyavskiy Yu.A., Nadtochiy P.P. The accumulation of heavy metals by macromycetes in Brest Region of the Republic of Belarus. Mycology and Phytopathology. 2019; 53 (4): 197–209.
4. Гордеева И.В. Исследование влияния загрязнения субстрата тяжелыми металлами на размеры плодовых тел грибов в городских экосистемах. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 10 (52). DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.52.153>.
5. Широких А.А., Широких И.Г. Накопление тяжелых металлов ксилотрофными базидиальными грибами в городских экосистемах. Микология и фитопатология. 2010; 44 (4): 359–366.
6. Красников А.В., Селихова В.С., Красникова Е.С. Аккумуляция тяжелых металлов дикорастущими и культивируемыми грибами (обзор). Инновации и продовольственная безопасность. 2021; 1: 61–66.
7. Медведев А.Г. Трутовые грибы как индикаторы изменений лесных экосистем Тверской области под воздействием антропогенной нагрузки: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.16. Москва; 2005. 17.
8. Цветнова О.Б., Шатрова Н.М., Щеглов А.И. Накопление радионуклидов и тяжелых металлов грибным комплексом лесных экосистем. Научные труды института ядерных исследований. 2001; 3 (5): 171–176.
9. Чураков Б.П., Лисов Е.С., Евсеева Н.А. Микоиндикация загрязнения лесных экосистем тяжелыми металлами. Микология и фитопатология. 2000; 34 (2): 57–61.
10. Чураков Б.П., Пантелеев С.В., Зырянова У.П., Морозова Н.В. Тяжелые металлы в представителях микобиоты различных эволюционных групп. Микология и фитопатология. 2004; 38 (2): 68–77.
11. Васин Д.В. Содержание тяжелых металлов в почвах разных агроклиматических зон Ульяновской области. Сравнительная характеристика распределения тяжелых металлов в почвах Ульяновской области и в соседних регионах (на примере Самарской области). Современные проблемы науки и образования. 2013; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8332> (дата обращения: 15.08.2024).

12. Попыванов Д.В., Широких А.А. Видовой состав и способность агарикомисетов к аккумуляции тяжелых металлов в условиях урбоэкосистемы. Микология и фитопатология. 2021; 55 (2): 138–147.
13. Bargagli R. Trace Elements in Terrestrial Plants. Berlin: Springer-Verlag Berlin; 1998: 153–177.
14. Чураков Б.П., Митрофанова Н.А. Анализ видового состава и структуры микобиоты лесов Ульяновской области. Проблемы экологии и охраны природы. Пути их решения: материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Ульяновск; 2004: 201–208.
15. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды Ульяновской области в 2022 году». Ульяновск; 2023. URL: <https://cloud.mail.ru/public/igHL/8wZa2z3k9> (дата обращения: 15.08.2024).
16. Robert V., Stegehuis G., Stalpers J. The MycoBank engine and related databases. URL: <https://www.mycobank.org/> (дата обращения: 01.08.2024).
17. Бондарцева М.А. Определитель грибов России: Порядок Aphyllophorales. Вып. 2. СПб.: Наука; 1998. 391.
18. Бондарцева М.А., Пармасто Э.Х. Определитель грибов России: Порядок Aphyllophorales. Вып. 1. Ленинград: Наука; 1986. 192.

Поступила в редакцию 09.10.2024; принята 11.02.2025.

Авторский коллектив

Чураков Борис Петрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: churakovbp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-7744>.

Зырянова Ульяна Петровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры экономики и государственного управления, Ульяновский филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ». 432011, Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 20; e-mail: ulyana1503@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

Сапонов Борис Сергеевич – аспирант кафедры лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: qwerqaz100@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5224-9472>.

Гусарова Вера Сергеевна – кандидат биологических наук, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет». 432027, Россия, г. Ульяновск, ул. Северный Венец, 32; e-mail: verik2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2296-1355>.

Образец цитирования

Чураков Б.П., Зырянова У.П., Сапонов Б.С., Гусарова В.С. Макромицеты как индикаторы антропогенных загрязнений тяжелыми металлами лесных экосистем. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 1: 135–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-135-148.

MACROMYCETES AS INDICATORS OF ANTHROPOGENIC POLLUTION OF FOREST ECOSYSTEMS WITH HEAVY METALS

B.P. Churakov¹, U.P. Zyryanova², B.S. Saponov¹, V.S. Gusarova³

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Presidential Academy, Ulyanovsk branch, Ulyanovsk, Russia;

³ Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Mycobiota is a group of living organisms characterized not only by high resistance to anthropogenic factors, but also by the ability to accumulate such substances as heavy metals. This property allows the use of certain macromycetes in environmental monitoring of forest ecosystems.

Objective. The aim of the study is to determine the influence of abiotic and anthropogenic factors on the accumulation of heavy metals by fruiting bodies of macromycetes. It can help to assess the forest ecosystem pollution by pollutants in the Middle Volga region.

Materials and Methods. Fruiting bodies of dominant macromycetes (soil and wood-destroying fungi) were studied in forest ecosystems with different levels of anthropogenic load. Lead, nickel, copper, cadmium, zinc, cobalt and iron content was determined. The sampling areas were the park of Ulyanovsk city "Vinovskaya grove", a site in the Ulyanovsk forestry (2 km from Ulyanovsk) and a site in the Kuzovatovo forestry (100 km from Ulyanovsk, control). The sample areas were of a similar forest site type.

Results. It was revealed that among ecological groups of macromycetes, the sorption capacity in relation to the total amount of heavy metals is most clearly expressed in mycorrhiza-forming fungi. In the evolutionary development, a decrease in the content of pollutants was observed as we move from obligate saprotrophs to obligate parasites, i.e. from evolutionarily old to evolutionarily young species. Under the increasing impact of the anthropogenic factor, HM Accumulation in soil fungi is more intensive than in wood-destroying ones. It is explained by the type of substrate on which the fungi grow.

In the ecological chain "soil - wood - tinder fungus" an increase in the content of heavy metals is observed as we move from saprotrophs to the highest trophic link of consumers.

Key words: macromycetes, heavy metals, abiotic factors, anthropogenic factors, forest ecosystems.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Churakov B.P., Zyryanova U.P., Saponov B.S., Gusarova V.S.

Literature search, participation in the study, data processing: Zyryanova U.P., Saponov B.S., Gusarova V.S.

Statistical data processing: Churakov B.P., Zyryanova U.P.

Data analysis and interpretation: Churakov B.P., Zyryanova U.P.

Text writing and editing: Churakov B.P., Zyryanova U.P., Saponov B.S., Gusarova V.S.

References

1. Aref'ev S.P. Spetsializatsiya derevorazrushayushchikh gribov v svyazi s zhiznennym sostoyaniem substrata. [Specialization of wood-destroying fungi preconditioned by the vital state of the substrate]. *Problemy lesnoy fitopatologii i mikologii: materialy V mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii* [Problems of forest phytopathology and mycology: Proceedings of the international science conference]. Moscow; 2002: 16–19 (in Russian).
2. Zheleznova O. S., Tobratov S.A. Rol' rastitel'nosti v regulirovanii potokov tyazhelykh metallov v podtaezhnykh lesnykh ekosistemakh tsentra Vostochno-Evropeyskoy ravniny [The vegetation's role in heavy metal fluxes regulation in sub-taiga forest ecosystems of the center of the East European plain]. *Lesovedenie*. 2021; 1: 11–27 (in Russian).
3. Myslyva T.N., Mikhalechuk N.V., Bilyavskiy Yu.A., Nadtochiy P.P. The accumulation of heavy metals by macromycetes in Brest Region of the Republic of Belarus. *Mycology and Phytopathology*. 2019; 53 (4): 197–209.
4. Gordeeva I.V. Issledovanie vliyaniya zagryazneniya substrata tyazhelymi metallami na razmery plodovyykh tel gribov v gorodskikh ekosistemakh [Study of substrate heavy metals pollution effect on mushrooms fruiting bodies of in urban ecosystems]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2016; 10 (52). DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.52.153> (in Russian).
5. Shirokikh A.A., Shirokikh I.G. Nakoplenie tyazhelykh metallov ksilotrofnymi bazidial'nymi gribami v gorodskikh ekosistemakh [Accumulation of heavy metals by xylotrophic basidiomycetes in urban ecosystems]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2010; 44 (4): 359–366 (in Russian).
6. Krasnikov A.V., Selikhova V.S., Krasnikova E.S. Akkumulyatsiya tyazhelykh metallov dikorastushchimi i kul'tiviruemyimi gribami (obzor) [Accumulation of heavy metals by wild and cultivated mushrooms (review)]. *Innovatsii i prodovol'stvennaya bezopasnost'*. 2021; 1: 61–66 (in Russian).
7. Medvedev A.G. *Trutovye griby kak indikatory izmeneniy lesnykh ekosistem Tverskoy oblasti pod vozdeystviem antropogennoy nagruzki* [Tinder fungi as indicators of changes in forest ecosystems of the Tver region under anthropogenic load]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk: 03.00.16. Moscow; 2005. 17 (in Russian).
8. Tsvetnova O.B., Shatrova N.M., Shcheglov A.I. Nakoplenie radionuklidov i tyazhelykh metallov gribnym kompleksom lesnykh ekosistem [Accumulation of radionuclides and heavy metals by the fungal complex of forest ecosystems]. *Nauchnye trudy instituta yadernykh issledovaniy*. 2001; 3 (5): 171–176 (in Russian).

9. Churakov B.P., Lisov E.S., Evseeva N.A. Mikoindikatsiya zagryazneniya lesnykh ekosistem tyazhelymi metallami [Mycointication of forest ecosystem pollution with heavy metals]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2000; 34 (2): 57–61 (in Russian).
10. Churakov B.P., Panteleev S.V., Zyryanova U.P., Morozova N.V. Tyazhelye metally v predstavatelyakh mikobioty razlichnykh evolyutsionnykh grupp [Heavy metals in mycobiota representatives of different evolutionary groups]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2004; 38 (2): 68–77 (in Russian).
11. Vasin D.V. Soderzhanie tyazhelykh metallov v pochvakh raznykh agroklimaticheskikh zon Ul'yanovskoy oblasti. Sravnitel'naya kharakteristika raspredeleniya tyazhelykh metallov v pochvakh Ul'yanovskoy oblasti i v sosednikh regionakh (na primere Samarskoy oblasti) [Heavy metal content in soils of different agroclimatic zones of the Ulyanovsk region. Comparative characteristics of heavy metal distribution of in soils of the Ulyanovsk and Samara regions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 1. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8332> (assessed: August 15, 2024) (in Russian).
12. Popivanov D.V., Shirokikh A.A. Vidovoy sostav i sposobnost' agarikomitsetov k akkumulyatsii tyazhelykh metallov v usloviyakh urboekosistemy [Species composition and agaricomycetes ability to accumulate heavy metals in urban ecosystems]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2021; 55 (2): 138–147 (in Russian).
13. Bargagli R. *Trace Elements in Terrestrial Plants*. Berlin: Springer-Verlag Berlin; 1998: 153–177.
14. Churakov B.P., Mitrofanova N.A. Analiz vidovogo sostava i struktury mikobioty lesov Ul'yanovskoy oblasti [Analysis of species composition and forests mycobiota structure in the Ulyanovsk region]. *Problemy ekologii i okhrany prirody. Puti ikh resheniya: materialy II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Ecology and nature conservation. Ways to solve problems: Proceedings of the 2nd All-Russian science-to-practice conference]. Ul'yanovsk; 2004: 201–208 (in Russian).
15. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii okruzhayushchey sredy Ul'yanovskoy oblasti v 2022 godu» [Ulyanovsk region national environmental report, 2022]. Ul'yanovsk; 2023. Available at: <https://cloud.mail.ru/public/igHL/8wZa2z3k9> (accessed: August 15, 2024) (in Russian).
16. Robert V., Stegehuis G., Stalpers J. *The MycoBank engine and related databases*. Available at: <https://www.mycobank.org/> (accessed: August 01, 2024).
17. Bondartseva M.A. *Opredelitel' gribov Rossii: Poryadok Aphyllophorales* [Mushroom Guide and identifier in Russia: Aphyllophorales]. Vyp. 2. SPb.: Nauka; 1998. 391 (in Russian).
18. Bondartseva M.A., Parmasto E.Kh. *Opredelitel' gribov Rossii: Poryadok Aphyllophorales* [Mushroom Guide and identifier in Russia: Aphyllophorales]. Vyp. 1. Leningrad: Nauka; 1986. 192 (in Russian).

Received October 09, 2024; accepted February 11, 2025.

Information about the authors

Churakov Boris Petrovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: churakovbp@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-7744>.

Zyryanova Ul'yana Petrovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Economics and Public Administration, Presidential Academy, Ulyanovsk branch. 432011, Russia, Ulyanovsk, Koryukin St., 20; e-mail: ulyana1503@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

Saponov Boris Sergeevich, Postgraduate student, Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: qwerqaz100@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5224-9472>.

Gusarova Vera Sergeevna, Candidate of Sciences (Biology), Ulyanovsk State Technical University. 432027, Russia, Ulyanovsk, Severnyy Venets St., 32; e-mail: verik2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2296-1355>.

For citation

Churakov B.P., Zyryanova U.P., Saponov B.S., Gusarova V.S. Makromitsety kak indikatory antropogennykh zagryazneniy tyazhelymi metallami lesnykh ekosistem [Macromycetes as indicators of anthropogenic pollution of forest ecosystems with heavy metals]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 1: 135–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-135-148 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru