

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



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1

2024



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)
(Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
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, Н.В. Пенькова

Адрес издателя:

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

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 15.03.2024.
Дата выхода в свет 29.03.2024.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 22,8. Тираж 500 экз.
Заказ № 7 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2024

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)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, 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)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (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)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2024

* 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 III
№ 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 Sviyagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva, N.V. Penkova

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

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

Sent for the press 15.03.2024.
Date of the press 29.03.2024.

Format 60×84 1/8.
Print. page 22,8. Circulation is 500 copies.
Order No. 7 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 1
2024

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)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, 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)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia).
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshv (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechikov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (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)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Пинаев С.К., Пинаева О.Г., Чижов А.Я. ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ДЫМА.....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	28
Ермачкова А.Н., Смирнова Е.А., Низов А.А., Пономарева И.Б., Глозов С.И., Кунафина Т.В. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ	28
Тонеев Е.А., Комаров А.С., Мидленко О.В., Мартынов А.А., Исаев Д.Н., Чавкин П.М. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО	41
Беляев А.Н., Дудоров И.И., Польшкина И.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	64
Ефремов И.М., Мидленко В.И. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО СПОСОБА ИЗГОТОВЛЕНИЯ АРТИКУЛИРУЮЩЕГО СПЕЙСЕРА	73
Беляева Л.А., Шурыгина О.В., Тугушев М.Т., Миронов С.Ю. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЖИДКОСТНЫХ ЧИПОВ ДЛЯ СОРТИРОВКИ СПЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЧЕНИЕМ БЕСПЛОДИЯ	82
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	91
Марцев А.А. СОПРЯЖЕННЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ВО ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ.....	91
Чураков Б.П., Зырянова У.П., Загидуллин Р.А., Парамонова Т.А., Митрофанова Н.А., Михеева А.В. ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ТРОФИЧЕСКИХ ЦЕПЯХ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ.....	105
Дьякова Н.А. ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ.....	115
Свешникова Е.В., Романова Е.М., Любомирова В.Н., Романов В.В., Шленкина Т.М., Сергатенко С.Н. ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В УЛЬЯНОВСКИХ ЗАЛИВАХ РЕКИ СВЯЯГИ	130
Фомичева Е.М., Савина Л.И. ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕСНОВОДНЫХ РАЧКОВ <i>CERIODAPHNIA DUBIA</i> RICHARD, 1894.....	148
Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Е.Д., Расторгуева Е.В., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА, НАЦЕЛЕННОГО НА ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕМБРАННЫЙ АНТИГЕН	162
Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З., Балыкин М.В. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ IV ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКА КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЦИОНА КОРМЛЕНИЯ	172
Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Немашкалова Л.А. СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ BALB/C NUDE С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ	184

CONTENTS

REVIEWS	6
Pinaev S.K., Pinaeva O.G., Chizhov A.Ya. CARCINOGENIC EFFECT OF VARIOUS TYPES OF SMOKE	6
CLINICAL MEDICINE	28
Ermachkova A.N., Smirnova E.A., Nizov A.A., Ponomareva I.B., Glotov S.I., Kunafina T.V. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: RATE OF THERAPIOTIC ADHERENCE IN OUTPATIENT PRACTICE	28
Toneev E.A., Komarov A.S., Midlenko O.V., Martynov A.A., Isaev D.N., Chavkin P.M. PREDICTIVE MODELS FOR ASSESSING RISKS OF POSTOPERATIVE CARDIAC AND RESPIRATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER	41
Belyaev A.N., Dudorov I.I., Pol'kina I.S. EFFICACY OF DISTAL REVASCLARIZATION IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA	64
Efremov I.M., Midlenko V.I. MANAGEMENT OF A PERIPROSTHETIC INFECTION AFTER TOTAL LEFT KNEE REPLACEMENT USING AN ORIGINAL METHOD FOR ARTICULATING SPACER MANUFACTURING: CASE STUDY	73
Belyaeva L.A., Shurygina O.V., Tugushev M.T., Mironov S.Yu. USING MICROFLUIDIC SPERM SORTING CHIPS IN PATIENTS WITH INFERTILITY	82
BIOLOGICAL SCIENCES	91
Martsev A.A. CONJUGATE ANALYSIS OF HEALTH RISKS IN CHILDREN AND AIR QUALITY IN VLADIMIR REGION	91
Churakov B.P., Zyryanova U.P., Zagidullin R.A., Paramonova T.A., Mitrofanova N.A., Mikheeva A.V. DYNAMICS OF HEAVY METAL ACCUMULATION IN TROPHIC LEVELS OF FOREST ECOSYSTEMS	105
D'yakova N.A. ACCUMULATION OF ORGANOCHLORINE PESTICIDES IN MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF THE VORONEZH REGION	115
Sveshnikova E.V., Romanova E.M., Lyubomirova V.N., Romanov V.V., Shlenkina T.M., Sergatenko S.N. ASSESSMENT OF ECOLOGICAL PROCESSES IN THE SVIYAGA RIVER (ULYANOVSK REGION)	130
Fomicheva E.M., Savina L.I. ASSESSMENT OF THE TOXICITY OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR EFFECT ON FRESHWATER <i>CERIODAPHNIA DUBIA</i> RICHARD, 1894	148
Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak E.D., Rastorgueva E.V., Fomin A.N., Saenko Yu.V. STUDY OF A RADIOPHARMACEUTICAL PRECURSOR TARGETING PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN	162
Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh.-M., Zhanuzakov D.Z., Balykin M.V. REMODELING OF THE BLOOD VESSEL PLEXUS OF THE CEREBELLUM AND FOURTH VENTRICLE OF CEREBRUM IN RATS DEPENDING ON THE DIET	172
Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Nemashkalova L.A. DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE CONTENT IN THE CEREBRAL CORTEX OF BALB/C NUDE MICE WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMOURS	184

ОБЗОРЫ

УДК 613.84+617.84]616-006
DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-6-27

ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ДЫМА

С.К. Пинаев¹, О.Г. Пинаева¹, А.Я. Чижов^{2, 3, 4}

¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Хабаровск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,
г. Москва, Россия;

³ Медико-экологический центр «Горный воздух XXI век», г. Москва, Россия;

⁴ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», г. Москва, Россия

Все виды дыма обладают канцерогенными свойствами. Нарастающее задымление воздушной среды является серьезной мировой проблемой. Знание особенностей канцерогенного действия различных форм дыма необходимо для разработки эффективных мер профилактики.

Цель обзора – охарактеризовать общие черты и особенности канцерогенного действия различных видов дыма.

Наиболее значимыми канцерогенами всех форм дыма являются полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы и микрочастицы углерода. Дым любой природы является этиологическим фактором рака дыхательных путей, а также системных новообразований (опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, центральной и периферической нервных систем, мягких тканей и скелета). Табачный дым может быть причастен к патогенезу рака шейки матки вследствие индукции локальной иммуносупрессии и наличия тропных специфических нитрозаминов. Выхлопные газы в связи с высоким содержанием бензола могут являться одной из причин возникновения гемобластозов, особенно лейкоза у детей. Дым лесных пожаров в связи с присутствием значительного количества сверхмалых частиц углерода $PM_{0.1}$ способствует возникновению опухолей центральной нервной системы. Выраженное загрязнение природными и искусственными радионуклидами делает дым лесных пожаров фактором высокой канцерогенной опасности для человеческой популяции в глобальном масштабе. Профилактика вызванных дымом злокачественных новообразований требует государственных мер по пропаганде отказа от курения, переводу транспортных средств на гибридные и электрические двигатели, предупреждению, раннему выявлению и тушению лесных пожаров. В качестве персональной защиты следует использовать эффективные респираторы и воздушные фильтры для помещений. Для купирования экологически обусловленного окислительного стресса рекомендуются фитопрепараты и пищевые продукты, стимулирующие аутофагию, а также трансфер факторы для коррекции иммунодефицита.

Ключевые слова: экология, курение табака, выхлопные газы, лесные пожары, микрочастицы углерода, полициклические ароматические углеводороды, бензол, нитрозамины, радионуклиды, новообразования.

Нарастающее задымление воздушной среды является одной из тревожных примет нашего времени. Оно обусловлено как источниками антропогенного происхождения (промышленный дым, выхлопные газы транс-

портных средств, дым, образующийся вследствие курения табака, марихуаны и курительных смесей), так и естественными причинами, из которых к наиболее значимым можно отнести лесные пожары.

В 2018 г. выбросы обусловленных дымом парниковых газов выросли до 51,8 гигатонны в эквиваленте CO₂, при этом выбросы от сжигания ископаемого топлива для нужд промышленности, производства электроэнергии и транспорта составили 37,5 гигатонны [1].

Динамика загрязнения воздуха дымом антропогенного происхождения носит, как правило, монотонный характер с положительным либо нейтральным трендом, за исключением периодов техногенных катастроф. При этом для задымления в связи с отопительным сезоном, а также сжиганием сельскохозяйственных отходов характерны сезонные колебания интенсивности.

Природные факторы, в отличие от антропогенных, чаще характеризуются циклическими многолетними процессами со значительными перепадами интенсивности. Это создает благоприятные условия для изучения их связи с другими явлениями. В свою очередь изучение экологических факторов, связанных с деятельностью человека, возможно через призму полученных сведений о естественных аналогах сходной природы. Например, связь выхлопных газов автотранспорта с онкологической патологией можно косвенно оценить на основе сведений о влиянии дыма лесных пожаров.

Все виды дыма, по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР): табачный, выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, сварочные газы, дым, возникающий вследствие сгорания угля, древесины, биомассы, – являются канцерогенами [2].

Цель обзора – охарактеризовать общие черты и особенности канцерогенного действия различных видов дыма.

Общие свойства канцерогенного действия различных видов дыма. Говоря о канцерогенах дыма, необходимо разделять местные и системные эффекты. Локальное действие дыма на органы дыхательной системы является примером классического органоспецифического онкогенеза в эпителиальных тканях с прохождением этапов метаплазии, дисплазии и последующей анаплазии [3, 4]. Одновременно вследствие общего воздействия дыма реализуется альтернативный вариант онко-

генеза через индукцию экологически обусловленного окислительного стресса [5, 6]. Мишенью в этом случае являются не отдельные органы, а системы тканей, что позволяет охарактеризовать такие новообразования как системные [7].

Наиболее важными компонентами всех видов дыма с точки зрения их канцерогенного действия являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), формальдегид, тяжелые металлы и микрочастицы углерода (PM) ≤10 мкм [2, 8]. При горении также образуются диоксины (полихлорированные ароматические соединения и нехлорированные ПАУ) – вездесущие высокотоксичные соединения, по опасности загрязнения Земли стоящие рядом с ядерными катастрофами [9]. Это негенотоксичные канцерогены, вызывающие неопластическую трансформацию без непосредственного взаимодействия с ДНК. Они воздействуют на цитохромы P450, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу, способствуя пролиферации клеток и возникновению рака [10]. Помимо этого, в дыме содержатся вещества общетоксического действия, усиливающие действие канцерогенов, такие как акролеин, оксиды азота, свободные радикалы и перекисные соединения [2, 11, 12].

Общим для всех видов дыма является присутствие металлов, в т.ч. относящихся к канцерогенам первой группы, таких как кадмий, мышьяк, никель и хром [2]. Токсичность тяжелых металлов обусловлена тремя механизмами: блокированием сульфгидрильных групп SH-ферментов, вытеснением биогенных металлов и прямым участием в окислительно-восстановительных реакциях. При этом Fe, Cu, Cr и Co непосредственно способствуют генерации супероксид-иона O₂⁻, в то время как Cd, Zn, Ni и Al нарушают работу электронно-транспортной цепи и индуцируют перекисное окисление липидов [13]. Установлено, что кадмий модулирует экспрессию генов и передачу сигналов, а также снижает активность белков, участвующих в антиоксидантной защите, препятствуя репарации ДНК и модифицируя развитие рака [10]. Кобальт провоцирует образование активных кислородных метаболитов (АКМ) и повреждение ДНК

в тканях мозга, нарушая пролиферацию, дифференцировку и вызывая апоптоз [10]. С накоплением уровня кадмия и свинца в верхнем слое почвы связано увеличение заболеваемости детей лейкемией [14].

Переносчиком ПАУ, металлов и других канцерогенных веществ дыма в локальном и глобальном масштабе являются микрочастицы углерода [15]. Наиболее высокие уровни загрязнения воздуха частицами углерода $PM_{2.5}$ и PM_{10} наблюдаются в странах с высоким и средним уровнем дохода в Европе и Северной Америке, а также в Индии и Китае [16]. Согласно многочисленным исследованиям рост концентрации $PM_{2.5}$ и PM_{10} в атмосфере значительно увеличивает риск развития рака легкого и смерти от него [17]. Установлено повышение риска смерти от рака почки и мочевого пузыря в зависимости от концентрации $PM_{2.5}$ в окружающей воздушной среде [18]. А загрязнение воздуха сверхмалыми частицами ($\leq 0,1$ мкм) в связи с преодолением ими гематоэнцефалического барьера увеличивает риск возникновения опухолей мозга [19].

Особенности канцерогенного действия табачного дыма. По данным статистики, не менее трети всех случаев онкологических заболеваний в той или иной степени связаны с курением, что делает сигаретный дым канцерогенным фактором риска номер один [20]. В табачном дыме содержится около 5000 химических соединений, распределенных в газовой фазе (90 % массы) и фазе частиц. В смоле (фаза частиц) содержатся никотин, бенз(а)пирен и другие ПАУ. Газовая фаза представлена оксидами углерода, азота, аммиаком, а также диметилнитрозамином, формальдегидом, цианистым водородом и акролеином [11].

Из канцерогенов первого класса [2] в табачном дыме присутствуют ПАУ и их производные (бензол, бенз(а)пирен, 2-нафтиламин, 4-аминобифенил), летучие органические соединения (винилхлорид) и специфичные для табака нитрозамины [11, 20, 21]. Содержащиеся в табаке полифенолы и хиноны в условиях высокой концентрации кислорода в легких способствуют запуску цикла генерации пероксида водорода и свободных радикалов [20]. Из тяжелых металлов в табачном дыме содер-

жатся такие канцерогены человека первой группы, как кадмий, мышьяк, никель, хром и бериллий [2, 11].

Следует отметить, что табачный дым является главной причиной загрязнения воздуха в помещениях микрочастицами углерода всех размеров, значительно превосходя по интенсивности выброса работающий экодизельный двигатель на холостом ходу за аналогичное время [22]. Даже кратковременное воздействие пассивного табачного дыма в автомобилях приводит к значительному увеличению уровня табачных биомаркеров у некурящих [23]. За 10 мин нахождения в машине с курильщиком ребенок получает дополнительно 30 % к среднесуточному количеству $PM_{2.5}$ [24].

В табачном дыме обнаружены в очень высокой концентрации радиоактивные компоненты, такие как полоний-210, свинец-210 и калий-40. Помимо этого, присутствуют радий-226, радий-228 и торий-228. Проведенные в Греции исследования показали, что табачный лист содержит изотопы цезий-134 и цезий-137 чернобыльского происхождения. В легких у курильщиков зафиксированы отложения полония-210 и свинца-210, в связи с чем курильщики подвергаются значительно большим дозам облучения по сравнению с естественным фоном [11]. Полоний-210 накапливается преимущественно в местах бифуркации бронхов, т.е. именно в той области, где обычно возникает рак легкого. Ежегодная доза облучения, получаемая бронхиальным эпителием человека, выкуривающего 1,5 пачки сигарет в день, эквивалентна 1500 рентгенологических исследований грудной клетки [11].

В организме курящего одной из наиболее чувствительных к дыму систем является иммунная. Ее клетки – мощный источник АКМ, реагирующий на малейшие изменения редокс-баланса окружающей среды [20]. Никотин обладает выраженным иммуносупрессивным действием, снижая фагоцитарную активность нейтрофилов [20], подавляя провоспалительные цитокины в макрофагах [25, 26], индуцируя регуляторные макрофаги, которые способны ограничивать пролиферацию Т-лимфоцитов. Эта модуляция происходит посредством воспалительного рефлекса, при кото-

ром блуждающий нерв взаимодействует с селезеночным, высвобождая норадреналин в селезенке [26].

Сигареты являются источником специфичных для табака нитрозаминов, таких как N'-нитрозонорникотин [21]. Локальный иммунодефицит, возникающий в результате воздействия на шейку матки повышенных уровней никотина, котинина и других канцерогенов табачного дыма, при инфицировании вирусом папилломы человека повышает вероятность развития рака [27]. В клетках эпителия шейки матки курящих женщин выявлено значительное увеличение аддуктов нитрозаминов с ДНК. Это служит прямым подтверждением роли канцерогенов табачного дыма в этиологии рака шейки матки [20].

Курение женщины до и во время беременности достоверно увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [28]. Имеются данные о том, что у курильщиков значительно возрастает риск развития лимфомы Ходжкина, особенно её смешанно-клеточной формы, фолликулярной неходжкинской лимфомы (НХЛ) [29], множественной миеломы [30].

Особенности канцерогенного действия выхлопных газов. Одним из основных антропогенных источников загрязнения атмосферного воздуха в настоящее время является автотранспорт. Над крупными городами атмосфера содержит в 10 раз больше аэрозолей и в 25 раз больше газов, нежели за их пределами. При этом 60–70 % загрязнения дает автомобильный транспорт [31].

Твердые частицы выхлопных газов представлены, помимо углерода, металлами (Cr, Fe, Cu, Zr, Ni), в т.ч. большим количеством драгоценных (Au, Pt, Pd, Ir). Частично металлические микрочастицы являются продуктами сгорания масла и топлива (Fe, Pb, Cr, Zn, Sr). Причина примеси к отработанным газам драгоценных металлов – каталитические нейтрализаторы, поскольку все микрочастицы Au, Pt, Pd, Ir имеют примерно один и тот же размер (200–300 нм) и обнаруживаются только в выхлопных газах бензиновых двигателей [32]. Интересно отметить, что пробег автомобиля не влияет на количество и размер

твердых частиц, которые выбрасываются в окружающую среду, и машины без пробега в этом отношении не являются экологически более безопасными [32].

Ключевое отличие выхлопных газов от других видов дыма заключается в наличии в них значительного количества бензола. Согласно классификации МАИР бензол является доказанным канцерогеном для человека [2]. Установлено, что проживание вблизи мест добычи нефти и газа увеличивает риск заболевания лимфомами [33]. Имеются данные о связи между воздействием бензола на рабочем месте и НХЛ [34]. Также у представителей профессий, связанных с выхлопными газами дизельных двигателей, повышен риск возникновения множественной миеломы [30].

Воздействие на женщину до беременности, а в последующем на плод продуктов сгорания бензина и дизельного топлива увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [35]. Высокий социально-экономический статус семьи, отражающий интенсивность использования автомобиля, либо связь работы матери с выхлопными газами, ассоциированы с увеличенным риском развития нейробластомы и опухолей центральной нервной системы у детей [36–39].

В проведенном в США (штат Миннесота) исследовании установлена положительная корреляция между социально-экономическим статусом и относительным риском возникновения у ребенка лейкоза [38]. Обнаружена связь заболеваемости детской лейкемией со степенью загрязнения воздуха выхлопными газами [39] и расстоянием от места проживания до автозаправки [40].

Согласно официальным отчетам МНИОИ им. П.А. Герцена с 1997 по 2020 г. заболеваемость детей лейкозом в России имеет достоверную тенденцию к росту [41]. Возможной причиной этого тренда является нарастающее загрязнение воздуха выхлопными газами легковых автомобилей, количество которых в России за этот период увеличилось в 3 раза [42, 43].

Особенности канцерогенного действия дыма лесных пожаров. Природные пожары в числе других факторов внешней среды угро-

жают самым основам здоровья человечества. Ежегодное поступление в атмосферу дыма от лесных пожаров (20–150 млн т) сопоставимо с выбросами вулканов (10–200 млн т), что позволяет рассматривать лесные пожары как самый мощный фактор преобразования природы [44].

В 2017–2020 гг. по сравнению с 2001–2004 гг. в 60 % стран увеличилось количество дней очень высокой или чрезвычайно высокой опасности лесных пожаров, а в 72 % стран за тот же период увеличилось количество людей, находящихся в зоне задымления [45].

Россия занимает особое место в мире по площади лесов. На нашу страну приходится 20 % от их мировых запасов, в т.ч. половина хвойных лесов планеты [46]. Леса занимают 70 % территории России, при этом в связи с климатогеографическими особенностями имеется высокая предрасположенность к большим лесным пожарам [46]. В стране ежегодно возникает от 10 до 40 и более тысяч лесных пожаров, причем при снижении в последние десятилетия их абсолютного числа наблюдается рост уничтоженных в результате площадей лесных земель в расчете на один пожар [47].

Ежегодно в России огонь уничтожает леса на площади более 18 млн га [48]. Масса сгорающих органических материалов при лесных пожарах в среднем составляет 15 т/га [12, 49]. Дым лесных пожаров представляет собой аэрозольно-газовую смесь, состоящую из CO, CO₂, NO₂, SO₂, водных испарений и мельчайших твердых частиц (сажи, золы, пепла и капель смолы), присутствуют также акролеин и ацетальдегид [12]. При сгорании 1 т растительной массы выделяется 125 кг окиси углерода, 12 кг углеводородов, 2 кг оксидов азота, 22 кг твердых частиц [12]. В результате лесных пожаров в нашей стране происходят ежегодные выбросы в атмосферу газообразных и твердых частиц, сопоставимые по величине с теми, которые возникли бы при сжигании всей перерабатываемой в России нефти [12].

В дыме лесных пожаров обнаружены различные ПАУ, включая бензол, толуол, этилбензол, что, согласно расчетам, при хроническом воздействии десятикратно увеличивает

избыточный риск развития рака в течение жизни [15, 50]. А при лесных пожарах на границе с жилой застройкой в воздух выбрасывается еще большее количество бензапирена, чем при горении леса в дикой природе [51].

Во время лесных пожаров происходит активное перераспределение содержащихся в древесине и других горючих лесных материалах металлов. В составе дыма обнаруживаются активные воздушные мигранты – Hg, Cd, Pb, Zn, Mn, As, Sb, Se, а в золе на пожарище пассивно накапливаются Cr, Ni, Co, V, Mg, Si, Fe, Th, Ca и K, которые в последующем могут перемещаться с воздухом и водой [44].

С каждого гектара сгоревшего леса в воздух поднимается 8–10 т дымовых частиц [49], 90 % которых имеют размеры менее 0,1 мкм [12]. По данным исследователей из Австралии, длительное воздействие PM_{2.5} вследствие лесных пожаров приводит к метилированию ДНК клеток крови [52]. Исследование воздуха в зоне лесных пожаров показало значительные концентрации акролеина, бензола и формальдегида, имеющие высокие корреляции Спирмена с содержанием PM ($r_s > 0,93$), что указывает на сильную связь между ними и подтверждает транспортную функцию микрочастиц для канцерогенных веществ [53].

Важной особенностью дыма лесных пожаров является наличие в нем значительного количества радионуклидов. Поступающие в атмосферу радиоактивные продукты создают глобальный фон с максимальными значениями на 40–50 градусе с.ш. [44]. В настоящее время установлено, что с точки зрения последствий облучения цезий в 7–15 раз опаснее, чем ⁹⁰Sr [44], поэтому уровни антропогенного загрязнения природы оценивают по количеству цезия. Исследования в бореальной среде Швеции, которая была загрязнена после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., показали, что ¹³⁷Cs мигрировал вниз в органическом материале, что предполагает значительные выбросы ¹³⁷Cs при последующих сильных лесных пожарах с интенсивным горением органического вертикального профиля в торфяниках и лесах [54]. Крупные пожары в загрязненных лесных районах приводят к повторному попаданию этих радионуклидов в атмосферу и об-

лучению лиц, принимающих участие в тушении, а также жителей населенных пунктов с подветренной стороны [55]. Сильный лесной пожар на загрязненной территории площадью 10 000 га потенциально может привести к выбросу до 7 ТБк ^{137}Cs [54]. Остаточная зола при этом им сильно обогащена. После улетучивания части ^{137}Cs с дымом остаются дополнительные пути его перемещения в окружающей среде с золой [56]. В 2000 г., через 14 лет после чернобыльской аварии, среднее количество ^{137}Cs чернобыльского происхождения в почвах центральных районов Якутии составляло от 74,6 % до 100 % [44].

Лесные массивы в большинстве случаев несколько снижают величину радиационного фона в сравнении с прилегающими к ним открытыми пространствами вследствие того, что аккумуляция растениями всех радионуклидов, кроме радия, незначительна. Согласно выводам работы, проведенной на территории Рязанской области, чернобыльский ^{137}Cs увеличивает вероятность развития злокачественных новообразований в регионе от внешнего гамма-излучения на 19 % [57].

Однако часто техногенный вклад в радиоактивность существенно переоценивается, а роль естественных радионуклидов – радия (^{226}Ra), тория (^{232}Th) и калия (^{40}K) – вообще не учитывается. Между тем основным фактором канцерогенного риска лесных пожаров является именно удельная активность естественных радионуклидов [57]. В лесах Сибири, составляющих 80 % лесов России, каждый год возникает более 30 тыс. пожаров, вследствие чего в воздух попадает 2 млн т продуктов горения. В их составе есть как активные воздушные мигранты (природный радионуклид ^{238}U , искусственные элементы ^{90}Sr , ^{137}Cs , $^{239+240}\text{Pu}$), так и пассивно накапливающиеся на пожарище (^{232}Th , ^{40}K) [44]. При этом с точки зрения воздействия на здоровье людей вторичное перераспределение радионуклидов в ландшафтах имеет весьма значительные масштабы. Согласно расчетам с каждых 5 млн га сгоревших лесов в воздух поднимается 19,4 т урана [44]. Представляется обоснованным предположить, что именно наличие радионуклидов в дыме лесных пожаров является фактором,

определяющим его значительное канцерогенное действие на человеческую популяцию.

Дым лесных пожаров представляет собой растущую угрозу здоровью всего человечества. Установлено, что моча у лиц, работающих на тушении лесных пожаров, после рабочей смены обладает выраженными мутагенными свойствами [58]. Изучение последствий обширных продолжительных лесных пожаров в Хабаровском крае в 1998 г. и 2001 г. показало, что обусловленная ими задымленность воздуха приводит к существенному патогенному воздействию на клеточные мембраны, снижая их резистентность к оксидантам [59]. При этом особо чувствительны к такому воздействию дети, беременные женщины и плод [60].

В эксперименте на крысах выявлен трансгенерационный эффект экспозиции дыма лесных пожаров у животных первого поколения, предположительно опосредованный эпигенетическим программированием в сенсомоторной коре, стриатуме и гиппокампе у особей из числа потомков обоего пола [61]. Установлено, что в модельных условиях воздействие дыма лесных пожаров на белых крыс-самцов способно изменять метилирование ДНК клеток их крови и оказывать трансгенерационное воздействие на потомков мужского пола при отсутствии структурных нарушений в ДНК половых клеток родителей [62].

Впервые о связи дыма лесных пожаров со злокачественными новообразованиями сообщили В.А. Добрых и Т.А. Захарычева в 2009 г., обнаружив увеличение частоты рака респираторной системы [63]. Дальнейшие исследования установили корреляцию этого фактора внешней среды с заболеваемостью детей младшего возраста опухолями ЦНС, лимфомой Ходжкина, лейкозом и такой широко распространенной доброкачественной опухолью, как гемангиома [64].

Проведенное в последующем в США изучение накопительного действия канцерогенов у лиц, участвующих в тушении лесных пожаров, показало увеличение риска развития рака легких в зависимости от длительности работы на величину от 8 % до 43 % [65]. В 2022 г. ученые из Канады опубликовали результаты обширного когортного исследования, охватыва-

ющего 2 млн взрослых человек на протяжении 20 лет. Было установлено, что когорты, подвергавшиеся воздействию дыма на расстоянии в пределах 50 км от очагов лесных пожаров, имеют относительно более высокую заболеваемость опухолями головного мозга и раком легкого [66]. Вышедший в том же году отчет об анализе случаев смерти от рака среди взрослых в Бразилии, охватывающий популяцию в 136 млн взрослых человек, показал связь повышенных концентраций в воздухе $PM_{2.5}$, обусловленных лесными пожарами, с увеличением риска возникновения рака носоглотки, яичка и других локализаций [67].

Обсуждение. Многие факторы внешней среды, в т.ч. дым, реализуют свой канцерогенный потенциал через индукцию окислительного стресса. К развитию оксидативного стресса приводят содержащиеся в дыме нитрофенолы [68], а также активное и пассивное курение [69, 70]. Количество микрочастиц углерода $PM_{2.5}$ и PM_{10} в дыме при сжигании биомассы имеет положительную связь с истощением уровня антиоксидантных ферментов и усилением перекисного окисления липидов [71]. Этот эффект действия микрочастиц связан с металлами, которые сорбируются на них в большом количестве. Ионы находящихся в дыме цинка, кадмия, свинца, хрома, ртути, ванадия взаимодействуют с тиолами цистеина на глутатионе и антиоксидантных ферментах, способствуя их окислению. Вследствие этого нарушается митохондриальный транспорт электронов, что снижает способность клетки поддерживать баланс окислительно-восстановительных реакций и в итоге может привести к развитию окислительного стресса [72].

В целом экологически обусловленный окислительный стресс (EROS, Environmentally related oxidative stress) можно рассматривать как единый вектор, объединяющий воздействие на организм различных факторов внешней среды [5, 6]. После своего возникновения EROS запускает цепную реакцию образования вторичных радикалов, усиливающаяся нарастающим перекосом в системе «оксиданты – антиоксиданты» вследствие истощения антиоксидантных ферментов [71, 72] и снижения их активности в результате генера-

ции поперечных сшивок между полипептидными цепями белковых молекул [73]. Ключевую роль в поддержании этого процесса играет дисфункция митохондрий, определяющая их повышенную чувствительность к воздействию факторов внешней среды, усиливающаяся после возникновения окислительного стресса и замыкающая патологическую цепь [74].

Мощным индуктором и усилителем EROS является гем [75]. Это обусловлено его пероксидазной активностью и генерацией АКМ, а также способностью интеркалировать в мембраны и неспецифически связывать белки. Значительная доля предшественников синтеза гема и продуктов его распада также весьма токсична [76]. Избыточное количество железа в организме несет опасность в связи с запуском цепных свободнорадикальных реакций, приводящих к перекисному окислению липидов биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот [77]. Согласно экспериментальным данным, полученным в исследованиях на животных, введение двухвалентного железа приводит к увеличению концентрации супероксидных ионов и различных АКМ [78]. Это обусловлено тем, что железо через реакцию Фентона запускает образование гидроксильных радикалов [79]. Избыток железа в тканях при его взаимодействии с кислородом нарушает окислительно-восстановительный баланс, что приводит к увеличению количества АКМ и развитию оксидативного стресса [77]. Образование АКМ в масштабах организма в целом тесно связано с железом [79].

Наращение EROS ведет к эпигеномным нарушениям, мутациям и далее к опухолевой трансформации клеток. По данным МАИР, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* различные эпигенетические модификации наблюдаются при воздействии табачного дыма, микрочастиц углерода, выхлопных газов, древесного дыма и ряда металлов, таких как хром, никель, мышьяк и кадмий [80]. Трансплацентарное внутриутробное воздействие микрочастиц приводит к увеличению скорости плацентарных мутаций и эпигенетическими изменениям в генах репарации ДНК, а также в генах супрессоров опухолей [81].

При курении матери у плода происходит внутриутробная эпигенетическая модификация с гиперметилированием в 15 генах, отвечающих за различные сигнальные пути, в т.ч. за клеточный цикл, сигнализацию рецептора ER α , ангиогенез, злокачественную трансформацию и работу иммунной системы [82]. Вследствие загрязнения воздуха изменяется способность к репарации ДНК у плода и новорожденного [81]. Внутриутробная интратрахеальная инстиляция сверхмалых частиц в эксперименте на мышах приводит к гиперметилированию ДНК и плацентарному стрессу вследствие развития воспаления и окислительного стресса [83].

Критически важной мишенью для запускаемой EROS эпигенетической модификации являются белки семейства MICAL и семафорины [84]. Семафорины – это семейство секретруемых и мембранных белков, регулируемых более чем 20 генами. Все семафорины относятся к домену SEMA, их рецепторами являются плексины и нейропилины [85]. Семафорины, плексины и нейропилины активно участвуют в эмбриогенезе, органогенезе, аксональном наведении, ангиогенезе, иммунных реакциях [86], регулируют развитие и поддержку сосудистой и нейронной сетей сетчатки и почки [87, 88]. Также семафорины регулируют пролиферацию и способность к миграции лимфатических эндотелиальных клеток и тимоцитов человека в физиологических и патологических условиях [89, 90]. При возникновении нарушений в работе семафоринов возможен переход физиологической пролиферации в опухолевую [85].

Прежде всего канцерогенному действию EROS подвержены органы и ткани с наибольшей концентрацией гема. Это эндотелий сосудов, костный мозг, печень, почки, глаз, все виды нервной ткани. В указанных органах и тканях отмечается высокая активность семафоринов, в связи с чем их можно рассматривать в качестве наиболее уязвимых мишеней для EROS.

На основании изложенного схему экологически обусловленного альтернативного онкогенеза можно представить следующим образом [75]. Первоначально факторами внешней

среды, такими как бензол выхлопных газов автомобилей, микрочастицы углерода, диоксины, полициклические ароматические углеводороды, индуцируется EROS [2, 5]. На втором этапе EROS многократно усиливается железом гема благодаря циклической цепной реакции «АКМ→ГЕМ→АКМ», которая приводит к лавинообразному нарастанию количества агрессивных радикалов. Далее под действием EROS запускается эпигенетическая дисрегуляция семафоринов в активно пролиферирующих клетках конуса роста аксона, костного мозга, эндотелия, в стволовых мезенхимальных клетках и в предшественниках клеток почек. Это приводит к запуску опухолевой трансформации и возникновению новообразований в тканях-мишенях. В результате возникают лейкозы, лимфомы, опухоли периферической и центральной нервной систем, доброкачественные и злокачественные опухоли эндотелия, скелета и мягких тканей. Далее EROS способствует прогрессированию и метастазированию опухолевых клеток [77, 91], а в связи со своим иммуносупрессивным действием дополнительно создает оптимальные условия для их выживания [74].

Защита от канцерогенного действия всех видов дыма должна начинаться с уменьшения задымленности воздуха, попадающего в дыхательные пути человека. Помимо пропаганды отказа от курения, важным аспектом этой работы является повышение эффективности мер по предупреждению лесных пожаров, их быстрому выявлению и своевременному тушению. В деле борьбы за чистоту воздуха в городах важная роль принадлежит скорейшему переводу общественного и личного транспорта на газовые, гибридные, водородные и электрические двигательные установки. Безусловно, все эти мероприятия невозможны без активного участия государства.

Личное участие граждан в защите общественного здоровья должно заключаться в использовании в задымленных местах эффективных респираторов, захватывающих $\geq 95\%$ PM_{2.5}. Будущим родителям необходимо придерживаться таких мер безопасности начиная с двух лет до планового зачатия [64]. Воздух в помещениях следует очищать электростати-

ческими фильтрами, эффективно удаляющими микрочастицы и другие канцерогенные компоненты дыма.

В связи с системным характером канцерогенного действия дыма и роли EROS в его реализации [5, 6] для профилактики злокачественных новообразований необходимо использовать средства, способствующие усилению антиоксидантной защиты, особенно будущим родителям, молодым мамам и детям младшего возраста [92]. Также рекомендуется употреблять достаточное количество свежих овощей, фруктов и витаминов, в т.ч. фолатов [92, 93].

Установлены существенные различия антиоксидантных свойств препаратов в системах *in vitro* и во время их действия в организме [5]. В настоящее время особое внимание уделяется поддержке эндогенных механизмов антиоксидантной защиты [94]. В связи с этим рекомендуется регулярное употребление пищевых продуктов, стимулирующих аутофагию [95], и препаратов трансферфактора, показавших свою эффективность в качестве средства иммунореабилитации, в т.ч. при терапии неоплазий [96, 97].

Заключение. Согласно литературным данным все виды дыма следует рассматривать не только как причину рака органов дыхания, но и как важный этиологический фактор си-

стемных новообразований: опухолей кровеносной и лимфоидной тканей, центральной и периферической нервных систем, мягких тканей и скелета.

Помимо этого, важной особенностью табачного дыма является его значимая патогенетическая роль в возникновении рака шейки матки вследствие наличия тропных специфических нитрозаминов и обусловленной никотином локальной иммуносупрессии.

Отличительной чертой выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания является высокое содержание бензола, что определяет их значение в этиологии гемобластозов, прежде всего детского лейкоза.

Специфика действия дыма лесных пожаров определяется наличием в нем большого количества сверхмелких частиц углерода $PM_{0.1}$, проникающих сквозь гематоэнцефалический барьер и способствующих возникновению опухолей центральной нервной системы. Еще более значимой особенностью этого вида дыма является высокий уровень его загрязнения искусственными и природными радиоактивными элементами. Данный аспект определяет высочайшую канцерогенную опасность лесных пожаров и делает разработку эффективных мер по их предупреждению одной из важнейших задач для человечества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Пинаев С.К., Чижов А.Я.

Литературный поиск: Пинаев С.К., Пинаева О.Г.

Написание и редактирование текста: Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г.

Литература

1. Watts N., Amann M., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Beagley J., Belesova K., Boykoff M., Costello A. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *The Lancet*. 2021; 397 (10269): 129–170. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32290-x.
2. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Agents classified by the IARC Monographs. Vol. 1–133. URL: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> (дата обращения: 04.07.2023).
3. Деев Р.В., Индейкин Ф.А. Метаплазия: динамика взглядов. *Гены и клетки*. 2021; 16 (4): 55–67. DOI: 10.23868/202112004.
4. Giroux V., Rustgi A.K. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat. Rev. Cancer*. 2017; 17 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrc.2017.68.
5. Чижов А.Я., Пинаев С.К., Савин С.З. Экологически обусловленный оксидативный стресс как фактор онкогенеза. *Технологии живых систем*. 2012; 1: 47–53.

6. Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Критические периоды адаптации к дыму и солнечной активности на этапах онтогенеза (обзор литературы). Экология человека. 2021; 11: 4–11. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-11-4-11.
7. Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Связь дыма и солнечной активности с новообразованиями человека. Казанский мед. журнал. 2022; 103 (4): 650–657. DOI: 10.17816/KMJ2022-650.
8. Kang D.S., Kim H.S., Jung J.H., Lee C.M., Ahn Y.S., Seo Y.R. Formaldehyde exposure and leukemia risk: a comprehensive review and network-based toxicogenomic approach. Genes. Environ. 2021; 43 (1): 13. DOI: 10.1186/s41021-021-00183-5.
9. Kulkarni P.S., Crespo J.G., Afonso C.A. Dioxins sources and current remediation technologies – a review. Environ. Int. 2008; 34 (1): 139–153. DOI: 10.1016/j.envint.2007.07.009.
10. Matés J.M., Segura J.A., Alonso F.J., Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. Free Radic. Biol. Med. 2010; 49 (9): 1328–1341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.028.
11. Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье. Киев; 2004. 224.
12. Майорова Л.П., Садыков А.И., Сыч Ю.И. Оценка выбросов загрязняющих веществ и эмиссии углекислого газа при лесных пожарах (на примере Хабаровского края). Ученые заметки ТОГУ. 2013; 4 (4): 9–13.
13. Скугорева С.Г., Ашихмина Т.Я., Фокина А.И., Лялина Е.И. Химические основы токсического действия тяжёлых металлов (обзор). Теоретическая и прикладная экология. 2016; 1: 4–13.
14. Asenjo S., Nuñez O., Segú-Tell J., Pardo Romaguera E., Cañete Nieto A., Martín-Méndez I., Bel-Lan A., García-Pérez J., Cárceles-Álvarez A., Ortega-García J.A., Ramis R. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias. Environ. Geochem. Health. 2022; 8: 2341–2354. DOI: 10.1007/s10653-021-01030-w.
15. Kramer A.L., Campbell L., Donatuto J., Heidt M., Kile M., Massey Simonich S.L. Impact of local and regional sources of PAHs on tribal reservation air quality in the U.S. Pacific Northwest. Sci. Total Environ. 2020; 710: 136412. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.136412.
16. WHO ambient air quality database, 2022 update: status report. Geneva; 2023. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1505790/retrieve> (дата обращения: 01.06.2023).
17. Yu P., Guo S., Xu R., Ye T., Li S., Sim M.R., Abramson M.J., Guo Y. Cohort studies of long-term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta-analysis. Innovation (Camb). 2021; 2 (3): 100143. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100143.
18. Turner M.C., Krewski D., Diver W.R., Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Jerrett M., Marshall J.D., Gapstur S.M. Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. Environ. Health Perspect. 2017; 125 (8): 087013. DOI: 10.1289/EHP1249.
19. Weichenthal S., Olaniyan T., Christidis T., Lavigne E., Hatzopoulou M., Van Ryswyk K., Tjepkema M., Burnett R. Within-city Spatial Variations in Ambient Ultrafine Particle Concentrations and Incident Brain Tumors in Adults. Epidemiology. 2020; 31 (2): 177–183. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001137.
20. Бердникова Н.Г., Загурская А.В., Меньшов В.А., Трофимов А.В., Яблонская О.И., Кънчева В.Д., Балански Р.М. Ассоциированный с табачным дымом канцерогенез и перспективы использования альтернативных систем доставки никотина в профилактике онкологических заболеваний. Практическая онкология. 2020; 21 (3): 230–248. DOI: 10.31917/2103230.
21. Hecht S.S., Hatsukami D.K. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. Nat. Rev. Cancer. 2022; 22 (3): 143–155. DOI: 10.1038/s41568-021-00423-4.
22. Invernizzi G., Ruprecht A., Mazza R., Rossetti E., Sasco A., Nardini S., Boffi R. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. Tob. Control. 2004; 13 (3): 219–221. DOI: 10.1136/tc.2003.005975.
23. Jones I.A., St Helen G., Meyers M.J., Dempsey D.A., Havel C., Jacob P. 3rd, Northcross A., Hammond S.K., Benowitz N.L. Biomarkers of secondhand smoke exposure in automobiles. Tob. Control. 2014; 23 (1): 51–57. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050724.
24. Northcross A.L., Trinh M., Kim J., Jones I.A., Meyers M.J., Dempsey D.D., Benowitz N.L., Hammond S.K. Particulate mass and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure from secondhand smoke in the back seat of a vehicle. Tob. Control. 2014; 23 (1): 14–20. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050531.

25. Okada K., Matsuo K. Nicotine Exerts a Stronger Immunosuppressive Effect Than Its Structural Analogs and Regulates Experimental Colitis in Rats. *Biomedicines*. 2023; 11 (3): 922. DOI: 10.3390/biomedicines11030922.
26. Rothbard J.B., Kurnellas M.P., Ousman S.S., Brownell S., Rothbard J.J., Steinman L. Small Heat Shock Proteins, Amyloid Fibrils, and Nicotine Stimulate a Common Immune Suppressive Pathway with Implications for Future Therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019; 9 (7): a034223. DOI: 10.1101/cshperspect.a034223.
27. Siokos A.G., Siokou-Siova O., Tzafetas I. Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners. *Hell. J. Nucl. Med.* 2019; 22 (Suppl. 2): 184–190.
28. Azary S., Ganguly A., Bunin G.R., Lombardi C., Park A.S., Ritz B., Heck J.E. Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151728. DOI: 10.1371/journal.pone.0151728.
29. Tadorelli M., Montella M., Libra M., Tedeschi R., Crispo A., Grimaldi M., Dal Maso L., Serraino D., Polesel J. The dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 421. DOI: 10.1186/s12885-017-3414-2.
30. Andreotti G., Katz M., Hoering A., Van Ness B., Crowley J., Morgan G., Hoover R.N., Baris D., Durie B. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk. Lymphoma*. 2016; 57 (6): 1450–1459. DOI: 10.3109/10428194.2015.1094693.
31. Ситдикова А.А., Святова Н.В., Царева И.В. Анализ влияния выбросов автотранспорта в крупном промышленном городе на состояние загрязнения атмосферного воздуха. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: 591.
32. Чернышев В.В., Васянович Ю.А., Зубцова А.С., Голохваст К.С. Исследование качественного состава твердых частиц выхлопов ДВС автомобилей без пробега. *Горный информационно-аналитический бюллетень*. 2014; S4-11: 160–167.
33. McKenzie L.M., Allshouse W.B., Byers T.E., Bedrick E.J., Serdar B., Adgate J.L. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0170423. DOI: 10.1371/journal.pone.0170423.
34. Friesen M.C., Bassig B.A., Vermeulen R.R., Shu X.O., Purdue M.P., Stewart P.A., Xiang Y.B., Chow W.H., Ji B.T., Yang G., Linet M.S., Hu W., Gao Y.T., Zheng W., Rothman N., Lan Q. Evaluating Exposure-Response Associations for Non-Hodgkin Lymphoma with Varying Methods of Assigning Cumulative Benzene Exposure in the Shanghai Women's Health Study. *Ann. Work. Expo. Health*. 2017; 61 (1): 56–66. DOI: 10.1093/annweh/wxx009.
35. Heck J.E., Park A.S., Qiu J., Cockburn M., Ritz B. Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2015; 25 (2): 182–186. DOI: 10.1038/jes.2013.84.
36. Volk J., Heck J.E., Schmiegelow K., Hansen J. Parental occupational exposure to diesel engine exhaust in relation to childhood leukaemia and central nervous system cancers: a register-based nested case-control study in Denmark 1968–2016. *Occup. Environ. Med.* 2019; 76 (11): 809–817. DOI: 10.1136/oemed-2019-105847.
37. Ramis R., Tamayo-Uria I., Gómez-Barroso D., López-Abente G., Morales-Piga A., Pardo Romaguera E., Aragonés N., García-Pérez J. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0171881. DOI: 10.1371/journal.pone.0171881.
38. Kehm R.D., Spector L.G., Poynter J.N., Vock D.M., Osypuk T.L. Socioeconomic Status and Childhood Cancer Incidence: A Population-Based Multilevel Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2018; 187 (5): 982–991. DOI: 10.1093/aje/kwx322.
39. Montero-Montoya R., López-Vargas R., Arellano-Aguilar O. Volatile Organic Compounds in Air: Sources, Distribution, Exposure and Associated Illnesses in Children. *Ann. Glob. Health*. 2018; 84 (2): 225–238. DOI: 10.29024/aogh.910.
40. Infante P.F. Residential Proximity to Gasoline Stations and Risk of Childhood Leukemia. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185 (1): 1–4. DOI: 10.1093/aje/kww130.
41. Портал ONCOLOGY.RU. Злокачественные новообразования в России. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (дата обращения: 17.01.2023).
42. Федеральная служба государственной статистики. Транспорт в России 2003. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13229> (дата обращения: 12.05.2022).

43. Федеральная служба государственной статистики. Количество собственных легковых автомобилей на 1000 человек населения (с 2000 г.). URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/obesp_legk_avto.xls (дата обращения: 12.05.2022).
44. Щербов Б.Л., Лазарева Е.В., Журкова И.С. Лесные пожары и их последствия. Новосибирск: Академическое издательство «ГЕО»; 2015. 211.
45. Romanello M., McGushin A., Di Napoli C., Drummond P., Hughes N., Jamart L., Kennard H., Hamilton I. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future. *The Lancet*. 2021; 398 (10311): 1619–1662. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01787-6.
46. Шерстюков Б.Г. Лесные пожары. В кн.: Семенов С.М., науч. ред. Методы оценки последствий изменения климата для физических и биологических систем. М.; 2012: 266–300.
47. Станкевич Т.С. Особенности отечественных и зарубежных подходов к оценке пожароопасности лесов. Балтийский морской форум: материалы VII Международного Балтийского морского форума: в 6 т. Т. 1. Калининград; 2019: 170–178.
48. Кондратьев А.С., Самсонова И.Д. Причины возникновения и мониторинг лесных пожаров в лесах Новгородской области. Актуальные проблемы лесного комплекса. 2020; 56: 36–39.
49. Махинова А.Ф. Дым лесных пожаров и экологическая безопасность мегаполисов: Мифы и реальность. Материалы 5-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Экология и безопасность жизнедеятельности города: Проблемы и решения». Хабаровск: Издательство ДВГУПС; 2016: 191–194.
50. Dickinson G.N., Miller D.D., Bajracharya A., Bruchard W., Durbin T.A., McGarry J.K.P., Moser E.P., Nuñez L.A., Pukkila E.J., Scott P.S., Sutton P.J., Johnston N.A.C. Health Risk Implications of Volatile Organic Compounds in Wildfire Smoke During the 2019 FIREX-AQ Campaign and Beyond. *Geohealth*. 2022; 6 (8): e2021GH000546. DOI: 10.1029/2021GH000546.
51. Holder A.L., Ahmed A., Vukovich J.M., Rao V. Hazardous air pollutant emissions estimates from wildfires in the wildland urban interface. *PNAS Nexus*. 2023; 2 (6): pgad186. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad186.
52. Xu R., Li S., Wu Y., Yue X., Wong E.M., Southey M.C., Hopper J.L., Abramson M.J., Li S., Guo Y. Wildfire-related PM2.5 and DNA methylation: An Australian twin and family study. *Environ. Int.* 2023; 171: 107704. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107704.
53. Navarro K.M., West M.R., O'Dell K., Sen P., Chen I.C., Fischer E.V., Hornbrook R.S., Apel E.C., Hills A.J., Jarnot A., DeMott P., Domitrovich J.W. Exposure to Particulate Matter and Estimation of Volatile Organic Compounds across Wildland Firefighter Job Tasks. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55 (17): 11795–11804. DOI: 10.1021/acs.est.1c00847.
54. Martinsson J., Pédehontaa-Hiaa G., Malmborg V., Madsen D., Rääf C. Experimental wildfire induced mobility of radiocesium in a boreal forest environment. *Sci. Total. Environ.* 2021; 792: 148310. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148310.
55. Baker K.R., Lee S.D., Lemieux P., Hudson S., Murphy B.N., Bash J.O., Koplitz S.N., Nguyen T.K.V., Hao W.M., Baker S., Lincoln E. Predicting wildfire particulate matter and hypothetical re-emission of radiological Cs-137 contamination incidents. *Sci Total Environ.* 2021; 795: 148872. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148872.
56. Martinsson J., Pédehontaa-Hiaa G., Madsen D., Rääf C. Influence of variable oxygen concentration on the combustion derived release of radiocesium from boreal soil and peat. *Sci. Total. Environ.* 2022; 815: 152725. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152725.
57. Тобратов С.А., Железнова О.С. Пространственные закономерности дифференциации радионуклидов в ландшафтах Рязанской области и их индикационное значение. Вестник Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина. 2012; 4 (37): 153–175.
58. Adetona A.M., Martin W.K., Warren S.H., Hanley N.M., Adetona O., Zhang J.J., Simpson C., Paulsen M., Rathbun S., Wang J.S., DeMarini D.M., Naeher L.P. Urinary mutagenicity and other biomarkers of occupational smoke exposure of wildland firefighters and oxidative stress. *Inhal. Toxicol.* 2019; 31 (2): 73–87. DOI: 10.1080/08958378.2019.1600079.
59. Добрых В.А., Рябцева Е.Г., Гонохова Л.Г., Горбач А.А., Гнатюк Ю.П., Тюнеева М.Д., Лосева Ю.А. Лабораторные проявления поражения клеточных мембран у лиц, подвергшихся воздействию дыма лесных пожаров. Дальневосточный медицинский журнал. 2002; 3: 26–28.
60. Cascio W.E. Wildland fire smoke and human health. *Sci. Total. Environ.* 2018; 624: 586–595. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.086.

61. *Вокина В.А., Новиков М.А., Алексеенко А.Н., Соседова Л.М., Капустина Е.А., Богомолова Е.С., Елфинова Т.А.* Экспериментальная оценка влияния дыма лесных пожаров на репродуктивную функцию мелких млекопитающих и их потомство. *Изв. Иркут. гос. ун-та. Серия: Биология. Экология.* 2019; 29: 88–98. DOI: 10.26516/2073-3372.2019.29.88.
62. *Капустина Е.А., Вокина В.А., Андреева Е.С.* Повреждение ДНК в тканях белых крыс при воздействии дыма лесных пожаров. *Журнал медико-биологических исследований.* 2021; 9 (3): 335–342. DOI: 10.37482/2687-1491-Z071.
63. *Добрых В.А., Захарычева Т.А.* Дым лесных пожаров и здоровье. Хабаровск; 2009. 201.
64. *Pinaev S.K., Pinaeva O.G., Chizhov A.Ya.* About the role of environmental factors in carcinogenesis. *Actual Problems of Ecology and Environmental Management: Cooperation for Sustainable Development and Environmental Safety (APEEM 2020).* E3S Web of Conferences. 2020; 169: 04003. DOI: 10.1051/e3sconf/202016904003.
65. *Navarro K.M., Kleinman M.T., Mackay C.E., Reinhardt T.E., Balmes J.R., Broyles G.A., Ottmar R.D., Naher L.P., Domitrovich J.W.* Wildland firefighter smoke exposure and risk of lung cancer and cardiovascular disease mortality. *Environ. Res.* 2019; 173: :462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.060.
66. *Korsiak J., Pinault L., Christidis T., Burnett R.T., Abrahamowicz M., Weichenthal S.* Long-term exposure to wildfires and cancer incidence in Canada: a population-based observational cohort study. *Lancet Planet. Health.* 2022; 6 (5): e400–e409. DOI: 10.1016/S2542-5196(22)00067-5.
67. *Yu P., Xu R., Li S., Yue X., Chen G., Ye T., Coêlho M.S.Z.S., Saldiva P.H.N., Sim M.R., Abramson M.J., Guo Y.* Exposure to wildfire-related PM_{2.5} and site-specific cancer mortality in Brazil from 2010 to 2016: A retrospective study. *PLoS Med.* 2022; 19 (9): e1004103. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004103.
68. *Khan F., Jaoui M., Rudziński K., Kwapiszewska K., Martinez-Romero A., Gil-Casanova D., Lewandowski M., Kleindienst T.E., Offenberger J.H., Krug J.D., Surratt J.D., Szmigielski R.* Cytotoxicity and oxidative stress induced by atmospheric mono-nitrophenols in human lung cells. *Environ. Pollut.* 2022; 301: 119010. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.119010.
69. *Bono R., Bellisario V., Tassinari R., Squillacioti G., Manetta T., Bugiani M., Migliore E., Piccioni P.* Bisphenol A, Tobacco Smoke, and Age as Predictors of Oxidative Stress in Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (11). DOI: 10.3390/ijerph16112025.
70. *Colombo G., Clerici M., Giustarini D., Portinaro N.M., Aldini G., Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I.* Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass. Spectrom. Rev.* 2014; 33 (3): 183–218. DOI: 10.1002/mas.21392.
71. *Rabha R., Ghosh S., Padhy P.K.* Indoor air pollution in rural north-east India: Elemental compositions, changes in haematological indices, oxidative stress and health risks. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018; 165: 393–403. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.014.
72. *Samet J.M., Chen H., Pennington E.R., Bromberg P.A.* Non-redox cycling mechanisms of oxidative stress induced by PM metals. *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 151: 26–37. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.027.
73. *Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов. В кн.: Григорьев А.И., Владимиров Ю.А., ред. *Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии.* М.: Макс Пресс; 2015: 38–71.
74. *Breda C.N.S., Davanzo G.G., Basso P.J., Saraiva Câmara N.O., Moraes-Vieira P.M.M.* Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019; 26: 101255. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101255.
75. *Пинаев С.К.* Роль гема в экологически обусловленном онкогенезе (обзор литературы). *Экология человека.* 2023; 30 (1): 5–15. DOI: 10.17816/humeco115234.
76. *Korolnek T., Hamza I.* Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 126. DOI: 10.3389/fphar.2014.00126.
77. *Thévenod F.* Iron and Its Role in Cancer Defense: A Double-Edged Sword. *Met. Ions Life Sci.* 2018; 18. DOI: 10.1515/9783110470734-021.
78. *Иванов С.Д.* Железо и рак: роль ионов железа в процессе канцерогенеза и при лучевой терапии опухоленосителей. *Успехи современной биологии.* 2013; 133 (5): 481–494.
79. *Ying J.F., Lu Z.B., Fu L.Q., Tong Y., Wang Z., Li W.F., Mou X.Z.* The role of iron homeostasis and iron-mediated ROS in cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2021; 11 (5): 1895–1912.
80. *Straif K., Cohen A., Samet J., eds.* Air pollution and cancer. IARC Scientific Publications. 2013; 161. URL: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Air-Pollution-And-Cancer-2013> (дата обращения: 30.05.2022).

81. Neven K.Y., Saenen N.D., Tarantini L., Janssen B.G., Lefebvre W., Vanpoucke C., Bollati V., Nawrot T.S. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. *Lancet Planet. Health.* 2018; 2 (4): e174–e183. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30049-4.
82. Rotroff D.M., Joubert B.R., Marvel S.W., Håberg S.E., Wu M.C., Nilsen R.M., Ueland P.M., Nystad W., London S.J., Moutsier-Reif A. Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in Utero. *BMC Genomics.* 2016; 17 (1): 976. DOI: 10.1186/s12864-016-3310-1.
83. Morales-Rubio R.A., Alvarado-Cruz I., Manzano-León N., Andrade-Oliva M.D., Uribe-Ramirez M., Quintanilla-Vega B., Osornio-Vargas Á., De Vizcaya-Ruiz A. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice. *Part. Fibre. Toxicol.* 2019; 16 (1): 7. DOI: 10.1186/s12989-019-0289-1.
84. Yoon J., Terman J.R. MICAL redox enzymes and actin remodeling: New links to classical tumorigenic and cancer pathways. *Mol. Cell. Oncol.* 2017; 5 (1): e1384881. DOI: 10.1080/23723556.2017.1384881.
85. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., Toledano S., Nir-Zvi I., Ziv K., Kessler O. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression. *Drug Resist. Updat.* 2016; 29: 1–12. DOI: 10.1016/j.drug.2016.08.001.
86. Ito D., Nojima S., Nishide M., Okuno T., Takamatsu H., Kang S., Kimura T., Yoshida Y., Morimoto K., Maeda Y., Hosokawa T., Toyofuku T., Ohshima J., Kamimura D., Yamamoto M., Murakami M., Morii E., Rakugi H., Isaka Y., Kumanogoh A. mTOR Complex Signaling through the SEMA4A-Plexin B2 Axis Is Required for Optimal Activation and Differentiation of CD8+ T Cells. *J. Immunol.* 2015; 195 (3): 934–943. DOI: 10.4049/jimmunol.1403038.
87. Abuetaf Y., Tiwari S., Chiu B., Sergi C. Semaphorins Biology and Their Significance in Cancer. *Austin. J. Clin. Pathol.* 2014; 1 (2): 1009. URL: <https://austinpublishinggroup.com/clinical-pathology/fulltext/ajcp-v1-id1009.php> (дата обращения: 01.06.2023).
88. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., Toledano S., Nir-Zvi I., Ziv K., Kessler O. The role of the semaphorins in cancer. *Cell. Adh. Migr.* 2016; 10 (6): 652–674. DOI: 10.1080/19336918.2016.1197478.
89. Ducoli L., Agrawal S., Sibling E., Kouno T., Tacconi C., Hon C.C., Berger S.D., Müllhaupt D., He Y., Kim J., D'Addio M., Dieterich L.C., Carninci P., de Hoon M.J.L., Shin J.W., Detmar M. LETR1 is a lymphatic endothelial-specific lncRNA governing cell proliferation and migration through KLF4 and SEMA3C. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 925. DOI: 10.1038/s41467-021-21217-0.
90. Mendes-da-Cruz D.A., Brignier A.C., Asnafi V., Baleyrier F., Messias C.V., Lepelletier Y., Bedjaoui N., Re-nand A., Smaniotto S., Canioni D., Milpied P., Balabanian K., Bousso P., Leprêtre S., Bertrand Y., Dombret H., Ifrah N., Dardenne M., Macintyre E., Savino W., Hermine O. Semaphorin 3F and neuropilin-2 control the migration of human T-cell precursors. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e103405. DOI: 10.1371/journal.pone.0103405.
91. Pfeifhofer-Obermair C., Tymoszek P., Petzer V., Weiss G., Nairz M. Iron in the Tumor Microenvironment-Connecting the Dots. *Front. Oncol.* 2018; 8: 549. DOI: 10.3389/fonc.2018.00549.
92. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18 (8): 471–484. DOI: 10.1038/s41568-018-0015-6.
93. Metayer C., Dahl G., Wiemels J., Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics.* 2016; 138 (Suppl. 1): S45–S55. DOI: 10.1542/peds.2015-4268H.
94. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Мартинович Г.Г., Кандалицева Н.В., Меньщикова Е.Б. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (2): 195–214. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214.
95. Senger D.R., Li D., Jaminet S.C., Cao S. Activation of the Nrf2 Cell Defense Pathway by Ancient Foods: Disease Prevention by Important Molecules and Microbes Lost from the Modern Western Diet. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148042. DOI: 10.1371/journal.pone.0148042.
96. Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием Трансфер Факторов: методическое письмо. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2004. 34.
97. Chizhov A.Y., Kirkutis A., Andruškieñė J. Perspectives in the Application of Immunocorrector – transfer factor™ in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitacijos Mokslai: Slauga, Kineziterapija, Ergoterapija.* 2016; 2 (15): 5–17. DOI: 10.33607/rmske.v2i15.703.

Авторский коллектив

Пинаев Сергей Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом хирургии и эндоскопии ДПО, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: pinaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0774-2376>.

Пинаева Ольга Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: pinaeva_og@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9676-845X>.

Чижов Алексей Ярославович – заслуженный деятель науки РФ, академик Российской экологической академии, доктор медицинских наук, профессор-консультант Департамента экологии человека и биоэлементологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; генеральный директор, Медико-экологический центр «Горный воздух XXI век». 115093, Россия, г. Москва, Подольское шоссе, 8/5; профессор кафедры радиационной медицины, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23; e-mail: chizhov_aya@pfur.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/00000-0003-0542-1552>.

Образец цитирования

Пинаев С.К., Пинаева О.Г., Чижов А.Я. Особенности канцерогенного действия различных видов дыма. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 6–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-6-27.

CARCINOGENIC EFFECT OF VARIOUS TYPES OF SMOKE**S.K. Pinaev¹, O.G. Pinaeva¹, A.Ya. Chizhov^{2, 3, 4}**

¹ Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia;

² RUDN University: Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ Medical ecological center "Mountain air XXI century", Moscow, Russia;

⁴ Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

All types of smoke are carcinogenic. Increasing air smoke is a serious global problem. Knowledge on carcinogenic effects of various types of smoke is necessary to work out effective preventive measures. The purpose of the review is to characterize the general characteristics and peculiarities of the carcinogenic effects of various types of smoke. The most significant carcinogens of all types of smoke are polycyclic aromatic hydrocarbons, heavy metals and carbon microparticles. Any smoke is an etiological factor for respiratory tract cancer, and systemic neoplasms (tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, central and peripheral nervous systems, soft tissues and skeleton). Tobacco smoke may be involved in the pathogenesis of cervical cancer due to the induction of local immunosuppression and specific tropic nitrosamines. Exhaust fumes due to high benzene content may cause hematological malignancies, especially leukemia in children. Wildfire smoke, due to significant amounts of ultra-fine carbon particles PM_{0.1}, contributes to the development of central nervous system tumors. Severe contamination with natural and artificial radionuclides makes wildfire smoke a factor of high carcinogenic danger for the human population globally. Prevention of malignant neoplasms caused by smoke requires government measures to promote smoking cessation, hybrid and electric engines in automobiles, as well as wildfire prevention, early detection and extinction. Effective respirators and indoor air filters should be used for personal protection. To relieve environmentally caused oxidative stress, herbal medicines and food products that stimulate autophagy, as well as transfer factors for immunodeficiency correction, are recommended.

Key words: ecology, tobacco smoking, exhaust fumes, wildfire, carbon microparticles, polycyclic aromatic hydrocarbons, benzene, nitrosamines, radionuclides, neoplasms.

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

Author contributions

Research concept and design: Pinaev S.K., Chizhov A.Ya.

Literature search: Pinaev S.K., Pinaeva O.G.

Text writing and editing: Pinaev S.K., Chizhov A.Ya., Pinaeva O.G.

References

1. Watts N., Amann M., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Beagley J., Belesova K., Boykoff M., Costello A. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *The Lancet*. 2021; 397 (10269): 129–170. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32290-x.
2. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Agents classified by the IARC Monographs. Vol. 1–133. Available at: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> (accessed: July 04, 2023).
3. Deev R.V., Indeykin F.A. Metaplaziya: dinamika vzglyadov [Metaplasia: Transformation of views]. *Geny i kletki*. 2021; 16 (4): 55–67. DOI: 10.23868/202112004 (in Russian).
4. Giroux V., Rustgi A.K. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat. Rev. Cancer*. 2017; 17 (10): 594–604. DOI: 10.1038/nrc.2017.68.
5. Chizhov A.Ya., Pinaev S.K., Savin S.Z. Ekologicheski obuslovlennyy oksidativnyy stress kak faktor onkogeneza [Environmentally caused oxidative stress as a factor of oncogenesis]. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2012; 1: 47–53 (in Russian).
6. Pinaev S.K., Chizhov A.Ya., Pinaeva O.G. Kriticheskie periody adaptatsii k dymu i solnechnoy aktivnosti na etapakh ontogeneza (obzor literatury) [Critical periods of adaptation to smoke and solar activity in human ontogenesis (literature review)]. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 11: 4–11. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-11-4-11 (in Russian).
7. Pinaev S.K., Chizhov A.Ya., Pinaeva O.G. Svyaz' dyma i solnechnoy aktivnosti s novoobrazovaniyami cheloveka [The link of smoke and solar activity with human neoplasms]. *Kazanskiy med. zhurnal*. 2022; 103 (4): 650–657. DOI: 10.17816/KMJ2022-650 (in Russian).
8. Kang D.S., Kim H.S., Jung J.H., Lee C.M., Ahn Y.S., Seo Y.R. Formaldehyde exposure and leukemia risk: a comprehensive review and network-based toxicogenomic approach. *Genes Environ*. 2021; 43 (1): 13. DOI: 10.1186/s41021-021-00183-5.
9. Kulkarni P.S., Crespo J.G., Afonso C.A. Dioxins sources and current remediation technologies – a review. *Environ. Int*. 2008; 34 (1): 139–153. DOI: 10.1016/j.envint.2007.07.009.
10. Matés J.M., Segura J.A., Alonso F.J., Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. *Free Radic. Biol. Med*. 2010; 49 (9): 1328–1341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.028.
11. Andreeva T.I., Krasovskiy K.S. *Tabak i zdorov'e* [Tobacco and health]. Kiev; 2004. 224 (in Russian).
12. Mayorova L.P., Sadykov A.I., Sych Yu.I. Otsenka vybrosov zagryaznyayushchikh veshchestv i emissii uglekislogo gaza pri lesnykh pozharakh (na primere Khabarovskogo kraya) [Assessment of pollutant and carbon dioxide emissions during wildfires (Khabarovsk Territory)]. *Uchenye zametki TOGU*. 2013; 4 (4): 9–13 (in Russian).
13. Skugoreva S.G., Ashikhmina T.Ya., Fokina A.I., Lyalina E.I. Khimicheskie osnovy toksicheskogo deystviya tyazhelykh metallov (obzor) [Chemical basis of heavy metal toxicity (review)]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2016; 1: 4–13 (in Russian).
14. Asenjo S., Nuñez O., Segú-Tell J., Pardo Romaguera E., Cañete Nieto A., Martín-Méndez I., Bel-Lan A., García-Pérez J., Cárceles-Álvarez A., Ortega-García J.A., Ramis R. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias. *Environ. Geochem. Health*. 2022; 8: 2341–2354. DOI: 10.1007/s10653-021-01030-w.
15. Kramer A.L., Campbell L., Donatuto J., Heidt M., Kile M., Massey Simonich S.L. Impact of local and regional sources of PAHs on tribal reservation air quality in the U.S. Pacific Northwest. *Sci. Total Environ*. 2020; 710: 136412. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.136412.
16. WHO ambient air quality database, 2022 update: status report. Geneva; 2023. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1505790/retrieve> (accessed: June 01, 2023).

17. Yu P., Guo S., Xu R., Ye T., Li S., Sim M.R., Abramson M.J., Guo Y. Cohort studies of long-term exposure to outdoor particulate matter and risks of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Innovation (Camb)*. 2021; 2 (3): 100143. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100143.
18. Turner M.C., Krewski D., Diver W.R., Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Jerrett M., Marshall J.D., Gapstur S.M. Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environ. Health Perspect*. 2017; 125 (8): 087013. DOI: 10.1289/EHP1249.
19. Weichenthal S., Olaniyan T., Christidis T., Lavigne E., Hatzopoulou M., Van Ryswyk K., Tjepkema M., Burnett R. Within-city Spatial Variations in Ambient Ultrafine Particle Concentrations and Incident Brain Tumors in Adults. *Epidemiology*. 2020; 31 (2): 177–183. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001137.
20. Berdnikova N.G., Zagurskaya A.V., Men'shov V.A., Trofimov A.V., Yablonskaya O.I., K'ncheva V.D., Balanski R.M. Assotsirovannyi s tabachnym dymom kantserogenez i perspektivy ispol'zovaniya al'ternativnykh sistem dostavki nikotina v profilaktike onkologicheskikh zabolevaniy [Black smoke-associated carcinogenesis and the prospects for using alternative nicotine delivery systems in the prevention of cancer]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2020; 21 (3): 230–248. DOI: 10.31917/2103230 (in Russian).
21. Hecht S.S., Hatsukami D.K. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer*. 2022; 22 (3): 143–155. DOI: 10.1038/s41568-021-00423-4.
22. Invernizzi G., Ruprecht A., Mazza R., Rossetti E., Sasco A., Nardini S., Boffi R. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. *Tob. Control*. 2004; 13 (3): 219–221. DOI: 10.1136/tc.2003.005975.
23. Jones I.A., St Helen G., Meyers M.J., Dempsey D.A., Havel C., Jacob P. 3rd, Northcross A., Hammond S.K., Benowitz N.L. Biomarkers of secondhand smoke exposure in automobiles. *Tob. Control*. 2014; 23 (1): 51–57. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050724.
24. Northcross A.L., Trinh M., Kim J., Jones I.A., Meyers M.J., Dempsey D.D., Benowitz N.L., Hammond S.K. Particulate mass and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure from secondhand smoke in the back seat of a vehicle. *Tob. Control*. 2014; 23 (1): 14–20. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050531.
25. Okada K., Matsuo K. Nicotine Exerts a Stronger Immunosuppressive Effect Than Its Structural Analogs and Regulates Experimental Colitis in Rats. *Biomedicines*. 2023; 11 (3): 922. DOI: 10.3390/biomedicines11030922.
26. Rothbard J.B., Kurnellas M.P., Ousman S.S., Brownell S., Rothbard J.J., Steinman L. Small Heat Shock Proteins, Amyloid Fibrils, and Nicotine Stimulate a Common Immune Suppressive Pathway with Implications for Future Therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2019; 9 (7): a034223. DOI: 10.1101/cshperspect.a034223.
27. Siokos A.G., Siokou-Siova O., Tzafetas I. Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners. *Hell. J. Nucl. Med*. 2019; 22 (Suppl. 2): 184–190.
28. Azary S., Ganguly A., Bunin G.R., Lombardi C., Park A.S., Ritz B., Heck J.E. Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151728. DOI: 10.1371/journal.pone.0151728.
29. Taborelli M., Montella M., Libra M., Tedeschi R., Crispo A., Grimaldi M., Dal Maso L., Serraino D., Polesel J. The dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 421. DOI: 10.1186/s12885-017-3414-2.
30. Andreotti G., Katz M., Hoering A., Van Ness B., Crowley J., Morgan G., Hoover R.N., Baris D., Durie B. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk. Lymphoma*. 2016; 57 (6): 1450–1459. DOI: 10.3109/10428194.2015.1094693.
31. Sitdikova A.A., Svyatova N.V., Tsareva I.V. Analiz vliyaniya vybrosov avtotransporta v krupnom promyshlennom gorode na sostoyanie zagryazneniya atmosfernogo vozdukh [Analysis of the impact of vehicle emissions in a large industrial city on the state of open air pollution]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: 591 (in Russian).
32. Chernyshev V.V., Vasyanovich Yu.A., Zubtsova A.S., Golokhvast K.S. Issledovanie kachestvennogo sostava tverdykh chastits vykhlopov DVS avtomobiley bez probega [Study of the qualitative composition of particulate matter in the exhaust of internal combustion engines of cars without mileage]. *Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten'*. 2014; S4-11: 160–167 (in Russian).
33. McKenzie L.M., Allshouse W.B., Byers T.E., Bedrick E.J., Serdar B., Adgate J.L. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0170423. DOI: 10.1371/journal.pone.0170423.

34. Friesen M.C., Bassig B.A., Vermeulen R.R., Shu X.O., Purdue M.P., Stewart P.A., Xiang Y.B., Chow W.H., Ji B.T., Yang G., Linet M.S., Hu W., Gao Y.T., Zheng W., Rothman N., Lan Q. Evaluating Exposure-Response Associations for Non-Hodgkin Lymphoma with Varying Methods of Assigning Cumulative Benzene Exposure in the Shanghai Women's Health Study. *Ann. Work. Expo. Health.* 2017; 61 (1): 56–66. DOI: 10.1093/annweh/wxx009.
35. Heck J.E., Park A.S., Qiu J., Cockburn M., Ritz B. Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2015; 25 (2): 182–186. DOI: 10.1038/jes.2013.84.
36. Volk J., Heck J.E., Schmiegelow K., Hansen J. Parental occupational exposure to diesel engine exhaust in relation to childhood leukaemia and central nervous system cancers: a register-based nested case-control study in Denmark 1968–2016. *Occup. Environ. Med.* 2019; 76 (11): 809–817. DOI: 10.1136/oemed-2019-105847.
37. Ramis R., Tamayo-Uria I., Gómez-Barroso D., López-Abente G., Morales-Piga A., Pardo Romaguera E., Aragonés N., García-Pérez J. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171881. DOI: 10.1371/journal.pone.0171881.
38. Kehm R.D., Spector L.G., Poynter J.N., Vock D.M., Osypuk T.L. Socioeconomic Status and Childhood Cancer Incidence: A Population-Based Multilevel Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2018; 187 (5): 982–991. DOI: 10.1093/aje/kwx322.
39. Montero-Montoya R., López-Vargas R., Arellano-Aguilar O. Volatile Organic Compounds in Air: Sources, Distribution, Exposure and Associated Illnesses in Children. *Ann. Glob. Health.* 2018; 84 (2): 225–238. DOI: 10.29024/aogh.910.
40. Infante P.F. Residential Proximity to Gasoline Stations and Risk of Childhood Leukemia. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185 (1): 1–4. DOI: 10.1093/aje/kww130.
41. Portal ONCOLOGY.RU. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii [Malignant neoplasms in Russia]. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (accessed: January 17, 2023) (in Russian).
42. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Transport v Rossii 2003 [Federal State Statistics Service. Transport in Russia 2003]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13229> (accessed: May 12, 2022) (in Russian).
43. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Kolichestvo sobstvennykh legkovykh avtomobiley na 1000 chelovek naseleniya (s 2000 g.) [Federal State Statistics Service. Number of personally owned passenger cars per 1000 population (since 2000)]. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/media-bank/obesp_legk_avto.xls (accessed: May 12, 2022) (in Russian).
44. Shcherbov B.L., Lazareva E.V., Zhurkova I.S. Lesnye pozhary i ikh posledstviya [Wildfires and their consequences]. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «GEO»; 2015. 211 (in Russian).
45. Romanello M., McGushin A., Di Napoli C., Drummond P., Hughes N., Jamart L., Kennard H., Hamilton I. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future. *The Lancet.* 2021; 398 (10311): 1619–1662. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01787-6.
46. Sherstyukov B.G. Lesnye pozhary [Wildfires]. In the book: Semenov S.M., nauch. red. *Metody otsenki posledstviy izmeneniya klimata dlya fizicheskikh i biologicheskikh sistem* [Methods for assessing the effects of climate change for physical and biological systems]. Moscow; 2012: 266–300 (in Russian).
47. Stankevich T.S. Osobennosti otechestvennykh i zarubezhnykh podkhodov k otsenke pozharoopasnosti lesov [Characteristics of domestic and foreign approaches to assessing the wildfire hazard]. *Baltiyskiy morskoy forum: materialy VII Mezhdunarodnogo Baltiyskogo morskogo foruma* [Baltic Maritime Forum: Proceedings of the 7th International Baltic Maritime Forum]; v 6 t. T. 1. Kaliningrad; 2019: 170–178 (in Russian).
48. Kondrat'ev A.S., Samsonova I.D. Prichiny vozniknoveniya i monitoring lesnykh pozharov v lesakh Novgorodskoy oblasti [Causes and monitoring of wildfires in the forests of the Novgorod region]. *Aktual'nye problemy lesnogo kompleksa.* 2020; 56: 36–39 (in Russian).
49. Makhinova A.F. Dym lesnykh pozharov i ekologicheskaya bezopasnost' megapolisov: Mify i real'nost' [Wildfire smoke and environmental safety in megacities: Myths and reality]. *Materialy 5-oy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti goroda: Problemy i resheniya»* [Proceedings of the 5th All-Russian science-to-practice conference with international participation “Ecology and city life safety: Problems and solutions”]. Khabarovsk: Izdatel'stvo DVGUPS; 2016: 191–194 (in Russian).

50. Dickinson G.N., Miller D.D., Bajracharya A., Bruchard W., Durbin T.A., McGarry J.K.P., Moser E.P., Nuñez L.A., Pukkila E.J., Scott P.S., Sutton P.J., Johnston N.A.C. Health Risk Implications of Volatile Organic Compounds in Wildfire Smoke During the 2019 FIREX-AQ Campaign and Beyond. *Geohealth*. 2022; 6 (8): e2021GH000546. DOI: 10.1029/2021GH000546.
51. Holder A.L., Ahmed A., Vukovich J.M., Rao V. Hazardous air pollutant emissions estimates from wildfires in the wildland urban interface. *PNAS Nexus*. 2023; 2 (6): pgad186. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad186.
52. Xu R., Li S., Wu Y., Yue X., Wong E.M., Southey M.C., Hopper J.L., Abramson M.J., Li S., Guo Y. Wildfire-related PM_{2.5} and DNA methylation: An Australian twin and family study. *Environ. Int.* 2023; 171: 107704. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107704.
53. Navarro K.M., West M.R., O'Dell K., Sen P., Chen I.C., Fischer E.V., Hornbrook R.S., Apel E.C., Hills A.J., Jarnot A., DeMott P., Domitrovich J.W. Exposure to Particulate Matter and Estimation of Volatile Organic Compounds across Wildland Firefighter Job Tasks. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55 (17): 11795–11804. DOI: 10.1021/acs.est.1c00847.
54. Martinsson J., Pédehontaa-Hiaa G., Malmborg V., Madsen D., Rääf. C. Experimental wildfire induced mobility of radiocesium in a boreal forest environment. *Sci. Total. Environ.* 2021; 792: 148310. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148310.
55. Baker K.R., Lee S.D., Lemieux P., Hudson S., Murphy B.N., Bash J.O., Koplitz S.N., Nguyen T.K.V., Hao W.M., Baker S., Lincoln E. Predicting wildfire particulate matter and hypothetical re-emission of radiological Cs-137 contamination incidents. *Sci Total Environ.* 2021; 795: 148872. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148872.
56. Martinsson J., Pédehontaa-Hiaa G., Madsen D., Rääf C. Influence of variable oxygen concentration on the combustion derived release of radiocesium from boreal soil and peat. *Sci. Total. Environ.* 2022; 815: 152725. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152725.
57. Tobratov S.A., Zheleznova O.S. Prostranstvennye zakonomernosti differentsiatsii radionuklidov v landshaftakh Ryazanskoy oblasti i ikh indikatsionnoe znachenie [Spatial patterns of radionuclide differentiation in the Ryazan region and their indicator value]. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo universiteta im. S.A. Esenina*. 2012; 4 (37): 153–175 (in Russian).
58. Adetona A.M., Martin W.K., Warren S.H., Hanley N.M., Adetona O., Zhang J.J., Simpson C., Paulsen M., Rathbun S., Wang J.S., DeMarini D.M., Naeher L.P. Urinary mutagenicity and other biomarkers of occupational smoke exposure of wildland firefighters and oxidative stress. *Inhal. Toxicol.* 2019; 31 (2): 73–87. DOI: 10.1080/08958378.2019.1600079.
59. Dobrykh V.A., Ryabtseva E.G., Gonokhova L.G., Gorbach A.A., Gnatyuk Yu.P., Tyuneeva M.D., Loseva Yu.A. Laboratornye proyavleniya porazheniya kletochnykh membran u lits, podvergnutyykh vozdeystviyu dyma lesnykh pozharov [Laboratory manifestations of cell membrane damage in individuals exposed to wildfire smoke]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 3: 26–28 (in Russian).
60. Cascio W.E. Wildland fire smoke and human health. *Sci. Total. Environ.* 2018; 624: 586–595. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.086.
61. Vokina V.A., Novikov M.A., Alekseenko A.N., Sosedova L.M., Kapustina E.A., Bogomolova E.S., Elfimova T.A. Eksperimental'naya otsenka vliyaniya dyma lesnykh pozharov na reproduktivnyuyu funktsiyu melkikh mlekopitayushchikh i ikh potomstvo [Experimental evaluation of effect of wildfire smoke exposure on reproductive function of small mammals and their offspring]. *Izv. Irkut. gos. un-ta. Seriya: Biologiya. Ekologiya*. 2019; 29: 88–98. DOI: 10.26516/2073-3372.2019.29.88 (in Russian).
62. Kapustina E.A., Vokina V.A., Andreeva E.S. Povrezhdenie DNK v tkanyakh belykh krysov pri vozdeystvii dyma lesnykh pozharov [DNA damage in the tissues of white rats exposed to wildfire smoke]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2021; 9 (3): 335–342. DOI: 10.37482/2687-1491-Z071 (in Russian).
63. Dobrykh V.A., Zakharycheva T.A. *Dym lesnykh pozharov i zdorov'e* [Wildfire smoke and health]. Khabarovsk; 2009. 201 (in Russian).
64. Pinaev S.K., Pinaeva O.G., Chizhov A.Ya. About the role of environmental factors in carcinogenesis. Actual Problems of Ecology and Environmental Management: Cooperation for Sustainable Development and Environmental Safety (APEEM 2020). *E3S Web of Conferences*. 2020; 169: 04003. DOI: 10.1051/e3sconf/202016904003.

65. Navarro K.M., Kleinman M.T., Mackay C.E., Reinhardt T.E., Balmes J.R., Broyles G.A., Ottmar R.D., Naher L.P., Domitrovich J.W. Wildland firefighter smoke exposure and risk of lung cancer and cardiovascular disease mortality. *Environ. Res.* 2019; 173: 462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.060.
66. Korsiak J., Pinault L., Christidis T., Burnett R.T., Abrahamowicz M., Weichenthal S. Long-term exposure to wildfires and cancer incidence in Canada: a population-based observational cohort study. *Lancet Planet. Health.* 2022; 6 (5): e400–e409. DOI: 10.1016/S2542-5196(22)00067-5.
67. Yu P., Xu R., Li S., Yue X., Chen G., Ye T., Coêlho M.S.Z.S., Saldiva P.H.N., Sim M.R., Abramson M.J., Guo Y. Exposure to wildfire-related PM_{2.5} and site-specific cancer mortality in Brazil from 2010 to 2016: A retrospective study. *PLoS Med.* 2022; 19 (9): e1004103. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004103.
68. Khan F., Jaoui M., Rudziński K., Kwapiszewska K., Martinez-Romero A., Gil-Casanova D., Lewandowski M., Kleindienst T.E., Offenberg J.H., Krug J.D., Surratt J.D., Szmigielski R. Cytotoxicity and oxidative stress induced by atmospheric mono-nitrophenols in human lung cells. *Environ. Pollut.* 2022; 301: 119010. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.119010.
69. Bono R., Bellisario V., Tassinari R., Squillacioti G., Manetta T., Bugiani M., Migliore E., Piccioni P. Bisphenol A, Tobacco Smoke, and Age as Predictors of Oxidative Stress in Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (11). DOI: 10.3390/ijerph16112025.
70. Colombo G., Clerici M., Giustarini D., Portinaro N.M., Aldini G., Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I. Pathophysiology of tobacco smoke exposure: recent insights from comparative and redox proteomics. *Mass. Spectrom. Rev.* 2014; 33 (3): 183–218. DOI: 10.1002/mas.21392.
71. Rabha R., Ghosh S., Padhy P.K. Indoor air pollution in rural north-east India: Elemental compositions, changes in haematological indices, oxidative stress and health risks. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018; 165: 393–403. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.014.
72. Samet J.M., Chen H., Pennington E.R., Bromberg P.A. Non-redox cycling mechanisms of oxidative stress induced by PM metals. *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 151: 26–37. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.027.
73. Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly kak uchastniki regulatorynykh i patologicheskikh protsessov [Free radicals as participants in regulatory and pathological processes]. In the book: Grigor'ev A.I., Vladimirov Yu.A., ed. *Fundamental'nye nauki – meditsine. Biofizicheskie meditsinskie tekhnologii* [Basic sciences to medicine. Biophysical medical technologies]. Moscow: Maks Press; 2015: 38–71 (in Russian).
74. Breda C.N.S., Davanzo G.G., Basso P.J., Saraiva Câmara N.O., Moraes-Vieira P.M.M. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019; 26: 101255. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101255.
75. Pinaev S.K. Rol' gema v ekologicheski obuslovlennom onkogeneze (obzor literatury) [The role of heme in environmentally determined oncogenesis (literature review)]. *Ekologiya cheloveka.* 2023; 30 (1): 5–15. DOI: 10.17816/humeco115234 (in Russian).
76. Korolnek T., Hamza I. Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 126. DOI: 10.3389/fphar.2014.00126.
77. Thévenod F. Iron and Its Role in Cancer Defense: A Double-Edged Sword. *Met. Ions Life Sci.* 2018; 18. DOI: 10.1515/9783110470734-021.
78. Ivanov S.D. Zhelezo i rak: rol' ionov zheleza v protsesse kantserogeneza i pri luchevooy terapii opukholenositeley [Iron and cancer: Iron ions in carcinogenesis and radiation therapy of tumor carriers]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2013; 133 (5): 481–494 (in Russian).
79. Ying J.F., Lu Z.B., Fu L.Q., Tong Y., Wang Z., Li W.F., Mou X.Z. The role of iron homeostasis and iron-mediated ROS in cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2021; 11 (5): 1895–1912.
80. Straif K., Cohen A., Samet J., eds. *Air pollution and cancer. IARC Scientific Publications.* 2013; 161. Available at: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Air-Pollution-And-Cancer-2013> (accessed: May 30, 2022).
81. Neven K.Y., Saenen N.D., Tarantini L., Janssen B.G., Lefebvre W., Vanpoucke C., Bollati V., Nawrot T.S. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. *Lancet Planet. Health.* 2018; 2 (4): e174–e183. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30049-4.
82. Rotroff D.M., Joubert B.R., Marvel S.W., Häberg S.E., Wu M.C., Nilsen R.M., Ueland P.M., Nystad W., London S.J., Moutsers-Reif A. Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in Utero. *BMC Genomics.* 2016; 17 (1): 976. DOI: 10.1186/s12864-016-3310-1.

83. Morales-Rubio R.A., Alvarado-Cruz I., Manzano-León N., Andrade-Oliva M.D., Uribe-Ramirez M., Quintanilla-Vega B., Osornio-Vargas Á., De Vizcaya-Ruiz A. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice. *Part. Fibre. Toxicol.* 2019; 16 (1): 7. DOI: 10.1186/s12989-019-0289-1.
84. Yoon J., Terman J.R. MICAL redox enzymes and actin remodeling: New links to classical tumorigenic and cancer pathways. *Mol. Cell. Oncol.* 2017; 5 (1): e1384881. DOI: 10.1080/23723556.2017.1384881.
85. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., Toledano S., Nir-Zvi I., Ziv K., Kessler O. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression. *Drug Resist. Updat.* 2016; 29: 1–12. DOI: 10.1016/j.drug.2016.08.001.
86. Ito D., Nojima S., Nishide M., Okuno T., Takamatsu H., Kang S., Kimura T., Yoshida Y., Morimoto K., Maeda Y., Hosokawa T., Toyofuku T., Ohshima J., Kamimura D., Yamamoto M., Murakami M., Morii E., Rakugi H., Isaka Y., Kumanogoh A. mTOR Complex Signaling through the SEMA4A-Plexin B2 Axis Is Required for Optimal Activation and Differentiation of CD8⁺ T Cells. *J. Immunol.* 2015; 195 (3): 934–943. DOI: 10.4049/jimmunol.1403038.
87. Abuetabh Y., Tiwari S., Chiu B., Sergi C. Semaphorins Biology and Their Significance in Cancer. *Austin. J. Clin. Pathol.* 2014; 1 (2): 1009. Available at: <https://austinpublishinggroup.com/clinical-pathology/fulltext/ajcp-v1-id1009.php> (accessed: June 1, 2023).
88. Neufeld G., Mumblat Y., Smolkin T., Toledano S., Nir-Zvi I., Ziv K., Kessler O. The role of the semaphorins in cancer. *Cell. Adh. Migr.* 2016; 10 (6): 652–674. DOI: 10.1080/19336918.2016.1197478.
89. Ducoli L., Agrawal S., Sibler E., Kouno T., Tacconi C., Hon C.C., Berger S.D., Müllhaupt D., He Y., Kim J., D'Addio M., Dieterich L.C., Carninci P., de Hoon M.J.L., Shin J.W., Detmar M. LETR1 is a lymphatic endothelial-specific lncRNA governing cell proliferation and migration through KLF4 and SEMA3C. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 925. DOI: 10.1038/s41467-021-21217-0.
90. Mendes-da-Cruz D.A., Brignier A.C., Asnafi V., Baleyrier F., Messias C.V., Lepelletier Y., Bedjaoui N., Renand A., Smaniotto S., Canioni D., Milpied P., Balabanian K., Bouso P., Leprêtre S., Bertrand Y., Dombret H., Ifrah N., Dardenne M., Macintyre E., Savino W., Hermine O. Semaphorin 3F and neuropilin-2 control the migration of human T-cell precursors. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e103405. DOI: 10.1371/journal.pone.0103405.
91. Pfeifhofer-Obermair C., Tymoszek P., Petzer V., Weiss G., Nairz M. Iron in the Tumor Microenvironment-Connecting the Dots. *Front. Oncol.* 2018; 8: 549. DOI: 10.3389/fonc.2018.00549.
92. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18 (8): 471–484. DOI: 10.1038/s41568-018-0015-6.
93. Metayer C., Dahl G., Wiemels J., Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics.* 2016; 138 (Suppl. 1): S45–S55. DOI: 10.1542/peds.2015-4268H.
94. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Men'shchikova E.B. Autofagiya kak mekhanizm zashchity pri okislitel'nom stresse [Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2019; 18 (2): 195–214. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195–214 (in Russian).
95. Senger D.R., Li D., Jaminet S.C., Cao S. Activation of the Nrf2 Cell Defense Pathway by Ancient Foods: Disease Prevention by Important Molecules and Microbes Lost from the Modern Western Diet. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148042. DOI: 10.1371/journal.pone.0148042.
96. *Immunoreabilitatsiya pri infektsionno-vospalitel'nykh i somaticheskikh zabol'vaniyakh s ispol'zovaniem Transfer Faktorov: metodicheskoe pis'mo* [Immunorehabilitation for infectious-inflammatory and somatic diseases using Transfer Factors: Methodological letter]. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii; 2004. 34 (in Russian).
97. Chizhov A.Y., Kirkutis A., Andrušienė J. Perspectives in the Application of Immunocorrector – transfer factor™ in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitacijos Mokslai: Slauga, Kineziterapija, Ergoterapija.* 2016; 2 (15): 5–17. DOI: 10.33607/rmske.v2i15.703.

Received July 27, 2023; accepted December 20, 2023.

Information about the authors

Pinaev Sergey Konstantinovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Oncology with a Course in Surgery and Endoscopy, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Muravyov-Amursky St., 35; e-mail: pinaev@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0774-2376>.

Pinaeva Ol'ga Gennad'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Muravyov-Amursky St., 35; e-mail: pinaeva_og@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9676-845X>.

Chizhov Aleksey Yaroslavovich, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Ecological Academy, Doctor of Sciences (Medicine), Consulting Professor, Department of Human Ecology and Bioelementology, RUDN University: Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; General Director, Medical Ecological Center "Mountain Air XXI Century". 115093, Russia, Moscow, Podolskoe highway, 8/5; Professor, Chair of Radiation Medicine, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan. 123098, Russia, Moscow, Marshala Novikov St., 23; e-mail: chizhov_aya@pfur.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/00000-0003-0542-1552>.

For citation

Pinaev S.K., Pinaeva O.G., Chizhov A.Ya. Osobennosti kantserogennogo deystviya razlichnykh vidov dyma [Carcinogenic effect of various types of smoke]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 1: 6–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-6-27 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.24-036.12-085

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-28-40

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

А.Н. Ермачкова¹, Е.А. Смирнова², А.А. Низов², И.Б. Пономарева²,
С.И. Глозов², Т.В. Кунафина³

¹ ГБУ РО «Городская поликлиника № 12», г. Рязань, Россия;

² ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия;

³ ГБУЗ МО «Королевская городская больница», г. Королёв, Россия

Приверженность пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) к лечению имеет огромное значение для предупреждения прогрессирования болезни и максимально позднего развития осложнений, определяющих качество и продолжительность жизни.

Цель исследования. Оценить уровень приверженности пациентов с ХОБЛ к медикаментозной терапии респираторными препаратами, установить факторы, влияющие на нее, и изучить 5-летнюю выживаемость в зависимости от уровня приверженности.

Материалы и методы. В исследование включено 150 пациентов с ХОБЛ (87 мужчин, 63 женщины, средний возраст – 58,3±0,86 года). Оценивались функция легких (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ), степень выраженности респираторных симптомов (шкала mMRS, опросник САТ), тяжесть заболевания (GOLD, 2022). Приверженность к лечению ХОБЛ определялась по опроснику Мориски – Грин (1986). Анализировалась пятилетняя выживаемость больных.

Результаты. Выявлена низкая приверженность к лечению пациентов с ХОБЛ: через 1 мес. после начала или коррекции респираторной терапии только 32 пациента (21,3 %) были оценены как приверженные, 56 пациентов (37,3 %) – недостаточно приверженные, 62 пациента (41,3 %) – неприверженные к лечению. Приверженность к проводимому лечению была связана с возрастом, тяжестью заболевания, степенью выраженности респираторных симптомов, показателем ОФВ₁ и не зависела от пола. Через пять лет выживаемость в группе неприверженных (89,5 %) и недостаточно приверженных пациентов (80,4 %) оказалась значимо выше, чем в группе приверженных пациентов (61,9 %), что связано с более тяжелым статусом пациентов, приверженных к терапии.

Выводы. Выявлен недостаточный уровень приверженности у пациентов с ХОБЛ. Более привержены к терапии респираторными препаратами пациенты пожилого возраста с более тяжелым течением болезни, низкими показателями ОФВ₁, выраженными обострениями. Худшие показатели пятилетней выживаемости в группе пациентов, приверженных к терапии, связаны с более тяжелым клиническим статусом, возрастом и коморбидностью.

Ключевые слова: ХОБЛ, приверженность к лечению, шкала Мориски – Грин, пятилетняя выживаемость.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых и развивающихся странах, занимая 3-е место среди причин ле-

тального исхода [1–4]. Ожидается возрастание влияния ХОБЛ и, следовательно, рост ее экономического бремени [4–6]. Ежегодные расходы на здравоохранение на душу населения у пациентов с ХОБЛ в два раза превы-

шают аналогичные показатели лиц без респираторных заболеваний.

Неоптимальная приверженность к лечению снижает пользу и эффективность медикаментозной терапии [7, 8]. Показатели приверженности среди пациентов с ХОБЛ в клинических исследованиях составляют 70–90 %, при этом в реальной клинической практике находятся в диапазоне 20–60 % [8, 9], что отражает несоблюдение схем медикаментозной терапии [10–12]. Прекращение приема лекарств увеличивает частоту обострений, количество госпитализаций и смертность, а в долгосрочной перспективе приводит к ухудшению здоровья и увеличению расходов на здравоохранение [10, 11, 13]. Несоблюдение схемы лечения возникает по разным причинам, связанным как с самим заболеванием, терапией, так и с отношением между врачом и пациентом [12, 14]. Факторы, влияющие на приверженность к лекарственным препаратам у пациентов с ХОБЛ, нуждаются в постоянной оценке и изучении для разработки эффективных стратегий улучшения приверженности к проводимой терапии [11, 13, 15].

Цель исследования. Изучить приверженность к респираторным препаратам у пациентов с ХОБЛ, выявить факторы, влияющие на нее, и оценить пятилетнюю выживаемость пациентов в зависимости от уровня приверженности.

Материалы и методы. В исследование было включено 150 пациентов с ХОБЛ (87 мужчин, 63 женщины) в возрасте от 45 до 81 года (средний возраст – $58,3 \pm 0,86$ года), соответствовавших критериям включения: 1) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 2) наличие хронических респираторных симптомов (хронический кашель, хроническая продукция мокроты, одышка); 3) наличие отклонений от нормы показателей функции внешнего дыхания (ФВД): $ОФВ_1 \leq 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ – после проведенного бронходилатационного теста; 4) действие факторов риска в анамнезе. Критериями исключения являлись: 1) отсутствие клинических признаков ХОБЛ, отсутствие отклонений от нормы показателей ФВД; 2) наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; 3) психологические и со-

циальные причины, препятствующие выполнению программы исследования.

Степень выраженности респираторных симптомов определялась с использованием шкалы mMRC (Medical Research Council – шкала тяжести одышки) и опросника САТ. Приверженность к лечению ХОБЛ устанавливалась по опроснику Мориски – Грин [16]. При этом оценивались забывчивость, небрежность, прекращение приема препарата при улучшении или ухудшении самочувствия. Все вопросы относились только к лекарствам, назначаемым при ХОБЛ. Использовалась схема оценки: «да» = 0, «нет» = 1. Пациенты, в сумме набравшие 4 балла, классифицировались как приверженные, 3 балла – недостаточно приверженные, 0–2 балла – неприверженные.

Спирография выполнялась в режиме спокойного дыхания и форсированного выдоха по правилам ATS/ERS с помощью портативного спирометра СМП21/01 (Россия). Анализировались показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, индекс Тиффно; всем пациентам выполнялся тест на обратимость бронхиальной обструкции через 15 мин после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг.

После обследования ХОБЛ 1-й стадии была диагностирована у 28 пациентов (18,7 %), ХОБЛ 2-й стадии – у 75 (50 %), 3-й стадии – у 35 (23,3 %), 4-й стадии – у 12 (8 %) чел. В зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока, выраженности симптомов заболевания, истории обострений (GOLD, 2022) больные ХОБЛ были классифицированы на группу А – 65 пациентов (43,3 %), группу В – 40 пациентов (26,7 %), группу С – 21 пациент (14 %), группу D – 24 пациента (16 %).

При анализе пятилетней выживаемости регистрировались все случаи смерти по данным медицинских карт, свидетельств о смерти. Причина смерти классифицировалась как респираторная (если была вызвана ХОБЛ, дыхательной недостаточностью или инфекцией дыхательных путей), сердечно-сосудистая, рак легких или другие.

Исследование одобрено ЛЭК при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS26,0

for Windows. Количественные данные, удовлетворяющие нормальному распределению, представлены как среднее значение и ошибка среднего ($M \pm m$). При сравнении трех групп с нормальным характером распределения данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки статистической значимости различий в выборках применялся критерий Тьюки – Крамера. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения выживаемости пациентов в разных выборках использовался анализ Каплана – Мейера.

Результаты. Монотерапия длительно действующими антихолинергическими препаратами после первичного обращения была назначена 86 пациентам (57,3 %), длительно действующие бронхолитики в совокупности с антихолинергическими препаратами назначены 64 пациентам (42,7 %). Терапия комбинацией ингаляционного кортикостероида и длительно действующего бронхолитика при повторном обращении (неэффективность проводимого лечения, наличие повторных обострений, эозинофилов в мокроте) была назначена 10 пациентам (6,7 %). Тройная терапия (антихолинергический препарат, ингаляционный кортикостероид, длительно действующий бронхолитик) – 14 пациентам (9,3 %).

Положительная динамика на фоне терапии в виде уменьшения респираторных симптомов через месяц наблюдалась у 125 пациентов (83,3 %), 10 чел. (9,3 %) отметили ухудшение самочувствия, а 10 пациентов (6,7 %) пре-

кратили использование ингалятора самостоятельно в связи с улучшением самочувствия после его применения. Остальные пациенты продолжили терапию, однако не всегда регулярно принимали ингаляционные препараты. Приверженность к лечению пациентов с ХОБЛ в начале лечения оказалась низкой: через 1 мес. после начала/коррекции респираторной терапии только 32 пациента (21,3 %) оказались приверженными, 56 чел. (37,3 %) – недостаточно приверженными, 62 пациента (41,3 %) – неприверженными.

Наиболее распространенными причинами несоблюдения назначений явились: забывчивость – 45 случаев (41,7 %), невнимательное отношение к себе – 25 (23,1 %), график работы – 9 (8,3 %), ухудшение самочувствия (субъективная оценка) – 10 (9,3 %), «помог, отказался» – 10 (9,3 %). Поскольку основной причиной низкой приверженности большей части опрошенных больных ХОБЛ была забывчивость и невнимательное отношение к себе, на приеме проводились мероприятия по повышению мотивации к лечению путём использования отрывных бланков наглядной информации по типу дневников, обучающие семинары с пациентами в школах здоровья.

Повторная оценка приверженности была проведена через 12 мес. от начала/коррекции проводимой терапии: 42 пациента (28 %) имели высокую приверженность к терапии (1-я группа), 51 чел. (34 %) был недостаточно привержен (2-я группа) и 57 чел. (38 %) являлись неприверженными (3-я группа) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от их уровня приверженности по опроснику Мориски – Грин через 12 мес. от начала/коррекции респираторной терапии

Comparative analysis of 3 groups of patients according to their adherence level, Morisky-Green test, 12 months after respiratory therapy start/correction

Показатель Parameter	1-я группа Group 1, n=42	2-я группа Group 2, n=51	3-я группа Group 3, n=57	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Мужчины, чел. (%) Men, n (%)	30 (71,4)	24 (47,1)	32 (56,1)	0,6	0,6	0,6
Женщины, чел. (%) Women, n (%)	12 (28,6)	27 (52,9)	25 (43,9)	0,6	0,6	0,6

Показатель Parameter	1-я группа Group 1, n=42	2-я группа Group 2, n=51	3-я группа Group 3, n=57	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Средний возраст, лет Average age, years old	67,1±1,5	56,8±1,15	53,2±1,2	0,021	0,027	0,1
ОФВ1, % FEV1, %	49,2±2,5	61,8±2,7	67,1±2,4	0,002	0,0001	0,2
Одышка Dyspnea	2,9±0,08	1,3±0,13	0,5±0,13	0,0001	0,0001	0,0001
CAT	23,3±1,07	11,04±0,77	9,8±0,65	0,0001	0,0001	0,5
GOLD, 2022, % (абс.): GOLD, 2022, % (abs.):						
A	2,4 (1)	55 (28)	63,2 (36)			
B	47,6 (20)	17,6 (9)	19,3 (11)			
C	2,4 (1)	23,5 (12)	14,0 (8)			
D	47,6 (20)	3,9 (2)	3,5 (2)	0,0001	0,0001	0,6

Примечание. p (1-2) – достоверность различий между приверженными и недостаточно приверженными пациентами, p (1-3) – между приверженными и неприверженными, p (2-3) – между недостаточно приверженными и неприверженными пациентами.

Note. p (1-2) – the differences are significant for adherent and insufficiently adherent patients, p (1-3) – the differences are significant for adherent and non-adherent patients, p (2-3) – the differences are significant for insufficiently adherent and non-adherent patients.

По данным табл. 1 установлены факторы, влияющие на приверженность: пол, возраст, степень выраженности респираторных симптомов (по шкале mMRS и опроснику CAT), ФВД, тяжесть течения заболевания (GOLD, 2022).

В период с января 2015 по декабрь 2019 г. из 150 пациентов с ХОБЛ умерло 32 чел., из них 23 мужчины (71,9 %) и 9 женщин (28,1 %).

В табл. 2 представлены демографические и клинические характеристики пациентов с ХОБЛ в различных гендерных группах.

Таблица 2

Table 2

Демографические и клинические характеристики пациентов с ХОБЛ в различных гендерных группах

Demographic and clinical characteristics of patients with COPD in different gender groups

Характеристика Parameter	Мужчины, всего Men, total	Мужчины, умершие Men (deceased)	Женщины, всего Women, total	Женщины, умершие Women (deceased)
Количество, чел. (%) Quantity, n %	87 (58)	23 (71,9)	63 (42)	9 (28,1)
Возраст, лет Age, years old	58,3±0,86	60,3±1,9	58,3±0,88	61,5±2,07
Тяжесть течения ХОБЛ (ОФВ1), % COPD severity (FEV1), %	60,3±1,56	54,2±3,5	60,1±1,59	52,9±3,8
Статус курения (индекс пачко-лет) Smoking status (pack-year index)	30,8±1,5	31,4±3,68	31,3±2,1	32,2±4,04

Характеристика Parameter	Мужчины, всего Men, total	Мужчины, умершие Men (deceased)	Женщины, всего Women, total	Женщины, умершие Women (deceased)
Артериальная гипертензия, абс. (%) Arterial hypertension, abs %	47 (54)	11 (47,8)	30 (47,6)	5 (55,5)
ИБС, абс. (%) Cardiac ischemia, abs %	38 (43,7)	12 (52,2)	16 (25,4)	4 (44,4)
Сахарный диабет, абс. (%) Diabetes, %	9 (10,3)	4 (17,4)	7 (11,1)	2 (22,2)
Онкологические заболевания, абс. (%) Oncological diseases, abs %	6 (6,9)	5 (21,7)	4 (6,3)	2 (22,2)

Статистически значимых различий между гендерными группами в зависимости от возраста, пола, тяжести течения заболевания, а также наличия сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный

диабет, злокачественные новообразования) выявлено не было ($p < 0,5$).

Выживаемость мужчин с ХОБЛ была достоверно ниже, чем выживаемость женщин (рис. 1).

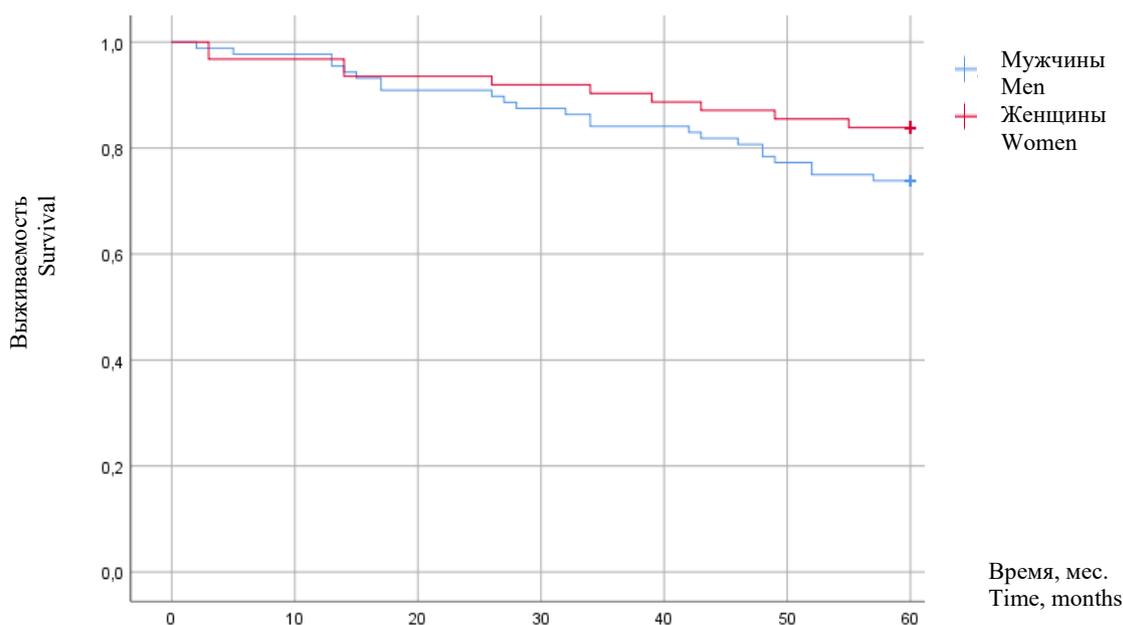


Рис. 1. Оценка выживаемости мужчин и женщин за 60 мес. по методу Каплана – Майера

Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimate for men and women, 60 months

Анализ пятилетней выживаемости пациентов с ХОБЛ в зависимости от приверженности к лечению показал, что процент летальных случаев в группе приверженных пациентов был самым высоким (38,1%), что, вероятно, связано с более тяжелым течением заболева-

ния у больных этой группы. Общий процент выживаемости в группах неприверженных (89,5%) и недостаточно приверженных пациентов (80,4%) был значимо выше, чем в группе приверженных (61,9%) (рис. 2, табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Соотношение умерших и выживших пациентов в зависимости от их уровня приверженности

Ratio of deceased and survived patients according to their adherence level

Группа Group	Всего, чел. Total, n	Умершие, чел. (%) Deceased, n (%)	Выжившие, чел. (%) Survived, n (%)
Приверженные Adherent	42	16 (38,1)	26 (61,9)
Недостаточно приверженные Insufficiently adherent	51	10 (19,6)	41 (80,4)
Неприверженные Non-adherent	57	6 (10,5)	51 (89,5)
Все Total	150	32 (22,0)	118 (78,0)

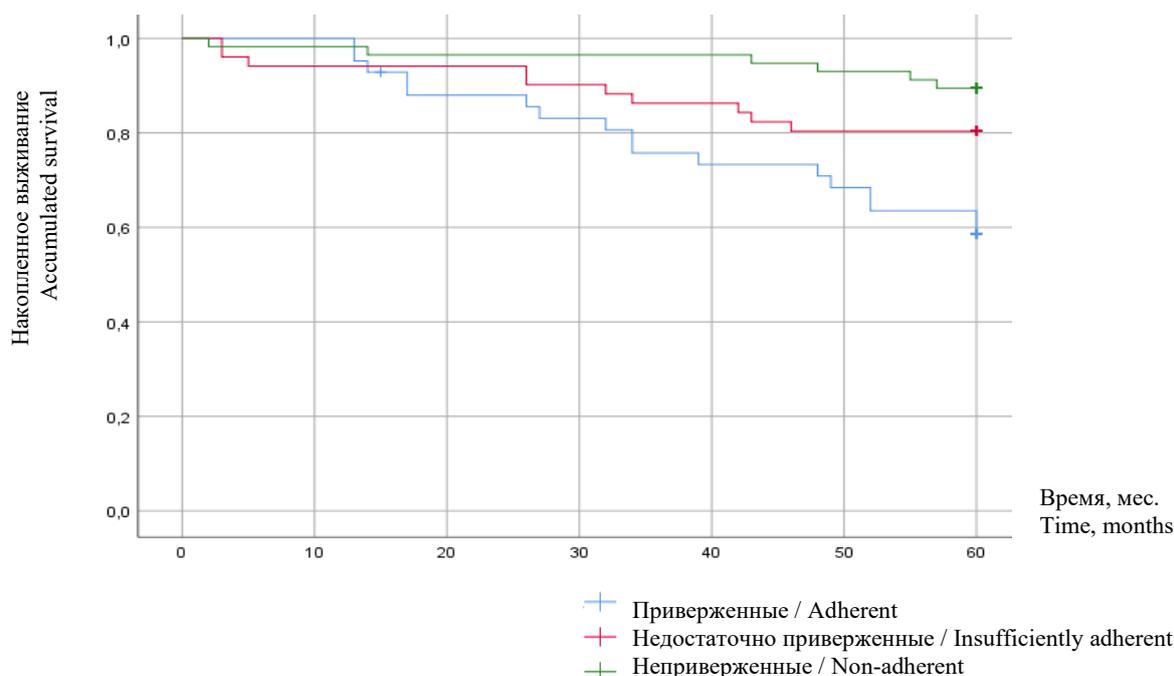


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость пациентов с ХОБЛ в зависимости от уровня приверженности (метод Каплана – Майера)

Fig. 2. Five-year survival rate of patients with COPD depending on the adherence level (Kaplan-Meier method)

Причинами смерти пациентов (32 чел.) за весь период наблюдения являлись: болезни системы кровообращения – 16 случаев (50,0 %); злокачественные новообразования – 7 (21,9 %); болезни органов дыхания – 3 (9,4 %), из них ХОБЛ – 2 (6,3 %); травмы, отравления, неуточненные причины смерти – 6 (18,7 %).

Обсуждение. Изучение приверженности к лечению имеет большое значение, так как позволяет оптимизировать схемы лечения, повысить их эффективность, улучшить прогноз пациентов с ХОБЛ.

Низкий уровень приверженности пациентов, обратившихся в поликлинику (28 %), со-

гласуется с результатами аналогичных работ по оценке приверженности при ХОБЛ [11, 12, 17–19]. Имеющиеся в литературе данные по взаимосвязи возраста и приверженности к респираторным препаратам противоречивы. Так, N. Świątoniowska et al. сообщали о лучшей приверженности пожилых пациентов [20], в то время как исследование A. Pierobon не подтвердило данной закономерности [14]. В нашем исследовании увеличение возраста сопровождалось улучшением приверженности к проводимой респираторной терапии (табл. 1).

M. Humenberger et al. было установлено, что пол не является предиктором приверженности к лекарствам [21], что согласуется с данными нашего исследования (табл. 1). Различия между уровнем приверженности мужчин и женщин, о которых сообщается в литературе, могут быть обусловлены различными факторами (курение, уровень образования, социальный фактор) [17–19, 22].

Полученные нами данные о прямой взаимосвязи приверженности к респираторной терапии со степенью выраженности респираторных симптомов (группы А, В, С, D по GOLD (2022)) и показателем функции внешнего дыхания ОФВ₁ согласуются с выводами J.L. López-Campos et al., в работе которых, однако, средний показатель ОФВ₁ в группе неприверженных пациентов составил 42,4 %, в группе приверженных – 39,7 %, что существенно ниже, чем данные, полученные нами (67,1 % и 49,2 % соответственно) [15].

Худшая выживаемость приверженных пациентов (61,9 %) по сравнению с другими группами, вероятно, обусловлена более тяжелым течением заболевания в этой группе больных (47,6 % группы приверженных составляют пациенты с крайне тяжелым течением заболевания – группа D). В исследовании Martin Sivori et al. показано, что чем более выражена обструкция воздушного потока, тем ниже выживаемость пациентов. В этом исследовании наихудшая выживаемость наблюдалась в группе D, где она уже не зависела от уровня ОФВ₁ [22]. Таким образом, пациенты среднего возраста со слабой респираторной симптоматикой нуждаются в особом внимании, поскольку уровень приверженности к проводимой терапии у них остается низким.

Выводы:

1. Уровень приверженности к лечению у пациентов с ХОБЛ низкий: 21,3 % через 1 мес. и 28 % через 12 мес. после начала/коррекции лечения.

2. Наиболее привержены к лечению пациенты пожилого возраста с выраженной респираторной симптоматикой, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

3. Пятилетняя выживаемость пациентов с ХОБЛ в амбулаторных условиях составила 78 %. Худшая выживаемость пациентов, приверженных к лечению, обусловлена более тяжелым течением заболевания у этой группы больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ермачкова А.Н., Смирнова Е.А., Низов А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ермачкова А.Н.

Статистическая обработка данных: Ермачкова А.Н.

Анализ и интерпретация данных: Ермачкова А.Н.

Написание и редактирование текста: Ермачкова А.Н., Смирнова Е.А., Пономарева И.Б., Глотов С.И., Кунафина Т.В.

Литература

1. Пукаева Н.Е., Миллер Д.С., Поровский Я.В., Миллер С.В. Функция аппарата внешнего дыхания при раке легкого, развившемся на фоне хронической обструктивной болезни легких. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022; 10 (1): 15–22. DOI: 10.23888/HMJ202210115-22.
2. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа моноядерных лейкоцитов крови как маркеры адаптации митохондрий к гипоксии у больных при

- обострении хронической обструктивной болезни легких. Российский медико-биологический вестник им. ак. И.П. Павлова. 2020; 28 (1): 13–20. URL: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/1437> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028113-20.
3. *Малярчук С.А., Елфимов А.И., Старокожева В.С., Попандоуло А.С.* Приверженность лечению пациентов с ХОБЛ. Неделя науки – 2017: материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. Ставрополь; 2017: 129–130.
 4. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.* Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–54. URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/385/383> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
 5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022. URL: https://www.pulmonology-russia.ru/upload/docs/GOLD-POCKET-GUIDE-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (дата обращения: 01.04.2023).
 6. *Moreira A.T.A., Pinto C.R., Lemos A.C.M., Assunção-Costa L., Souza G.S., Martins Netto E.* Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. J Bras Pneumol. 2021; 48 (1): e20210120. URL: https://www.researchgate.net/publication/357094227_Evidence_of_the_association_between_adherence_to_treatment_and_mortality_among_patients_with_COPD_monitored_at_a_public_disease_management_program_in_Brazil (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.36416/1806-3756/e20210120.
 7. *Tzanakis N., Koulouris N., Dimakou K., Gourgoulis K., Kosmas E., Chasapidou G.* Classification of COPD patients and compliance to recommended treatment in Greece according to GOLD 2017 report: the RELICO study. BMC Pulm Med. 2021; 21 (1): 216. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268415/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1186/s12890-021-01576-6.
 8. *Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В.* Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации. Медицинский совет. 2021; 16: 10–16. URL: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6454/5844> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-10-16.
 9. *Barja-Martínez E., Casas-González S., Simón-López A.F., Mancheño-Ovejero C., Padial-de la Cruz M.L.G.* Adherence to inhaled therapy in the outpatient setting. Enferm Clin (Engl Ed). 2019; 29 (1): 34–38. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130862118302249?via%3Dihub> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1016/j.enfcli.2018.09.003.
 10. *Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S.* Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 343–352. URL: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=48135> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S184653.
 11. *Kokturk N., Polatli M., Oguzulgen I.K., Saleemi S., Al Ghobain M.* Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1377–1388. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927343/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S150411.
 12. *Larsson K., Ekberg-Jansson A., Stridsman C., Hanno M., Vanfleteren L.E.G.W.* Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 909–918. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039432/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S300299.
 13. *López-Pintor E., Grau J., González I., Bernal-Soriano M.C., Quesada J.A., Lumbreras B.* Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies. Respir Med. 2021; 176: 106280. URL: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30420-0/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30420-0/fulltext) (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106280.
 14. *Pierobon A., Bottelli E.S., Ranzini L., Bruschi C., Maestri R.* COPD patients' self-reported adherence, psychosocial factors and mild cognitive impairment in pulmonary rehabilitation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2059–2067. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529298/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S133586.

15. *López-Campos J.L., Gallego E.Q., Hernández L.C.* Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 1503–1515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628097/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S170848.
16. *Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M.* Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care.* 1986; 24 (1): 67–74.
17. *Schrijver J., Effing T.W., Brusse-Keizer M., van der Palen J., van der Valk P., Lenferink A.* Predictors of patient adherence to COPD self-management exacerbation action plans. *Patient Educ Couns.* 2021; 104 (1): 163–170. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399120303335?via%3Dihub> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1016/j.pes.2020.06.015.
18. *Chan K.P., Ko F.W., Chan H.S., Wong M.L., Mok T.Y., Choo K.L.* Adherence to a COPD treatment guideline among patients in Hong Kong. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 3371–3379. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713700/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.2147/COPD.S147070.
19. *Sandelowsky H., Weinreich U.M., Arli B.B., Sundh J., Høines K.* COPD – do the right thing. *BMC Fam Pract.* 2021; 22 (1): 244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8666021/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1186/s12875-021-01583-w.
20. *Świątoniowska N., Chabowski M., Polański J., Mazur G., Jankowska-Polańska B.* Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1271: 37–47. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2019_477 (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1007/5584_2019_477.
21. *Humenberger M., Horner A., Labek A., Kaiser B., Frechinger R.* Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 163. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194635/> (дата обращения: 01.04.2023). DOI: 10.1186/s12890-018-0724-3.
22. *Sivori M., Fernandez R., Toibaro J., Gortaire E.V.* Supervivencia en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica acorde a la clasificación GOLD 2017. *Medicina (Buenos Aires).* 2019; 79: 20–28. URL: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/supervivencia-en-una-cohorte-de-pacientes-con-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-acorde-a-la-clasificacion-gold-2017> (дата обращения: 01.04.2023).

Поступила в редакцию 07.04.2023; принята 11.07.2023.

Авторский коллектив

Ермачкова Анна Николаевна – заведующий терапевтическим отделением, ГБУ РО «Городская поликлиника № 12». 390047, Россия, г. Рязань, ул. Связи, 22; e-mail: anna.vyunova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>.

Смирнова Елена Амишевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9; e-mail: smirnova-ea@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>.

Низов Алексей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9; e-mail: a.nizov@rzgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7531-9102>.

Пономарева Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. В.Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9; e-mail: docib@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>.

Глотов Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. В.Я. Гармаша, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9; e-mail: sergeyglot@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>.

Кунафина Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением пульмонологии, ГБУЗ МО «Королевская городская больница». 141070, Россия, г. Королев, ул. Циолковского, 24; e-mail: tana_07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9003-124X>.

Образец цитирования

Ермачкова А.Н., Смирнова Е.А., Низов А.А., Пономарева И.Б., Глотов С.И., Кунафина Т.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: уровень приверженности к терапии в амбулаторной практике. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 28–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-28-40.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: RATE OF THERAPIOTIC ADHERENCE IN OUTPATIENT PRACTICE

A.N. Ermachkova¹, E.A. Smirnova², A.A. Nizov², I.B. Ponomareva²,
S.I. Glotov², T.V. Kunafina³

¹ City Clinic No. 12, Ryazan, Russia;

² Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia;

³ Korolev City Hospital, Korolev, Russia

The adherence of a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to treatment is of utmost importance as it prevents the disease progression and the delayed complication development that determine the quality of life and life span.

The purpose of the study is to assess the level of adherence for patients with COPD to drug therapy with respiratory drugs, to identify factors influencing the adherence, and study 5-year survival rate based on adherence level.

Materials and Methods. The study enrolled 150 patients with COPD (87 men, and 63 women, mean age 58.3±0.86 years). Pulmonary function (FEV1, FVC, FEV1/FVC), severity of respiratory symptoms (mMRS scale, CAT questionnaire), and disease severity were assessed (GOLD, 2022). Adherence to COPD treatment was determined according to the Morisky-Green test (1986). Five-year survival rate of patients was analyzed.

Results. Low adherence to treatment in patients with COPD was revealed: 1 month after the initiation or correction of respiratory therapy, only 32 patients (21.3 %) were assessed as adherent, 56 patients (37.3 %) were insufficiently adherent, and 62 patients (41.3 %) were non-adherent to treatment. Adherence to treatment was associated with age, disease severity, severity of respiratory symptoms, FEV1 and did not depend on gender. In five years, survival rate in the group of non-adherent patients (89.5 %) and insufficiently adherent patients (80.4 %) was significantly higher than in the group of adherent one (61.9 %). It is associated with a more severe status of patients who are adherent to therapy.

Conclusion. The authors identified an insufficient adherence level in patients with COPD. Elderly patients with a more severe course of the disease, low FEV1 levels, and severe exacerbations are more adherent to respiratory drug therapy. Worse five-year survival rates were observed in the group of patients who were adherent to therapy. It was associated with more severe clinical status, age and comorbidity.

Key words: COPD, adherence to treatment, Morisky-Green scale, five-year survival.

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

Author contributions

Research concept and design: Ermachkova A.N., Smirnova E.A., Nizov A.A.

Literature search, participation in the research study, data processing: Ermachkova A.N.

Statistical data processing: Ermachkova A.N.

Data analysis and interpretation: Ermachkova A.N.

Text writing and editing: Ermachkova A.N., Smirnova E.A., Ponomareva I.B., Glotov S.I., Kunafina T.V.

References

1. Pukaeva N.E., Miller D.S., Porovskiy Ya.V., Miller S.V. Funktsiya apparata vneshnego dykhaniya pri rake legkogo, razvivshemsya na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Function of the external respiration apparatus in lung cancer developed with the underlying chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2022; 10 (1): 15–22. DOI: 10.23888/HMJ202210115-22 (in Russian).
2. Bel'skikh E.S., Uryas'ev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V. Suktsinat i suktsinatdegidrogenaza monoyadernykh leykotsitov krovi kak markery adaptatsii mitokhondriy k gipoksii u bol'nykh pri obostrenii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Succinate and succinate dehydrogenase of mononuclear blood leukocytes as markers of adaptation of mitochondria to hypoxia in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28 (1): 13–20. Available at: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/1437> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028113-20 (in Russian).
3. Malyarchuk S.A., Elfimov A.I., Starokozheva V.S., Popandopulo A.S. Priverzhennost' lecheniyu patsientov s KhOBL [Adherence to treatment in patients with COPD]. *Nedelya nauki – 2017: materialy Vserossiyskogo molodezhnogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem* [Science Week 2017: Proceedings of the All-Russian Youth Forum with international participation]. Stavropol'; 2017: 129–130 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/385/383> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
5. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022. Available at: https://www.pulmonology-russia.ru/upload/docs/GOLD-POCKET-GUIDE-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (accessed: April 01, 2023).
6. Moreira A.T.A., Pinto C.R., Lemos A.C.M., Assunção-Costa L., Souza G.S., Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021; 48 (1): e20210120. Available at: https://www.researchgate.net/publication/357094227_Evidence_of_the_association_between_adherence_to_treatment_and_mortality_among_patients_with_COPD_monitored_at_a_public_disease_management_program_in_Brazil (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.36416/1806-3756/e20210120.
7. Tzanakis N., Koulouris N., Dimakou K., Gourgoulialis K., Kosmas E., Chasapidou G. Classification of COPD patients and compliance to recommended treatment in Greece according to GOLD 2017 report: the RELICO study. *BMC Pulm Med*. 2021; 21 (1): 216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268415/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1186/s12890-021-01576-6.
8. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shul'zhenko L.V. Povyshenie priverzhennosti k lecheniyu u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh pri ispol'zovanii fiksirovannoy troynoy kombinatsii [Increasing treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination]. *Meditinskiy sovet*. 2021; 16: 10–16. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6454/5844> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-10-16 (in Russian).
9. Barja-Martínez E., Casas-González S., Simón-López A.F., Mancheño-Ovejero C., Padial-de la Cruz M.L.G. Adherence to inhaled therapy in the outpatient setting. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2019; 29 (1): 34–38. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130862118302249?via%3Dihub> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1016/j.enfcli.2018.09.003.
10. Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population. *Int J Chron Obstruc Pulmon Dis*. 2019; 14: 343–352. Available at: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=48135> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S184653.
11. Kokturk N., Polatli M., Oguzulgen I.K., Saleemi S., Al Ghobain M. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1377–1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927343/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S150411.

12. Larsson K., Ekberg-Jansson A., Stridsman C., Hanno M., Vanfleteren L.E.G.W. Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 909–918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039432/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S300299.
13. López-Pintor E., Grau J., González I., Bernal-Soriano M.C., Quesada J.A., Lumbreras B. Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies. *Respir Med.* 2021; 176: 106280. Available at: [https://www.resmed-journal.com/article/S0954-6111\(20\)30420-0/fulltext](https://www.resmed-journal.com/article/S0954-6111(20)30420-0/fulltext) (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106280.
14. Pierobon A., Bottelli E.S., Ranzini L., Bruschi C., Maestri R. COPD patients' self-reported adherence, psychosocial factors and mild cognitive impairment in pulmonary rehabilitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 2059–2067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529298> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S133586.
15. López-Campos J.L., Gallego E.Q., Hernández L.C. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 1503–1515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628097/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S170848.
16. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care.* 1986; 24 (1): 67–74.
17. Schrijver J., Effing T.W., Brusse-Keizer M., van der Palen J., van der Valk P., Lenferink A. Predictors of patient adherence to COPD self-management exacerbation action plans. *Patient Educ Couns.* 2021; 104 (1): 163–170. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399120303335?via%3Dihub> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1016/j.pec.2020.06.015.
18. Chan K.P., Ko F.W., Chan H.S., Wong M.L., Mok T.Y., Choo K.L. Adherence to a COPD treatment guideline among patients in Hong Kong. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 3371–3379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713700/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.2147/COPD.S147070.
19. Sandelowsky H., Weinreich U.M., Aarli B.B., Sundh J., Høines K. COPD – do the right thing. *BMC FamPract.* 2021; 22 (1): 244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8666021/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1186/s12875-021-01583-w.
20. Świątoniowska N., Chabowski M., Polański J., Mazur G., Jankowska-Polańska B. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1271: 37–47. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2019_477 (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1007/5584_2019_477.
21. Humenberger M., Horner A., Labek A., Kaiser B., Frechinger R. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194635/> (accessed: April 01, 2023). DOI: 10.1186/s12890-018-0724-3.
22. Sivori M., Fernandez R., Toibaro J., Gortaire E.V. Supervivencia en una cohorte de pacientes con enfermedad ad pulmonaro obstructive chronic acorde a la clasificacion GOLD 2017. *Medicina (Buenos Aires).* 2019; 79: 20–28. Available at: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/supervivencia-en-una-cohorte-de-pacientes-con-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-acorde-a-la-clasificacion-gold-2017> (accessed: April 01, 2023).

Received April 07, 2023; accepted July 11, 2023.

Information about the authors

Ermachkova Anna Nikolaevna, Head of the Therapeutic Department, City Clinic No. 12. 390047, Russia, Ryazan, Cvyazi St., 22; e-mail: anna.vyunova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>.

Smirnova Elena Amishevna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: smirnova-ea@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>.

Nizov Aleksey Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Internal Diseases, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: a.nizov@rzgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7531-9102>.

Ponomareva Irina Borisovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after V.Ya. Garmash, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: docib@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>.

Glotov Sergey Ivanovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after V.Ya. Garmash, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: sergey-glot@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>.

Kunafina Tat'yana Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Pulmonology, Korolev City Hospital. 141070, Russia, Korolev, Tsiolkovsky St., 24; e-mail: tana_07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9003-124X>.

For citation

Ermachkova A.N., Smirnova E.A., Nizov A.A., Ponomareva I.B., Glotov S.I., Kunafina T.V. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: uroven' priverzhennosti k terapii v ambulatornoy praktike [Chronic obstructive pulmonary disease: Rate of therapeutic adherence in outpatient practice]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 1: 28–40. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-28-40 (in Russian).

УДК 616.831-089.87

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-41-63

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.А. Тонеев^{1, 2}, А.С. Комаров^{1, 2}, О.В. Мидленко², А.А. Мартынов¹,
Д.Н. Исаев², П.М. Чавкин²

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер,
г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Цель. Выявление факторов риска развития послеоперационных кардиологических и респираторных осложнений у пациентов после лобэктомии и создание номограмм для прогнозирования данных осложнений.

Материалы и методы. С января 2020 по август 2023 г. в хирургическом отделении торакальной онкологии ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск) выполнено 411 лобэктомий у больных немелкоклеточным раком легкого. В настоящее исследование согласно разработанным критериям отбора были включены 162 пациента. Выявлялись статистически значимые факторы риска развития тяжелых кардиологических и респираторных осложнений после лобэктомии с систематической лимфодиссекцией средостения.

Результаты. В связи с недостаточной мощностью данных произведен синтез искусственных данных с аналогичным распределением по методу MICE (многомерное вменение с помощью цепных уравнений). Выборка разделена в соотношении 80/20 на тренировочный (n=1258) и валидационный (n=342) датасеты. Проведено окончательное тестирование исходных данных (n=162).

Логистическая регрессия респираторных осложнений: респираторные осложнения = $23,4232 - 0,7427 \times$ лестничная проба $- 0,0259 \times$ челночный ход. На основании указанных данных построена номограмма для прогнозирования развития респираторных осложнений. Характеристики матрицы ошибок: точность – 0,95; чувствительность – 0,86; специфичность – 0,97; положительная прогностическая ценность – 0,86; отрицательная прогностическая ценность – 0,97.

Логистическая регрессия кардиологических осложнений: кардиологические осложнения = $11,1147 - 0,1247 \times$ лестничная проба $- 0,1651 \times$ фракция выброса $+ 0,1568 \times$ ИМТ $+ 1,133 \times$ гипертоническая болезнь. На основании указанных данных построена номограмма для прогнозирования кардиологических осложнений. Характеристики матрицы ошибок: точность – 0,91; чувствительность – 0,63; специфичность – 0,98; положительная прогностическая ценность – 0,9; отрицательная прогностическая ценность – 0,92.

Выводы. С помощью разработанных прогностических моделей можно на дооперационном этапе определить группу риска среди пациентов, которым планируется лобэктомия по поводу рака легкого; у пациентов с высоким риском осложнений – обеспечить их качественную профилактику.

Ключевые слова: лобэктомия, номограмма, респираторные осложнения, кардиологические осложнения.

Введение. Хирургия занимает ключевую позицию при лечении ранних стадий немелкоклеточного рака легкого. В результате хирургического вмешательства часто происходит удаление опухолевого узла вместе с функциональной легочной тканью, что в последующем приводит к гипоксемии и ухудшению работы

сердца. Большинство больных раком легкого имеют в анамнезе длительный стаж курения, которое негативно влияет на сердечно-легочную функцию [1].

Послеоперационная аритмия, особенно послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП), является наиболее частым послеопера-

ционным осложнением у больных раком легкого. Распространенность ФП, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 10–15 % после лобэктомии и 20–30 % после пневмонэктомии [2, 3]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что пожилой возраст, мужской пол, ожирение, артериальная гипертензия, низкий уровень сердечного выброса, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и объем удаляемой легочной ткани являются независимыми факторами риска. Хотя ФП обычно носит транзиторный характер и купируется консервативными мероприятиями, иногда она способна приводить к тяжелым осложнениям, таким как тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром и острая сердечно-легочная недостаточность [4]. Таким образом, ФП и ее кардиологические последствия способны увеличить продолжительность пребывания пациента в стационаре и привести к летальному исходу [5]. В доступных нам источниках уделено недостаточно внимания прогнозированию кардиальных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу рака легкого. Появление прогностических моделей позволит эффективнее оценить вероятность развития кардиологических осложнений и тем самым модифицировать ведение пациентов высокого риска для предотвращения негативных последствий.

Послеоперационные легочные осложнения являются основной причиной периоперационной заболеваемости и смертности, возникающей у 14–40 % пациентов после резекции легкого [6]. Американский колледж врачей-пульмонологов (АССР) рекомендует тщательную предоперационную физиологическую оценку легких и сердца для отбора пациентов на хирургическое лечение [7]. Перед хирургическими вмешательствами на легких обычно проводят несколько тестов: исследование функции внешнего дыхания, кардиопульмональный нагрузочный тест, функциональные пробы.

Известные нам исследования по выявлению факторов, влияющих на послеоперационные кардиореспираторные осложнения, были

ограничены включением только отдельных потенциально связанных индексов. Модели прогнозирования в настоящее время широко применяются в клинической практике, поскольку они лаконичны, ясны и всегда включают более одного фактора для расчета риска [8].

Цель исследования. Построение прогностических моделей оценки риска развития послеоперационных кардиологических и респираторных осложнений на основании анализа результатов лечения пациентов, оперированных по поводу рака легкого.

Материалы и методы. В исследование были включены 162 пациента, которым была выполнена лобэктомия в период 2020–2022 гг. в условиях хирургического отделения торакальной онкологии ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска.

Критерии включения в исследование: немелкоклеточный рак легкого I–IIIА стадии; возраст 18–80 лет; доступ: торакотомия передне-боковая или боковая; исследование функции легких и сердца за одну неделю до операции.

Критерии исключения: неполные клинические данные для анализа; противопоказания к исследованию функции легких и сердца ввиду сопутствующей патологии; выявленная тяжелая сердечная недостаточность, определяемая по данным электро- или эхокардиографии; ранее перенесенная резекция легкого; другие тяжелые цереброваскулярные заболевания или другие состояния, исключающие резекцию легкого; торакоскопическая лобэктомия; выявленная на догоспитальном этапе аритмия; сочетанная острая кардиореспираторная патология.

Были учтены следующие клинические данные: пол, возраст, параметры функции внешнего дыхания (ФВД) (ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость), индекс пачка/лет (ИПЛ), функциональные тесты: (челночный ход, лестничная проба), параметры биохимического анализа крови (общий белок, креатинин, мочевины), интраоперационные данные (время операции, кровопотеря, вид лобэктомии), использование

глюкокортикостероидов (ГКС) после операции, параметры сердечной деятельности (давление в легочной артерии, фракция выброса левого желудочка), индекс массы тела (ИМТ, рассчитанный как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м)), наличие или отсутствие гипертонической болезни (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Послеоперационные осложнения регистрировали как их наличие или отсутствие. Послеоперационными легочными осложнениями в раннем послеоперационном периоде после лобэктомии являлись:

- пневмония, характеризующаяся новой легочной инфильтрацией при визуализирующем исследовании и любым из следующих признаков: 1) лихорадка (температура тела ≥ 38 °C), продолжающаяся более 5 дней; 2) количество лейкоцитов $> 10,5 \times 10^9/\text{л}$;
- ателектаз легкого;
- дыхательная недостаточность, требующая перевода на ИВЛ;
- продленный сброс воздуха.

Послеоперационные кардиологические осложнения в раннем послеоперационном периоде после лобэктомии включали:

- стойкую аритмию, требующую лекарственной коррекции;
- острый коронарный синдром;
- тромбоэмболия легочной артерии.

Общее число исследуемых факторов составило 18. Частота прогнозируемых кардиологических исходов – 21 (13 %), респираторных – 28 (17 %). С учетом частоты исходов и количества ковариат показатель EPP (Events per predictor) составил 28/21 (EPP=1,3) и 21/21 (EPP=1). При использовании эмпирического правила при построении регрессионных моделей показатель EPP должен равняться 10–15. В связи с недостаточной мощностью данных произведен синтез искусственных данных

с аналогичным распределением по методу MICE (многомерное вменение с помощью цепных уравнений) при помощи сервиса <http://dataclone.ru/> – 1600 наблюдений.

Выборка разделена в соотношении 80/20 на тренировочный (n=1258) и валидационный (n=342) датасеты. Окончательное тестирование проведено на исходных данных (n=162).

Для построения прогностических моделей использован метод биномиальной логистической регрессии с обратным исключением переменных по их скорректированной значимости в многофакторной модели (исключены наименее значимые ковариаты) и с учетом величины информационного критерия Акаике (AIC). Дискриминативность модели (точность классификации) оценена по значению C-индекса (AUC). Доля дисперсии зависимой переменной в модели определена по значению коэффициента детерминации Негелькерке R^2 . Калибровка модели оценена путем построения сглаженной калибровочной кривой с оценкой уровня наклона кривой (Slope), максимальной и средней ошибок калибровки на валидационном наборе данных. В ходе построения моделей проверены допущения на линейность независимых переменных и логарифма шансов (графический метод, тест Бокса – Тидвелла), выполнена проверка на полное (квазиполное) разделение и мультиколлинеарность (через корреляционный анализ ковариат методом Спирмена и вычисление коэффициента инфляции дисперсии – VIF).

Статистический анализ проведен с использованием языка программирования R версии 4.2.1 и программного обеспечения R Studio, а также с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Характеристики исследуемых пациентов в группе респираторных осложнений представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Параметры пациентов с респираторными осложнениями
Patients with respiratory complications

Показатель Parameter	Категория Category	Респираторные осложнения Respiratory complications		p
		Нет No (134)	Да Yes (28)	
Пол, чел. (%) Sex, n (%)	Женский Female	38 (28,4)	2 (7,1)	0,018
	Мужской Male	96 (71,6)	26 (92,9)	
Возраст, лет Age, years old		65 (60–69)	63 (58–69)	0,935
ПОС, % PFER, %		54 (41–59)	45 (40–52)	0,010
ОФВ1, % FEV ₁ , %		81 (62–89)	71 (64–82)	0,154
ЖЕЛ, % VC, %		81 (69–92)	75 (65–94)	0,391
ИПЛ Pack-year index		24 (10–34)	32 (23–38)	0,033
Давление в ЛА, мм рт. ст. РА pressure, mmHg		17 (14–21)	17 (15–23)	0,348
ФВ, % EF, %		63 (60–65)	62 (57–64)	0,261
ИМТ BMI		24 (22–27)	26 (24–29)	0,008
Челночный ход, м Shuttle walking test, m		468 (426–495)	310 (288–352)	<0,001
Лестничная проба, м Stair climbing test, m		22 (21–23)	17 (15–18)	<0,001
Общий белок, г/л Total protein, g/l		68 (63–71)	61 (58–64)	<0,001
ГБ, абс. (%) HD, abs (%)	Нет / No	75 (56,0)	10 (35,7)	0,051
	Да / Yes	59 (44,0)	18 (64,3)	
ИБС, абс. (%) CHD, abs (%)	Нет / No	119 (88,8)	27 (96,4)	0,219
	Да / Yes	15 (11,2)	1 (3,6)	

Показатель Parameter	Категория Category	Респираторные осложнения Respiratory complications		p
		Нет No (134)	Да Yes (28)	
Вид лобэктомии, абс. (%) Type of lobectomy, abs (%)	ВЛЭ справа Right upper lobectomy	39 (29,1)	7 (25,0)	0,776
	СЛ Middle lobectomy	9 (6,7)	3 (10,7)	
	НЛЭ справа Right lower lobectomy	24 (17,9)	3 (10,7)	
	ВЛЭ слева Left upper lobectomy	38 (28,4)	10 (35,7)	
	НЛЭ слева Left lower lobectomy	24 (17,9)	5 (17,9)	
Время операции, мин Operation time, min		107±27	123±27	0,005
Кровопотеря, мл Blood loss, ml		240 (200–290)	310 (240–370)	0,002
ГКС после операции, абс. (%) HCS after operation, abs (%)	Нет / No	84 (62,7)	11 (39,3)	0,022
	Да / Yes	50 (37,3)	17 (60,7)	

Примечание. ЛА – легочная артерия; ВЛЭ – верхняя лобэктомия; СЛ – средняя лобэктомия; НЛЭ – нижняя лобэктомия. В скобках указан интраквартильный размах. В табл. 2 обозначения те же.

Note. PFER – peak flow expiratory rate, FEV – forced expiratory volume, VC – vital capacity, PA – pulmonary artery, EF – ejection fraction, BMI – body mass index, HD – hypertensive disease, CHD – coronary heart disease, HCS – hypercoagulable syndrome.

Статистически значимые различия в группах осложнений по сравнению с пациентами с гладким послеоперационным течением были получены по следующим параметрам. В группе осложнений преобладали мужчины ($p=0,018$). Из показателей ФВД только ПОС была статистически значимо ниже в группе осложнений ($p=0,010$). ИПЛ и ИМТ также значимо влияли на развитие осложнений ($p=0,033$ и $p=0,008$ соответственно). Вероятность развития респираторных осложнений демонстрировали неудовлетворительные предоперационные функциональные пробы (челночный ход и лестничная проба, $p<0,001$

и $p<0,001$ соответственно). Уровень общего белка в биохимическом анализе крови может свидетельствовать о низких репаративных способностях организма в послеоперационном периоде, в нашей выборке низкий уровень белка напрямую зависел от развития осложнений ($p<0,001$). Одним из компонентов лечения респираторных осложнений является использование ГКС, в группе с респираторными осложнениями частота использования ГКС была статистически значимо выше ($p=0,022$).

Параметры пациентов с кардиологическими осложнениями представлены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

Параметры пациентов с кардиологическими осложнениями

Patients with cardiac complications

Показатель Parameter	Категория Category	Кардиологические осложнения Cardiac complications		p
		Нет No (141)	Да Yes (21)	
Пол, чел. (%) Sex	Женский Female	39 (27,7)	1 (4,8)	0,023
	Мужской Male	102 (72,3)	20 (95,2)	
Возраст, лет Age, years old		64 (59–69)	69 (65–70)	0,005
ПОС, % PFER, %		51 (44–55)	53 (41–59)	0,848
ОФВ1, % FEV ₁ , %		79 (62–88)	74 (71–86)	0,686
ЖЕЛ, % VC, %		83 (69–93)	69 (61–79)	0,015
ИПЛ Pack year index		24 (9–34)	33 (26–41)	0,001
Давление в ЛА, мм рт. ст. PA pressure, mmHg		17 (14–21)	17 (15–23)	0,187
ФВ, % EF, %		63 (60–65)	57 (53–61)	<0,001
ИМТ BMI		24 (22–27)	26 (24–30)	0,020
Челночный ход, м Shuttle walking test, m		460 (405–490)	320 (280–360)	<0,001
Лестничная проба, м Stair climbing test, m		22 (21–23)	17 (15–18)	<0,001
Общий белок, г/л Total protein, g/l		68 (63–71)	60 (55–62)	0,129
ГБ, абс. (%) HD, abs (%)	Нет / No	81 (57,4)	4 (19,0)	0,001
	Да / Yes	60 (42,6)	17 (81,0)	
ИБС, абс. (%) CHD, abs (%)	Нет / No	126 (89,4)	20 (95,2)	0,400
	Да / Yes	15 (10,6)	1 (4,8)	

Вид лобэктомии, абс. (%) Type of lobectomy, abs (%)	ВЛЭ справа Right upper lobectomy	39 (29,1)	7 (25,0)	0,776
	СЛ Middle lobectomy	9 (6,7)	3 (10,7)	
	НЛЭ справа Right lower lobectomy	24 (17,9)	3 (10,7)	
	ВЛЭ слева Left upper lobectomy	38 (28,4)	10 (35,7)	
	НЛЭ слева Left lower lobectomy	24 (17,9)	5 (17,9)	
Время операции, мин Operation time, min		108±26	119±35	0,101
Кровопотеря, мл Blood loss, ml		240 (200–300)	300 (200–330)	0,111
ГКС после операции, абс. (%) HCS after operation, abs (%)	Нет / No	88 (62,4)	7 (33,3)	0,012
	Да / Yes	53 (37,6)	14 (66,7)	

Статистически значимые различия между группой осложнений и остальными пациентами были получены по 10 параметрам из 18. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий между группами по показателю ИБС ($p=0,400$), наличие данной патологии не влияло на развитие кардиологических осложнений, что может быть связано с ее удовлетворительной коррекцией на дооперационном этапе.

Перед построением моделей выполнялась проверка на мультиколлинеарность потенциальных предикторов методом построения тепловой корреляционной матрицы (рис. 1). Коррелирующие между собой переменные (коэффициент корреляции Спирмена $\rho > 0,75$) считались коллинеарными.

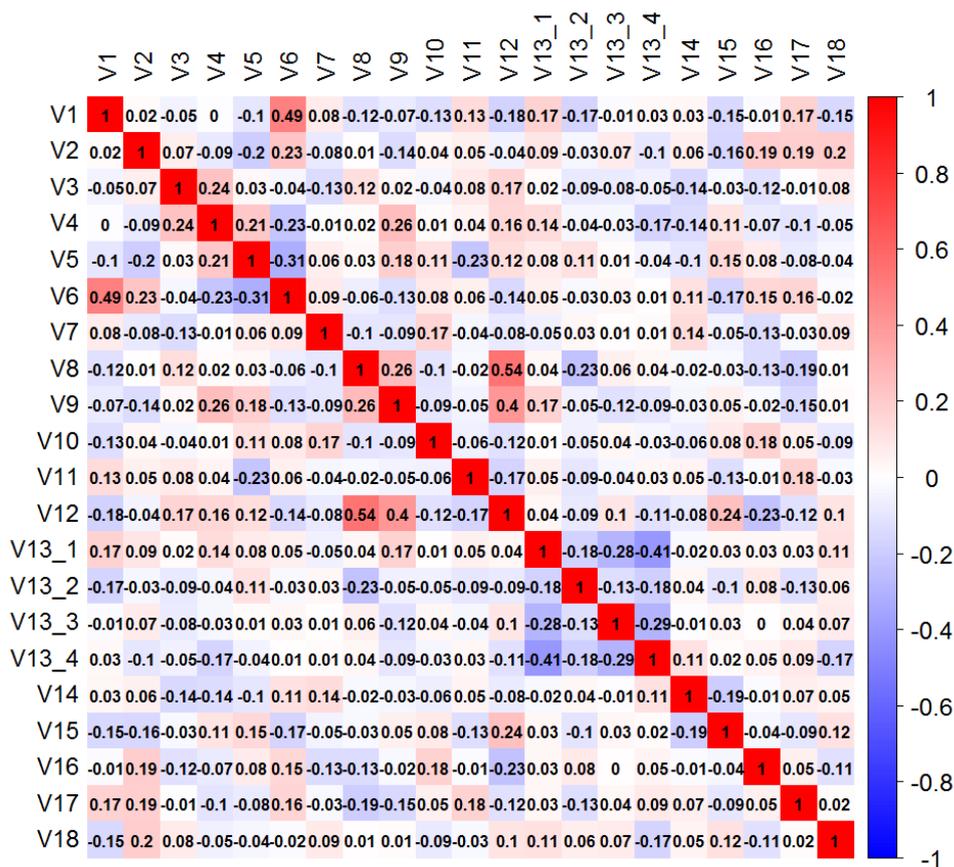


Рис. 1. Тепловая корреляционная матрица. Коллинеарных переменных не обнаружено: медиана rho=-0,003 (Мин-Макс: -0,458-0,666)

Fig. 1. Thermal correlation matrix. No collinear variables were found: median rho=-0.003 (Min-Max: -0.458-0.666)

Прогностическая модель респираторных осложнений

Характеристика модели

Logit (респираторные осложнения) = 23,4232 – 0,7427 × лестничная проба – 0,0259 × челночный ход.

Скорректированные характеристики модели методом бутстрэпа (400 итераций): С-индекс: 0,983; R²: 0,789.

Таблица 3
Table 3

Отношение шансов респираторных осложнений

Odds ratio for respiratory complications

Предиктор / Predictor	ОШ / OR	95 % ДИ / 95% CI
Лестничная проба / Stair climbing test	0,475	0,412–0,549
Челночный ход / Shuttle walking test	0,974	0,969–0,979

Проверка на мультиколлинеарность

Лестничная проба: VIF=1,03; челночный ход: VIF=1,03. Показатели VIF<5, мультиколлинеарности нет.

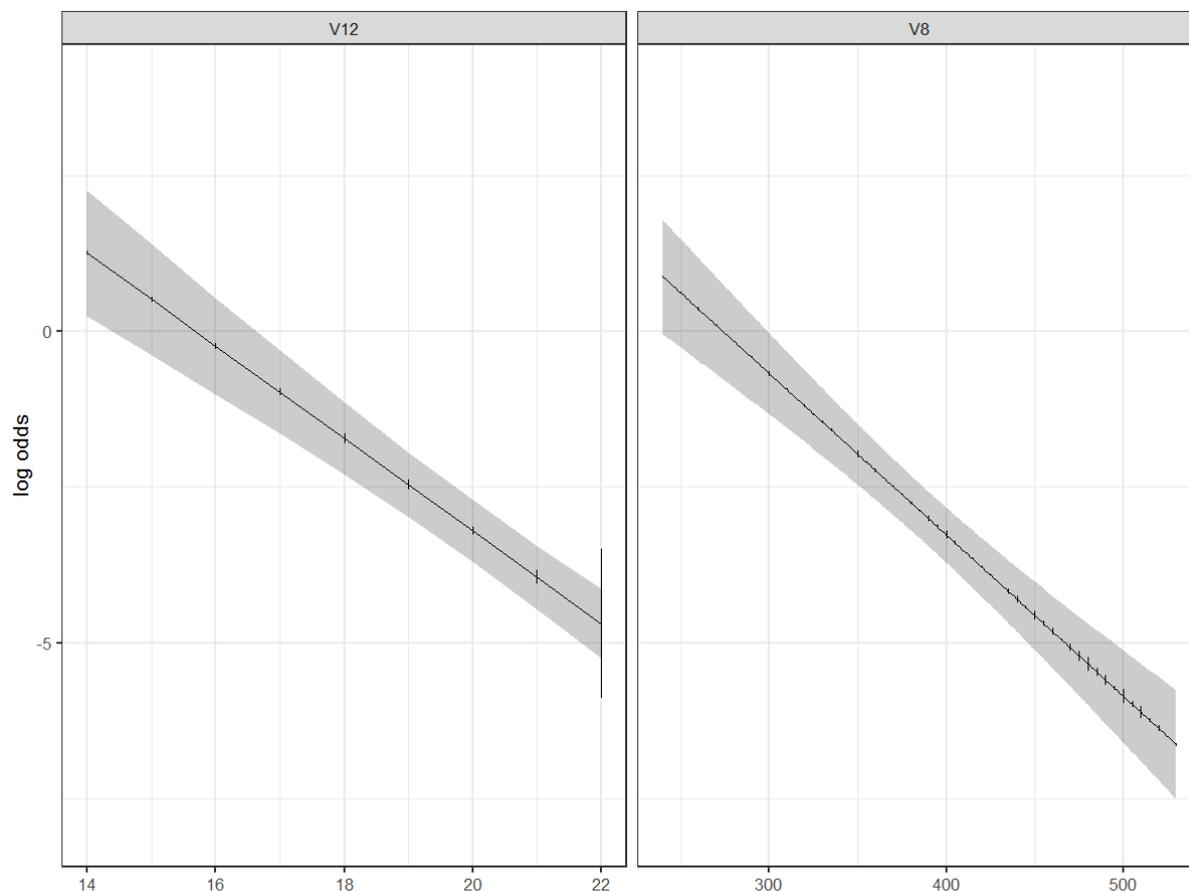


Рис. 2. Проверка линейности взаимосвязи независимых переменных и логарифма шансов

Fig. 2. Testing linear correlation between independent variables and the log odds

Тест Бокса – Тидвелла не пройден ($p < 0,05$ для обеих переменных «лестничная проба» и «челночный ход», рис. 2). Однако визуально наблюдается линейная зависимость между значениями независимых переменных и логитом, что является допущением к построению модели логистической регрессии. Также выполнялся корреляционный анализ по Спирмену между логарифмом шансов отклика и независимыми переменными «челночный ход» ($\rho = -0,93$) и «лестничная проба» ($\rho = -0,72$).

Валидация и калибровка

AUC (на валидационной выборке): 0,98 (95 % ДИ: 0,97–0,99).

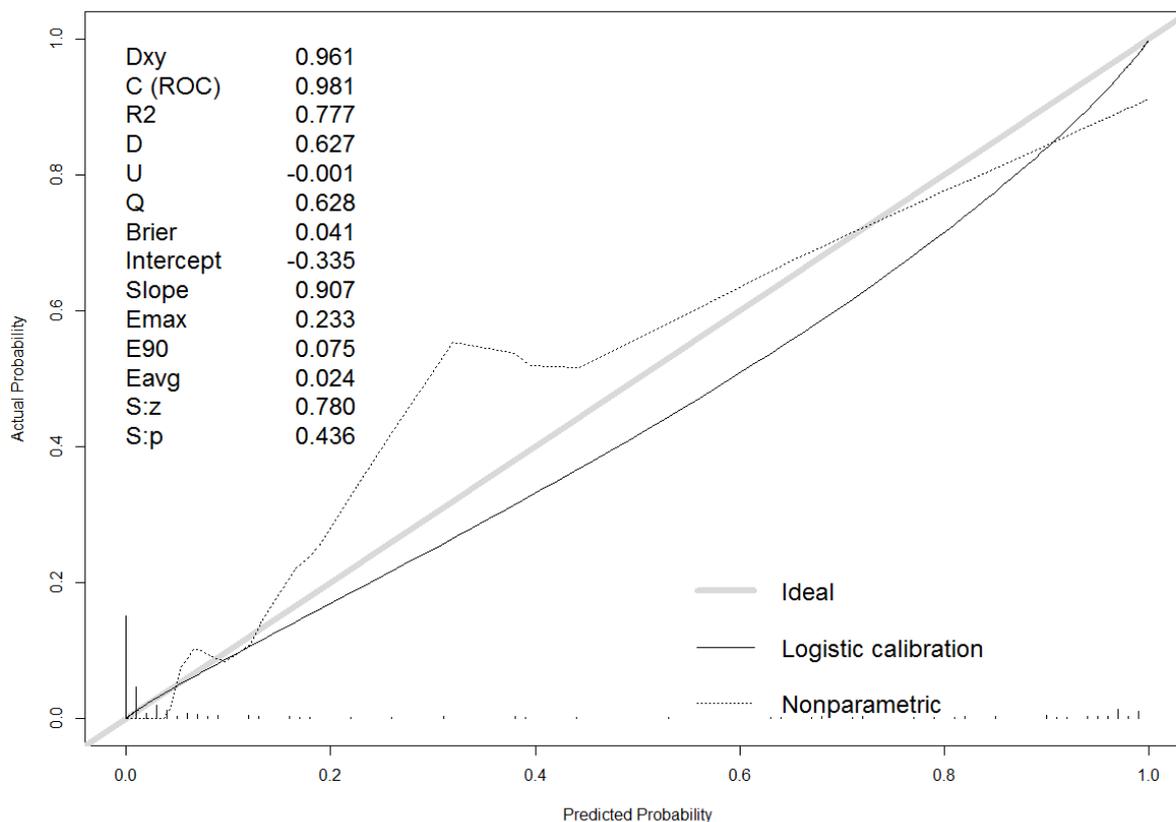


Рис. 3. Калибровочная кривая прогностической модели для респираторных осложнений

Fig. 3. Calibration curve for a predictive model of respiratory complications

Согласно калибровочной кривой (рис. 3) прогнозируемые и истинные значения вероятностей исхода наименее совпадают в диапазоне от ~0,2 до 0,4. Значения предсказанных вероятностей выше истинных с максимальной ошибкой 23 %. Средняя ошибка калибровки составляет 2,4 %. Непараметрическая калибровочная кривая близка к диагонали (slope > 0,9, в идеале 1) и указывает на то, что прогнозируемые риски в целом хорошо соответствуют наблюдаемым. Отрицательное значение интерсепта указывает на переоцененность модельных прогнозов, положительное – на их недооцененность.

Не рекомендуется использовать диапазон менее 0,5 для принятия решений о рисках исхода.

Номограмма / Nomogram (рис. 4)

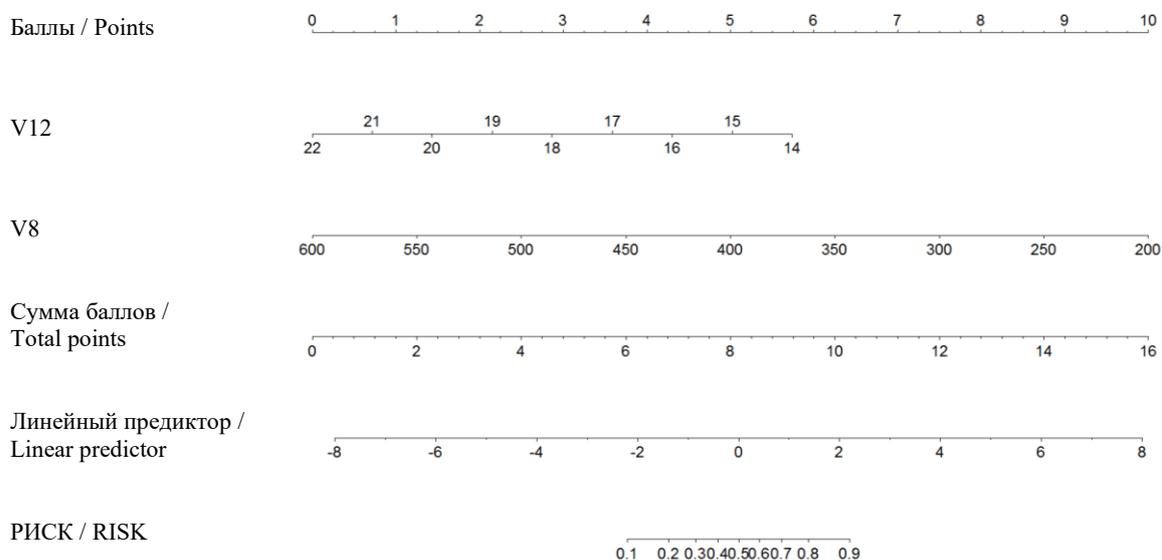


Рис. 4. Номограмма для прогнозирования респираторных осложнений (V12 – лестничная проба, V8 – челночный ход)

Fig. 4. Nomogram for predicting respiratory complications (V12 – stair climbing test, V8 – shuttle walking test)

Тестирование

AUC (на тестовой выборке): 0,98 (95 % ДИ: 0,97–0,99).

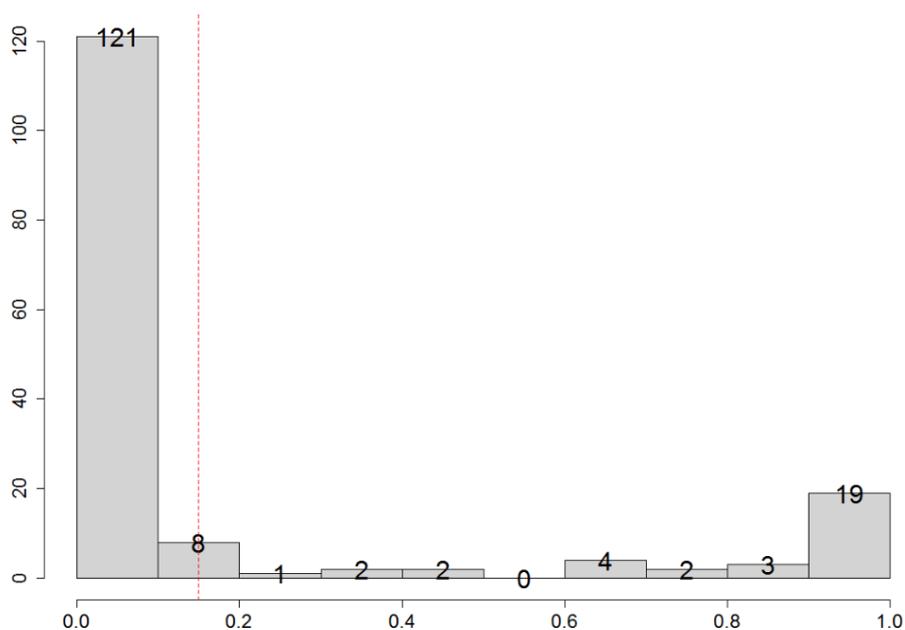


Рис. 5. Диаграмма распределения вероятностей прогноза исхода респираторных осложнений на тестовой выборке

Fig. 5. Probability distribution diagram for predicting respiratory complication outcome on the test sample

Таблица 4
Table 4**Метрики модели для респираторных осложнений
при эмпирическом пороге вероятности исхода >0,5****Model metrics for respiratory complications,
empirical threshold for outcome probability >0,5**

Предсказанный исход Predicted outcome	Истинный исход True outcome	
	Нет / No	Да / Yes
Нет / No	130	4
Да / Yes	4	24

Характеристики матрицы ошибок: точность – 0,95; чувствительность – 0,86; специфичность – 0,97; положительная прогностическая ценность – 0,86; отрицательная прогностическая ценность – 0,97; F-мера – 0,86. Диагностические метрики можно признать хорошими. Модель обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

Прогностическая модель кардиологических осложнений*Характеристика модели*

Logit (кардиологические осложнения) = 11,1147 – 0,1247 × лестничная проба – 0,1651 × фракция выброса левого желудочка + 0,1568 × ИМТ + 1,133 × гипертоническая болезнь.

Скорректированные характеристики модели методом бутстрэпа (400 итераций): С-индекс: 0,854; R²: 0,329.

Таблица 5
Table 5**Отношение шансов развития кардиологических осложнений****Odds ratio for developing cardiac complications**

Предиктор / Predictor	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI
Лестничная проба Stair climbing test	0,882	0,857–0,908
Фракция выброса левого желудочка Left ventricular ejection fraction	0,847	0,815–0,818
ИМТ BMI	1,169	1,108–1,234
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	3,104	2,011–4,791

Проверка на мультиколлинеарность

Общий белок: VIF=1,04; фракция выброса левого желудочка: VIF=1,01; ИМТ: VIF=1,03; стадия гипертонической болезни: VIF=1,05. Показатели VIF<5, мультиколлинеарности нет.

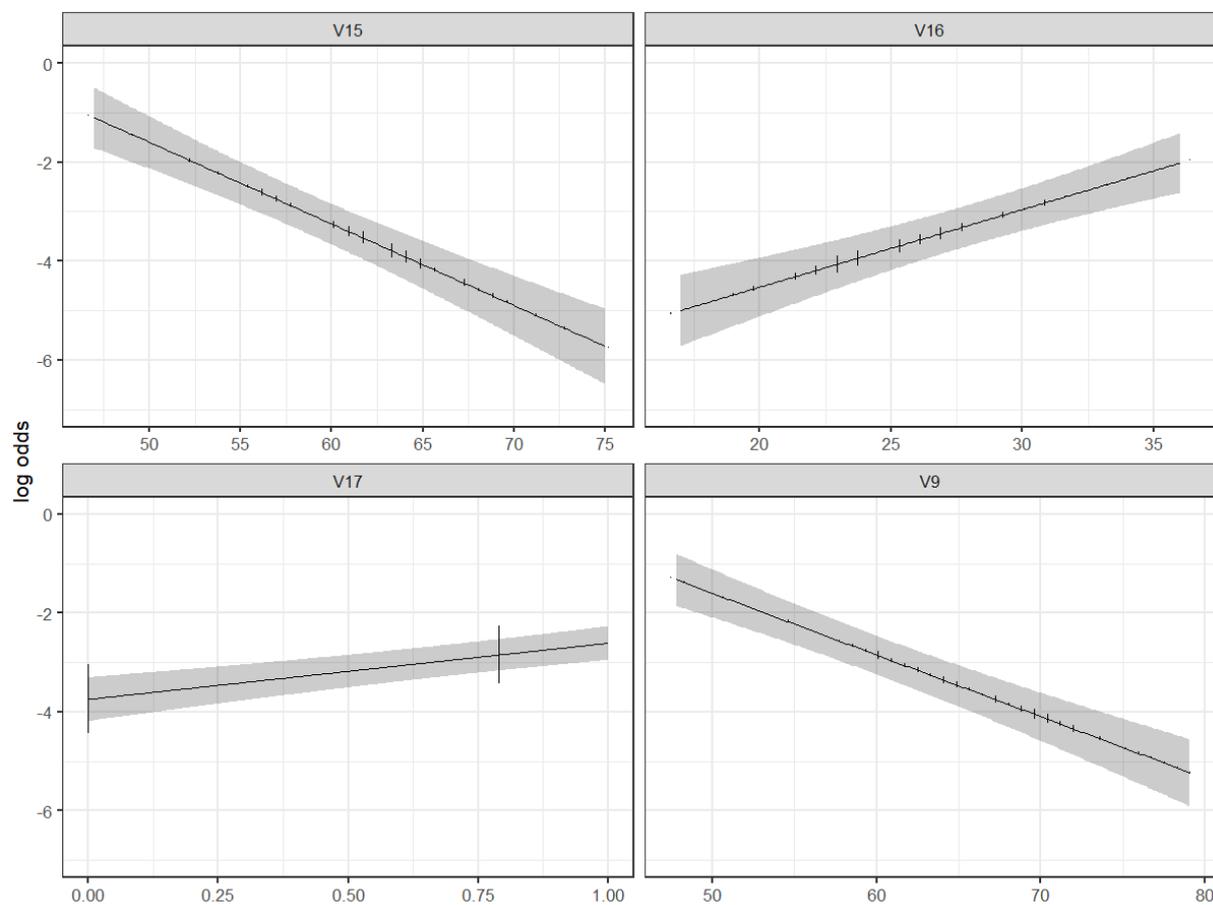


Рис. 6. Проверка линейности взаимосвязи независимых переменных и логарифма шансов

Fig. 6. Testing linear correlation between independent variables and log odds

Тест Бокса – Тидвелла пройден ($p > 0,05$ для количественных переменных: общий белок, фракция выброса, ИМТ, стадия гипертонической болезни). Подтверждена линейная взаимосвязь между независимыми переменными и логитом модели.

Валидация и калибровка

AUC (на валидационной выборке): 0,84 (95 % ДИ: 0,78–0,9).

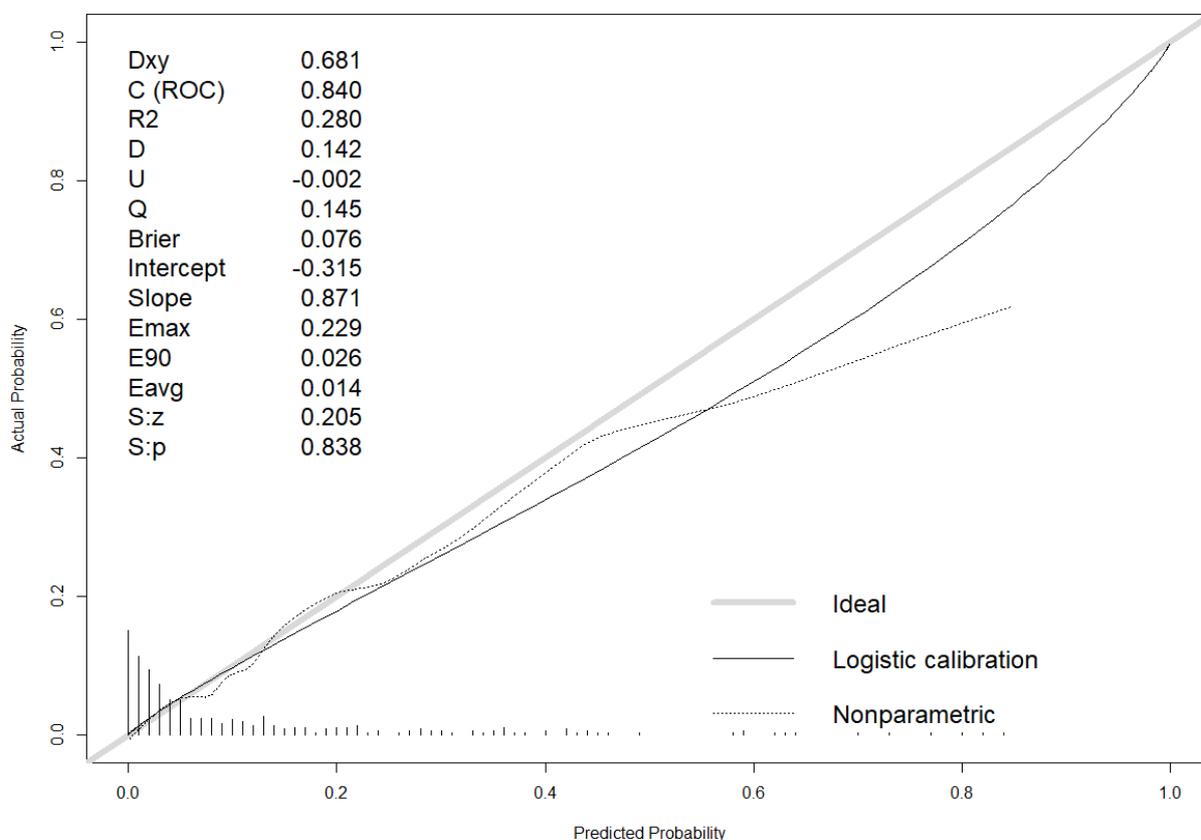


Рис. 7. Калибровочная кривая прогностической модели для кардиологических осложнений

Fig. 7. Calibration curve for a prognostic model of cardiac complications

Согласно калибровочной кривой прогнозируемые и истинные значения вероятностей исхода наименее совпадают в диапазоне выше 0,5. Значения предсказанных вероятностей выше истинных с максимальной ошибкой 22,9 %. Средняя ошибка калибровки составляет 1,4 %. Непараметрическая калибровочная кривая умеренно близка к диагонали (slope=0,87, в идеале 1) и указывает на то, что прогнозируемые риски удовлетворительно соответствуют наблюдаемым. Отрицательное значение интерсепта указывает на переоцененность модельных прогнозов, положительное – на их недооцененность.

Предсказанные моделью вероятности выше 0,5 следует считать завышенными, в связи с этим можно сдвинуть порог для принятия решений до >0,3.

Номограмма

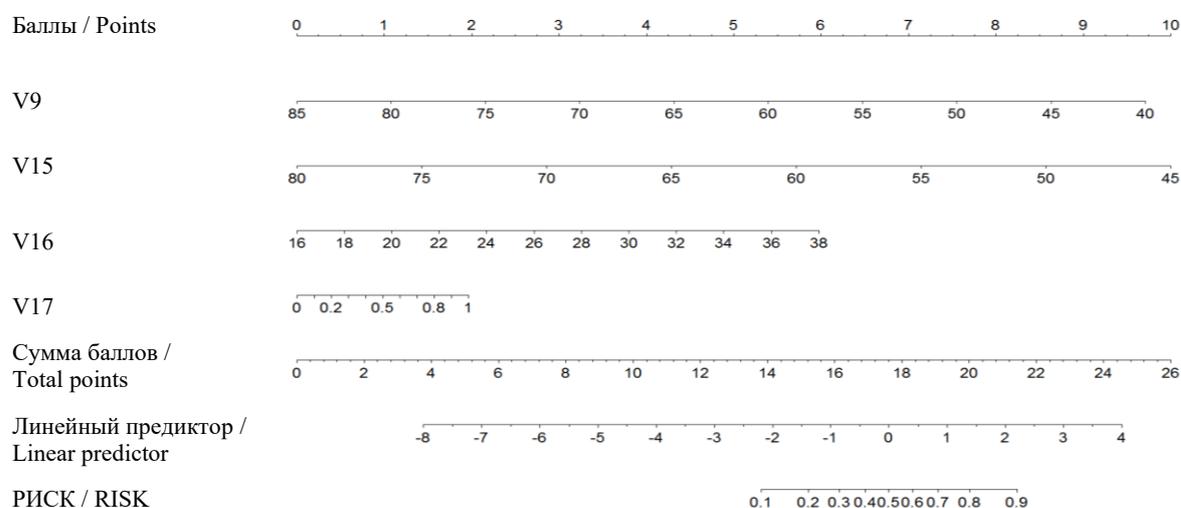


Рис. 8. Номограмма для прогнозирования кардиологических осложнений (V9 – лестничная проба, V15 – фракция выброса левого желудочка, V16 – ИМТ, V17 – гипертоническая болезнь)

Fig. 8. Nomogram for predicting cardiac complications (V9 – stair climbing test, V15 – left ventricular ejection fraction, V16 – ИМТ, V17 – hypertonic disease)

Тестирование

AUC (на тестовой выборке): 0,92 (95 % ДИ: 0,88–0,97).

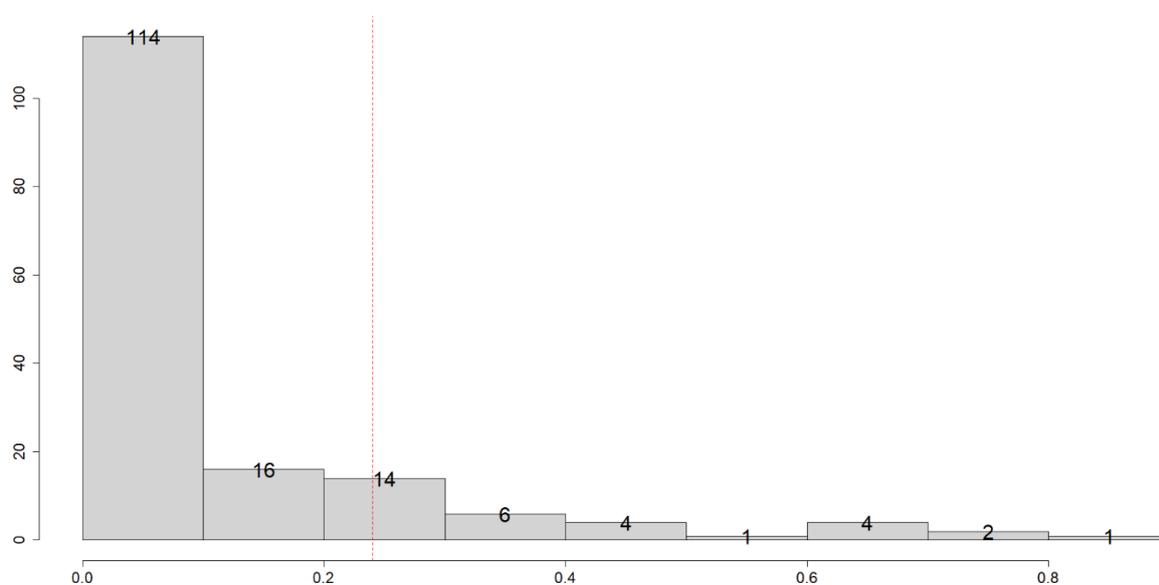


Рис. 9. Диаграмма распределения вероятностей прогноза исхода кардиологических осложнений на тестовой выборке

Fig. 9. Probability distribution diagram for predicting cardiac complication outcome on the test sample

Таблица 6
Table 6**Метрики модели для кардиологических осложнений
при эмпирическом пороге вероятности исхода >0,4****Model metrics for cardiac complications, empirical threshold for outcome probability >0.4**

Предсказанный исход Predicted outcome	Истинный исход True outcome	
	Нет / No	Да / Yes
Нет / No	130	11
Да / Yes	2	19

Характеристики матрицы ошибок: точность – 0,91; чувствительность – 0,63; специфичность – 0,98; положительная прогностическая ценность – 0,9; отрицательная прогностическая ценность – 0,92; F-мера – 0,74. Диагностические метрики можно признать достаточно хорошими. Модель обладает высокой специфичностью и умеренной чувствительностью. Чувствительность снижена из-за числа ложноотрицательных результатов (~8 % от всех отрицательных прогнозов модели).

Обсуждение. Известно, что рак легкого – наиболее частая причина смерти у мужчин в мире и вторая по частоте причина смерти у женщин [1]. Помимо рецидива опухоли и метастазирования, фатальным фактором для больных раком легкого являются осложнения в послеоперационном периоде.

В этом исследовании мы ретроспективно проанализировали данные 162 пациентов, которым была выполнена лобэктомия по поводу немелкоклеточного рака легкого, по 18 периоперационным параметрам. Частота кардиологических осложнений составила 13 %, респираторных – 17 %. Были разработаны модели для прогнозирования риска развития кардиологических и респираторных осложнений. Номограммы содержат 2 переменных при расчёте респираторных осложнений и 4 – при расчёте кардиологических осложнений, продемонстрирована хорошая дискриминация и калибровка как в обучающей, так и в проверочной выборке.

Острая сердечная недостаточность и мерцательная аритмия часто сосуществуют и взаимозависимы. Фибрилляция предсердий является наиболее частым кардиологическим осложнением при операциях по поводу рака легкого, ее причиной может быть повышение уровня гормонов стресса, вызванное травматичностью хирургического вмешательства и способствующее развитию неблагоприятных сердечных событий [9]. Большинство хирургических манипуляций (особенно с монополярной электрокоагуляцией) при систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции выполняется в областях ветвей n. vagus, в частности в области сердечного сплетения и вблизи легочных вен, и может стимулировать развитие аритмии и другие кардиологические нарушения [10].

При анализе результатов кардиологических осложнений было определено, что 10 параметров из 18 имеют статистическую значимость, однако при построении логистической регрессии только 4 были включены в прогностическую модель: лестничная проба, фракция выброса, ИМТ, давление в легочной артерии.

Лестничная проба (подъем по лестнице) – функциональное обследование, рекомендуемое при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству по поводу рака легкого [11]. Во время этого теста пациент поднимается по лестнице (как правило, высота одной ступеньки составляет 11 см), и проводится замер высоты подъема. В исследовании А. Вру-

nelli et al. было установлено, что пациенты, поднимающиеся менее чем на 12 м (3 этажа), в два раза чаще страдают осложнениями после хирургического вмешательства на легких, при этом смертность среди них возрастает в 13 раз, а затраты на их лечение – в 2,5 раза по сравнению с пациентами, которые могут подняться на 22 м (5 этажей) [12].

В последнее время были опубликованы сообщения, указывающие на значимость скорости подъема по лестнице в отношении частоты развития осложнений после операций резекции легкого. В этих исследованиях было продемонстрировано, что подъем на 20 м за 80 с (скорость ≥ 15 м/мин) хорошо коррелирует с максимальным количеством кислорода, которое организм человека способен потребить во время нагрузки за 1 мин ($VO_2 \max$). Все пациенты, достигшие результата менее 80 с, имели $VO_2 \max$ выше 20 мл/кг/мин [13]. На снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) приходится примерно половина диагнозов сердечной недостаточности. Наличие сниженной ФВЛЖ подтверждает наличие и стадию сердечной недостаточности [14]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что это важный и независимый фактор риска для пациентов, перенесших внесердечные операции, даже при отсутствии симптомов сердечной недостаточности [15].

Ожирение, особенно абдоминальное, оказывает значительное давление на дыхательную систему. Ожирение живота и распределение жировой ткани в области грудной клетки уменьшает объем легких и ухудшает механику грудной клетки [16]. Все это приводит в конечном итоге к снижению функционирования легких и неадекватному газообмену. В раннем послеоперационном периоде после лобэктомии на фоне болевого синдрома и ожирения у больного возникает нарушение механики дыхания и кашля, что в свою очередь способствует снижению эффективности выведения мокроты, развитию застойных явлений в легких. После лобэктомии сердечно-легочная функция более уязвима, что повышает частоту сердечно-легочных осложнений. В своем исследовании О.А. Vamgbade et al. показали, что ожирение является независимым фактором риска перио-

перационной заболеваемости при сравнении частоты и тяжести осложнений у хирургических пациентов с ожирением и без него [17]. Точно так же De Jong et al. сообщили, что морбидное ожирение ($ИМТ > 40$) является одним из наиболее важных предикторов 30-дневной заболеваемости после операции [18].

Частота встречаемости АГ в нашем исследовании составила 42,6 % и 81 % в группе без осложнений и в группе с гладким послеоперационным периодом соответственно. Международное общество гипертонии (ISH) опубликовало собственные глобальные практические рекомендации, разделив пациентов с АГ на три категории [19]. Среди них пациенты из группы высокого риска имеют очень низкую толерантность к стрессовым реакциям на различные неблагоприятные раздражители. У пожилых пациентов с первичной гипертензией артериальное давление действует чрезвычайно долго в ответ на раздражители, вызывающие вазоконстрикцию, такие как боль и гипоксемия. Затем может произойти внезапное и сильное повышение артериального давления во время выхода из наркоза [20], все это в значимой мере способно спровоцировать дальнейшие неблагоприятные явления сердечно-сосудистой системы.

При построении номограммы производится суммирование набранных баллов, которые соответствуют вероятности исхода (риску) от 0 до 1. Было выделено 3 интервала: 0–0,3, 0,3–0,7, >0,7, в зависимости от которых мы могли оценить риск развития кардиологических осложнений и принять комплексные меры по мониторингу и купированию возникновения данного вида осложнения.

Пациенты с раком легкого, как правило, пожилого возраста, курят в анамнезе и имеют сопутствующие сердечно-сосудистые или респираторные заболевания, и эти факторы повышают риск возникновения послеоперационных респираторных осложнений [21]. В последнее десятилетие, несмотря на значительное развитие хирургии, разработку и проведение комплексных мероприятий по уходу за больными в послеоперационном периоде, частота осложнений по-прежнему остается на уровне 20–30 %.

При анализе таблицы респираторных осложнений было определено, что значимыми прогностическими параметрами являются челночный ход и лестничная проба. Проведение и анализ лестничной пробы осуществлялись также, как при оценке кардиологических осложнений.

Челночный ход представляет собой функциональную пробу, при которой пациент проходит между двумя точками, находящимися на расстоянии 10 м друг от друга, с возрастающей скоростью, заданной звуковым сигналом, характерным для теста. Расстояние, пройденное во время этого теста, хорошо коррелирует с $VO_2 \max$ [22]. Предыдущие исследования рекомендовали 250 м в качестве порогового значения, при снижении которого частота развития осложнений после резекции легкого значительно возрастает [23].

Таким образом, мы построили и утвердили относительно точные клинические номограммы, которые продемонстрировали адекватное различие и калибровку при прогнозировании индивидуального риска развития кардиологических и респираторных осложнений у больных после лобэктомии. Наши результаты подчеркивают потенциал этих номограмм для улучшения индивидуального принятия клинических решений в отношении послеоперационного ведения данной категории пациентов.

Заключение. Использование предложенных номограмм у больных после лобэктомии позволяет выявлять группу высокого риска и принимать необходимые комплексные меры по предупреждению и купированию кардиологических и респираторных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеев Е.А., Комаров А.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Исаев Д.Н., Мартынов А.А.

Статистическая обработка данных: Чавкин П.М.

Анализ и интерпретация данных: Мидленко О.В.

Написание и редактирование текста: Тонеев Е.А., Комаров А.С.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
2. Semeraro G.C., Meroni C.A., Cipolla C.M., Cardinale D.M. Atrial Fibrillation after Lung Cancer Surgery: Prediction, Prevention and Anticoagulation Management. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (16): 4012. DOI: 10.3390/cancers13164012.
3. Алексин А.А., Хороненко В.Э., Пикин О.В., Шеметова М.М. Влияние факторов хирургической агрессии на частоту послеоперационной фибрилляции предсердий у больных со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 4 (3): 28–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20154328-34>.
4. Guha A., Dey A.K., Jneid H., Ibarz J.P., Addison D., Fradley M. Atrial Fibrillation in the Era of Emerging Cancer Therapies. *Eur Heart J.* 2019; 40 (36): 3007–3010. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz649.
5. Koshy A.N., Hamilton G., Theuerle J., The A.W., Han H.C., Gow P.J., Lim H.S., Thijs V., Farouque O. Postoperative Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery Increases Risk of Stroke. *Am. J. Med.* 2020; 133: 311–322. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.057.
6. Mao X., Zhang W., Ni Y.Q., Niu Y., Jiang L.Y. A Prediction Model for Postoperative Pulmonary Complication in Pulmonary Function-Impaired Patients Following Lung Resection. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 3187–3194. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S327285>.
7. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e166s–e190s.

8. Grant S.W., Collins G.S., Nashef S.A.M. Statistical Primer: developing and validating a risk prediction model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 54 (2): 203–208. DOI: 10.1093/ejcts/ezy180.
9. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C., Nishiyama K., Yamamoto T., Fujii M., Horie M. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circulation: Heart Failure*. 2009; 2 (6): 608–615.
10. Al Turki A., Marafi M., Proietti R., Cardinale D., Blackwell R., Dorian P., Bessissow A., Vieira L., Greiss I., Essebag V., Healey J.S., Huynh T. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020; 13 (1): e007437. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007437.
11. Van Nostrand D., Kjelsberg M.O., Humphrey E.W. Preresectional evaluation of risk from pneumonectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1968; 127: 306–312.
12. Brunelli A., Refai M., Xiume F., Xiumé F., Salati M., Sciarra V., Socci L., Sabbatini A. Performance at symptom limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 240–247.
13. Bernansconi M., Koegelenberg C.F., von Groote-Bidlingmaier F., Maree D., Barnard B.J., Diacon A.H., Bolliger C.T. Speed of ascent during stair climbing identifies operable lung resection candidates. *Respiration*. 2012; 84: 117–122.
14. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H., Cinquegrani M.P., Feldman A.M., Francis G.S., Ganiats T.G., Goldstein S., Gregoratos G., Jessup M.L., Noble R.J., Packer M., Silver M.A., Stevenson L.W., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Fuster V., Jacobs A.K., Hiratzka L.F., Russell R.O., Smith S.C. Jr. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (7): 2101–2133. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01683-7.
15. Lerman B.J., Popat R.A., Assimes T.L., Heidenreich P.A., Wren S.M. Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms with Mortality after Elective Noncardiac Surgery among Patients with Heart Failure. *JAMA*. 2019; 321 (6): 572–579.
16. Eichler L., Truskowska K., Dupree A., Busch P., Goetz A.E., Zöllner C. Intraoperative ventilation of morbidly obese patients guided by transpulmonary pressure. *Obes Surg*. 2018; 28: 122–129.
17. Bamgbade O.A., Rutter T.W., Nafiu O.O., Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*. 2007; 31: 556e560.
18. De Jong A., Verzilli D., Chanques G., Futier E., Jaber S. Preoperative risk and perioperative management of obese patients. *Rev Mal Respir*. 2019; 36: 985–1001.
19. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75 (6): 1334–1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
20. Wen W., Luo R., Tang X., Tang L., Huang H.X., Wen X., Hu S., Peng B. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015; 238 (1): 147–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089>.
21. Багров В.А., Рябов А.Б., Пикин О.В., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Рудаков П.В., Бармин В.В. Осложнения после торакоскопической лобэктомии у больных со злокачественными опухолями легких. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7 (4): 26–33. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20187426>.
22. Singh S.J., Morgan M.D., Hardman A.E., Rowe C., Bardsley P.A. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J*. 1994; 7: 2016–2020.
23. Trzaska-Sobczak M., Skoczyński S., Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014; 11 (3): 278–282. DOI: 10.5114/kitp.2014.45677.

Авторский коллектив

Тонеев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Комаров Андрей Сергеевич – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач – анестезиолог-реаниматолог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Мартынов Александр Александрович – врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

Исаев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: asuga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-1816>.

Чавкин Петр Михайлович – доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: p10111978@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-9016>.

Образец цитирования

Тонеев Е.А., Комаров А.С., Мидленко О.В., Мартынов А.А., Исаев Д.Н., Чавкин П.М. Прогностические модели оценки риска развития послеоперационных кардиологических и респираторных осложнений у больных раком легкого. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 41–63. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-41-63.

PREDICTIVE MODELS FOR ASSESSING RISKS OF POSTOPERATIVE CARDIAC AND RESPIRATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

E.A. Toneev^{1,2}, A.S. Komarov^{1,2}, O.V. Midlenko², A.A. Martynov¹,
D.N. Isaev², P.M. Chavkin²

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to identify risk factors for the development of postoperative cardiac and respiratory complications in patients after lobectomy and to develop nomograms to predict such complications.

Materials and Methods. From January 2020 to August 2023, 411 lobectomies were performed in patients with non-small cell lung cancer in the surgical department of thoracic oncology, Regional Clinical Oncology Dispensary (Ulyanovsk). The present study included 162 patients according to the designed enrolment criteria. The authors identified statistically significant risk factors for the development of severe cardiac and respiratory complications after lobectomy with systematic lymph node dissection.

Results. Due to insufficient data cardinality, artificial data with a similar distribution were synthesized using the MICE method (multivariate imputation by chained equations). The sample is divided into training ($n=1258$) and validation ($n=342$) datasets at a ratio 80 to 20. Final testing of the initial data was carried out ($n=162$).

Logistic regression for respiratory complications: $\text{respiratory complications} = 23.4232 - 0.7427 \times \text{stair climbing test} - 0.0259 \times \text{shuttle walking test}$. Based on these data, a nomogram was constructed to predict the development of respiratory complications. Error matrix characteristics: accuracy – 0.95; sensitivity – 0.86; specificity – 0.97; positive predictive value – 0.86; negative predictive value – 0.97.

Logistic regression for cardiac complications: $\text{cardiac complications} = 11.1147 - 0.1247 \times \text{stair climbing test} - 0.1651 \times \text{ejection fraction} + 0.1568 \times \text{BMI} + 1.133 \times \text{hypertension}$. Based on these data, a nomogram was constructed to predict cardiac complications. Error matrix characteristics: accuracy – 0.91; sensitivity – 0.63; specificity – 0.98; positive predictive value – 0.9; negative predictive value – 0.92.

Conclusions. The developed prognostic models allow us to determine the risk group among patients who are planning a lobectomy for lung cancer at the preoperative stage. It also allows us to ensure high-quality prevention for these complications in patients at high risk.

Key words: lobectomy, nomogram, respiratory complications, cardiac complications.

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

Author contributions

Research concept and design: Toneev E.A., Komarov A.S.

Literature search, participation in the research study, data processing: Isaev D.N., Martynov A.A.

Statistical data processing: Chavkin P.M.

Data analysis and interpretation: Midlenko O.V.

Text writing and editing: Toneev E.A., Komarov A.S.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
2. Semeraro G.C., Meroni C.A., Cipolla C.M., Cardinale D.M. Atrial Fibrillation after Lung Cancer Surgery: Prediction, Prevention and Anticoagulation Management. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (16): 4012. DOI: 10.3390/cancers13164012.
3. Aleksin A.A., Khoronenko V.E., Pikin O.V., Shemetova M.M. Vliyanie faktorov khirurgicheskoy agressii na chastotu posleoperatsionnoy fibrillyatsii predserdiy u bol'nykh so zlokachestvennymi opukholyami legkikh [Influence of surgical aggression factors on the rate of postoperative atrial fibrillation in patients with malignant lung tumors]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2015; 4 (3): 28–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20154328-34> (in Russian).
4. Guha A., Dey A.K., Jneid H., Ibarz J.P., Addison D., Fradley M. Atrial Fibrillation in the Era of Emerging Cancer Therapies. *Eur Heart J.* 2019; 40 (36): 3007–3010. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz649.
5. Koshy A.N., Hamilton G., Theuerle J., The A.W., Han H.C., Gow P.J., Lim H.S., Thijs V., Farouque O. Postoperative Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery Increases Risk of Stroke. *Am. J. Med.* 2020; 133: 311–322. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.057.
6. Mao X., Zhang W., Ni Y.Q., Niu Y., Jiang L.Y. A Prediction Model for Postoperative Pulmonary Complication in Pulmonary Function-Impaired Patients Following Lung Resection. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 3187–3194. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S327285>.
7. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e166s–e190s.
8. Grant S.W., Collins G.S., Nashef S.A.M. Statistical Primer: developing and validating a risk prediction model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54 (2): 203–208. DOI: 10.1093/ejcts/ezy180.
9. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C., Nishiyama K., Yamamoto T., Fujii M., Horie M. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circulation: Heart Failure.* 2009; 2 (6): 608–615.
10. Al Turki A., Marafi M., Proietti R., Cardinale D., Blackwell R., Dorian P., Bessissow A., Vieira L., Greiss I., Essebag V., Healey J.S., Huynh T. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative

- Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13 (1): e007437. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007437.
11. Van Nostrand D., Kjelsberg M.O., Humphrey E.W. Preresectional evaluation of risk from pneumonectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1968; 127: 306–312.
 12. Brunelli A., Refai M., Xiume F., Xiumé F., Salati M., Sciarra V., Socci L., Sabbatini A. Performance at symptom limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86: 240–247.
 13. Bernansconi M., Koegelenberg C.F., von Groote-Bidlingmaier F., Maree D., Barnard B.J., Diacon A.H., Bolliger C.T. Speed of ascent during stair climbing identifies operable lung resection candidates. *Respiration.* 2012; 84: 117–122.
 14. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H., Cinquegrani M.P., Feldman A.M., Francis G.S., Ganiats T.G., Goldstein S., Gregoratos G., Jessup M.L., Noble R.J., Packer M., Silver M.A., Stevenson L.W., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Fuster V., Jacobs A.K., Hiratzka L.F., Russell R.O., Smith S.C.Jr. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (7): 2101–2013. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01683-7.
 15. Lerman B.J., Popat R.A., Assimes T.L., Heidenreich P.A., Wren S.M. Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms with Mortality after Elective Noncardiac Surgery among Patients with Heart Failure. *JAMA.* 2019; 321 (6): 572–579.
 16. Eichler L., Truskowska K., Dupree A., Busch P., Goetz A.E., Zöllner C. Intraoperative ventilation of morbidly obese patients guided by transpulmonary pressure. *Obes Surg.* 2018; 28: 122–129.
 17. Bamgbade O.A., Rutter T.W., Nafiu O.O., Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg.* 2007; 31: 556e560.
 18. De Jong A., Verzilli D., Chanques G., Futier E., Jaber S. Preoperative risk and perioperative management of obese patients. *Rev Mal Respir.* 2019; 36: 985–1001.
 19. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020; 75 (6): 1334–1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
 20. Wen W., Luo R., Tang X., Tang L., Huang H.X., Wen X., Hu S., Peng B. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis.* 2015; 238 (1): 147–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089>.
 21. Bagrov V.A., Ryabov A.B., Pikin O.V., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Amiraliev A.M., Rudakov R.V., Barmin V.V. Oslozhneniya posle torakoskopicheskoy lobektomii u bol'nykh so zlo-kachestvennymi opukholyami legkikh [Complications after thoracoscopic lobectomy in patients with malignant lung tumor]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2018; 7 (4): 26–33. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20187426> (in Russian).
 22. Singh S.J., Morgan M.D., Hardman A.E., Rowe C., Bardsley P.A. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J.* 1994; 7: 2016–2020.
 23. Trzaska-Sobczak M., Skoczyński S., Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014; 11 (3): 278–282. DOI: 10.5114/kitp.2014.45677.

Received September 27, 2023; accepted January 21, 2024.

Information about the authors

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; Surgeon, Thoracic Surgical Department, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Komarov Andrey Sergeevich, Teaching Assistant, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; Intensivist, Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

Midlenko Oleg Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Martynov Aleksandr Aleksandrovich, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: orimpik2006@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>.

Isaev Dmitriy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: asuga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-1816>.

Chavkin Petr Mikhaylovich, Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy st., 42; e-mail: p10111978@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-9016>.

For citation

Toneev E.A., Komarov A.S., Midlenko O.V., Martynov A.A., Isaev D.N., Chavkin P.M. Prognosticheskie modeli otsenki riska razvitiya posleoperatsionnykh kardiologicheskikh i respiratornykh oslozhneniy u bol'nykh rakom legkogo [Predictive models for assessing risks postoperative cardiac and respiratory complications in patients with lung cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 1: 41–63. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-41-63 (in Russian).

УДК 617-089

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-64-72

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.Н. Беляев¹, И.И. Дудоров², И.С. Полькина¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;
² ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», г. Саранск, Россия

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) приводит к возрастанию количества высоких ампутаций и смертности, достигающей 40 %.

Цель. Улучшение результатов лечения больных с КИНК путем включения в комплексную терапию эндоваскулярных методов реваскуляризации.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей у 189 больных, из них с КИНК было 110 пациентов. Мужчин было 74 чел. (67,3 %), женщин – 36 (32,7 %). Средний возраст – 68 лет. Выполняли цветное дуплексное сканирование, КТ-ангиографию. Наряду с хирургической реваскуляризацией больным назначали антибактериальную, антикоагулянтную, дезагрегантную и инсулинотерапию (пациентам с сахарным диабетом).

Результаты. 110 больным с КИНК проведена эндоваскулярная реваскуляризация: баллонная ангиопластика – 110 (100 %), стентирование – 54 (49,1 %), гибридные вмешательства – 9 (8,2 %), атерэктомия и механическая аспирация – 9 (8,2 %). У 88 обследованных больных с КИНК (80 %) обнаружено многоуровневое поражение магистральных артерий нижних конечностей и лишь у 22 (20 %) больных – сегментарное. Ампутация на уровне бедра выполнена у 4 больных, на уровне голени – у 2. Из 110 пациентов умерло 7 чел. (6 %). Из 103 больных у 97 (94 %) достигнуто сохранение опорной функции стопы.

Выводы. У больных с КИНК и дистальным поражением артериального русла эндоваскулярная реваскуляризация в 94 % случаев предотвращает высокую ампутацию конечности и позволяет сохранить опорную функцию стопы.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, эндоваскулярная реваскуляризация, ампутация.

Введение. Заболевания периферических артерий нижних конечностей являются третьей ведущей причиной атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инсульта. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) представляет собой конечную стадию заболевания периферических артерий и является значимой проблемой здравоохранения в связи с растущей распространенностью и увеличением затрат на лечение [1]. КИНК приводит к возрастанию количества высоких ампутаций и смертности, достигающей 40 % в течение двух лет [2]. От 2 % до 42 % пациентов с КИНК, несмотря на реваскуляризацию, подвергаются

высокой ампутации нижних конечностей [3]. Нередко этим пациентам требуется повторная ампутация из-за нагноения или прогрессирующего ишемического краевого некроза кожи [4].

Хотя современные методы лечения КИНК включают антикоагулянты, дезагреганты, тромболитические препараты, вазодилаторы, хирургическое вмешательство в виде шунтирования и эндоваскулярной реваскуляризации показало значительные преимущества с меньшим количеством интра- и послеоперационных осложнений [5, 6].

Открытыми хирургическими методами реваскуляризации являются артериальное шунтирование и эндартерэктомия, тогда как эндо-

васкулярная хирургия включает ангиопластику, стентирование и/или атерэктомиию. Гибридная реваскуляризация применяется чаще при многоуровневом поражении. При этом сочетание хирургических вмешательств и эндоваскулярных процедур используется с целью снижения рисков, возникающих вследствие инвазивных вмешательств [7]. Как правило, врачи предпочитают эндоваскулярное вмешательство открытой операции у пациентов с высоким риском периоперационной заболеваемости/смертности или в случае непригодности сосудистых аутопротезов для шунтирования [7, 8]. Вместе с тем нет достаточной информации о количестве и видах эндоваскулярных

вмешательств у больных с КИНК в общем числе реваскуляризирующих операций, не акцентирована роль сопутствующих заболеваний, особенно у больных с сахарным диабетом [9].

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей путем включения в комплексную терапию эндоваскулярных методов реваскуляризации.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей 189 больных за 2019–2022 гг. Из них с КИНК было 110 пациентов (рис. 1): мужчин – 74 (67,3 %), женщин – 36 (32,7 %); средний возраст составил 68 лет.

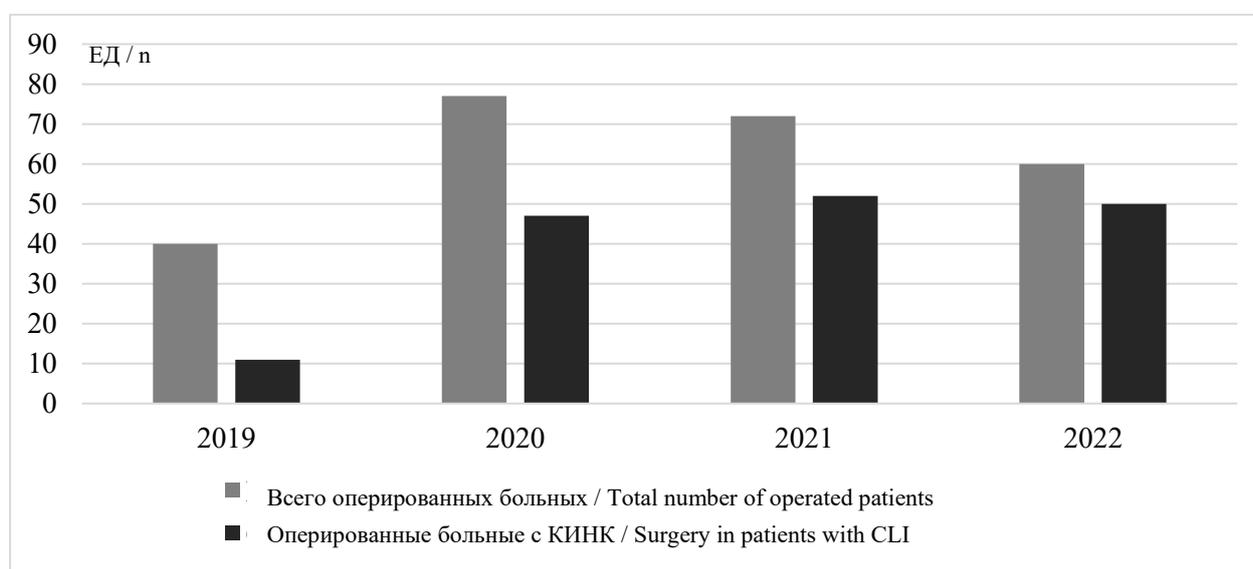


Рис. 1. Операции на артериях у больных с критической ишемией нижних конечностей

Fig. 1. Arterioplasty in patients with critical limb ischemia

Сопутствующие заболевания имелись у всех 110 больных с КИНК (рис. 2). У 86 пациентов (78,2 %) выявлены трофические нарушения: язвы, флегмоны, некроз пальцев и стоп, явившиеся осложнением основного заболевания и требовавшие хирургической санации.

У 88 (80 %) обследованных больных с КИНК диагностировано многосегментарное поражение артерий нижних конечностей и лишь у 22 (20 %) больных – односегментарное.

Всем больным выполняли цветное дуплексное сканирование, по показаниям – КТ-ан-

гиографию. Наряду с хирургической реваскуляризацией больным назначали антибактериальную, антикоагулянтную, дезагрегантную и инсулинотерапию (пациентам с сахарным диабетом).

Оставшимся 79 больным без критической ишемии конечностей проводили протезирующие или шунтирующие операции с использованием аутовен или синтетических протезов. Из них 26 больным выполняли гибридные операции.

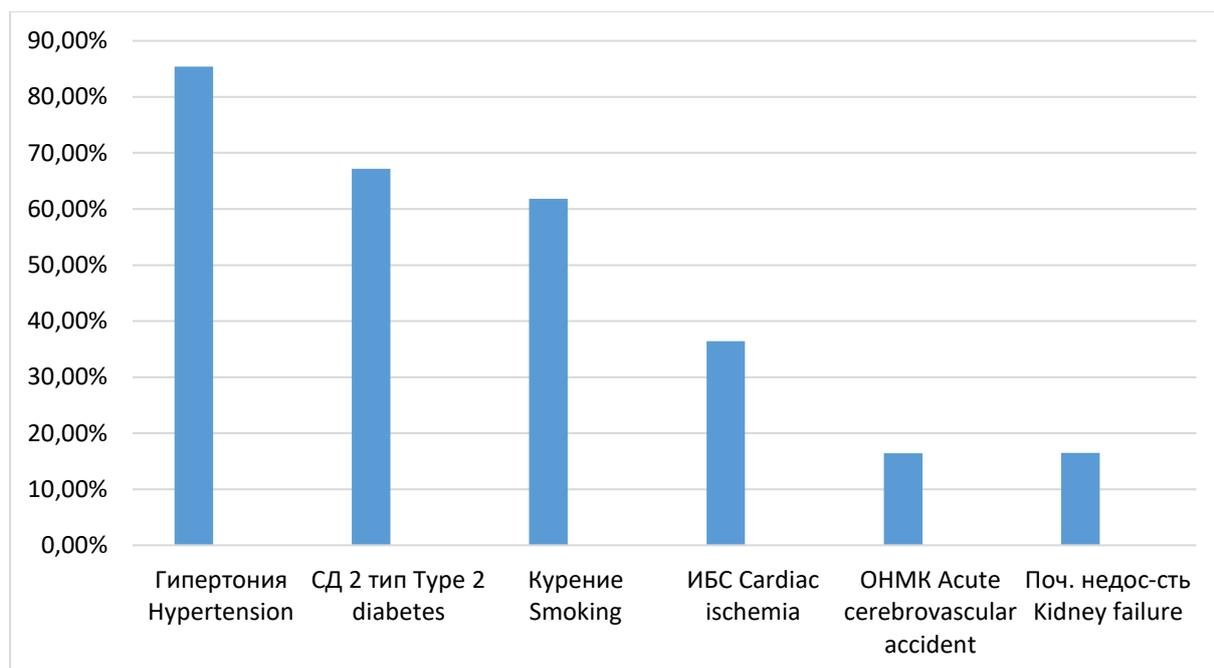


Рис. 2. Сопутствующие заболевания и факторы риска у больных с критической ишемией нижних конечностей

Fig. 2. Concomitant diseases and risk factors in patients with critical limb ischemia

Результаты. Реваскуляризирующие операции были проведены 110 пациентам с КИНК: баллонная ангиопластика – 110 (100 %), стентирование – 54 (49,1 %), гибридные вмешательства – 9 (8,2 %), атерэктомия и механическая аспирация – 9 (8,2 %).

Оперативные вмешательства выполнены на следующих артериальных уровнях: подвздошные артерии – 7, бедренные артерии – 46, подколенная артерия – 47, артерии голени – 89. Соотношение пациентов и оперированных сегментов составило 1:1,7, т.е. большей части больных проведены операции на двух артериальных сегментах. У 53 (48,2 %) больных оперативные вмешательства включали некрэктомию, а также вскрытие и санацию гнойного очага.

Из прооперированных 110 пациентов умерло 7 чел. (6 %). Основными причинами были

острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Высокая ампутация проведена 4 пациентам (3,6 %), ампутация с сохранением коленного сустава (после реваскуляризации) – 2 больным. Повторная реваскуляризация в разные сроки выполнена 8 пациентам, из них четверем – вследствие острой ишемии конечности. Шести пациентам проведены эндоваскулярные вмешательства на другой конечности. С учетом летальности из 103 больных у 97 достигнуто сохранение опорной функции стопы. В послеоперационном периоде тромбоз артерий голени отмечен у 16 (14,5 %) пациентов, 11 из них выполнена повторная реваскуляризация.

На рис. 3 и 4 приведены примеры эндоваскулярной реваскуляризации с сохранением опорной функции стопы.

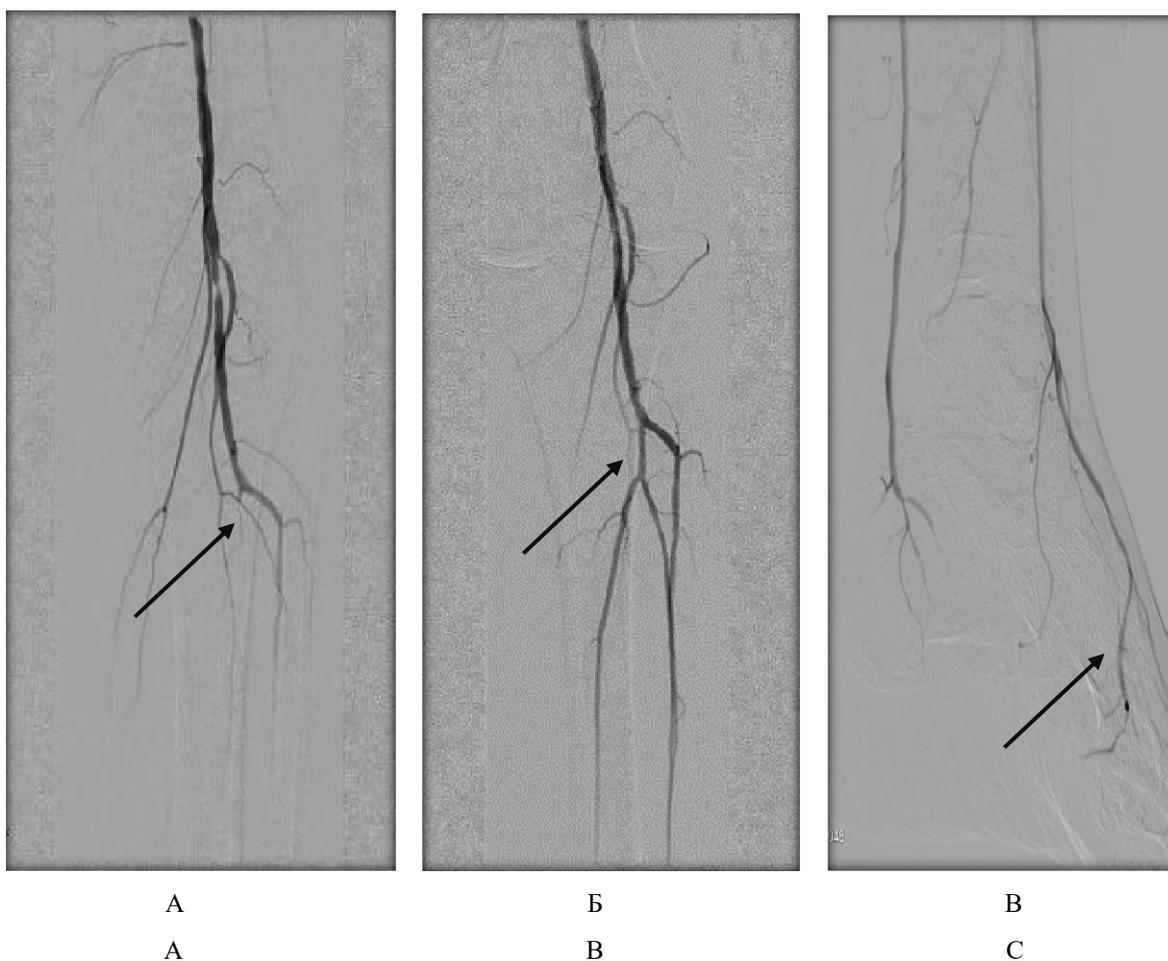


Рис. 3. Ангиография подколенной артерии и артерий голени.

Реканализация путем баллонной ангиопластики и стентирования при поражении артерий голени.

А – окклюзия артерий голени.

Б – баллонная ангиопластика задней большеберцовой и малоберцовой артерий.

В – восстановление кровотока в плантарной дуге.

Стрелками указаны области окклюзии (А) и реканализации (Б, В)

Fig. 3. Angiography of the popliteal and tibial arteries.

Recanalization by balloon angioplasty and stenting for peripheral artery disease.

A – arterial occlusion. B – balloon angioplasty for posterior tibial and peroneal arteries.

C – restoring blood flow to the plantar artery.

Arrows indicate occlusion (A) and recanalization (B, C) areas

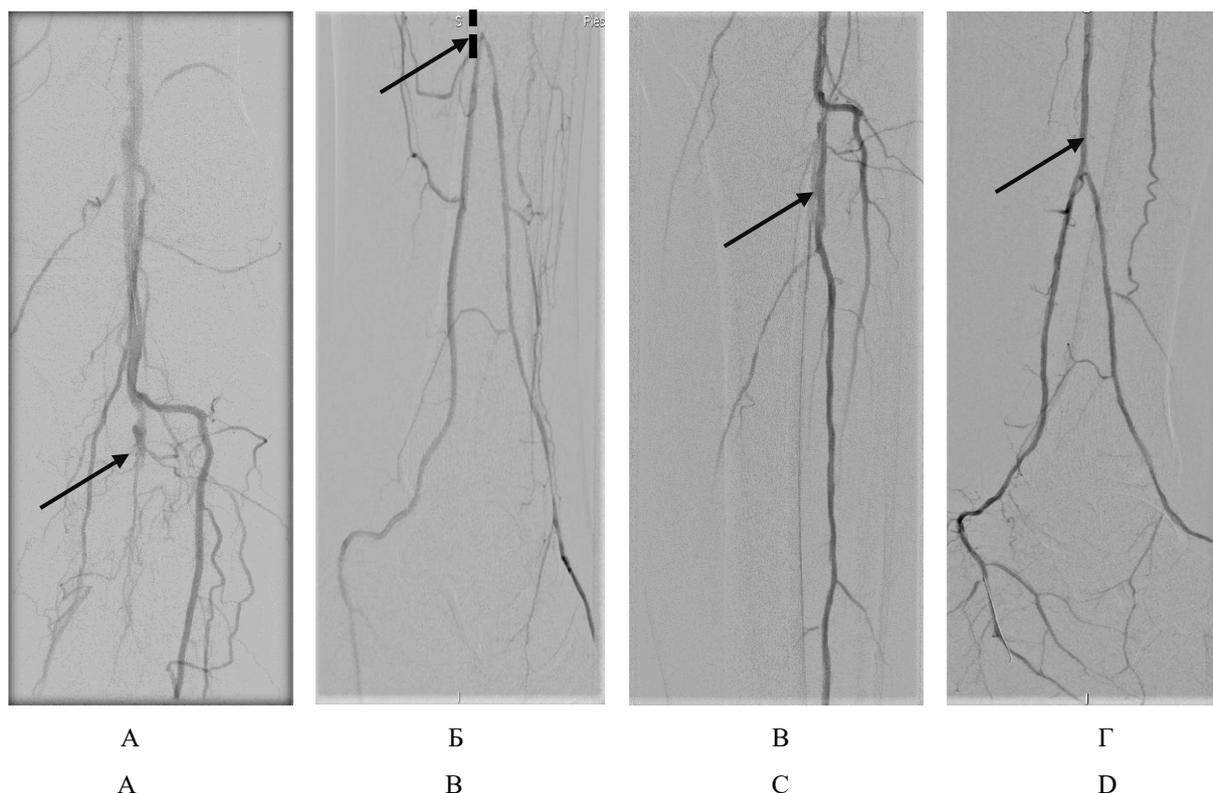


Рис. 4. Ангиография артерий голени. Реканализация с баллонной ангиопластикой артерий голени при редком варианте анатомии с гипо/аплазией передней и задней большеберцовых артерий и нарушенным дистальным кровоснабжением.

А – окклюзия тибιοперонеального ствола с переходом на малоберцовую артерию и гипоплазированную заднюю большеберцовую артерию.

Б – дистальная культя окклюзии малоберцовой артерии.

В, Г – ангиография после баллонной ангиопластики с восстановлением антеградного кровотока по малоберцовой артерии.

Стрелками указаны области окклюзии (А, Б) и реканализации (В, Г)

Fig. 4. Angiography of tibial arteries. Recanalization by balloon angioplasty for tibial arteries in a rare anatomical variant with hypoplastic anterior and posterior tibial arteries and impaired distal blood supply.

A – tibial peroneal trunk artery occlusion with transition to the anterior tibial and hypoplastic posterior tibial arteries.

B – distal stump of anterior tibial artery occlusion.

C, D – angiography after balloon angioplasty with antegrade blood flow restoration via ATA.

Arrows indicate occlusion (A, B) and recanalization (C, D) areas

Обсуждение. В последние годы эндоваскулярная реваскуляризация с применением баллонной ангиопластики и стентирования артерий голени стала рассматриваться как эффективная операция даже при многосегментарном поражении и декомпенсированной ишемии нижних конечностей [10, 11]. Методика является малотравматичной, что определяет низкую частоту послеоперационных осложнений и короткий восстановительный

период [12]. При данных эндоваскулярных вмешательствах возможно проведение повторной реваскуляризации для достижения адекватного результата при рецидиве критической ишемии [13, 14], а также одномоментной ангиопластики не менее 2 артерий голени [15]. По нашим данным, эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей составили 65,8 % от вмешательств на других артериях (сонных, почечных и др.). Решение об

оперативном вмешательстве при КИНК, как правило, принимала мультидисциплинарная команда, основываясь на оценке кардиального статуса, данных ЭХО-КГ и коронарографии. Затем определялась стратегия лечения: открытая, эндоваскулярная или гибридная реваскуляризация. Эндоваскулярная реваскуляризация проводилась согласно ангиосомному принципу с учетом анатомических вариантов артерий нижних конечностей и состояла в восстановлении магистрального кровотока к пораженному ангиосому. В нашей практике при невозможности выполнить реваскуляризацию по ангиосомному принципу проводилось лечение других артерий, являющихся донорскими (коллатерализация кровотока). По данным аналитических обзоров, вероятность сохранения конечности выше при осуществлении прямой реваскуляризации ишемического ангиосомы [16, 17].

Эндоваскулярные вмешательства у больных с гнойно-некротическим поражением

стоп позволили проводить операции с сохранением опорной функции стопы. Из 110 пациентов, которым проведены реваскуляризирующие операции (с учетом послеоперационной летальности – 7 больных), в 94 % случаев удалось сохранить опорную функцию стопы. Лишь у 4 больных выполнены высокие ампутации.

Заключение. У больных с критической ишемией нижних конечностей и дистальным поражением артериального русла эндоваскулярная реваскуляризация в 94 % случаев предотвращает высокую ампутацию конечности и позволяет сохранить опорную функцию стопы. Эндоваскулярная реваскуляризация у пациентов с КИНК связана с меньшим риском осложнений, может применяться у пациента повторно, осуществима при дистальном уровне поражения и включает в себя разнообразные методы (баллонная ангиопластика, стентирование, атерэктомия, механическая тромбаспирация).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Беляев А.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Дудоров И.И., Полькина И.С.

Анализ и интерпретация данных: Беляев А.Н., Дудоров И.И., Полькина И.С.

Написание и редактирование текста: Беляев А.Н.

Литература

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
2. Farber A., Eberhardt R.T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2016; 151 (11): 1070–1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2018.
3. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E., Bunzemeier H., Meyborg M., Lüders F., Gebauer K., Roeder N., Berger K., Malyar N.M. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015; 36 (15): 932–938. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv006.
4. Phair J., DeCarlo C., Scher L., Koleilat I., Shariff S., Lipsitz E.C., Garg K. Risk factors for unplanned readmission and stump complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2018; 67 (3): 848–856. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.08.061.
5. Siracuse J.J., Farber A. Is open vascular surgery or endovascular surgery the better option for lower extremity arterial occlusive disease? *Adv Surg*. 2017; 51 (1): 207–217.
6. Menard M.T., Farber A., Assmann S.F., Choudhry N.K., Conte M.S., Creager M.A., Dake M.D., Jaff M.R., Kaufman J.A., Powell R.J., Reid D.M., Siami F.S., Sopko G., White C.J., Rosenfield K. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (7): e003219. DOI: 10.1161/JAHA.116.003219.
7. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., Conte M.S. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15 (6): 332–350. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0>.

8. Farber A., Eberhardt R.T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2016; 151 (11): 1070–1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2018.
9. Bhandari N., Newman J.D., Berger J.S., Smilowitz N.R. Diabetes mellitus and outcomes of lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8 (3): 298–306. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa095.
10. Liistro F., Porto I., Angioli P., Grotti S., Ricci L., Ducci K., Falsini G., Ventoruzzo G., Turini F., Bellandi G., Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013; 128 (6): 615–621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001811.
11. Kudo T., Chandra F.A., Ahn S.S. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg.* 2005; 41 (3): 423–435. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.11.041.
12. Darling J.D., Bodewes T.C.F., Deery S.E., Guzman R.J., Wyers M.C., Hamdan A.D., Verhagen H.J., Schermerhorn M.L. Outcomes after first-time lower extremity revascularization for chronic limb-threatening ischemia between patients with and without diabetes. *J Vasc Surg.* 2018; 67 (4): 1159–1169. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.119.
13. Ohmine T., Iwasa K., Yamaoka T. Strategy of Revascularization for Critical Limb Ischemia Due to Infragenicular Lesions-Which Should Be Selected Firstly, Bypass Surgery or Endovascular Therapy? *Ann Vasc Dis.* 2015; 8 (4): 275–281. DOI: <https://doi.org/10.3400/avd.oa.15-00076>.
14. Лунатов К.В., Пермяков С.В., Асатрян А.Г., Бородин А.В., Гостищев В.К. Рентгеноэндоваскулярная хирургия при критической ишемии нижних конечностей с гнойно-некротическим поражением стоп. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017; 9: 4–16. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201794-16>.
15. Тарабрин А.С., Кузнецов М.Р., Ховалкин Р.Г., Желтов Н.Ю., Селезнев В.В., Тищенко И.С. Эндоваскулярная реваскуляризация у пациентов с гнойно-некротическими ранами нижних конечностей с инфраингвинальным протяженным поражением артериального русла. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 9: 102–108. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020091102>.
16. Biancari F., Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47 (5): 517–522. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.12.010.
17. Bosanquet D.C., Glasbey J.C.D., Williams I.M., Twine C.P. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2014; 48 (1): 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.04.002>.

Поступила в редакцию 15.09.2023; принята 26.12.2023.

Авторский коллектив

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

Дудоров Иван Иванович – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница». 430013, г. Саранск, ул. Победы, 14; e-mail: kerlaenda@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7905-5424>.

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

Образец цитирования

Беляев А.Н., Дудоров И.И., Полькина И.С. Эффективность дистальной реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 1: 64–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-64-72.

EFFICACY OF DISTAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA

A.N. Belyaev¹, I.I. Dudorov², I.S. Pol'kina¹

¹National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

Critical limb ischemia (CLI) leads to an increase in the above-the-knee amputations and mortality, which can reach 40 %.

The aim of the study is to improve the results of treatment in patients with CLI by including endovascular revascularization methods in complex therapy.

Materials and Methods. The results of surgeries on lower limb arteries in 189 patients were analyzed; among them 110 patients were diagnosed with CLI. The study enrolled 74 men (67.3 %), and 36 women (32.7 %). The average age was 68 years old. Patients underwent color duplex ultrasound scanning (CDUS) and CT angiography. Along with surgical revascularization, patients were prescribed antibacterial, anti-coagulant, antiplatelet and insulin therapy (those with diabetes mellitus).

Results. 110 patients with CLI underwent endovascular revascularization: balloon angioplasty – 110 (100 %), stenting – 54 (49.1 %), hybrid surgeries – 9 (8.2 %), atherectomy and mechanical aspiration – 9 (8.2 %). 88 patients with CLI (80 %) were also diagnosed with multilevel lower extremity arterial disease, and only 22 patients (20 %) had segmental lesions. Above-the-knee amputation was performed in 4 patients, below-the-knee amputation was conducted in 2 patients. Out of 110 patients, 7 people died (6 %). Out of 103 patients, 97 people (94 %) preserved foot balancing function.

Conclusion. In patients with CLI and distal arterial bed, endovascular revascularization prevented above-the-knee amputation in 94%. Thus, it allowed us to maintain foot balancing function in patients.

Key words: critical limb ischemia, endovascular revascularization, amputation.

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

Author contributions

Research concept and design: Belyaev A.N.

Literature search, participation in the research study, data processing: Dudorov I.I., Pol'kina I.S.

Data analysis and interpretation: Belyaev A.N., Dudorov I.I., Pol'kina I.S.

Text writing and editing: Belyaev A.N.

References

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
2. Farber A., Eberhardt R.T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2016; 151 (11): 1070–1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2018.
3. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E., Bunzemeier H., Meyborg M., Lüders F., Gebauer K., Roeder N., Berger K., Malyar N.M. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015; 36 (15): 932–938. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv006.
4. Phair J., DeCarlo C., Scher L., Koleilat I., Shariff S., Lipsitz E.C., Garg K. Risk factors for unplanned readmission and stump complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2018; 67 (3): 848–856. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.08.061.
5. Siracuse J.J., Farber A. Is open vascular surgery or endovascular surgery the better option for lower extremity arterial occlusive disease? *Adv Surg*. 2017; 51 (1): 207–217.
6. Menard M.T., Farber A., Assmann S.F., Choudhry N.K., Conte M.S., Creager M.A., Dake M.D., Jaff M.R., Kaufman J.A., Powell R.J., Reid D.M., Siami F.S., Sopko G., White C.J., Rosenfield K. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (7): e003219. DOI: 10.1161/JAHA.116.003219.
7. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., Conte M.S. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15 (6): 332–350. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0>.

8. Farber A., Eberhardt R.T. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2016; 151 (11): 1070–1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2018.
9. Bhandari N., Newman J.D., Berger J.S., Smilowitz N.R. Diabetes mellitus and outcomes of lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8 (3): 298–306. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa095.
10. Liistro F., Porto I., Angioli P., Grotti S., Ricci L., Ducci K., Falsini G., Ventoruzzo G., Turini F., Bellandi G., Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013; 128 (6): 615–621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001811.
11. Kudo T., Chandra F.A., Ahn S.S. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg.* 2005; 41 (3): 423–435. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.11.041.
12. Darling J.D., Bodewes T.C.F., Deery S.E., Guzman R.J., Wyers M.C., Hamdan A.D., Verhagen H.J., Schermerhorn M.L. Outcomes after first-time lower extremity revascularization for chronic limb-threatening ischemia between patients with and without diabetes. *J Vasc Surg.* 2018; 67 (4): 1159–1169. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.119.
13. Ohmine T., Iwasa K., Yamaoka T. Strategy of Revascularization for Critical Limb Ischemia Due to Infragenicular Lesions-Which Should Be Selected Firstly, Bypass Surgery or Endovascular Therapy? *Ann Vasc Dis.* 2015; 8 (4): 275–281. DOI: <https://doi.org/10.3400/avd.oa.15-00076>.
14. Lipatov K.V., Permyakov S.V., Asatryan A.G., Borodin A.V., Gostishchev V.K. Rentgenoendovaskulyarnaya khirurgiya pri kriticheskoy ishemii nizhnikh konechnostey s gnoyno-nekroticheskim porazheniem stop [Endovascular surgery for critical ischemia of lower extremities with suppurative necrotic lesion of the feet]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2017; 9: 4–16. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201794-16> (in Russian).
15. Tarabrin A.S., Kuznetsov M.R., Khovalkin R.G., Zheltov N.Yu., Seleznev V.V., Tishchenko I.S. Endovaskulyarnaya revaskulyarizatsiya u patsientov s gnoyno-nekroticheskimi ranami nizhnikh konechnostey s infraingvinal'nym protyazhennym porazheniem arterial'nogo rusla [Endovascular revascularisation in patients with necrotic wounds and extended infrainguinal arterial disease]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020; 9: 102–108. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020091102> (in Russian).
16. Biancari F., Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47 (5): 517–522. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.12.010.
17. Bosanquet D.C., Glasbey J.C.D., Williams I.M., Twine C.P. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2014; 48 (1): 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.04.002>.

Received September 15, 2023; accepted December 26, 2023.

Information about the authors

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

Dudorov Ivan Ivanovich, Doctor, Department of Interventional Radiology and Treatment, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Moldova Mordovian Republican Central Clinical Hospital. 430013, Saransk, Pobedy St., 14; e-mail: kerlaenda@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7905-5424>.

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

For citation

Belyaev A.N., Dudorov I.I., Pol'kina I.S. Effektivnost' distal'noy revaskulyarizatsii u bol'nykh s kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey [Efficacy of distal revascularization in patients with critical limb ischemia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2024; 1: 64–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-64-72 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-73-81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ АРТРОПЛАСТИКИ ЛЕВОГО КОЛЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО СПОСОБА ИЗГОТОВЛЕНИЯ АРТИКУЛИРУЮЩЕГО СПЕЙСЕРА

И.М. Ефремов, В.И. Мидленко

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

Перипротезная инфекция (ППИ) является одним из самых тяжелых осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава. В лечении пациентов с хронической глубокой ППИ после артропластики коленного сустава используют двухэтапное ревизионное эндопротезирование с промежуточной установкой антимикробного спейсера коленного сустава. Преимуществом артикулирующего спейсера является возможность сохранения двигательной активности до реимплантации постоянного эндопротеза. Однако использование для изготовления фабричных форм, в т.ч. созданных с помощью 3D-печати, в рутинной клинической практике не всегда возможно, учитывая высокую стоимость и ограниченную доступность оборудования.

Представлен клинический случай пациента с хронической глубокой ППИ после тотального эндопротезирования левого коленного сустава, в лечении которого использовался оригинальный способ интраоперационного изготовления тиббиального компонента артикулирующего спейсера. Методика включает изготовление в стерильных условиях при помощи примерочного пластикового вкладыша и пластичной полимерной массы формы, в которую укладывают костный цемент, импрегнированный антибактериальными препаратами. После застывания костного цемента из формы извлекают готовый тиббиальный компонент спейсера. Простерилизованный бедренный и изготовленный тиббиальный компоненты спейсера имплантируют при помощи костного цемента, импрегнированного антибиотиками. При отсутствии технической возможности использования примерочных вкладышей может применяться ранее удаленный пластиковый вкладыш от эндопротеза. Разработанный оригинальный метод имеет ряд преимуществ, в т.ч. возможность индивидуального подбора размеров спейсера, самостоятельного добавления необходимого количества и вида антибактериальных препаратов, а также экономическую целесообразность. Успешное купирование инфекции у пациента позволило провести в дальнейшем ревизионное эндопротезирование с установкой постоянного эндопротеза.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, артикулирующий спейсер, артропластика, костный цемент.

Введение. Перипротезная инфекция (ППИ) является одним из самых тяжелых осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) [1]. Частота развития ППИ, по данным различных авторов, достигает 2 % [2]. Золотым стандартом лечения пациентов с хронической глубокой ППИ после артропластики коленного сустава является двухэтапное ревизионное эндопротезирование с промежуточной установкой антимикробного спейсера коленного сустава [3–5].

В настоящее время используются блок-видные или артикулирующие варианты анти-

микробных спейсеров. Основным преимуществом артикулирующего спейсера коленного сустава является возможность осуществления движений в коленном суставе в период ожидания реимплантации постоянного эндопротеза [6, 7]. Однако использование фабрично изготовленных артикулирующих спейсеров в условиях рутинной клинической практики не всегда возможно из-за ограниченной доступности и высокой стоимости оборудования.

Приводим клинический случай лечения пациента с использованием оригинальной методики интраоперационного изготовления

тибиального компонента артикулирующего спейсера.

Пациент М., 61 г., поступил в клинику в марте 2022 г. с диагнозом «хроническая глубокая перипротезная инфекция после ТЭКС».

Анамнез. Пациенту в связи с болевым синдромом, обусловленным гонартрозом, в августе 2021 г. выполнено первичное цементное ТЭКС слева. В послеоперационном периоде получал базисную терапию, включавшую антикоагулянты, инфузионную терапию перевязки, лечебную физкультуру. Выписан из стационара через 8 дней. В раннем послеоперационном периоде обращался за консультацией в связи с болевым синдромом. Пациенту назначено обследование с целью исключения ППИ, однако пациент на повторный прием не явился.

Через 20 дней пациент был госпитализирован в связи с развитием внебольничной пневмонии, обусловленной COVID-19. Во время стационарного лечения в ковидном госпитале у пациента развилась ППИ, по поводу которой была проведена телемедицинская консультация со специалистом федеральной клиники. Пациенту было назначено динамическое наблюдение и комбинированная пероральная антибиотикотерапия (АБТ), включавшая (по результатам бактериологических анализов) ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутрь 2 нед. и ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в сутки внутрь 4 нед. Однако согласно рекомендациям пациенту на тот момент была показана ревизионная артропластика коленного сустава с полным удалением компонентов эндопротеза [8]. Несмотря на проводимую терапию улучшения не наблюдалось, болевой синдром не купировался в связи с чем пациент обращался за врачебной помощью. В феврале 2022 г. пациент повторно перенес COVID-19 (лечился амбулаторно). Настоящая госпитализация (март 2022 г.) в клинику травматологии и ортопедии была обусловлена необходимостью проведения ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

Жалобы. При осмотре пациент предъявлял жалобы на постоянные боли в левом коленном суставе, усиливающиеся при физической нагрузке, ограничение объема движений

в оперированном суставе, длительное (в течение нескольких недель) повышение температуры тела до субфебрильных значений, отек области коленного сустава, нарушение функции.

Ортопедический статус. Пациент передвигался самостоятельно при помощи трости. Осевая нагрузка на левую ногу была болезненная. Визуально отмечался отек левого коленного сустава и болезненность при пальпации левого коленного сустава. Активные и пассивные движения в суставе резко ограничены из-за болевого синдрома: разгибание 170°, сгибание 70–75°. Отмечалась небольшая гиперемия и гипертермия кожи над левым коленным суставом. Симптом баллотирования надколенника отрицательный. Чувствительность на периферии левой нижней конечности сохранена. Кожа левой стопы теплая на ощупь. Пульс на артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии сохранен. Послеоперационный рубец по передней поверхности левого коленного сустава без патологических изменений. Свищей и ран в области левого коленного сустава нет.

Бактериологическое исследование. При микробиологическом исследовании пунктата левого коленного сустава первично выделен *Staphylococcus capitis*. При повторном микробиологическом исследовании пунктата левого коленного сустава выделен *Staphylococcus epidermidis* менее 10⁴ КОЕ/мл, устойчивый к стафилококковому бактериофагу, ампициллину, оксациллину, эритромицину, амоксициллину + клавуланату.

Лабораторная диагностика. СОЭ 73 мм/ч, С-реактивный белок 13,8 мг/л.

Рентгенологические данные. По данным рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии: тотальный эндопротез левого коленного сустава NexGen® LPS (производитель Zimmer Biomet, США); локальных очагов деструкции костной ткани не выявлено; ось конечности сохранена; четких признаков септической нестабильности компонентов эндопротеза левого коленного сустава не выявлено.

Предоперационное планирование. Учитывая наличие хронической ППИ после

ТЭКС, согласно критериям Второй Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции (ICM – The International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection, 2018) [8], в соответствии с которыми диагноз ППИ подтверждается при наличии одного из двух «больших» диагностических критериев или трех из пяти «малых» критериев, было принято решение о проведении у пациента двухэтапного ревизионного эндопротезирования левого коленного сустава с

промежуточной установкой артикулирующего спейсера и длительной АБТ.

18.03.2022 под регионарной спинномозговой анестезией произведена стандартная артротомия левого коленного сустава медиальным парапателлярным доступом. При помощи ревизионного инструментария компоненты эндопротеза удалены с экономной потерей костной ткани бедра и большеберцовой кости (тип F1/T1 по классификации AORI (Anderson Orthopaedic Research Institute, США)) (рис. 1).

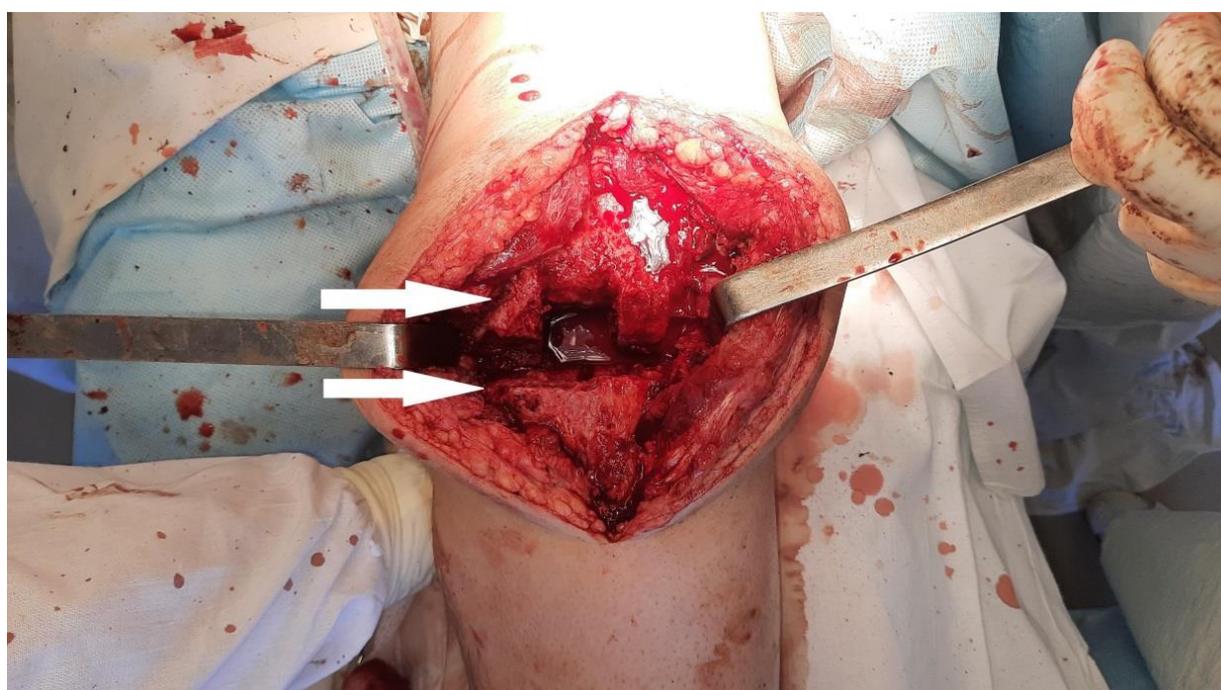


Рис. 1. Дефекты костной ткани бедра и большеберцовой кости F1/T1 по AORI (дефекты указаны стрелками)

Fig. 1. F1/T1 AORI bone defects of the femur and tibia (arrows indicate bone defects)

Бедренный компонент протеза обработан от остатков костного цемента и стерилизован путем автоклавирования. Выполнены радикальный дебридмент, ультразвуковая кавитация раны и пульс-лаваж раны системой Pulsavac® Plus Wound Debridement System (Zimmer Biomet, США) 4000 мл 0,9 % физического раствора с активным вакуумированием.

Оригинальным способом из дозы костного цемента Refobacin Revision 1×40 (BIOMET, Франция) был изготовлен тиббиальный компонент артикулирующего спейсера, соответствующий форме и размеру вкладыша E-F/5-6/12 мм LPS (Zimmer Biomet, США), который армирован титановым винтом (рис. 2).



Рис. 2. Внешний вид тибального компонента спейсера

Fig. 2. Tibial component of the spacer

Компоненты артикулирующего спейсера имплантированы при помощи дозы костного цемента 1×40 Synicem 1 (Synimed, Франция), импрегнированного порошком антибактери-

ального препарата ванкомицин 4000 мг (рис. 3, 4). Рана послойно ушита и дренирована по Редону. Дренажи удалены на следующий день после операции.

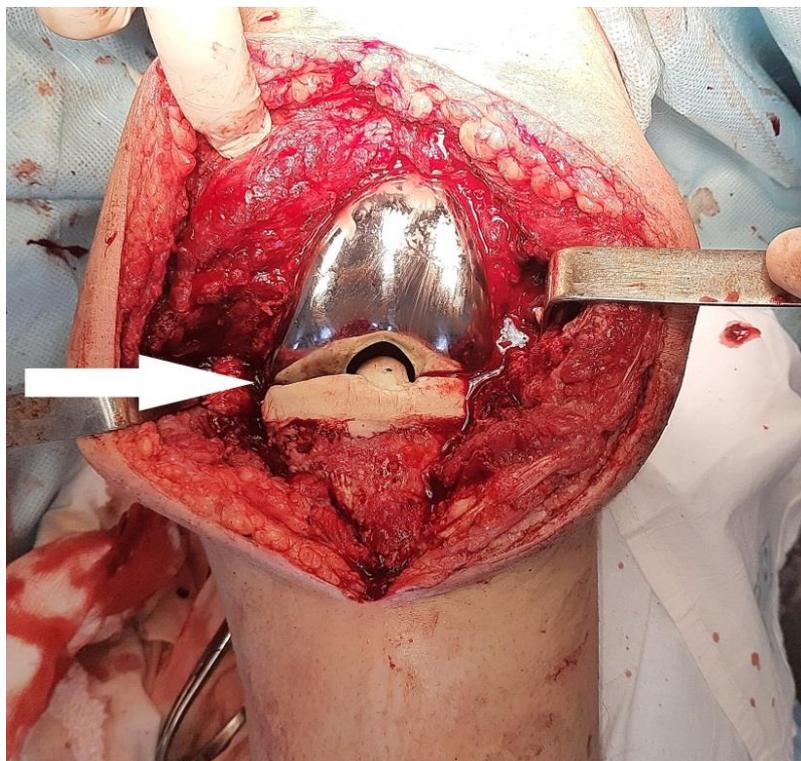


Рис. 3. Внешний вид имплантированного артикулирующего спейсера (указан стрелками) левого коленного сустава

Fig. 3. Implanted articulating spacer of the left knee joint (the arrow indicates the articulating spacer)



Рис. 4. Рентгенограммы левого коленного сустава после имплантации артикулирующего спейсера (указан стрелками)

Fig. 4. Radiographs of the left knee joint after implantation of the articulating spacer (arrows indicate the articulating spacer)

По согласованию с клиническим фармакологом в послеоперационном периоде пациенту назначена комбинированная парентеральная антибактериальная терапия: ванкомицин 1500 мг 2 раза в сутки в/в капельно и левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в капельно 10 дней с переходом на пероральную АБТ на амбулаторный период лечения (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки и ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в сутки внутрь на 21 день). Антикоагулянтная терапия: эноксапарин натрия 40 мг 2 раза в сутки п/к на период стационарного лечения, переход на прием дабигатрана этексилата 220 мг 1 раз в сутки внутрь 30 дней.

Рана зажила первичным натяжением. ППИ купирована, что позволило провести пациенту ревизионное эндопротезирование с установкой постоянного эндопротеза по программе высокотехнологичной медицинской помощи в федеральной клинике.

Обсуждение. Известны различные типы артикулирующих спейсеров коленного сустава: фабрично изготовленные (преформированные) или изготовленные интраоперационно.

Преформированные спейсеры выпускаются различными зарубежными производителями [10]. Основными недостатками преформированных спейсеров являются ограниченный модельный размерный ряд компонентов артикулирующего спейсера, низкое содержание антибактериальных препаратов в составе спейсера, ограниченный выбор антибактериальных препаратов, входящих в состав компонентов спейсера, высокая стоимость изделий.

В то же время известны различные типы спейсеров, изготовленных интраоперационно: при помощи фабрично изготовленных литевых форм, при помощи форм, индивидуально произведенных 3D-печатью, по методу Hoffman или изготовленные вручную.

Недостатками спейсеров, сделанных на основе литевых форм, являются сложность изготовления формообразующих изделий, необходимость наличия в операционной обширной модельной линейки для изготовления спейсера.

Спейсеры, изготовленные при помощи фабричных литевых форм, обладают высокой стоимостью, в ряде случаев требуют ис-

пользования дорогостоящих одноразовых расходных материалов (миксер и пистолет для смешивания и введения костного цемента), а также наличия в операционной обширной модельной линейки заливочных форм [7].

Недостатками спейсеров, изготовленных при помощи индивидуальных форм по технологии 3D-печати, являются сложность и дороговизна процесса изготовления формообразующих элементов.

Необходимо отметить экономическую составляющую применения промышленно изготовленных компонентов спейсера или форм для их изготовления. Ввиду высокой стоимости их использование в рамках оказания медицинской помощи по программе обязательного медицинского страхования или программе высокотехнологической медицинской помощи становится невозможным и/или нецелесообразным.

Недостатком спейсеров, изготовленных интраоперационно вручную, является снижение артикулирующих свойств спейсера за счет повышенной силы трения ввиду наличия неровностей в узле трения.

В представленном клиническом случае использовался оригинальный способ интраоперационного изготовления артикулирующего спейсера. Предлагаемый способ заключается в следующем. В процессе ревизионной операции, после удаления компонентов инфицированного эндопротеза и проведения радикального дебридмента, определяют необходимый размер и высоту тибиального компонента спейсера (с целью установления баланса сгибательного и разгибательного промежутков, сохранения высоты суставной линии). Удаленный бедренный компонент эндопротеза тщательно очищают от остатков костного цемента и подвергают стерилизации путем авто-

клавирования. В стерильных условиях при помощи примерочного пластикового вкладыша необходимого размера и пластичной полимерной массы, покрытой стерильной пленкой, изготавливают форму, в которую укладывают костный цемент, импрегнированный антибактериальными препаратами. После застывания костного цемента из формы извлекают готовый тибиальный компонент спейсера. При отсутствии технической возможности использования примерочных вкладышей применяют ранее удаленный пластиковый вкладыш от эндопротеза, но при отсутствии грубых макроскопических дефектов. Простерилизованный бедренный и изготовленный тибиальный компоненты спейсера имплантируют при помощи костного цемента, импрегнированного антибиотиками (в представленном клиническом случае – ванкомицином).

Преимуществами данного способа являются:

- интраоперационное изготовление спейсера коленного сустава;
- возможность индивидуального подбора размеров спейсера;
- возможность самостоятельного добавления необходимого количества и вида антибактериального препарата;
- простота и быстрота изготовления спейсера;
- низкая стоимость спейсера.

Заключение. Представленный клинический случай является демонстрацией успешного купирования перипротезной инфекции при комплексном лечении с использованием оригинального метода интраоперационного изготовления артикулирующего спейсера без применения дорогостоящих технологий и комплекствующих.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Анализ и интерпретация данных: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Написание и редактирование текста: Ефремов И.М., Мидленко В.И.

Литература

1. Иванов П.П., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Ревизионные хирургические вмешательства при перипротезной инфекции коленного сустава (обзор литературы). Кафедра травматологии и ортопедии. 2017; 1: 35–43.
2. Джакофски Д.Дж., Хедли Э.К. Ревизионное эндопротезирование коленного сустава: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 320. ISBN 978-5-9704-3186-3.
3. Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Ермаков А.М. Наш опыт лечения перипротезной инфекции коленного сустава. Гений ортопедии. 2019; 2: 162–171. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-162-171.
4. Кюн Клаус-Дитер. Перипротезная инфекция. Перспективы диагностики, особенности лечения, стратегии профилактики и их экономические издержки. Москва; 2022. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2.
5. Signore A., Sconfienza L.M., Borens O. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46 (4): 971–988. DOI: 10.1007/s00259-019-4263-9.
6. Преображенский П.М., Божкова С.А., Пантелеев А.Н. Свищевая и несвищевая формы перипротезной инфекции коленного сустава: исходы лечения. Травматология и ортопедия России. 2020; 4: 21–31. URL: <https://journal.niito.org/jour/article/view/1541/1011> (дата обращения: 18.06.2023). DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-21-31.
7. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Ревизионная артропластика коленного сустава. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2016. 192.
8. Карманный справочник диагностики и лечения перипротезной инфекции суставов (ПИС) (версия 8: ноябрь 2018). URL: www.pro-implant-foundation.org (дата обращения: 08.06.2023).
9. Тихилов Р.М., Божкова С.А., Шубняков И.И., ред. Материалы Второй Международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2019. 314.
10. Silvestre A., Almeida F., Renovell P. Revision of infected total knee arthroplasty: two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. Clin. Orthop. Surg. 2013; 5 (3): 180–187. DOI: 10.4055/cios.2013.5.3.18.
11. Бо Лю, Тихилов Р.М., Шубников И.И. Анализ эффективности санирующих операций при параэндопротезной инфекции. Травматология и ортопедия России. 2014; 2: 22–29.

Поступила в редакцию 02.07.2023; принята 10.07.2023.

Авторский коллектив

Ефремов Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Образец цитирования

Ефремов И.М., Мидленко В.И. Клинический случай лечения пациента с перипротезной инфекцией после артропластики левого коленного сустава с использованием оригинального способа изготовления артикулирующего спейсера. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 73–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-73-81.

MANAGEMENT OF A PERIPROSTHETIC INFECTION AFTER TOTAL LEFT KNEE REPLACEMENT USING AN ORIGINAL METHOD FOR ARTICULATING SPACER MANUFACTURING: CASE STUDY

I.M. Efremov, V.I. Midlenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Periprosthetic infection (PPI) is one of the most severe complications after total knee replacement. While managing patients with chronic deep PPI after total knee replacement, two-stage revision arthroplasty with intermediate installation of an antimicrobial knee joint spacer is used. The advantage of an articulating spacer is the ability to maintain motor activity until reimplantation of a permanent endoprosthesis. However, factory moulds including 3D-printed are not always available in routine clinical practice, given the high cost and limited equipment accessibility.

We present a case study of a patient with chronic deep PPI after total left knee replacement. An original method of intraoperative manufacturing of the tibial component of the articulating spacer was used in the course of treatment. The technique involves sterile mould making using a fitting plastic liner and soft polymer mass. Bone cement impregnated with antibacterial drugs is placed into the mould. When the bone cement hardens, a tibial spacer component is ready. The sterilized femoral and fabricated tibial spacer components are implanted using antibiotic-impregnated bone cement. If it is not technically possible to use fitting inserts, a previously removed plastic insert from the endoprosthesis can be used. The developed original method has a number of advantages: individual selection of spacer sizes, independent addition of the required quantity and type of antibacterial drugs, and economic efficiency. Successful infection relief in the patient allowed further revision endoprosthetics with installation of a permanent endoprosthesis.

Key words: periprosthetic infection, articulating spacer, knee replacement, bone cement.

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

Author contributions

Research concept and design: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Literature search, participation in the research study, data processing: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Data analysis and interpretation: Efremov I.M., Midlenko V.I.

Text writing and editing: Efremov I.M., Midlenko V.I.

References

1. Ivanov P.P., Kornilov N.N., Kulyaba T.A. Revizionnyye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri periproteznoy infektsii kolennogo sustava (obzor literatury) [Revision surgical interventions for periprosthetic knee joint infection (literature review)]. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2017; 1: 35–43 (in Russian).
2. Dzhakofski D.Dzh., Khedli E.K. *Revizionnoe endoprotezirovanie kolennogo sustava: rukovodstvo dlya vrachey* [Revision total knee replacement: Physician's manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 320. ISBN 978-5-9704-3186-3 (in Russian).
3. Klyushin N.M., Ababkov Yu.V., Ermakov A.M. Nash opyt lecheniya periproteznoy infektsii kolennogo sustava [Our experience in the treatment of periprosthetic knee joint infection]. *Geniy ortopedii*. 2019; 2: 162–171. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-162-171 (in Russian).
4. Kyun Klaus-Diter. *Periproteznaya infektsiya. Perspektivy diagnostiki, osobennosti lecheniya, strategii profilaktiki i ikh ekonomicheskie izderzhki* [Periprosthetic infection. Prospects for diagnosis, treatment characteristics, prevention strategies and their economic costs]. Moscow; 2022. 328. ISBN 978-5-9704-2966-2 (in Russian).
5. Signore A., Sconfienza L.M., Borens O. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46 (4): 971–988. DOI: 10.1007/s00259-019-4263-9.

6. Preobrazhenskiy P.M., Bozhkova S.A., Panteleev A.N. Svishchevaya i nesvishchevaya formy periproteznoy infektsii kolennogo sustava: iskhody lecheniya [Periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty with and without sinus tract: Treatment outcomes]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2020; 4: 21–31. Available at: <https://journal.rniito.org/jour/article/view/1541/1011> (accessed: June 18, 2023). DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-21-31 (in Russian).
7. Kulyaba T.A., Kornilov N.N. *Revizionnaya artroplastika kolennogo sustava* [Revision total knee replacement]. St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2016. 192 (in Russian).
8. *Karmannyi spravochnik diagnostiki i lecheniya periproteznoy infektsii sustavov (PIS)* [Pocket guide to the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection] (Version 8: November 2018). Available at: www.pro-implant-foundation.org (accessed: June 08, 2023) (in Russian).
9. Tikhilov R.M., Bozhkova S.A., Shubnyakov I.I., ed. *Materialy Vtoroy Mezhdunarodnoy soglasitel'noy konferentsii po skeletno-myshechnoy infektsii* [Proceedings of the Second International Consensus Conference on Musculoskeletal Infections]. St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2019. 314 (in Russian).
10. Silvestre A., Almeida F., Renovell P. Revision of infected total knee arthroplasty: two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. *Clin. Orthop. Surg.* 2013; 5 (3): 180–187. DOI: 10.4055/cios.2013.5.3.18.
11. Bo Lyu, Tikhilov R.M., Shubnikov I.I. Analiz effektivnosti saniruyushchikh operatsiy pri paraendoproteznoy infektsii [Analysis of the effectiveness of sanitizing operations for paraendoprosthetic infections]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014; 2: 22–29 (in Russian).

Received July 2, 2023; accepted July 10, 2023.

Information about the authors

Efremov Ivan Mikhaylovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: efremov-im@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4625-8424>.

Midlenko Vladimir Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

For citation

Efremov I.M., Midlenko V.I. Klinicheskiy sluchay lecheniya patsienta s periproteznoy infektsiey posle artroplastiki levogo kolennogo sustava s ispol'zovaniem original'nogo sposoba izgotovleniya artikuliruyushchego speysera [Management of a periprosthetic infection after total left knee replacement using an original method for articulating spacer manufacturing: case study]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 1: 73–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-73-81 (in Russian).

УДК 57.088.7

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОЖИДКОСТНЫХ ЧИПОВ ДЛЯ СОРТИРОВКИ СПЕРМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЧЕНИЕМ БЕСПЛОДИЯ

Л.А. Беляева¹, О.В. Шурыгина^{1, 2}, М.Т. Тугушев^{1, 2}, С.Ю. Миронов¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия;

² АО «Медицинская компания ИДК», г. Самара, Россия

Цель работы – анализ эффективности использования микрожидкостных чипов для селекции спермы.

Материалы и методы. Методика в настоящее время является экспериментальной и применялась после предварительного получения индивидуального добровольного согласия пациента. Проводился ретроспективный анализ медицинских карт 4 групп пациенток (2 анализируемые, 2 контрольные). Общее число изученных медицинских карт составило 54. Микрожидкостный чип и его модификации (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) предназначены для отбора и селекции нормальных подвижных сперматозоидов для использования в процедурах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ). Оценивались показатели преимплантационного развития эмбрионов in vitro.

Результаты. Были проанализированы эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ. Ключевые показатели преимплантационного развития эмбрионов: уровень оплодотворения, дорастания до бластоцисты, криоконсервации эмбрионов – были выше в обеих анализируемых группах по сравнению с контрольными группами (со стандартной обработкой спермы). Полученные результаты по культивированию эмбрионов, созданных при оплодотворении сперматозоидами, полученными на основе селекции с помощью микрожидкостных чипов, позволяют предполагать более физиологичный характер сепарации гамет. Центрифугирование при стандартной обработке эякулята для получения фракции активно-подвижных сперматозоидов отрицательно влияет на цитофизиологию мужских гамет и вызывает разрывы в цепочке ДНК в головке сперматозоида.

Выводы. Выявлены тенденции к улучшению эмбриологических показателей культивирования эмбрионов in vitro, полученных при селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов. Данный метод позволяет отбирать цитофизиологически компетентные сперматозоиды, не повышая показатель фрагментации ДНК и улучшая качество эмбрионов.

Ключевые слова: микрожидкостная, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, селекция сперматозоидов.

Введение. В настоящее время в области репродуктивной медицины и андрологии активно развиваются и совершенствуются новые методы селекции сперматозоидов [1–3]. Существующих классических методов отбора гамет, основанных на их морфологической оценке, недостаточно для определения оплодотворяющей способности [4–7].

Одним из наиболее перспективных методов сортировки сперматозоидов является использование микрожидкостных чипов [8–10]. Технология основана на принципах течения

жидкости в микроканалах – микрожидкостной. Это многообещающая и быстроразвивающаяся междисциплинарная область исследований. Она особенно востребована в биомедицинских исследованиях, где возникает необходимость выполнить разделение частиц биоматериала. Микрожидкостная лежит в основе так называемых лабораторий на чипе – миниатюрных приборов, позволяющих осуществлять многостадийные химические процессы, включающие химические реакции, перемешивание, концентрирование и сепарацию на одном чипе

размером с маленькую монетку. Такие системы перспективны не только в качестве микрореакторов в синтетической химии, но и в качестве портативных аналитических устройств, например для диагностики онкологических и инфекционных заболеваний. Лаборатория на чипе является одним из самых востребованных методов микрофлюидики [11–14].

Микрожидкостные чипы, предназначенные для отбора сперматозоидов, имитируют прохождение сперматозоидами всех барьеров при естественном оплодотворении. Это устройства для однократного применения, в каждом из которых есть входной порт для внесения образца и выходной порт, соединенные микропоточным каналом (рис. 1, 2).



Рис. 1. Микрожидкостный чип FERTILE

Fig. 1. The FERTILE Microfluidic Sperm Sorting Chip

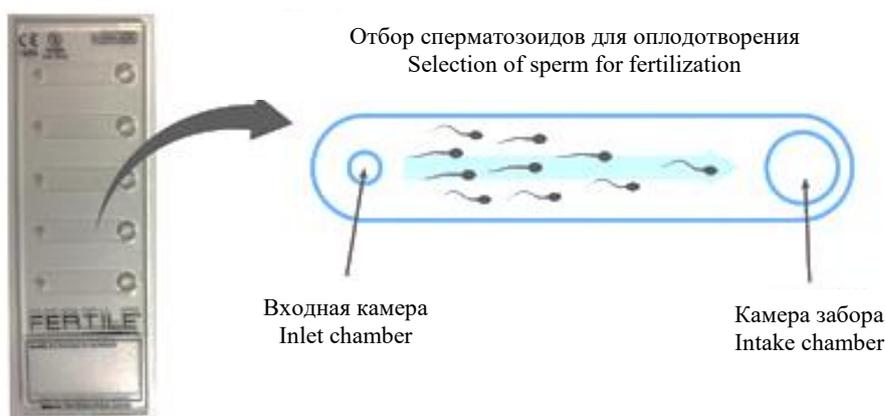


Рис. 2. Схема работы микрожидкостного чипа FERTILE

Fig. 2. Operation scheme of the FERTILE Microfluidic Sperm Sorting Chip

Микропористый фильтр с определенным диаметром пор осуществляет физиологическую селекцию сперматозоидов. Преимуществом данного метода является бережная сортировка сперматозоидов без применения центрифугирования образцов. Последнее может приводить к появлению фрагментации ДНК в головке сперматозоида и, как следствие, к снижению его оплодотворяющей способности [15–17].

Цель исследования. Анализ эффективности использования микрожидкостных чипов для селекции спермы для проведения оплодотворения в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Методика в настоящее время является экспериментальной и применялась после предварительного получения индивидуального добровольного согласия пациента в лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Клинического госпиталя ИДК АО «Медицинская компания ИДК» (г. Самара).

Микрожидкостный чип и его модификации (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) предназначены для отбора и селекции нормальных подвижных сперматозоидов для использования в процедурах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) (KOEK BİYOTEKNOLOJİ BİYOMÜHENDİSLİK VE MEDİKAL HİZMETLERİ SAN. VE TİC. A. Ş. EGE SERBEST BÖLGESİ ŞUBESİ, Turkey). Принцип действия микрочипа основан на пространственном 3D-сортировании сперматозоидов по подвижности с использованием микропор. Микросреда, создаваемая компонентами микрочипа, обеспечивает барьерные механизмы для отделения и отбора сперматозоидов с более высокой подвижностью, лучшей морфологией и меньшей фрагментацией ДНК. Ключевой особенностью конструкции микрофлюидного устройства являются два канала, разделенные проницаемой фазовой направляющей структурой; один из каналов заполнен нативной спермой, другой – буферным раствором. Образцу спермы дается возможность достичь равновесия в

обеих камерах, при этом неподвижные сперматозоиды остаются в исходном канале, а примерно половина подвижных сперматозоидов переплывает через фазо-водный барьер в буферный канал.

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного на базе Клинического госпиталя ИДК. Для анализа формировались четыре группы пациенток: I группа – 10 женщин, программы ИКСИ, отбор сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов; II группа (контрольная) – 17 женщин, программы ИКСИ, селекция сперматозоидов стандартным методом центрифугирования; III группа – 7 женщин, программы ЭКО, отбор сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов; IV группа (контрольная) – 20 женщин, программы ЭКО, селекция сперматозоидов стандартным методом центрифугирования. Группы были сопоставимы по возрасту пациенток и количеству попыток лечения бесплодия методами ВРТ.

Для определения эффективности селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов для выполнения оплодотворения в программах ЭКО и ИКСИ и изучения ее влияния на преимплантационное развитие эмбрионов *in vitro* каждый образец спермы разделялся на две порции. Первая часть образца загружалась в микрожидкостный чип FERTILE/FERTILE PLUS по методике, указанной производителем. Вторая часть образца спермы обрабатывалась методом центрифугирования в градиенте плотностей (концентраций 40 % и 80 % в HEPES-буферном растворе) по стандартной методике производителей культуральных сред FertiPro (Франция).

После проведения оплодотворения оценивались показатели преимплантационного развития эмбрионов *in vitro*, полученных при оплодотворении ооцитов сперматозоидами после центрифугирования в градиентах плотности и после использования мембранного двухкамерного микрофлюидного чипа.

Критерии включения пациентов в экспериментальное исследование: количество ооцитов у пациентки не менее 8, общая концентрация сперматозоидов не менее 5 млн/мл.

Все анализируемые показатели развития эмбрионов *in vitro*: процент оплодотворения, процент дробления, процент развития до бластоцисты – рассчитывались в соответствии с методическими рекомендациями «Организация внутреннего контроля и безопасности медицинской деятельности в клинике/отделении вспомогательных репродуктивных технологий» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, ФГБУ «Центр мониторинга и экономической экспертизы» Росздравнадзора:

% нормального оплодотворения = количество ооцитов с 2PN, 2PB / общее количество инъецированных ооцитов МП $\times 100$ %;

% дробления = количество дробящихся эмбрионов 2-го дня / общее количество ооцитов с 2PN, 2PB $\times 100$ %;

% бластуляции = количество бластоцист / общее количество ооцитов с 2PN, 2PB $\times 100$ %.

Ограниченное количество образцов микрожидкостных чипов FERTILE CHIP не позволило провести на данном этапе стандартную статистическую обработку полученных данных, однако дало возможность проследить формирование определенных тенденций.

Результаты. Были проанализированы эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ. Для расчетов всех данных была создана сводная табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Эмбриологические показатели циклов лечения бесплодия методами ВРТ

Embryological indicators of infertility treatment cycles using ART

Показатель Parameter	ИКСИ, анализируемая группа, n=10 ICSI, experimental group, n=10	ИКСИ, контрольная группа, n=17 ICSI, control group, n=17	ЭКО, анализируемая группа, n=7 IVF, experimental group, n=7	ЭКО, контрольная группа, n=20 IVF, control group, n=20
Средний возраст пациенток, лет Mean age of patients, years old	33,9	34,1	32	32,2
Номер попытки лечения бесплодия у пациентов Number of attempts to treat infertility	2	2,4	1,5	1,7
Среднее количество полученных ооцитов у пациенток Average number of oocytes obtained	8,3	8,5	9,5	9,6
Процент оплодотворения Fertilization rate, %	87,3	83,4	87,8	83,5
Процент дробления Cleavage, %	96,3	96,8	97,7	98,2
Процент дорастания до бластоцисты Blastocyst development, %	56,3	55,2	53,5	46,4
Процент замороженных эмбрионов Frozen embryos, %	32	18,3	38,1	30,9

В соответствии с полученными данными ключевые показатели преимплантационного развития эмбрионов: уровень оплодотворения, дорастания до бластоцисты, криоконсервации эмбрионов – в обеих анализируемых группах превышали показатели групп сравнения (со стандартной обработкой спермы). Повышение последних двух показателей свидетельствует о более высоком качестве и компетенции эмбрионов, получаемых в ходе использования сперматозоидов, отобранных с помощью микрожидкостных чипов. Это может потенциально привести к более высоким показателям частоты наступления беременности и живорождения.

Обсуждение. Полученные результаты по культивированию эмбрионов, созданных при оплодотворении сперматозоидами, полученными на основе селекции с помощью микрофлюидных чипов, позволяют предполагать более физиологичный характер сепарации гамет. Центрифугирование при стандартной обработке эякулята для получения фракции активно-подвижных сперматозоидов отрицательно влияет на цитофизиологию мужских гамет и вызывает разрывы в цепочке ДНК в головке сперматозоида. Это не только влияет на биологические компетенции эмбрионов, но может, по отдельным данным, приводить к невынашиванию беременности [17]. Фрагментация ДНК сперматозоидов также вносит свой негативный вклад в формирование эуплоидных эмбрионов [18]. Это особенно значимо

для пациентов старше 35 лет. Именно в этом возрасте в ооцитах пациенток происходит неуклонный рост уровня анеуплоидии и вероятность наступления клинической беременности снижается [19, 20]. Еще одним значимым фактором является возраст мужчины и изначально высокий уровень фрагментации ДНК. В связи со всеми вышперечисленными фактами селекция гамет имеет критичное значение. Именно поэтому специалистами ведется активный поиск новых физиологических способов отбора клеток, и микрожидкостные чипы в ближайшем будущем могут стать наиболее перспективным инструментом для этой цели.

Заключение. В проведенном исследовании нами были отмечены положительные тенденции, заключающиеся в улучшении эмбриологических показателей культивирования эмбрионов *in vitro*, полученных при селекции сперматозоидов с помощью микрожидкостных чипов. Данный метод позволяет отбирать цитофизиологически компетентные сперматозоиды, не повышая показатель фрагментации ДНК и улучшая качество эмбрионов. Эта практика может быть эффективным решением при наличии таких патологий, как астенотератозооспермия, олигоастенозооспермия, необъяснимое бесплодие, и позволить реализовать стратегию персонализированного подхода к каждому пациенту. В настоящее время необходимо провести расширенные исследования для получения дополнительных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Беляева Л.А., Шурыгина О.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Тугушев М.Т.

Статистическая обработка данных: Миронов С.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Беляева Л.А.

Написание и редактирование текста: Беляева Л.А.

Литература

1. De Wagenaar B., Berendsen J.T.W. Microfluidic single sperm entrapment and analysis. *Lab Chip*. 2015; 15 (5): 1294–1301.
2. Cho B.S., Schuster T.G., Zhu X., Chang D., Smith G.D., Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal. Chem*. 2003; 75 (7): 1671–1675.
3. Schuster T.G., Cho B., Keller L.M., Takayama S., Smith G.D. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. *Reprod. Biomed. Online*. 2003; 7 (1): 75–81.

4. *Cagla Guler, Sureyya Melil.* Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the Density Gradient Centrifugation and Microfluidic Chip Sperm Preparation Methods in Patients with Asthenoteratozoospermia. *Life (Basel)*. 2021; 11 (9): 933.
5. *Shan-Shan Tang, Jin-Chun Lu.* Analysis of selected sperm samples by a computer-assisted system with high frame rate: A prospective study. *Health Sci Rep*. 2023; 6 (5): e1217.
6. *Lingling Qiu, Jinxiang Wu.* Selection of fertilization strategies for different sperm parameters in vitro fertilization. *Ann Transl Med*. 2022; 10 (18): 996.
7. *Carrageta D.F., Bernardino R.L., Soveral G., Calamita G., Alves M.G., Oliveira P.F.* Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Arch. Biochem. Biophys*. 2020; 679: 108222.
8. *Chang-Yu Chen, Tsun-Chao Chiang.* Sperm quality assessment via separation and sedimentation in a microfluidic device. *Analyst*. 2013; 138 (17): 4967–4974.
9. *Pinar Ozcan, Taha Takmaz.* Does the use of microfluidic sperm sorting for the sperm selection improve in vitro fertilization success rates in male factor infertility? *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47 (1): 382–388.
10. *Huang H., Huang P., Yao D.* Enhanced efficiency of sorting sperm motility utilizing a microfluidic chip. *Microsystem Technologies*. 2015; 23 (2): 305–312.
11. *Quinn M.M., Jalalian L., Ribeiro S., Ona K., Demirci U., Cedars M.I., Rosen M.P.* Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum. Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
12. *Cagla Guler, Sureyya Melil.* Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36 (3): 403–409.
13. *Smith G.D., Takayama S.* Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol. Hum. Reprod*. 2017; 23 (4): 257–268. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw076>.
14. *Samuel R., Feng H., Jafek A., Despain D., Jenkins T., Gale B.* Microfluidic-based sperm sorting & analysis for treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2018; 7 (Suppl. 3): 336–347.
15. *Narayanamurthy V., Jeroish Z.E., Bhuvaneshwari K.S., Bayat P., Premkumar R., Samsuri F., Yusoff M.M.* Advances in passively driven microfluidics and lab-on-chip devices: a comprehensive literature review and patent analysis. *RSC Adv*. 2020; 10 (20): 11652–11680.
16. *Manhee Lee, Jin Woo Park.* Viscous Cervical Environment-on-a-Chip for Selecting High-Quality Sperm from Human Semen. *Biomedicines*. 2021; 9 (10): 1439.
17. *Ender Yalcinkaya Kalyan, Seren Can Celik.* Does a microfluidic chip for sperm sorting have a positive add-on effect on laboratory and clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles? A sibling oocyte study *Andrologia*. 2019; 51 (10): e13403.
18. *Molly M. Quinn, Liza Jalalian.* Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
19. *Zhang X., Khimji I., Gurkan U.A., Safaee H., Catalano P.N., Keles H.O.* Lensless imaging for simultaneous microfluidic sperm monitoring and sorting. *Lab. Chip*. 2011; 11 (15): 2535–2540.
20. *Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M., Sekhavati M.H., Gourabi H.* Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril*. 2016; 10 (2): 253–260.

Поступила в редакцию 15.09.2023; принята 04.12.2023.

Авторский коллектив

Беляева Лидия Александровна – аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: lilibel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>.

Шурыгина Оксана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; заведующая эмбриологической лабораторией Клинического

госпиталя ИДК «Мать и дитя», ОА «Медицинская компания ИДК». 443067, Россия, г. Самара, ул. Энтузиастов, 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>.

Тугушев Марат Талгатович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; главный врач, АО «Медицинская компания ИДК». 443067, Россия, г. Самара, ул. Энтузиастов, 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>.

Миронов Сергей Юрьевич – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>.

Образец цитирования

Беляева Л.А., Шурыгина О.В., Тугушев М.Т., Миронов С.Ю. Опыт применения микрожидкостных чипов для сортировки спермы у пациентов с лечением бесплодия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90.

USING MICROFLUIDIC SPERM SORTING CHIPS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

L.A. Belyaeva¹, O.V. Shurygina^{1,2}, M.T. Tugushev^{1,2}, S.Yu. Mironov¹

¹Samara State Medical University, Samara, Ministry of Health of the Russian Federation, Russia;

²Medical Centre Mother and Child, Samara, Russia

The purpose of the work is to analyze the effectiveness of the FERTILE microfluidic sperm sorting chip. Materials and Methods. The technique under consideration is currently experimental. It was used in patients after obtaining voluntary informed consent. A retrospective analysis of medical records of 4 groups of patients was carried out. The patients were divided into 2 experimental and 2 control groups. In total the authors analyzed 54 medical records. The microfluidic sperm sorting chip (FERTILE/FERTILE PLUS CHIP) are intended for the selection of normal mobile spermatozooids, which can be used for in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The indicators of preimplantation embryo development in vitro were assessed.

Results. Embryological parameters of infertility treatment using ART were analyzed. Key indicators of preimplantation embryo development (fertilization rate, blastocyst development, embryo cryopreservation) were higher in both experimental groups compared to control ones (standard semen processing). Embryos were obtained by fertilization with sperm which undergone microfluidic sorting. Embryo culture suggests a more physiological nature of gamete separation. During standard ejaculate processing centrifugation is used to obtain a fraction of active sperm. However, it negatively affects the cytophysiology of male gametes and causes breaks in the DNA chain in the spermatozoid head.

Conclusion. The authors observed the improvement in embryological parameters of in vitro embryos, which were obtained by means of microfluidic chip-based sperm selection. This method allows us to select cytophysiologically competent sperm and improve the embryo quality without increasing DNA fragmentation rate.

Key words: microfluidics, infertility, assisted reproductive technologies, sperm selection.

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

Author contributions

Research concept and design: Belyaeva L.A., Shurygina O.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Tugushev M.T.

Statistical data processing: Mironov S.Yu.

Data analysis and interpretation: Belyaeva L.A.

Text writing and editing: Belyaeva L.A.

References

1. De Wagenaar B., Berendsen J.T.W. Microfluidic single sperm entrapment and analysis. *Lab Chip*. 2015; 15 (5): 1294–1301.
2. Cho B.S., Schuster T.G., Zhu X., Chang D., Smith G.D., Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal. Chem*. 2003; 75 (7): 1671–1675.
3. Schuster T.G., Cho B., Keller L.M., Takayama S., Smith G.D. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. *Reprod. Biomed. Online*. 2003; 7 (1): 75–81.
4. Cagla Guler, Sureyya Melil. Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the Density Gradient Centrifugation and Microfluidic Chip Sperm Preparation Methods in Patients with Asthenoteratozoospermia. *Life (Basel)*. 2021; 11 (9): 933.
5. Shan-Shan Tang, Jin-Chun Lu. Analysis of selected sperm samples by a computer-assisted system with high frame rate: A prospective study. *Health Sci Rep*. 2023; 6 (5): e1217.
6. Lingling Qiu, Jinxiang Wu. Selection of fertilization strategies for different sperm parameters in vitro fertilization. *Ann Transl Med*. 2022; 10 (18): 996.
7. Carrageta D.F., Bernardino R.L., Soveral G., Calamita G., Alves M.G., Oliveira P.F. Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Arch. Biochem. Biophys*. 2020; 679: 108222.
8. Chang-Yu Chen, Tsun-Chao Chiang. Sperm quality assessment via separation and sedimentation in a microfluidic device. *Analyst*. 2013; 138 (17): 4967–4974.
9. Pinar Ozcan, Taha Takmaz. Does the use of microfluidic sperm sorting for the sperm selection improve in vitro fertilization success rates in male factor infertility? *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47 (1): 382–388.
10. Huang H., Huang P., Yao D. Enhanced efficiency of sorting sperm motility utilizing a microfluidic chip. *Microsystem Technologies*. 2015; 23 (2): 305–312.
11. Quinn M.M., Jalalian L., Ribeiro S., Ona K., Demirci U., Cedars M.I., Rosen M.P. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum. Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
12. Cagla Guler, Sureyya Melil. Sperm Selection and Embryo Development: A Comparison of the injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36 (3): 403–409.
13. Smith G.D., Takayama S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. *Mol. Hum. Reprod*. 2017; 23 (4): 257–268. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw076>.
14. Samuel R., Feng H., Jafek A., Despain D., Jenkins T., Gale B. Microfluidic-based sperm sorting & analysis for treatment of male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2018; 7 (Suppl. 3): 336–347.
15. Narayanamurthy V., Jeroish Z.E., Bhuvaneshwari K.S., Bayat P., Premkumar R., Samsuri F., Yusoff M.M. Advances in passively driven microfluidics and lab-on-chip devices: a comprehensive literature review and patent analysis. *RSC Adv*. 2020; 10 (20): 11652–11680.
16. Manhee Lee, Jin Woo Park. Viscous Cervical Environment-on-a-Chip for Selecting High-Quality Sperm from Human Semen. *Biomedicines*. 2021; 9 (10): 1439.
17. Ender Yalcinkaya Kalyan, Seren Can Celik. Does a microfluidic chip for sperm sorting have a positive add-on effect on laboratory and clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles? *A sibling oocyte study Andrologia*. 2019; 51 (10): e13403.
18. Molly M. Quinn, Liza Jalalian. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum Reprod*. 2018; 33 (8): 1388–1393.
19. Zhang X., Khimji I., Gurkan U.A., Safaee H., Catalano P.N., Keles H.O. Lensless imaging for simultaneous microfluidic sperm monitoring and sorting. *Lab. Chip*. 2011; 11 (15): 2535–2540.
20. Nasr Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalae M., Sekhavati M.H., Gourabi H. Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril*. 2016; 10 (2): 253–260.

Received September 15, 2023; accepted December 4, 2023.

Information about the authors

Belyaeva Lidiya Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: llibel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-0452>.

Shurygina Oksana Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Histology and Embryology, Chair of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; Head of the Embryology Laboratory, Medical Centre Mother and Child. 443067, Russia, Samara, Entuziastov St., 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-3903-4350>.

Tugushev Marat Talgatovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Chair of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St, 89; Chief Physician, Medical Centre Mother and Child. 443067, Russia, Samara, Entuziastov St., 29; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-3328-3217>.

Mironov Sergey Yur'evich, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: mironov0511@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9291-5376>.

For citation

Belyaeva L.A., Shurygina O.V., Tugushev M.T., Mironov S.Yu. Opyt primeneniya mikrozhidkostnykh chipov dlya sortirovki spermy u patsientov s lecheniem besplodiya [Using microfluidic sperm sorting chips in patients with infertility]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 82–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-82-90 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 51-76; 57.044

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-91-104

СОПРЯЖЕННЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ВО ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Марцев

ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет им. Александра Григорьевича
и Николая Григорьевича Столетовых», г. Владимир, Россия

Цель исследования – оценка риска здоровью детского населения и вероятного влияния на него загрязнения атмосферного воздуха промышленными предприятиями во Владимирской области.

Материалы и методы. Проведен анализ официальных статистических сборников МИАЦ «Состояние здоровья населения Владимирской области» за 2005–2019 гг. На основании относительных данных по первичной заболеваемости детей по 16 классам болезней классификации ВОЗ (МКБ-10) рассчитаны значения реального (эпидемиологического) риска здоровью по административным районам области. Данные о состоянии окружающей среды получены из ежегодных докладов «О состоянии окружающей среды и здоровья населения Владимирской области» за 2001–2019 гг. Рассчитан среднесезонный коэффициент эмиссионной нагрузки, а также проведена идентификация приоритетных для региона аэроплютантов. Для выявления вероятных связей между качеством атмосферного воздуха и заболеваемостью населения проведен корреляционный анализ с определением коэффициентов парной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Во Владимирской области у детей большинства административных территорий установлен очень высокий риск заболеваемости по классам болезней системы кровообращения, крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (D50–D89) и болезней нервной системы (G00–G99). Результаты анализа также позволили выявить административные территории, характеризующиеся очень высокими значениями риска по наибольшему числу классов болезней. Приоритетными загрязнителями воздушного бассейна в регионе являются оксиды углерода, азота и серы, а также метан, аммиак и пыль неорганическая 70–20 % двуокиси кремния. Корреляционный анализ позволил выявить ряд статистически значимых связей между приоритетными загрязняющими веществами и риском заболеваемости детей различными классами болезней. Продемонстрировано, что значения индекса потенциальной опасности могут быть использованы в качестве переменных при проведении математических расчетов в системе «здоровье населения – окружающая среда».

Ключевые слова: дети, заболеваемость, реальный (эпидемиологический) риск, загрязнение воздуха.

Введение. Здоровье детей является главной ценностью любого государства, обуславливающей его благополучие и устойчивое развитие.

Основным показателем популяционного здоровья, отражающим в т.ч. и воздействие факторов окружающей среды, является заболеваемость детей. В связи с большой чувстви-

тельностью детского организма к негативному воздействию компонентов среды заболеваемость детей может использоваться в качестве индикатора состояния окружающей среды [1–3]. Обычно при изучении заболеваемости населения (будь то географический, экологический или эпидемиологический аспекты) используют относительные величини-

ны (% , ‰) и их среднесуточные значения [4, 5]. Это позволяет строить динамические ряды, ранжировать административные территории по значению заболеваемости, а также использовать математические методы (например, кластерный и корреляционно-регрессионный) [6]. Однако с помощью данной методологии невозможно оценить территории по степени риска. Для решения этой задачи может быть использован анализ реального (эпидемиологического) риска, позволяющий оценить здоровье населения, формирующееся под влиянием комплекса факторов среды обитания территорий, контрастно различающихся по качественным и количественным параметрам [7]. Показатели эпидемиологического риска, получаемые в результате данного анализа, являются количественными показателями здоровья и могут быть использованы как статистические данные при изучении причинно-следственных связей в системе «среда обитания – здоровье населения».

Известно, что одним из ведущих факторов негативного влияния на здоровье населения является загрязнение атмосферного воздуха [3, 6, 8, 9]. Выбросы промышленных предприятий, в отличие от автотранспортных, характеризуются специфичностью, обусловленной особенностями производства, а также локальной стационарностью. Это позволяет провести пространственный анализ вероятного влияния выбросов на состояние здоровья проживающего здесь населения.

Цель исследования. Оценка риска здоровью детского населения и вероятного влияния на него загрязнения атмосферного воздуха промышленными предприятиями во Владимирской области.

Материалы и методы. Объектами исследования стали заболеваемость детей и загрязнение атмосферного воздуха промышленными предприятиями Владимирской области.

В исследовании использованы официальные статистические сборники МИАЦ «Состояние здоровья населения Владимирской области» за 2005–2019 гг. Проведен анализ относительных (‰) данных по первичной заболеваемости детей (до 14 лет) по 16 классам бо-

лезней классификации ВОЗ (МКБ-10). В основу оценки риска заболеваемости положено определение показателей реального (эпидемиологического) риска, полученные значения которых были преобразованы в нормированные по предельной ошибке фонового уровня (Δ) величины. Основной расчетной характеристикой являлся нормированный показатель эпидемиологического риска (W^{Δ}), значение которого оценивалось по пяти степеням: низкий ($W^{\Delta} < 0$), умеренный ($0 < W^{\Delta} < 1$), повышенный ($1 < W^{\Delta} < 2$), высокий ($2 < W^{\Delta} < 3$) и очень высокий ($W^{\Delta} > 3$).

Данные о состоянии окружающей среды получены из ежегодных докладов «О состоянии окружающей среды и здоровья населения Владимирской области» за 2001–2019 гг. Для оценки влияния аэрополлютантов на здоровье детского населения использован предложенный Ю.Е. Саефом и соавт. [10] среднесуточный коэффициент эмиссионной нагрузки, который рассчитывался путем суммирования валовых выбросов загрязняющих веществ в атмосферу в 2001–2019 гг. от стационарных источников по каждому административному району области отдельно в перерасчете на 1 чел., проживающего на данной территории, а также на 1 км² площади.

В связи с отсутствием в отчетах администрации региона за анализируемый период данных о составе отходящих в атмосферу токсикантах идентификация приоритетных аэрополлютантов по административным территориям региона проведена на основании статистических данных за 2020 г. Данный анализ осуществлен в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [11].

Для выявления вероятных связей между качеством атмосферного воздуха и заболеваемостью населения использован корреляционный анализ с определением коэффициентов парной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми признавались результаты с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных и корреляционный анализ проведены с помощью программы STATISTICA.

Результаты и обсуждение. Расчет эпидемиологического риска позволил установить, что во Владимирской области у детей большинства административных территорий очень высокий риск заболеваемости по классам болезней системы кровообращения (I00–I99), крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (D50–D89) и болезней нервной системы (G00–G99) (табл. 1). Стоит отметить, что данный анализ не направлен на получение информации о преобладании того или иного класса в структуре болезней. По полученным данным скорее можно судить о существенных разли-

чиях в значениях заболеваемости по административным территориям. Так, например, по классу «Болезни системы кровообращения» (I00–I99) в двух районах риск и значения заболеваемости значительно ниже, чем на остальных территориях. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ассоциируются в первую очередь со взрослыми, однако, по мнению исследователей [12, 13], основные факторы риска развития ССЗ начинают формироваться уже в детском возрасте. Поэтому особо актуальным является проведение диагностических мероприятий среди детей, особенно на территориях с высоким риском заболеваемости.

Таблица 1
Table 1

**Нормированный показатель эпидемиологического риска
для детского населения Владимирской области**
Control parameter of epidemiological risk in children, Vladimir region

Административная территория Administrative territory	A00–B9	C00–D48	D50–D89	E00–E90	F00–F99	G00–G99	H00–H59	H60–H95	I00–I99	J00–J99	K00–K93	L00–L99	M00–M99	N00–N99	Q00–Q99	S00–T98
Александровский р-н Aleksandrovskiy district	1,78	0,56	1,91	5,83	5,45	4,35	1,02	2,90	9,17	1,44	1,81	2,77	3,82	0,99	0,74	3,03
Вязниковский р-н Vyaznikovskiy district	0,64	1,68	5,38	1,19	5,65	1,56	0,43	0,21	3,70	0,39	2,06	6,71	5,50	2,12	3,24	3,13
Гороховецкий р-н Gorokhovetskiy district	1,17	1,17	3,60	6,02	2,17	-0,36	2,50	7,43	-0,23	3,49	0,50	3,76	0,38	-0,22	7,86	3,20
Гусь-Хрустальный р-н Gus'-Khrustal'nyy district	2,35	7,17	4,79	0,67	3,79	8,71	4,80	2,46	9,48	2,85	4,47	6,00	9,15	5,31	6,61	5,27
Камешковский р-н Kameshkovskiy district	4,11*	-0,36	9,79	-0,02	1,51	10,30	0,29	-0,60	0,60	0,22	3,47	0,03	13,78	6,50	1,28	6,37
Киржачский р-н Kirzhachskiy district	1,05	0,15	10,28	0,75	2,12	6,98	2,76	0,59	4,21	3,12	3,56	1,00	2,85	1,78	1,28	2,58

Административная территория Administrative territory	A00-B9	C00-D48	D50-D89	E00-E90	F00-F99	G00-G99	H00-H59	H60-H95	I00-I99	J00-J99	K00-K93	L00-L99	M00-M99	N00-N99	Q00-Q99	S00-T98
Ковровский р-н Kovrovskiy district	2,40	1,57	1,95	20,81	4,24	8,20	3,52	4,31	7,62	3,31	3,81	1,38	1,08	3,89	1,99	5,25
Кольчугинский р-н Kol'chuginskiy district	2,36	3,00	0,63	1,78	5,15	11,23	2,46	3,49	3,28	3,17	2,52	3,70	7,42	2,35	1,05	7,59
Меленковский р-н Melenkovskiy district	1,31	1,88	4,99	5,45	4,34	3,01	3,31	1,08	14,23	1,43	4,97	5,40	3,91	2,96	2,54	1,03
Муромский р-н Muromskiy district	0,76	0,46	4,84	0,67	3,68	5,78	1,69	3,79	6,90	2,99	-0,08	-0,58	0,97	1,38	3,36	0,61
Петушинский р-н Petushinskiy district	1,06	1,47	6,70	4,15	3,41	4,82	2,41	4,55	7,41	2,65	5,63	3,65	2,20	4,97	2,07	2,95
Селивановский р-н Selivanovskiy district	2,49	-0,05	4,84	1,68	1,87	3,42	3,90	2,79	3,28	2,00	6,19	3,01	6,37	3,94	1,13	2,22
Собинский р-н Sobinskiy district	1,14	0,66	10,82	6,66	4,09	3,72	3,28	0,46	7,41	1,99	1,32	0,40	7,71	1,90	4,97	0,67
Судогодский р-н Sudogodskiy district	2,18	2,18	4,38	2,29	2,93	2,98	0,64	0,05	6,79	0,38	1,55	1,51	3,38	3,07	5,67	3,54
Суздальский р-н Suzdal'skiy district	0,67	5,03	3,96	2,73	1,97	3,04	0,97	2,02	5,56	1,77	3,12	1,73	3,71	3,05	4,03	0,87
Юрьев-Польский р-н Yur'ev-Pol'skiy district	1,09	0,86	3,13	5,73	2,88	1,89	9,36	1,35	4,73	2,91	2,23	4,38	0,50	1,63	3,60	3,00
г. Радужный Raduzhnyy city	2,05	6,05	7,02	7,52	2,22	15,01	5,61	3,02	12,37	2,19	4,27	3,33	8,54	5,44	13,51	3,01

Административная территория Administrative territory	A00–B9	C00–D48	D50–D89	E00–E90	F00–F99	G00–G99	H00–H59	H60–H95	I00–I99	J00–J99	K00–K93	L00–L99	M00–M99	N00–N99	Q00–Q99	S00–T98
г. Владимир Vladimir city	2,33	6,05	1,15	4,60	0,86	18,66	5,91	3,14	16,91	3,68	3,61	4,28	10,57	9,82	21,10	8,27

Примечание. Цветом выделены очень высокие значения эпидемиологического риска.

Note. Very high values of epidemiological risk are highlighted in color.

Результаты анализа также позволили выявить административные территории, характеризующиеся очень высокими значениями риска по наибольшему числу классов болезней. Это города Владимир и Радужный, а также Гусь-Хрустальный район. Результаты данного анализа могут быть обусловлены, помимо прочего, неудовлетворительным качеством окружающей среды [14].

Анализ ежегодных докладов администрации региона «О состоянии окружающей среды и здоровья населения Владимирской области» позволил проследить динамику выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников. В период с 2001 по 2018 г. количество выбросов сократилось с 53,3 тыс. до 29,4 тыс. т, что, вероятно, обусловлено сокращением производственных мощностей или вовсе прекращением деятельности части промышленных предприятий. Однако в 2019 г. наблюдался существенный рост выбросов до 54,4 тыс. т загрязняющих веществ. Значительное увеличение количества выбросов произошло в Киржачском районе (0,397 тыс. т в 2018 г., 9,067 тыс. т в 2019 г.) и городе Владимире (5,541 тыс. т в 2018 г., 11,462 тыс. т в 2019 г.). В табл. 2 представлены данные по валовому количеству выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников и коэффициенты эмиссионной нагрузки по административным территориям. Наибольшее количество выбросов за анализируемый период было зарегистрировано в промышленных центрах региона: областном центре, Гусь-Хрустальном, Муромском и Ковровском районах.

По большинству административных районов на одного человека приходилось 0,4–0,7 т загрязняющих веществ. Наиболее высокий показатель наблюдался в Гороховецком районе – 1,5 т на 1 чел. Самый высокий показатель из расчёта на площадь территории отмечен в региональном центре (г. Владимир), что обусловлено значительным количеством выбросов на относительно небольшой территории.

Качественный и количественный состав аэрополлютантов существенно отличался по административным территориям, что связано, как было упомянуто выше, со спецификой промышленных предприятий. В табл. 3 представлены количество выбросов и индекс сравнительной неканцерогенной опасности (HRI) аэрополлютантов, вносящих по данным показателям наибольший вклад в загрязнение атмосферного воздуха на каждой административной территории за 2020 г. В связи с тем что аэрополлютанты характеризуются разными весовыми коэффициентами неканцерогенной опасности, для каждой административной территории были определены приоритетные загрязнители исходя из количества выбросов и HRI. С точки зрения объема выбросов наибольшим значением характеризовался угарный газ в Киржачском районе (5568 т), наибольшие значения HRI имел диоксид азота в промышленных центрах региона (Владимир, Гусь-Хрустальный и Ковровский районы). Установлено, что приоритетными загрязнителями воздушного бассейна в регионе являются оксиды углерода, азота и серы, а также метан, аммиак и пыль неорганическая 70–20 % двуокиси кремния.

Таблица 2

Table 2

**Количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферу
во Владимирской области**

The number of pollutant emissions into the atmosphere, Vladimir region

Административная территория Administrative territory	Количество выбросов за 2001–2019 гг., тыс. т Number of emissions for 2001–2019, thousand tons	Количество выбросов за 2001–2019 гг. на 1 чел., т Number of emissions for 2001–2019 per 1 person, tons	Количество выбросов за 2001–2019 гг. на 1 км ² территории, т Number of emissions for 2001–2019 per 1 km ² , tons
Александровский р-н Aleksandrovskiy district	33,1	0,3	18,0
Вязниковский р-н Vyaznikovskiy district	50,9	0,7	22,8
Гороховецкий р-н Gorokhovetskiy district	33,7	1,5	22,7
Гусь-Хрустальный р-н Gus'-Khrustal'nyy district	84,7	0,8	19,6
Камешковский р-н Kameshkovskiy district	13,3	0,4	12,2
Киржачский р-н Kirzhachskiy district	32,1	0,8	28,3
Ковровский р-н Kovrovskiy district	66,6	0,4	35,5
Кольчугинский р-н Kol'chuginskiy district	19,4	0,4	16,6
Меленковский р-н Melenkovskiy district	23,4	0,7	10,6
Муромский р-н Muromskiy district	84,0	0,6	76,8
Петушинский р-н Petushinskiy district	24,7	0,4	14,6
Селивановский р-н Selivanovskiy district	6,9	0,4	5,0
Собинский р-н Sobinskiy district	37,4	0,7	23,3
Судогодский р-н Sudogodskiy district	25,1	0,6	10,9
Суздальский р-н Suzdal'skiy district	13,1	0,3	8,8
Юрьев-Польский р-н Yur'ev-Pol'skiy district	24,5	0,7	12,8
г. Радужный Raduzhnyy city	2,8	0,2	24,7
г. Владимир Vladimir city	146,1	0,4	1065,1

Таблица 3
Table 3Качественный и количественный состав приоритетных загрязняющих веществ
воздушного бассейна Владимирской области

Qualitative and quantitative composition of priority air pollutants, Vladimir region

Административная территория Administrative territory	Приоритетные загрязнители воздушного бассейна Priority air pollutants			
	По количеству выбросов By the number of emissions		По индексу сравнительной неканцерогенной опасности (HRI) By Hazard Risk Index (HRI)	
	Название вещества Substance	Количество, т/г Quantity, tons per year	Название вещества Substance	HRI
Александровский р-н Aleksandrovskiy district	CH ₄	4 251	Пыль ²⁰⁻⁷⁰ Dust ²⁰⁻⁷⁰	437 082,1
Вязниковский р-н Vyaznikovskiy district	CO	822	NO ₂	113 962,3
Гороховецкий р-н Gorokhovetskiy district	SO ₂	111	SO ₂	23 180,1
Гусь-Хрустальный р-н Gus'-Khrustal'nyy district	NO ₂	2741	NO ₂	2 507 384,6
Камешковский р-н Kameshkovskiy district	CH ₄	3239	NO ₂	22 598,9
Киржачский р-н Kirzhachskiy district	CO	5568	SO ₂	157 198,1
Ковровский р-н Kovrovskiy district	CO	1608	NO ₂	1 228 556,9
Кольчугинский р-н Kol'chuginskiy district	CH ₄	553	NO ₂	80 219,4
Меленковский р-н Melenkovskiy district	CH ₄	1475	NH ₃	10 138,2
Муромский р-н Muromskiy district	CO	961	NO ₂	442 115,9
Петушинский р-н Petushinskiy district	CH ₄	4037	NO ₂	66 239,6
Селивановский р-н Selivanovskiy district	CO	177	NO ₂	5236,5
Собинский р-н Sobinskiy district	CO	1984	NO ₂	74 545,7
Судогодский р-н Sudogodskiy district	CO	384	NO ₂	114 781,2
Суздальский р-н Suzdal'skiy district	CH ₄	1026	NH ₃	18 764,7
Юрьев-Польский р-н Yur'ev-Pol'skiy district	CO	698	Пыль ²⁰⁻⁷⁰ Dust ²⁰⁻⁷⁰	49 826,4
г. Радужный Raduzhnyy city	CH ₄	135	SO ₂	2585,8
г. Владимир Vladimir city	CH ₄	2049	NO ₂	4 495 311,9

Известно, что наиболее крупным источником выбросов в атмосферу оксидов серы, азота и углерода являются предприятия теплоэнергетики и металлургические производства [15]. Причиной поступления в атмосферу метана и аммиака, как правило, является животноводство. Выбросы пыли чаще всего ассоциируются с производством цемента, поскольку его технология включает в качестве обязательного процесса тонкое измельчение материалов. Для цементных заводов обычно рассматривают выбросы пыли с содержанием SiO_2 до 20 масс. % и с содержанием SiO_2 от 20 до 70 масс. %.

Химические соединения воздуха антропогенного происхождения могут оказывать негативные эффекты на здоровье населения. Например, оксиды азота могут раздражать органы дыхания, особенно в присутствии двуокиси серы. В этом случае они действуют комплексно, оказывая зачастую синергетический эффект. Окись азота влияет на мозг, двуокись азота раздражает и зачастую разъедает слизистые оболочки, ее воздействию особенно подвержены слизистые глаз и легких. Под действием этих газов могут усугубляться уже имеющиеся заболевания дыхательной системы: бронхит, астма, а также быстрее распространяются инфекции дыхательных путей [16]. Аммиак раздражает специфические рецепторы слизистой оболочки носа, что способствует возбуждению дыхательного и сосу-

додвигательного центров, вызывая учащение дыхания и повышение артериального давления [17]. Метаболиты бензола обладают токсическими и мутагенными свойствами. Они оказывают неблагоприятное действие на функцию кроветворения, иммунную систему, изменяют структуру материала наследования. При длительном воздействии бензола в сравнительно больших концентрациях выражена его канцерогенность [18].

Был проведен корреляционный анализ в целях определения влияния выбросов загрязняющих веществ на детскую заболеваемость. Известно, что в большинстве случаев распределение признаков в экологических исследованиях существенно отличается от нормального. Использование при этом параметрических методов может привести к ошибочным результатам. Поэтому в таких случаях принято использовать непараметрические методы анализа. Однако результаты корреляционного анализа с вычислением коэффициента парной корреляции Пирсона в аналогичных исследованиях выглядят весьма логичными [2, 9, 19]. В связи с этим для большей информативности нами были использованы одновременно оба метода. Вначале в качестве переменных использовались коэффициенты эмиссионной нагрузки, валовые выбросы загрязняющих веществ (табл. 4); далее – индекс сравнительной канцерогенной опасности (табл. 5) и значения заболеваемости по классами болезней.

Таблица 4

Table 4

Результаты корреляционного анализа коэффициентов эмиссионной нагрузки, валовых выбросов и значений заболеваемости

Results of correlation analysis between emission load coefficients, gross emissions and morbidity values

	C00–D48	E00–E90	F00–F99	G00–G99	H60–H95	I00–I99	J00–J99	N00–N99	Q00–Q99	S00–T98
S, м ²				0,63		0,57		0,66	0,79	0,52
							0,59			
NO ₂	0,61									
NH ₃						0,51		0,48		

	C00– D48	E00– E90	F00– F99	G00– G99	H60– H95	I00– I99	J00– J99	N00– N99	Q00– Q99	S00– T98
Бензин Gasoline							0,53	0,47	0,77	0,48
					0,49	0,76				
Бутилацетат Butyl Acetate		0,78								
Метанол Methanol										
			0,49							
Формальдегид Formaldehyde				0,52		0,51		0,57		

Примечание. В числителе – коэффициент корреляции Пирсона, в знаменателе – коэффициент корреляции Спирмена. В табл. 5 обозначения те же.

Note. The numerator is the Pearson correlation coefficient; the denominator is the Spearman correlation coefficient. In table 5 the designations are the same.

Таблица 5

Table 5

Результаты корреляционного анализа индекса сравнительной неканцерогенной опасности и значений заболеваемости

Results of correlation analysis between HRI and morbidity values

	C00– D48	E00– E90	F00– F99	G00– G99	I00– I99	J00– J99	N00– N99	Q00– Q99	S00– T98
SO ₂						0,47			0,47
CO				0,54		0,50		0,49	
NO ₂	0,59			0,63	0,59		0,69	0,70	0,59
CH ₄				0,48	0,55		0,51	0,51	
Сажа Soot		0,78							
NH ₃				0,61	0,59		0,64	0,71	0,53
Бензин Gasoline				0,63	0,56		0,67	0,78	0,54
						0,67			
Бутилацетат Butyl Acetate		0,79							
Метанол Methanol		0,75	0,48						
		0,49	0,52						

	C00– D48	E00– E90	F00– F99	G00– G99	I00– I99	J00– J99	N00– N99	Q00– Q99	S00– T98
Бензол Benzene				0,56	0,58		0,58	0,72	0,48
Формальдегид Formaldehyde				0,62	0,59		0,64	0,74	0,49
				0,48	0,51				

Установлено, что на территориях с высоким коэффициентом эмиссионной нагрузки статистически значимо чаще регистрируются болезни нервной системы (G00–G99), системы кровообращения (I00–I99), органов дыхания (J00–J99), мочеполовой системы (N00–N99), врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99), а также травмы и отравления (S00–T98). У двух классов болезней (G00–G99 и Q00–Q99) выявлено наибольшее число статистически значимых положительных корреляционных связей с аэрополлютантами. Наибольшее количество статистически значимых корреляционных связей с классами болезней выявлено у диоксида азота, аммиака, бензина, бензола и формальдегида. Большинство выявленных корреляционных связей характеризуются средней силой (0,3–0,7). Наибольшее число статистически значимых коэффициентов корреляции со значением 0,7 и выше обнаружено при оценке связи аэрополлютантов и заболеваемости врожденными аномалиями (Q00–Q99). Полученные результаты неплохо согласуются с данными Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [11] и результатами исследований [2, 9, 20]. Так, согласно руководству, критическими системами/органами при воздействии выявленных нами загрязнителей яв-

ляются органы дыхания (оксиды азота, серы, аммиак, бутилацетат, сажа, формальдегид), сердечно-сосудистая система (оксиды углерода, бензол), развитие (оксиды углерода, бензол, метанол), кровь (оксиды азота, углерода, бензол), глаза (бензин, формальдегид), нервная система (бензин, бензол, оксиды углерода).

Заключение. Впервые для Владимирской области был проведен расчет эпидемиологического риска здоровью детского населения, что позволило выявить административные территории и классы болезней с разной степенью реального риска. Данный подход предоставляет возможность для обоснования принятия оперативных решений по разработке комплекса профилактических и оздоровительных мероприятий. На основании статистических данных о валовых выбросах загрязняющих веществ были определены приоритетные аэрополлютанты промышленных предприятий в регионе. Корреляционный анализ позволил выявить ряд статистически значимых связей между приоритетными загрязняющими веществами и риском заболеваемости детей различными классами болезней. Продемонстрировано, что значения индекса потенциальной опасности могут быть использованы в качестве переменных при проведении математических расчетов в системе «здоровье населения – окружающая среда».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Епринцев С.А., Клепиков О.В., Шекоян С.В., Жигулина Е.В. Формирование очагов экологически обусловленной заболеваемости как критерий «отклика» на качество окружающей среды. Наука Юга России. 2019; 15 (3): 70–80.

2. Бактыбаева З.Б., Сулейманов Р.А., Кулагин А.А., Гиниятуллин Р.Х., Валеев Т.К. Эколого-гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения на территориях с развитой нефтяной отраслью. Гигиена и санитария. 2019; 98 (9): 949–955.
3. Мячина О.В., Есауленко И.Э., Пузин С.Н., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Шургая М.А., Пичужкина Н.М. Медико-социальные аспекты дезадаптации детей, проживающих на урбанизированной территории. Прикладные информационные аспекты медицины. 2018; 21 (3): 47–52.
4. Марцев А.А., Рудакова В.М. Ретроспективный анализ эпидемиологической обстановки по паразитарным заболеваниям во Владимирской области. Гигиена и санитария. 2018; 97 (9): 825–830.
5. Ватлина Т.В., Котова Т.В., Малхазова С.М., Миронова В.А., Орлов Д.С., Пестина П.В., Прохоров Б.Б., Румянцев В.Ю., Рябова Н.В., Солдатов М.С., Шартова Н.В. Медико-географический атлас России «Природноочаговые болезни»: научно-справочное издание. М.; 2015. 208.
6. Трифонова Т.А., Марцев А.А., Селиванов О.Г. Газовоздушные выбросы стеклотарного производства как фактор риска здоровью населения. Теоретическая и прикладная экология. 2020; 4: 155–161.
7. Потанов А.И., ред. Оценка эпидемиологического риска здоровью на популяционном уровне при медико-гигиеническом ранжировании территорий: пособие для врачей. М.; 1999. 48.
8. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Игнатова А.М. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния выбросов металлургического производства. Анализ риска здоровью. 2020; 3: 61–69.
9. Бактыбаева З.Б., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Степанов Е.Г., Давлетнуров Н.Х., Рахматуллин Н.Р. Гигиеническая оценка влияния выбросов предприятий нефтехимии и нефтепереработки на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного центра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 84–95.
10. Сает Ю.Е., Ревич Б.А., Янин Е.П. Геохимия окружающей среды. М.; 1990. 335.
11. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: руководство Р 2.1.10.1920-04. М.; 2004. 143. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 20.08.2023).
12. Федько Н.А., Галимова О.И., Литвинова О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у школьников с семейной отягощенностью ишемической болезнью сердца. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008; 3: 25–28.
13. Логачева О.С., Кожевникова О.В., Пальцева А.Е., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (2): 117–120.
14. Трифонова Т.А., Марцев А.А., Селиванов О.Г., Курбатов Ю.Н. Эколого-гигиеническая оценка почв промышленного города со стекольным производством по содержанию тяжёлых металлов и мышьяка. Гигиена и санитария. 2023; 102 (6): 549–555.
15. Демьянцева Е.А., Шваб Е.А., Реховская Е.О. Механизм образования и негативное влияние выбросов, содержащих оксиды азота. Молодой ученый. 2017; 2 (136): 231–234.
16. Суркова И.В. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха – причина экологически обусловленной заболеваемости населения. Современные тенденции развития науки и технологий. 2016; 3 (1): 74–83.
17. Осипова Н.А., Иванова Э.В., Василенко Д.В. Определение риска развития неканцерогенных эффектов для здоровья населения г. Томска от загрязнения атмосферы. Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: 506.
18. Eikmann T., Aguirre-Drexel A. *Wiss. und Umwelt*. 1988; 1: 11.
19. Трифонова Т.А., Марцев А.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения Владимирской области. Гигиена и санитария. 2015; 94 (4): 14–18.
20. Петров С.Б. Эколого-эпидемиологическая оценка заболеваемости населения болезнями системы кровообращения и органов дыхания в зоне влияния атмосферных выбросов многотопливной теплоэлектроцентрали. Экология человека. 2018; 6: 18–24.

Поступила в редакцию 26.09.2023; принята 24.01.2024.

Автор

Марцев Антон Андреевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет». 600000, Россия, г. Владимир, ул. Горького, 87; e-mail: martsevaa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3572-9163>.

Образец цитирования

Марцев А.А. Сопряженный анализ риска здоровью детского населения и качества атмосферного воздуха во Владимирской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 91–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-91-104.

CONJUGATE ANALYSIS OF HEALTH RISKS IN CHILDREN AND AIR QUALITY IN VLADIMIR REGION

A.A. Martsev

Vladimir State University named after Alexander and Nikolay Stoletovs, Vladimir, Russia

The purpose of this study is to assess health risks in children and the impact of air pollution from industrial enterprises in the Vladimir region on children's health.

Materials and Methods. The author analyzed official statistical digests Public Health in the Vladimir Region for 2005–2019. Based on relative data on primary child morbidity according to International Classification of Diseases (ICD-10 version), the values for real (epidemiological) health risks were calculated for Vladimir administrative regions. Data on environmental conditions were obtained from the annual reports On Environmental Conditions and Public Health of the Vladimir Region for 2001–2019. The average long-term emission load coefficient was calculated, and priority air pollutants for the region were identified. To identify probable correlation between air quality and public morbidity, a correlation analysis was carried out to determine the Pearson correlation coefficients and Spearman rank correlation.

Results. In the Vladimir region, children in most administrative territories have high morbidity risks according to classes of circulatory system diseases; blood, hematopoietic organs, certain disorders involving the immune mechanism (D50–D89) and nervous system diseases (G00–G99). Analysis results revealed administrative territories characterized by very high risk values and the largest number of disease classes. Priority air pollutants in the region are carbon oxide, nitrous oxide, sulphur oxide, methane, ammonia and inorganic dust containing 70–20 % of silicon dioxide. Correlation analysis identified a number of statistically significant correlations between priority pollutants and the morbidity risks in children according to various disease classes. The values of the potential hazard index can be used as variables when carrying out mathematical calculations in the population health - environment system.

Key words: children, morbidity, real (epidemiological) risk, air pollution.

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

References

1. Eprintsev S.A., Klepikov O.V., Shekoyan S.V., Zhigulina E.V. Formirovanie ochagov ekologicheskoi obuslovlennoy zaboлеваemosti kak kriteriy «otklika» na kachestvo okruzhayushchey sredy [Formation of environmental focal diseases as a response criterion for environmental quality]. *Nauka Yuga Rossii*. 2019; 15 (3): 70–80 (in Russian).
2. Baktybaeva Z.B., Suleymanov R.A., Kulagin A.A., Giniyatullin R.Kh., Valeev T.K. Ekologo-gigienicheskaya otsenka zagryazneniya atmosfernogo vozdukhа i sostoyaniya zdorov'ya detskogo naseleniya na territoriyakh s razvitoй neftyanoy otrasl'yu [Environmental and hygienic assessment of ambient air pollution and pediatric population health in areas with developed oil industry]. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98 (9): 949–955 (in Russian).
3. Myachina O.V., Esaulenko I.E., Puzin S.N., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Shurgaya M.A., Pichuzhkina N.M. Mediko-sotsial'nye aspekty dezadaptatsii detey, prozhivayushchikh na urbanizirovannoy territorii [Medical and social aspects of maladaptation of children living in urban areas]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2018; 21 (3): 47–52 (in Russian).

4. Martsev A.A., Rudakova V.M. Retrospektivnyy analiz epidemiologicheskoy obstanovki po parazitarnym zabolevaniyam vo Vladimirskoy oblasti [Retrospective analysis of the epidemiological situation on parasitic diseases in the Vladimir region]. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97 (9): 825–830 (in Russian).
5. Vatlina T.V., Kotova T.V., Malkhazova S.M., Mironova V.A., Orlov D.S., Pestina P.V., Prokhorov B.B., Rumyantsev V.Yu., Ryabova N.V., Soldatov M.S., Shartova N.V. *Mediko-geograficheskiy atlas Rossii «Prirodnoochagovye bolezni»: nauchno-spravochnoe izdanie* [Medical and geographical atlas of Russia “Natural focal diseases”: Scientific and reference publication]. Moscow; 2015. 208 (in Russian).
6. Trifonova T.A., Martsev A.A., Selivanov O.G. Gazovozdushnye vybrosy steklotarnogo proizvodstva kak faktor riska zdorov'yu naseleniya [Gas-air emissions from glass container production as a risk factor for public health]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2020; 4: 155–161 (in Russian).
7. Potapov A.I., ed. *Otsenka epidemiologicheskogo riska zdorov'yu na populyatsionnom urovne pri mediko-gigienicheskom ranzhirovaniy territoriy: posobie dlya vrachey* [Assessment of epidemiological public health risk in the context of medical and hygienic ranking of territories: Physician’s manual]. Moscow; 1999. 48. (in Russian).
8. Tikhonova I.V., Zemlyanova M.A., Kol'dibekova Yu.V., Peskova E.V., Ignatova A.M. Gigienicheskaya otsenka aerogennoy vozdeystviya vzheshennykh veshchestv na zabolevaemost' detey boleznymi organov dykhaniya v zone vliyaniya vybrosov metallurgicheskogo proizvodstva [Hygienic assessment of aerogenic exposure to particulate matter and its impacts on morbidity with respiratory diseases among children living in the zone influenced by emissions from metallurgic production]. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; 3: 61–69 (in Russian).
9. Baktybaeva Z.B., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Stepanov E.G., Davletnurov N.Kh., Rakhmatullin N.R. Gigienicheskaya otsenka vliyaniya vybrosov predpriyatiy neftekhimii i neftepererabotki na onkologicheskuyu zabolevaemost' naseleniya krupnogo promyshlennogo tsentra [Hygienic impact assessment of emissions of petrochemical plants and petroleum refineries on cancer morbidity in a large industrial center]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 1: 84–95 (in Russian).
10. Saet Yu.E., Revich B.A., Yanin E.P. *Geokhimiya okruzhayushchey sredy* [Environmental Geochemistry]. Moscow; 1990. 335. (in Russian).
11. *Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu: rukovodstvo R 2.1.10.1920-04* [Guidelines for assessing public health risk from environmental contaminants: Guideline R 2.1.10.1920-04]. Moscow; 2004. 143. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (accessed: August 20, 2023) (in Russian).
12. Fed'ko N.A., Galimova O.I., Litvinova O.A. Faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u shkol'nikov s semeynoy otyagoshchennost'yu ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Risk factors for cardiovascular diseases in schoolchildren with a family history of coronary heart disease]. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008; 3: 25–28. (in Russian).
13. Logacheva O.S., Kozhevnikova O.V., Pal'tseva A.E., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K. Sovremennyye metody rannego vyyavleniya prediktorov razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy u detey [Modern methods for early detection of predictors of cardiovascular disease development in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013; 10 (2): 117–120 (in Russian).
14. Trifonova T.A., Martsev A.A., Selivanov O.G., Kurbatov Yu.N. Ekologo-gigienicheskaya otsenka pochv promyshlennogo goroda so stekol'nym proizvodstvom po sodержaniyu tyazhelykh metallov i mysh'yaka [Ecological and hygienic assessment of soils on the content of heavy metals and arsenic in an industrial city with glass production]. *Gigiena i sanitariya*. 2023; 102 (6): 549–555 (in Russian).
15. Dem'yantseva E.A., Shvab E.A., Rekhovskaya E.O. Mekhanizm obrazovaniya i negativnoe vliyanie vybrosov, sodержashchikh oksidy azota [Mechanism of formation and negative impact of emissions containing nitrogen oxides]. *Molodoy uchenyy*. 2017; 2 (136): 231–234 (in Russian).
16. Surkova I.V. Antropogennoye zagryaznenie atmosfernogo vozdukha – prichina ekologicheskoy obuslovlennoy zabolevaemosti naseleniya [Anthropogenic air pollution as a cause of environmentally-related public morbidity]. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 3 (1): 74–83 (in Russian).
17. Osipova N.A., Ivanova E.V., Vasilenko D.V. Opredelenie riska razvitiya nekantserogennykh effektov dlya zdorov'ya naseleniya g. Tomska ot zagryazneniya atmosfery. [Determination of developmental risk of non-carcinogenic effects from air pollution on public health in Tomsk]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 2: 506 (in Russian).

18. Eikmann T., Aguirre-Drexel A. *Wiss. und Umwelt*. 1988; 1: 11.
19. Trifonova T.A., Martsev A.A. Otsenka vliyaniya zagryazneniya atmosfernogo vozdukha na zaboлеваemost' naseleniya Vladimirskoy oblasti [Assessment of air pollution impact on public morbidity rate in Vladimir region]. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94 (4): 14–18 (in Russian).
20. Petrov S.B. Ekologo-epidemiologicheskaya otsenka zaboлеваemosti naseleniya boleznyami sistemy krovoobrashcheniya i organov dykhaniya v zone vliyaniya atmosferykh vybrosov mnogotoplivnoy teploelektrotsentrali [Ecological and epidemiological assessment of morbidity diseases of the circulatory system and respiratory systems in the zone of influence of atmospheric emissions of multifuel thermal station]. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 6: 18–24 (in Russian).

Received September 26, 2023; accepted January 24, 2024.

Information about the author

Martsev Anton Andreevich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology and Ecology, Vladimir State University. 600000, Russia, Vladimir, Gorky St., 87; e-mail: martsevaa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3572-9163>.

For citation

Martsev A.A. Sopryazhennyy analiz riska zdorov'yu detskogo naseleniya i kachestva atmosfernogo vozdukha vo Vladimirskoy oblasti [Conjugate analysis of health risks in children and air quality in Vladimir region]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 1: 91–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-91-104 (in Russian).

УДК 630*443.3

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-105-114

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ТРОФИЧЕСКИХ ЦЕПЯХ ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМ

Б.П. Чураков¹, У.П. Зырянова², Р.А. Загидуллин¹, Т.А. Парамонова¹,
Н.А. Митрофанова¹, А.В. Михеева¹

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

Цель. Изучение накопления тяжелых металлов (ТМ) в трофических цепях (почва, древесина, листья древесных пород и грибы различных эволюционных групп) лесных экосистем.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили почва, древесина, листья и грибы в лесах с различным уровнем антропогенной нагрузки. Отбор участков осуществлялся по материалам лесоустройства. Обследовано 26 участков, на которых производился отбор проб грибов различных эколого-трофических групп, на различных субстратах, в разных лесорастительных условиях и с различным уровнем техногенного воздействия, а также забор проб почвы. Пробы листьев и древесины забирались с пораженных фитопатогенами и здоровых деревьев. Химический анализ проб проводился с использованием атомно-абсорбционного спектрофотометра «Квант».

Результаты. Суммарное содержание ТМ в грибах выше, чем в древесине, но ниже, чем в почве. Суммарное содержание ТМ в листьях клена остролистного, пораженного черной пятнистостью, выше по сравнению со здоровыми листьями. Среди ТМ в исследуемых грибах преобладает железо, кадмия содержится минимальное количество.

Выводы. Наибольшее количество накопленных ТМ было обнаружено в плодовых телах факультативного сапротрофа, а наименьшее – в телах факультативного паразита. Тип леса и лесорастительные условия влияют на содержание ТМ в экосистемах.

Ключевые слова: экологические группы грибов, тяжелые металлы, почва, древесина, листья, факультативные сапротрофы, факультативные паразиты.

Введение. Тяжелые металлы (ТМ) представляют собой наиболее распространенные и опасные для биоты загрязнители окружающей среды. Техногенное загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами вызывает различные негативные реакции в живых организмах и создает неблагоприятные условия для существования растений, животных и человека. ТМ могут накапливаться в организмах и субстратах в количествах, значительно превышающих предельно допустимые концентрации. Высокий уровень содержания ТМ в живых организмах может вызывать необратимые процессы, приводящие к обеднению флоры и фауны.

Обладая мощным ферментативным аппаратом, грибы активно участвуют в круговороте биогенных элементов и очистке экосистем от загрязнения и радионуклидов. Поэтому вполне оправдана постановка вопроса об использовании грибов в качестве биологи-

ческих индикаторов загрязнения окружающей среды [1–4]. В этом плане интересны попытки использования в качестве биоиндикаторов шляпочных и трутовых грибов [5–9].

Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что одним из результативных методов биоиндикации состояния лесных экосистем является использование дереворазрушающих грибов. Патогенные грибы, развивающиеся на древесных породах, в процессе своей жизнедеятельности вступают с ними в сложные и разносторонние взаимоотношения, поэтому характер накопления ТМ отдельными представителями патогенной микобиоты будет зависеть не только от индивидуальных биологических особенностей партнеров, но и от характера их взаимоотношений.

Одним из требований к организмам – индикаторам загрязнений является способность накапливать поллютанты в концентрациях,

превышающих их содержание в окружающей среде, т.е. превышающих уровень фонового загрязнения. В лесных экосистемах основными элементами окружающей среды для грибов являются атмосферный воздух и субстрат, на котором они растут, чаще всего это почва и древесина. Поэтому при изучении биоиндикационных возможностей представителей микобиоты содержание ТМ в грибах можно сравнивать с уровнем фонового загрязнения питающих субстратов. Но фоновое загрязнение субстратов в разных местообитаниях грибов будет различным и зависит как от естественного содержания ТМ, так и от антропогенного загрязнения местности. В связи с этим для целей микоиндикации необходимо использовать фоновое загрязнение лесных экосистем, удаленных от крупных промышленных объектов и транспортных путей, т.е. относительно огражденных от техногенного воздействия.

Цель исследования. Изучение накопления тяжелых металлов в трофических цепях (почва, древесина, листья, грибы) лесных экосистем.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили почва, древесина, листья и грибы в лесах Ульяновской области с различным уровнем антропогенной нагрузки. В каждой экологической группе выявлялись доминирующие грибы, в которых затем определялось содержание ТМ.

Грибами-доминантами среди факультативных сапротрофов определены на сосне обыкновенной сосновая губка (*Phellinus pini* (Thore ex Fr.)), на дубе черешчатом ложный дубовый трутовик (*Phellinus robustus* (Karst.) Bond. Et Galz.), на клене остролистном возбудитель черной пятнистости листьев (*Rhytisma acerinum* (Pers.) Fr.)

Доминантными грибами среди факультативных паразитов определены на березе бородавчатой настоящий трутовик (*Fomes fomentarius* (L.) Gill.), на дубе черешчатом опенок осенний (*Armillaria mellea* (Fr.) Kumm.) и на вязе мелколистном чешуйчатый трутовик (*Polyporus squamosus* Huds. ex Fr.).

С целью проведения сравнительного анализа содержание ТМ определялось не только в представителях микобиоты, но и в почве, на которой растут исследуемые древесные породы, в древесине и листьях, на которых развиваются выделенные грибы.

Сбор грибов проводился в условиях различной антропогенной нагрузки на лесные экосистемы: в окрестностях р.п. Кузоватово (слабый уровень антропогенного воздействия), в окрестностях р.п. Старая Майна (средний уровень антропогенной нагрузки) и в лесопарке «Победа» г. Ульяновска (высокий уровень антропогенного воздействия). В перечисленных представителях микобиоты определялось содержание следующих ТМ: Cu, Zn, Ni, Cd, Pb, Co, Fe.

В лабораторных условиях проводился химический анализ всех собранных образцов на содержание в них ТМ. Пробоподготовка образцов для анализа проводилась по гостированным методикам. Приготовленные для анализа образцы грибов и субстратов сжигались методом мокрого золени с применением смеси азотной и серной кислот. Химический анализ проб проводился с использованием атомно-абсорбционного спектрофотометра «Квант».

Результаты и обсуждение. Определено содержание ТМ в грибах разных эволюционных групп в лесных экосистемах с различных уровнем антропогенной нагрузки. Результаты представлены в табл. 1.

Анализ полученных данных показывает, что наибольшее суммарное (среднее) содержание ТМ наблюдается в плодовых телах ложного дубового трутовика (208,89 мг/кг), наименьшее – в плодовых телах настоящего трутовика (189,05 мг/кг). Плодовые тела чешуйчатого трутовика содержат в среднем 194,03 мг, а опенка осеннего – 199,09 мг ТМ на 1 кг сухого веса грибов. Следовательно, можно констатировать, что в исследованных местообитаниях наибольшее суммарное (среднее) содержание ТМ отмечено в плодовых телах факультативного сапротрофа (ложного дубового трутовика).

Таблица 1

Table 1

Содержание тяжелых металлов в грибах разных экологических групп ($X \pm S_x$), мг/кгHeavy metal content in fungi of different environmental groups ($X \pm S_x$), mg/kg

Вид гриба Fungal species	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
<i>Phellinus robustus</i>	Старая Майна Staraya Mauna	20,04± 0,14	32,07± 0,24	21,15± 0,18	1,10± 0,08	9,02± 0,11	3,26± 0,14	109,18± 0,42	194,72
<i>Phellinus robustus</i>	Кузоватово Kuzovatovo	19,10± 0,11	19,54± 0,32	11,51± 0,17	2,40± 0,07	8,60± 0,12	3,52± 0,06	100,40± 0,41	165,07
<i>Phellinus robustus</i>	Ульяновск Ulyanovsk	19,43± 0,12	27,08± 0,24	25,74± 0,21	4,33± 0,11	18,82± 0,23	3,45± 0,16	168,05± 0,17	266,90
Среднее Average		19,52	26,23	19,46	2,61	12,15	3,41	125,88	
<i>Fomes fomentarius</i>	Кузоватово Kuzovatovo	21,16± 0,34	15,34± 0,23	14,84± 0,12	1,82± 0,22	6,12± 0,34	2,38± 0,12	101,24± 0,31	162,90
<i>Fomes fomentarius</i>	Старая Майна Staraya Mauna	21,18± 0,13	27,96± 0,41	21,09± 0,36	2,80± 0,16	9,20 0,42	3,72± 0,38	109,69± 0,22	195,64
<i>Fomes fomentarius</i>	Ульяновск Ulyanovsk	23,09± 0,09	29,07± 0,34	28,07± 0,31	3,32± 0,11	9,89± 0,27	4,08± 0,14	111,09± 0,26	208,61
Среднее Average		21,81	24,12	21,33	2,65	8,40	3,39	107,34	
<i>Polyporus squamosus</i>	Старая Майна Staraya Mauna	21,92± 0,22	22,04± 0,56	20,07± 0,22	3,12± 0,01	9,12± 0,02	2,18± 0,16	116,30± 0,76	194,75
<i>Polyporus squamosus</i>	Кузоватово Kuzovatovo	21,24± 0,13	18,50± 0,21	17,65± 0,19	2,22± 0,08	5,21± 0,12	4,58± 0,20	103,40± 0,32	172,80
<i>Polyporus squamosus</i>	Ульяновск Ulyanovsk	23,38± 0,18	28,34± 0,41	18,08± 0,21	4,12± 0,22	9,11± 0,16	5,10± 0,08	126,40± 0,69	214,53
Среднее Average		22,18	22,96	18,60	3,15	7,81	3,95	115,37	
<i>Armillaria mellea</i>	Кузоватово Kuzovatovo	16,08± 0,09	26,07± 0,24	21,06± 0,21	2,38± 0,11	3,27± 0,32	2,76± 0,19	109,03± 0,54	180,65
<i>Armillaria mellea</i>	Старая Майна Staraya Mauna	21,09± 0,11	26,87± 0,31	24,98± 0,22	4,32± 0,21	5,69± 0,22	2,44± 0,20	117,01± 0,33	202,40
<i>Armillaria mellea</i>	Ульяновск Ulyanovsk	24,54± 0,16	25,34± 0,37	26,34± 0,25	3,98± 0,11	9,04± 0,31	5,03± 0,23	119,95± 0,75	214,22
Среднее Average		20,57	26,09	24,13	3,56	6,00	3,41	115,33	

Вид гриба Fungal species	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
Сумма Σ		84,08	99,4	83,52	11,97	34,36	14,16	463,92	
Среднее Average		21,02	24,85	20,88	2,99	8,59	3,54	115,98	

В исследованных грибах из изученных элементов больше всего содержится железа (115,98 мг/кг в среднем на один гриб), меньше всего – кадмия (2,99 мг/кг). Велико также содержание цинка (в среднем 24,85 мг/кг). Содержание в грибах изученных ТМ по мере увеличения их количества образует следующий ряд: Cd<Co<Pb<Ni<Cu<Zn<Fe.

Из полученных данных видно, что на содержание ТМ в плодовых телах грибов существенное влияние оказывают антропогенные нагрузки: чем сильнее их воздействие, тем выше содержание ТМ в грибах. Например, суммарное содержание ТМ в плодовых телах опенка осеннего в лесах р.п. Кузоватово с низкой антропогенной нагрузкой составляет 180,65 мг/кг, в лесах Старой Майны со сред-

ней антропогенной нагрузкой – 202,40 мг/кг, а в лесопарке г. Ульяновска с высокой антропогенной нагрузкой – 214,22 мг/кг.

Грибы, вызывающие различные пятнистости листьев, мучнистую росу, пожелтение и опадение хвои, занимают определенные трофические уровни в пищевых цепях лесных экосистем, и через эти органы растений также осуществляется движение ТМ. С этой точки зрения представляет большой научный интерес исследование характера накопления отдельных ТМ листьями и хвоей, пораженными и не пораженными этими болезнями. В табл. 2 представлены данные по содержанию ТМ в листьях клена остролистного, пораженных и не пораженных возбудителем черной пятнистости.

Таблица 2

Table 2

Содержание тяжелых металлов в листьях *Acer platanoides* ($X \pm S_x$), мг/кг

Heavy metal content in the leaves of *Acer platanoides* ($X \pm S_x$), mg/kg

Показатель Parameter	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
Листья с черной пятнистостью Leaves affected by <i>Rhytisma acerinum</i>	Кузоватово Kuzovatovo	56,38± 0,11	89,11± 0,33	102,93± 0,78	11,48± 0,14	78,64± 0,62	50,04± 0,43	201,56± 0,56	590,14
	Старая Майна Staraya Mayna	51,48± 0,24	101,11± 0,32	102,74± 0,54	22,08± 0,09	81,26± 0,53	50,07± 0,41	198,65± 0,63	607,39
	Ульяновск Ulyanovsk	56,81± 0,32	60,82± 0,11	178,92± 0,23	10,32± 0,08	60,65± 0,13	51,42± 0,34	247,36± 0,36	666,30
Сумма Σ		164,67	251,04	384,59	43,88	220,55	151,89	647,57	
Среднее Average		54,89	83,68	128,19	14,63	73,52	50,63	215,85	
Здоровые листья	Кузоватово Kuzovatovo	43,52± 0,12	80,09± 0,26	91,74± 0,65	8,21± 0,11	65,86± 0,54	44,76± 0,21	189,73± 0,23	523,90

Показатель Parameter	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
Leaves of a healthy plant	Старая Майна Staraya Mayna	45,43± 0,21	86,31± 0,34	79,56± 0,26	18,89± 0,11	78,23± 0,21	43,11± 0,20	181,78± 0,41	533,31
	Ульяновск Ulyanovsk	50,12± 0,23	56,32± 0,24	167,15± 0,39	7,98± 0,11	57,28± 0,22	50,11± 0,13	239,43± 0,42	628,39
Сумма Σ		139,07	222,72	338,45	35,08	201,37	137,98	610,94	
Среднее Average		46,35	74,24	112,82	11,93	67,12	45,98	203,64	

Анализ полученных данных показывает, что не пораженные черной пятнистостью листья клена остролистного во всех исследованных местообитаниях имеют меньшее суммарное содержание ТМ, чем листья, пораженные этой болезнью. Например, валовое содержание ТМ в здоровых листьях клена в лесопарке г. Ульяновска составляет 628,39 мг/кг, в больных листьях – 666,30 мг/кг.

Во всех вариантах исследований суммарное содержание ТМ в листьях выше в местообитаниях с более высокой степенью антропогенной нагрузки. Например, в лесах р.п. Кузоватово здоровые листья клена содержат 523,90 мг/кг, больные – 590,14 мг/кг, в ле-

сопарке г. Ульяновска (с высокой техногенной нагрузкой) – соответственно 628,39 и 666,30 мг/кг. Содержание отдельных ТМ в здоровых и больных листьях клена остролистного образует следующий ряд: Cd<Co<Cu<Pb<Zn<Ni<Fe.

Для того чтобы использовать представителей микобиоты в качестве биоиндикаторов загрязнения тяжелыми металлами лесных экосистем, необходимо знать содержание этих металлов в субстратах, на которых растут грибы. В связи с этим было проведено изучение содержания ТМ в древесине и почве в разных местообитаниях грибов. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3
Table 3

Содержание тяжелых металлов в разных субстратах ($X \pm S_x$), мг/кг

Heavy metal content in different substrates ($X \pm S_x$), mg/kg

Вид субстрата Substrate	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
Почва черноземная Black earth	Ульяновск Ulyanovsk	34,56± 0,21	75,41± 0,39	27,97± 0,41	10,09± 0,03	33,96± 0,11	10,86± 0,08	791,24± 0,21	984,09
Древесина вяза Elm wood	Ульяновск Ulyanovsk	26,04± 0,20	63,20± 0,17	19,71± 0,19	11,32± 0,08	24,36± 0,13	12,21± 0,11	132,18± 0,43	289,02
Трутовик чешуйчатый <i>Polyporus squamosus</i>	Ульяновск Ulyanovsk	34,38± 0,18	68,34± 0,46	21,18± 0,26	13,12± 0,20	35,30± 0,06	12,10± 0,08	126,40± 0,69	310,82

Вид субстрата Substrate	Место сбора Collecting ground	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Co	Fe	Итого Total
Почва серая лесная Gray forest soil	Кузоватово Kuzovatovo	58,42± 0,28	67,92± 0,51	30,08± 0,65	10,70± 0,02	15,06± 0,06	14,41± 0,18	713,54± 0,19	910,13
Древесина березы Birch wood	Кузоватово Kuzovatovo	29,08± 0,11	45,60± 0,32	15,60± 0,30	12,31± 0,31	15,19± 0,22	13,00± 0,06	118,40± 0,26	249,18
<i>Fomes fomentarius</i>	Кузоватово Kuzovatovo	29,00± 0,13	48,40± 0,64	22,00± 0,38	10,00± 0,01	10,00± 0,31	13,60± 0,38	131,81± 0,16	264,81
Почва черноземная Black soil	Еремкино Eremkino	30,31± 0,17	47,43± 0,61	24,24± 0,25	10,91± 0,02	28,21± 0,31	13,06± 0,21	817,41± 0,24	971,57
Древесина дуба Oak wood	Еремкино Eremkino	25,39± 0,13	39,54± 0,35	23,50 ±0,17	10,74± 0,04	26,60± 0,12	11,58± 0,03	120,70± 0,42	258,05
<i>Phellinus robustus</i>	Еремкино Eremkino	24,02± 0,17	41,28± 0,36	19,24± 0,58	11,14± 0,20	25,06± 0,29	13,72± 0,21	153,20± 0,12	287,66
Почва песчаная Sandy soil	Белое озеро Белое озеро Lake Beloe	33,71± 0,26	38,22 ±0,11	18,66± 0,26	8,85± 0,12	21,06± 0,44	11,74± 0,13	810,86± 0,51	933,10
Древесина сосны Pine wood	Белое озеро Lake Beloe	16,24± 0,32	29,46± 0,48	12,34± 0,55	8,42± 0,04	16,66± 0,17	14,12± 0,18	112,12± 0,27	209,36
<i>Phellinus pini</i>	Белое озеро Белое озеро Lake Beloe	17,86± 0,38	31,90± 0,52	20,30± 0,91	7,00± 0,09	23,40± 0,21	15,21± 0,19	106,31± 0,42	221,98

Анализ данных табл. 3 дает основание констатировать следующее. Из трех типов почв (черноземная, серая лесная и песчаная) наибольшее суммарное содержание ТМ наблюдается в черноземной почве лесопарка г. Ульяновска (984,09 мг/кг), наименьшее – в песчаной почве в окрестностях Белого озера Николаевского района (933,10 мг/кг). Эти результаты согласуются с литературными данными и указывают на то, что по мере усиления техногенного влияния увеличивается накопление ТМ в почвах.

Почвы с большим содержанием органического вещества (черноземы и серые лесные почвы) содержат больше ТМ, чем почвы легкого механического состава (песчаные). Такая же тенденция к увеличению содержания ТМ по мере усиления антропогенного воздействия на лесные экосистемы сохраняется для древесины и плодовых тел исследованных грибов.

Суммарное количество ТМ во всех типах почв выше, чем в древесине пород, растущих

на этих почвах. Это говорит о том, что валовое содержание ТМ в почве не отражает реальной способности растений их поглощать. Считается, что корни растений усваивают лишь свободные, т.е. не адсорбированные (не связанные) почвенно-поглощающим комплексом, тяжелые металлы [10–13].

Выводы:

1. Из изученных грибов-макромицетов больше всего накапливают ТМ плодовые тела ложного дубового трутовика (факультативного сапротрофа), меньше всего – плодовые тела настоящего трутовика (факультативного паразита).

2. Во всех исследованных грибах больше всего содержится железа, меньше всего – кадмия.

3. Суммарное содержание ТМ в листьях клена остролистного, пораженного черной пятнистостью, больше, чем в непораженных листьях.

4. Суммарное содержание ТМ в богатых почвах больше, чем в бедных, что, по-видимому, связано с большей аккумулярующей способностью первых по отношению ко вторым.

5. Суммарное содержание ТМ в древесине ниже, чем в почве, на которой произрастало дерево. Это связано с тем, что корни растений усваивают только свободные тяжелые металлы, не адсорбированные почвенно-поглощающими комплексами.

6. Суммарное содержание ТМ в грибах выше, чем в древесине, на которой они произ-

растают. Это можно объяснить тем, что грибы, находясь на вершине экологической пирамиды, накапливают больше ТМ, чем древесина, занимающая более низкий трофический уровень в этой пирамиде.

7. В исследованных лесных экосистемах отмечено влияние типа леса на содержание ТМ. В более богатых типах леса суммарное содержание ТМ выше, чем в более бедных. Это, по-видимому, связано с различным плодородием почв в разных лесорастительных условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Чураков Б.П., Зырянова У.П.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Зырянова У.П., Загидуллин Р.А., Парамонова Т.А., Митрофанова Н.А., Михеева А.В.

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., Парамонова Т.А.

Литература

1. *Брындина Е.В.* Действие выбросов медеплавильного завода на сообщества ксилотрофных базидиомицетов южной тайги. Сибирский экологический журнал. 2000; 6: 679–684.
2. *Чураков Б.П.* Представители микобиоты как индикаторы загрязнения почв тяжелыми металлами. Ученые записки УлГУ. Сер. Экология. 2000; 1 (2): 101–105.
3. *Chauhan D.* Potential of *Agaricus bisporus* for bioremediation of different heavy metals. Journal of Chemical, Biological, Physical and Science Security. 2014; 4 (1): 338–341.
4. *Dan N.* Heavy metal biosorption by mushrooms. Natural Product Radiance. 2005; 4 (5): 454–459.
5. *Гордеева И.В.* Исследования влияния загрязнения субстрата тяжелыми металлами на размеры плодовых тел грибов в городских экосистемах. Биология, систематика и экология грибов в природных экосистемах и агрофитоценозах: материалы II Международной научной конференции, г. Минск – д. Каменюки, 20–23 сентября 2016 г. Минск: Колорград; 2016: 79–83.
6. *Иванов А.И.* Аккумуляция тяжелых металлов и мышьяка базидиомами макромицетов различных эколого-трофических и систематических групп. Поволжский экологический журнал. 2008; 3: 190–199.
7. *Широких И.Г.* Накопление тяжелых металлов базидиомицетами разных эколого-трофических групп в урбоэкосистеме. Биология, систематика и экология грибов в природных экосистемах и агрофитоценозах: материалы II Международной научной конференции, г. Минск – д. Каменюки, 20–23 сентября 2016 г. Минск: Колорград; 2016: 292–296.
8. *Andriaensen K.* Copper – adapter *Suillus luteus*, a symbiotic solution for pines colonizing Cu mine spoils. Applied and Environmental Microbiology. 2005; 71 (11): 7279–7284.
9. *Kalac P.* Content of cadmium and mercury in edible mushrooms. Journal of Applied Biomedicine. 2004; 2: 15–20.
10. *Ильин В.Д.* О биогенном накоплении макро- и микроэлементов в профиле черноземов и дерново-подзолистых почв. Известия СО АН СССР. Серия биологических наук. 1985; 3: 20–25.
11. *Ильин В.Д.* Тяжелые металлы в системе почва-растение. Новосибирск: Наука; 1991. 115.
12. *Королев Ю.В.* Аккумуляция тяжелых металлов лесными грибами в Калининградской области. Вестник Балтийского федерального университета им. Канта. 2014; 1: 78–85.

13. *Поддубный А.В.* Оценка качества среды по содержанию тяжелых металлов в опенке осеннем *Armillaria mellea*. Микология и фитопатология. 1999; 33 (4): 271–274.

Поступила в редакцию 18.04.2023; принята 28.01.2024.

Авторский коллектив

Чураков Борис Петрович – доктор биологических наук, профессор кафедры 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 Российской Федерации». 432071, Россия, г. Ульяновск, ул. Корюкина, 20; e-mail: n.zyryanova323@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

Загидуллин Роберт Анварович – аспирант кафедры лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: lil-liza@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4436-9363>.

Парамонова Татьяна Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: paramonova-77@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-9463-0017>.

Митрофанова Наталья Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры лесного хозяйства, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulgu-mna@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8620-443X>.

Михеева Анастасия Вячеславовна – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nastyamv2003@icloud.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-8604-0463>.

Образец цитирования

Чураков Б.П., Зырянова У.П., Загидуллин Р.А., Парамонова Т.А., Митрофанова Н.А., Михеева А.В. Динамика накопления тяжелых металлов в трофических цепях лесных экосистем. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 105–114. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-105-114.

DYNAMICS OF HEAVY METAL ACCUMULATION IN TROPHIC LEVELS OF FOREST ECOSYSTEMS

**B.P. Churakov¹, U.P. Zyryanova², R.A. Zagidullin¹, T.A. Paramonova¹,
N.A. Mitrofanova¹, A.V. Mikheeva¹**

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk Branch of Russian Presidential Academy of National Economy
and Public Administration, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to examine the accumulation of heavy metals (HMs) in trophic levels (soil, wood, tree leaves and fungi of various evolutionary origin) of forest ecosystems.

Materials and Methods. The authors examined soil, wood, leaves and fungi in forests with different anthropogenic load intensity. The collecting grounds were selected according to forest management materials. In total, 26 grounds were examined. Sampling of soil and fungi of various trophic levels was carried out on different substrates, in different forest conditions and under different levels of technogenic impact. Leaf and wood samples were taken from phytopathogen-affected and healthy trees. Chemical sample analysis was carried out using a Kvant atomic absorption spectrophotometer.

*Results. The total heavy metal content in fungi is higher than in wood, but lower than in soil. The total heavy metal content in leaves of Norway maple affected by *Rhytisma acerinum* is higher compared to the leaves from healthy trees. Iron predominates among the heavy metals found in the fungi under consideration; cadmium content is minimal.*

Conclusion. The largest amount of accumulated heavy metals was found in the fruiting bodies of the facultative saprotroph, and the smallest amount was in the bodies of the facultative parasite. The forest type and growing conditions affect the heavy metal content in ecosystems.

Key words: ecological groups of fungi, heavy metals, soil, wood, leaves, facultative saprotrophs, facultative parasites.

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

Author contributions

Research concept and design: Churakov B.P., Zyryanova U.P.

Literature search, participation in the research study, data processing: Zyryanova U.P.,

Zagidullin R.A., Paramonova T.A., Mitrofanova N.A., Mikheeva A.V.

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., Paramonova T.A.

References

1. Bryndina E.V. Deystvie vybrosov medeplavil'nogo zavoda na soobshchestva ksilotrofnyykh bazidiomitssetov yuzhnoy taygi [The effect of emissions from a copper smelter on xylophilic basidiomycete communities in southern taiga]. *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal*. 2000; 6: 679–684 (in Russian).
2. Churakov B.P. Predstaviteli mikrobioty kak indikatorы zagryazneniya pochv tyazhelymi metallami [Microbiota representatives as indicators of soil contamination with heavy metals]. *Uchenye zapiski UIGU. Ser. Ekologiya*. 2000; 1 (2): 101–105 (in Russian).
3. Chauhan D. Potential of *Agaricus bisporus* for bioremediation of different heavy metals. *Journal of Chemical, Biological, Physical and Science Security*. 2014; 4 (1): 338–341.
4. Dan N. Heavy metal biosorption by mushrooms. *Natural Product Radianc*e. 2005; 4 (5): 454–459.
5. Gordeeva I.V. Issledovaniya vliyaniya zagryazneniya substrata tyazhelymi metallami na razmery plodovyykh tel gribov v gorodskikh ekosistemakh [Study of substrate heavy metal contamination on the size of fungi fruiting bodies in urban ecosystems]. *Biologiya, sistematika i ekologiya gribov v prirodnykh ekosistemakh i agrofitotsenozakh: materialy II Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, g. Minsk – d. Kamenyuki, 20–23 sentyabrya 2016 g* [Biology, systematics and ecology of fungi in natural ecosystems and agrophytocenoses: Proceedings of the 2nd International Scientific Conference, Minsk – Kamenyuki village, September 20–23, 2016]. Minsk: Kolorgrad; 2016: 79–83 (in Russian).
6. Ivanov A.I. Akkumulyatsiya tyazhelykh metallov i mysh'yaka bazidiomami makromitssetov razlichnykh ekologo-troficheskikh i sistemacheskikh grupp [Accumulation of heavy metals and arsenic by basidiomycetes of various ecological-trophic and systematic groups]. *Povolzhskiy ekologicheskiy zhurnal*. 2008; 3: 190–199 (in Russian).
7. Shirokikh I.G. Nakoplenie tyazhelykh metallov bazidiomitssetami raznykh ekologo-troficheskikh grupp v urboekosisteme [Accumulation of heavy metals by basidiomycetes of different ecological and trophic groups in the urban ecosystem]. *Biologiya, sistematika i ekologiya gribov v prirodnykh ekosistemakh i agrofitotsenozakh: materialy II Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, g. Minsk – d. Kamenyuki, 20–23 sentyabrya 2016 g* [Biology, systematics and ecology of fungi in natural ecosystems and agrophytocenoses: Proceedings of the 2nd International Scientific Conference, Minsk – Kamenyuki village, September 20–23, 2016]. Minsk: Kolorgrad; 2016: 292–296 (in Russian).
8. Andriaensen K. Copper – adapter *Suillus luteus*, a symbiotic solution for pines colonizing Cu mine spoils. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005; 71 (11): 7279–7284.
9. Kalac P. Content of cadmium and mercury in edible mushrooms. *Journal of Applied Biomedicine*. 2004; 2: 15–20.
10. Il'in V.D. O biogennom nakoplenii makro- i mikroelementov v profile chernozemov i dernovo-podzolistykh pochv [Biogenic accumulation of macro- and microelements in the profile of black earth and soddy podzolic soils]. *Izvestiya SO AN SSSR. Seriya biologicheskikh nauk*. 1985; 3: 20–25 (in Russian).
11. Il'in V.D. *Tyazhelye metally v sisteme pochva-rastenie* [Heavy metals in the soil-plant system]. Novosibirsk: Nauka; 1991. 115 (in Russian).

12. Korolev Yu.V. Akkumulyatsiya tyazhelykh metallov lesnymi gribami v Kaliningradskoy oblasti [Accumulation of heavy metals by wild mushrooms in the Kaliningrad region]. *Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta im. Kanta*. 2014; 1: 78–85 (in Russian).
13. Poddubnyy A.V. Otsenka kachestva sredy po sodержaniyu tyazhelykh metallov v openke osennem *Armillaria mellea* [Assessment of environmental quality based on the content of heavy metals in *Armillaria mellea*]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 1999; 33 (4): 271–274 (in Russian).

Received April 18, 2023; accepted January 28, 2024.

Information about the authors

Churakov Boris Petrovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, 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, Ulyanovsk Branch of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. 432071, Russia, Ulyanovsk, Koryukin St., 20; e-mail: n.zyryanova323@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-2961>.

Zagidullin Robert Anvarovich, Postgraduate Student, Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: lilliza@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4436-9363>.

Paramonova Tat'yana Anatol'evna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: paramonova-77@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-9463-0017>.

Mitrofanova Natal'ya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Forestry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ulgu-mna@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8620-443X>.

Mikheeva Anastasiya Vyacheslavovna, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nastyamv2003@icloud.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-8604-0463>.

For citation

Churakov B.P., Zyryanova U.P., Zagidullin R.A., Paramonova T.A., Mitrofanova N.A., Mikheeva A.V. Dinamika nakopleniya tyazhelykh metallov v troficheskikh tsepyakh lesnykh ekosistem [Dynamics of heavy metal accumulation in trophic levels of forest ecosystems]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 1: 105–114. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-105-114 (in Russian).

УДК 574.24:615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-115-129

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.А. Дьякова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей накопления наиболее опасных хлорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье, произрастающем в агроценозах Воронежской области.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды лекарственного растительного сырья, широко распространенные в средней полосе России, являющиеся характерными представителями как естественных растительных сообществ, так и синантропной растительности: листья крапивы двудомной, листья подорожника большого, цветки пижмы обыкновенной, цветки липы сердцевидной, траву пустырника пятилопастного, траву полыни горькой, траву тысячелистника обыкновенного, траву горца птичьего, корни лопуха большого, корни одуванчика лекарственного. Также отбирали пробы верхних слоев почв. Определяли содержание в лекарственном растительном сырье и верхних слоях почв дихлордифенилтрихлорэтана, гексахлорциклогексана, гексахлорана, алдрина. Исследования проводили на газовом хроматографе «Цвет 500М» с микрошприцевым дозатором, стеклянными капиллярными разделительными колонками и пламенно-ионизационным детектированием.

Результаты. Исследования образцов верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья показали практическое отсутствие хлорорганических пестицидов в анализируемом материале: содержание гексахлорциклогексана и его изомеров (в сумме) составляло менее 0,001 мг/кг, а для дихлордифенилтрихлорэтана и его метаболитов (в сумме) – менее 0,007 мг/кг при полном отсутствии алдрина и гексахлорана. Полученные результаты выгодно отличают изучаемый регион от других субъектов Российской Федерации, где периодически выявляются высокие концентрации хлорорганических пестицидов как в почве, так и в растительных объектах, что открывает значительные перспективы для культивирования и заготовки дикорастущих растений в Воронежской области.

Ключевые слова: Воронежская область, лекарственное растительное сырье, хлорорганические пестициды.

Введение. Актуальной эколого-гигиенической проблемой нашей страны являются ускоряющиеся темпы роста разнообразия и количества применяемых пестицидов. По данным ВОЗ, к пестицидам относятся различные химические средства, предназначенные для борьбы с любыми вредными организмами: гербициды, инсектициды, фунгициды, зооциды и др. К пестицидам также относятся химические вещества, используемые в качестве регуляторов роста растений, применяемые для обработки растительной продукции перед заготовкой или после нее, увеличения сроков хранения, а также десиканты и дефолианты. В документах ВОЗ также фигурирует понятие «остаточные пестициды», к которым относят

специфические вещества в продуктах питания и кормах, образующиеся в результате использования пестицидов (метаболиты, гидролизаты и другие продукты их превращений). Остаточные пестициды могут накапливаться в лекарственном растительном сырье (ЛРС) при проведении различных видов сельскохозяйственной обработки семян растений, их выращивании и хранении [1, 2].

Наиболее опасными пестицидами в настоящее время заслуженно признаны хлорорганические в силу их высокой токсичности, медленного метаболизма в живых организмах, способности к биоаккумуляции и миграции по биологическим цепям. К данной группе пестицидов относятся дихлордифенилтрихлорэтан

(ДДТ), гексахлорциклогексан (ГХЦГ), гексахлоран, алдрин. Все они являются предшественниками еще более токсичных полиароматических углеводородов – веществ диоксиновой группы. При оценке и прогнозировании опасности хлорорганических пестицидов определяющими факторами являются их стабильность во внешней среде, кумулятивные свойства и отдаленные последствия их применения. Кроме того, хлорорганические пестициды достаточно летучи, способны переноситься на большие расстояния по воздуху, потоками воды и живыми организмами. Например, ледниковый панцирь Антарктиды, расположенный за десятки тысяч километров от территорий использования ДДТ, накопил более 2000 т данного пестицида [3, 4].

ДДТ является инсектицидом, используемым против комаров, саранчи и вредителей бобовых культур, хлопка. Пик мирового применения ДДТ пришелся на 60-е гг. XX в. В настоящее время запрещен к применению во многих странах, так как эффективно кумулируется в жировой ткани животных и человека. На территории России практически использовался до 80-х гг. прошлого столетия. Однако и сегодня выбрасывается в атмосферу промышленными предприятиями и используется в ряде развивающихся стран. ВОЗ одобряется применение ДДТ для борьбы с малярийными комарами. Большие количества ДДТ могут сбрасываться в гидросферу и атмосферу (остатки прошлого использования и продукты распада). ДДТ и его метаболиты обладают летучими свойствами, поэтому могут обнаруживаться в высоких концентрациях вдали от известных источников использования. Водные организмы более чувствительны к действию ДДТ, чем наземные. Так, в концентрации 0,1 мкг/л ДДТ полностью угнетает рост зелёных водорослей. ДДТ является возможным человеческим канцерогеном. Его изомеры проявляют антиандрогенные и эстрогенные свойства. Есть данные о нейротоксическом, иммуносупрессорном действии ДДТ, а также о подавлении им фертильности. Допустимая доза для человека составляет 0,01 мг/кг массы тела в сутки. При этом поступление ДДТ в организм с пищей может превышать данную допустимую дозу, осо-

бенно в развивающихся странах, где пестицид применяют в санитарных целях [5–7].

ГХЦГ используется для культивирования ряда овощей, ягод и фруктов, обработки семян, очень активно – в лесном хозяйстве. В России его применение запрещено с 90-х гг. XX в. Однако производные ГХЦГ часто встречаются в экологических пробах из-за прошлого использования в качестве инсектицида. В связи с высокой токсичностью масштабы применения ГХЦГ уменьшаются. Применение γ -изомера ГХЦГ (линдана) возможно при внесении в верхние слои почвы, протравливании семян, обработке древесины, без использования самолетов, не ближе 2-километровой зоны от водоемов, в быту в закрытых помещениях. α - и γ -изомеры ГХЦГ растворимы в воде, при попадании в организм человека хорошо выводятся почками и не обладают способностью к биоконцентрации. Линдан часто определяется в морской воде и почве, но в живых организмах его концентрации невысоки. Остатки ГХЦГ встречаются в пробах воды и воздуха повсеместно, при этом в северных широтах чаще и больше, чем в средних, где расположены основные источники загрязнения. Частой примесью линдана является β -изомер ГХЦГ. Он малорастворим в воде, его накопление в живых организмах значительно выше. До 90 % изомеров ГХЦГ поступает в организм человека с пищей, другие механизмы их воздействия возможны при обработке мест проживания населения инсектицидами. ГХЦГ относится к токсикантам кожнорезорбтивного действия, вызывает гиперемиию кожи с появлением пузырьков, раздражение конъюнктивы глаза. ГХЦГ является возможным канцерогеном, способен накапливаться в жировой ткани, оказывать гематотоксическое действие, поступать в молоко кормящих женщин. Концентрация β -изомера ГХЦГ в грудном молоке составляет 0,1–0,69 мг/кг, а линдана – не более 0,1 мг/кг. Допустимая доза для человека – 0,001 мг/кг массы тела в сутки [5, 6, 8].

Алдрин – хлорорганический чрезвычайно токсичный и стойкий контактный и кишечный инсектицид, гербицид, применяемый для борьбы с комарами и саранчой, протравки семян, борьбы с сорняками хлопчатника. Биохимически

мически не разлагается, относится к одним из самых опасных пестицидов, широко применяемым в 70-е гг. прошлого века, в настоящее время запрещен во многих странах мира. Алдрин объединяет в себе группу соединений, включающую его производные. В СССР и РФ применение алдрина всегда было под запретом. Накапливается в почве, долго сохраняясь в ней и частично превращаясь в более токсичный диелдрин, из песчаных почв может испаряться. Аккумулируется в растениях, особенно в злаковых, легко мигрирует по трофическим цепям. Может легко проникать в подземные воды. Липофилен, легко проникает через кожу, кумулируется в жировой ткани, наиболее опасен при ингаляционном воздействии: ЛД₁₀₀ составляет 12 мг/кг массы тела в сутки [7, 9].

Гептахлор – хлорорганический высоко-токсичный инсектицид контактного действия, с 1953 г. используемый США в сельском хозяйстве для выращивания кукурузы, сахарного тростника, подсолнечника сорго, а также для протравки семян. Эффективен против жуков-вредителей и их личинок. С 2001 г. его производство и применение запрещено. Устойчив к биохимическому разложению. Накапливается и долго сохраняется в почве, превращаясь в эпоксид гептахлора, отличающийся более высокой токсичностью. Липофилен, легко всасывается кожей, в организме теплокровных превращается в эпоксидную форму, кумулируется в жировой ткани, наиболее опасен при ингаляционном воздействии: ЛД₅₀ составляет 20 мг/кг массы тела в сутки [7, 10].

С целью увеличения экспортного потенциала сельскохозяйственной отрасли количество вносимых в почву удобрений и ядохимикатов ежегодно возрастает в геометрической прогрессии. Так, по официальным данным, в 2015 г. применение только минеральных удобрений отмечалось на уровне 2 млн т в год, в 2020 г. – 4 млн т, а к 2025 г., по прогнозам, достигнет отметки в 8 млн т. В Воронежской области при общей площади пахотных земель 3,0 тыс. га использование химических средств защиты составляет более 1,5 тыс. т в год. По данным за прошедшее десятилетие, наивысший уровень химизации в сельском хозяйст-

ве выявлен в Лискинском районе области (36,2 кг/га). Также высокий ее уровень (более 30 кг/га) отмечен в Верхнехавском, Ольховатском, Хохольском, Подгоренском, Россошанском, Репьевском, Панинском районах, преимущественно находящихся на северо-западе и западе области [11].

В Воронежской области имеется свыше 700 сельскохозяйственных растениеводческих объектов, использующих пестициды и агрохимикаты. Важной проблемой в обороте ядохимикатов является утилизация непригодных агропрепаратов. В области функционирует программа «Экология и природные ресурсы Воронежской области», в рамках которой проводится утилизация пестицидов, в т.ч. ликвидация несанкционированных свалок. Всего за последнее десятилетие на спецполигонах для захоронения утилизировано более 100 т бесхозных пестицидов. Несмотря на это, ежегодно в Воронежском регионе фиксируются новые случаи обнаружения несанкционированных свалок ядохимикатов [12, 13].

По данным ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Воронежской области» на 2013 г., после исследования более 5800 проб объектов окружающей среды в регионе выявлялось превышение предельно допустимых концентраций пестицидов в 2,1 % исследуемых проб почв и 1,6 % проб атмосферного воздуха. В наибольшей степени неблагополучными по концентрации данной группы поллютантов признаны пробы воздуха и почв, отобранные в Лискинском районе. Превышение гигиенических нормативов отмечено для следующих пестицидов: ДДТ и его метаболиты, α -, β -, γ -изомеры ГХЦГ, банкол, децис, малатион. Наиболее часто выявлялось превышение допустимых норм содержания производных ГХЦГ [4, 12, 13].

Известно, что пестициды могут загрязнять как культивируемое, так и дикорастущее ЛРС. Исследования дикорастущего ЛРС Курской области, проведенные на основе изучения химического состава листьев крапивы двудомной, травы зверобоя продырявленного, листьев мать-и-мачехи, листьев подорожника большого, показали его загрязнение фосфорорганическими и хлорорганическими пестицидами. Так, содержание γ -ГХЦГ (линдана) до-

стигало 0,61 мг/кг, что существенно превышает его предельно допустимую концентрацию [14].

Таким образом, в настоящее время из хлорорганических пестицидов в почве чаще всего обнаруживают ГХЦГ и его изомеры, а также ДДТ и его метаболиты. Данная группа пестицидов является самой токсичной и устойчивой в окружающей среде. Хлорорганические пестициды способны эффективно накапливаться в живых организмах. Несмотря на запрет применения отдельных соединений данной группы, их остаточные количества ежегодно находят в различных объектах окружающей среды, в т.ч. и лекарственных растениях. Эколого-гигиенический контроль содержания остаточных пестицидов в ЛРС чрезвычайно важен с точки зрения безопасности пациентов. Наличие остаточных пестицидов может быть причиной развития побочных эффектов в результате приема препаратов, их содержащих [15, 16].

Анализ зарубежных фармакопей (Европейской, Британской, США, Японской, Белорусской, Украинской) показал, что выявление пестицидов в ЛРС основано на общем принципе: экстракция, очистка и определение. При этом требования большинства фармакопей сходны. Так, фармакопея США, а также Европейская, Британская, Белорусская фармакопеи предлагают одинаковую методику определения пестицидов, в соответствии с которой экстракцию проводят ацетоном, а для качественного и количественного определения используют метод газовой хроматографии. Требования отечественной ОФС.1.5.3.0011.15 «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» имеют аналогичные принципы [1, 5, 14, 15].

Цель исследования. Изучение особенностей накопления наиболее опасных хлорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье, произрастающем в агроценозах Воронежской области.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС, широко распространенные в средней полосе России, являющиеся характерными представителями как естественных растительных сообществ, так и синантропной

растительности: листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), траву пустырника пятилопастного (*Leonurus quinque-lobatus* Gilib.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.) [17]. Также отбирали пробы верхних слоев почв (0–10 см от поверхности).

Содержание остаточных пестицидов, как правило, определяют в культивируемом лекарственном растительном сырье и получаемых из него лекарственных растительных препаратов. Поэтому для оценки экологического состояния верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья Воронежской области в отношении загрязнения пестицидами были выбраны основные точки отбора образцов, лежащие в агроценозах области с высоким уровнем химизации в сельском хозяйстве. Для отбора образцов использовали агроценозы Лискинского, Ольховатского, Подгоренского, Петропавловского, Грибановского, Хохольского, Новохоперского, Репьевского, Воробьевского, Панинского, Эртильского, Россошанского районов [13].

Отбор проб ЛРС для определения остаточных пестицидов проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» в условиях, исключающих дополнительное загрязнение сырья. Пробы верхних слоев почвы на исследуемой пробной площадке отбирали в соответствии с ГОСТ Р 58595-2019 «Почвы. Отбор проб» и ГОСТ 17.4.4.02 «Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа». Пробоподготовка включала в себя измельчение образца с целью его гомогенизации и последующего взятия не менее двух параллельных навесок. Метод определения хлорорганических пестицидов в пробах почвы и ЛРС предусматривал

Территория отбора образцов Sampling area	Пестицид Pesticide	Гептахлор Heptachlor	Агробиоценоз Ольховатского района Agrobiocenosis of Olkhovatsky district				Агробиоценоз Подгоренского района Agrobiocenosis of Podgorensky district					
			ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor		
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Корни одуванчика лекарственного Common dandelion roots	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Трава полыни горькой Absinthium herb	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Трава горца птичьего Knotgrass herb	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Листья подорожника большого Common plantain leaves	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007
Почва Soil	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007	·	·	<0,001	<0,007

Территория отбора образцов Sampling area	Агробиоценоз Петропавловского района Agrobiocenosis of Petropavlovsk district				Агробиоценоз Грибановского района Agrobiocenosis of Griбанovsky district			
	Гептахлор Heptachlor	Алдрин Aldrin	ДДТ DDT	ГХЦГ HCH	Гептахлор Heptachlor	Алдрин Aldrin	ДДТ DDT	ГХЦГ HCH
Пестицид Pesticide	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Корни одуванчика лекарственного Common dandelion roots	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Трава полыни горькой Absinthium herb	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Трава горца птичьего Knotgrass herb	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Листья подорожника большого Common plantain leaves	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001
Почва Soil	.	.	<0,007	<0,001	.	.	<0,007	<0,001

Территория отбора образцов Sampling area	Агробиоценоз Хохольского района Agrobiocenosis of Khokholsky district				Агробиоценоз Новохоперского района Agrobiocenosis of Novokhopersky district			
	Пестицид Pesticide	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Корни одувачника лекарственного Common dandelion roots	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава полыни горькой Absinthium herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава горца птичьего Knotgrass herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Листья подорожника большого Common plantain leaves	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Почва Soil	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.

Территория отбора образцов Sampling area	Агробиоценоз Репьевского района Agrobiocenosis of Repyevsky district				Агробиоценоз Воробьевского района Agrobiocenosis of Vorobyevsky district			
	Пестицид Pesticide	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Корни одуванчика лекарственного Common dandelion roots	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава полыни горькой Absinthium herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава горца птичьего Knotgrass herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Листья подорожника большого Common plantain leaves	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Почва Soil	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.

Территория отбора образцов Sampling area	Агробиоценоз Панинского района Agrobiocenosis of Paninsky district				Агробиоценоз Верхнехавского района Agrobiocenosis of Verkhnekhavsky district			
	Пестицид Pesticide	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Корни одуванчика лекарственного Common dandelion roots	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава полыни горькой Absinthium herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава горца птичьего Knotgrass herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Листья подорожника большого Common plantain leaves	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.
Почва Soil	<0,001	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.

Территория отбора образцов Sampling area	Агробиоценоз Эртильского района Agrobiocenosis of Ertilsky district				Агробиоценоз Россошанского района Agrobiocenosis of Rossoshansky district			
	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor	ГХЦГ HCH	ДДТ DDT	Алдрин Aldrin	Гептахлор Heptachlor
Пестицид Pesticide								
Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Корни одуванчика лекарственного Common dandelion roots	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава полыни горькой Absinthium herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава горца птичьего Knotgrass herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Листья подорожника большого Common plantain leaves	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.
Почва Soil	<0,001	<0,007	.	.	<0,001	<0,007	.	.

Территория отбора образцов Sampling area	Пестицид Pesticide	Корни лопуха обыкновенного Common burdock roots	Корни одувачника лекарственного Common dandelion roots	Трава полыни горькой Absinthium herb	Трава горца птичьего Knotgrass herb	Трава тысячелистника обыкновенного Common yarrow herb	Трава пустырника пятилопастного Quinquefoliate motherwort herb	Листья подорожника большого Common plantain leaves	Листья крапивы двудомной Common nettle leaves	Цветки пижмы обыкновенной Ginger plant flowers	Цветки липы сердцевидной Small-leaved lime flowers	Почва Soil
	ГХЦГ НСН		ДДТ DDT		Алдрин Aldrin		Гептахлор Heptachlor					
Пределы допустимого содержания Consent limits	ГХЦГ НСН				0,1				0,1			
	ДДТ DDT				0,1				0,1			
	Алдрин Aldrin				Не допускается Harmful				-			
	Гептахлор Heptachlor				Не допускается Harmful				0,05			

Результаты исследований образцов верхних слоев почв и ЛРС, отобранных в агроценозах Воронежской области (табл. 1), показали практическое отсутствие хлорорганических пестицидов в анализируемом материале: содержание ГХЦГ и его изомеров (в сумме) составляло для всех образцов менее 0,001 мг/кг, а для ДДТ и его метаболитов (в сумме) – менее 0,007 мг/кг, что соответствует порогу чувствительности газового хроматографа «Цвет 500М». Подтверждено полное отсутствие алдрина и гептахлора в изучаемых образцах верхних слоев почв и ЛРС.

Заключение. Проведены фундаментальные региональные эколого-гигиенические исследования качества ЛРС на примере Воронежской области, изучены особенности накопления наиболее опасных хлорорганических

пестицидов в ЛРС, произрастающем в наиболее важных агроценозах региона с высоким уровнем химизации в сельском хозяйстве. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о полном экологическом благополучии верхних слоев почв агроценозов Воронежской области, а также ЛРС и культурных растений, на них произрастающих, с точки зрения загрязнения хлорорганическими пестицидами. Полученные результаты выгодно отличают изучаемый регион от других субъектов Российской Федерации, где периодически выявляются высокие концентрации хлорорганических пестицидов как в почве, так и в растительных объектах, что открывает значительные перспективы для культивирования и заготовки дикорастущего ЛРС в Воронежской области.

Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-27-00272).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Великанова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И. Экооценка лекарственного растительного сырья в урбоусловиях г. Воронежа. LAMBERT Academic Publishing; 2013.
2. Дьякова Н.А., Самылина И.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П., Кукуева Л.Л., Мындра А.А. Анализ загрязненности лекарственного растительного сырья Воронежской области наиболее опасными пестицидами. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015; 3: 112–115.
3. Гравель И.В., Иванова Е.А. Требования зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию пестицидов. Фармация. 2010; 7: 50–53.
4. Дьякова Н.А. Методические рекомендации по заготовке лекарственного растительного сырья в Воронежской области. Воронеж: Издательский Дом ВГУ; 2022. 160.
5. Дьякова Н.А. Экологическая оценка сырьевых ресурсов лекарственных растений Воронежской области. Воронеж: Цифровая полиграфия; 2022. 264.
6. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. Москва: Химия; 1987. 712.
7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. URL: <https://www.atsdr.cdc.gov> (дата обращения: 06.10.2021).
8. Тулакин А.В., Механтьева Л.Е., Куролан С.А. Гигиена окружающей и производственной среды предприятий минеральных удобрений. Москва: Истоки; 2007. 220.
9. Чубирко М.И., Мамчик Н.П., Механтьев Л.Е. Гигиенические проблемы применения пестицидов. Гигиена: прошлое, настоящее, будущее. 2001; 1: 239–240.
10. Лазарев Н.В., Левина Э.Н. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей: в 3 т. Т. 1. Органические вещества. Ленинград: Химия; 1976. 592.
11. Управление Роспотребнадзора по Воронежской области. URL: <http://36.rospotrebnadzor.ru/keys/areas/sanitary/14645> (дата обращения: 26.04.2021).
12. Заряева Е.В. Анализ данных регионального мониторинга содержания пестицидов в объектах окружающей среды Воронежской области. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 2: 476–478.
13. Куролан М.С., Мамчик Н.П., Клепиков О.В. Медико-экологический атлас Воронежской области. Воронеж: Издательство им. Е.А. Болховитинова; 2010. 167.
14. Терешкина О.И., Гуськова Т.А., Рудакова И.П., Самылина И.А. Нормирование остаточных пестицидов в растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармация. 2011; 2: 3–5.
15. Терешкина О.И. Нормирование остаточных пестицидов в растительном сырье зарубежными фармакопеями. Фармация. 2012; 1: 50–54.
16. Делова О.В., Денисенко В.И. Гигиеническая оценка факторов окружающей среды и риска для здоровья населения. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010; 4: 810–813.
17. Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара: Офорт; 2004. 1180.
18. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 15.04.2021).
19. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд-е XIV. Т. 2. Москва: ФЭМБ; 2018. 1423.
20. Клисенко М.А. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. Москва: Колос; 1983. 123.

Поступила в редакцию 07.01.2024; принята 01.02.2024.

Автор

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninotchka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-388>.

Образец цитирования

Дьякова Н.А. Особенности накопления хлорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье Воронежской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 115–129. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-115-129.

ACCUMULATION OF ORGANOCHLORINE PESTICIDES IN MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF THE VORONEZH REGION

N.A. D'yakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The purpose of the study is to examine the peculiarities of accumulation of the most dangerous organochlorine pesticides in medicinal plant materials of Voronezh region agroecosystems.

Materials and Methods. The author analyzed pharmacopoeial species of medicinal plant raw materials, widespread in central Russia. The plants belong to both natural plant communities and synanthropic vegetation: common nettle leaves, common plantain leaves, ginger plant flowers, small-leaved lime flowers, quinquelobate motherwort herb, absinthium herb, common yarrow herb, knotgrass herb, common burdock roots, and common dandelion roots. Samples of the surface soil were also taken. The author determined dichlorodiphenyltrichloroethane, hexachlorocyclohexane, hexachlorane, and aldrin content in medicinal plant raw materials and surface soil. The studies were carried out on a Tsvet 500M gas chromatograph with a microsyringe dispenser, glass capillary separation columns and flame ionization detection.

Results. Studies of surface soil samples and medicinal plant raw materials showed the virtual absence of organochlorine pesticides in the analyzed materials: the content of hexachlorocyclohexane and its isomers (total) was less than 0.001 mg/kg, the content of dichlorodiphenyltrichloroethane and its metabolites (total) was less than 0.007 mg/kg. Aldrin and hexachlorane were not detected. The results obtained favorably distinguish the Voronezh region from other constituent entities of the Russian Federation, where high concentrations of organochlorine pesticides are periodically detected both in soil and in plants. This fact opens prospects for the cultivation and procurement of wild plants in the Voronezh region.

Key words: Voronezh region, medicinal plant raw materials, organochlorine pesticides.

The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-27-00272).

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

References

1. Velikanova N.A., Gaponov S.P., Slivkin A.I. *Ekoatsenka lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v urbousloviyakh g. Voronezha* [Eco-assessment of medicinal plant raw materials in urban conditions of Voronezh]. LAMBERT Academic Publishing; 2013 (in Russian).
2. D'yakova N.A., Samylina I.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Kukueva L.L., Myndra A.A. *Analiz zagryaznenosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya Voronezhskoy oblasti naibolee opasnymi pestitsidami* [Analysis of contamination of medicinal plant raw materials in the Voronezh region with the most dangerous pesticides]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya.* 2015; 3: 112–115 (in Russian).
3. Gravel' I.V., Ivanova E.A. *Trebovaniya zarubezhnykh farmakopey k kachestvu lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya po sodержaniyu pestitsidov* [Requirements of foreign pharmacopoeias for the quality of medicinal plant raw materials in terms of pesticide content]. *Farmatsiya.* 2010; 7: 50–53 (in Russian).
4. D'yakova N.A. *Metodicheskie rekomendatsii po zagotovke lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v Voronezhskoy oblasti* [Methodological recommendations for the procurement of medicinal plant raw materials in the Voronezh region]. Voronezh: Izdatel'skiy Dom VGU; 2022. 160 (in Russian).
5. D'yakova N.A. *Ekologicheskaya otsenka syr'evykh resursov lekarstvennykh rasteniy Voronezhskoy oblasti* [Ecological assessment of raw materials of medicinal plants in the Voronezh region]. Voronezh: Tsifrovaya poligrafiya; 2022. 264 (in Russian).
6. Mel'nikov N.N. *Pestitsidy. Khimiya, tekhnologiya i primeneniye* [Pesticides. Chemistry, technology and application]. Moscow: Khimiya; 1987. 712 (in Russian).
7. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry.* Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov> (accessed: October 6, 2021).

8. Tulakin A.V., Mekhant'eva L.E., Kurolap S.A. *Gigiena okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy predpriyatiy mineral'nykh udobreniy* [Hygiene of the environmental and production environment of mineral fertilizer enterprises]. Moscow: Istoki; 2007. 220 (in Russian).
9. Chubirko M.I., Mamchik N.P., Mekhant'ev L.E. Gigienicheskie problemy primeneniya pestitsidov [Hygienic problems of pesticide usage]. *Gigiena: proshloe, nastoyashchee, budushchee*. 2001; 1: 239–240 (in Russian).
10. Lazarev N.V., Levina E.N. Vrednye veshchestva v promyshlennosti. Spravochnik dlya khimikov, inzhenerov i vrachev: v 3 t. T. 1. Organicheskie veshchestva [Harmful substances in industry. Handbook for chemists, engineers and doctors: in 3 vol. Vol. 1. Organic substances]. Leningrad: Khimiya; 1976. 592 (in Russian).
11. *Upravlenie Rospotrebnadzora po Voronezhskoy oblasti* [Office of Rospotrebnadzor for the Voronezh region]. Available at: <http://36.rospotrebnadzor.ru/key-areas/sanitary/14645> (accessed: April 26, 2021) (in Russian).
12. Zaryaeva E.V. Analiz dannykh regional'nogo monitoringa sodержaniya pestitsidov v ob"ektakh okruzhayushchey sredy Voronezhskoy oblasti [Analysis of regional monitoring data on pesticide content in environmental objects of the Voronezh region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 2: 476–478 (in Russian).
13. Kurolap M.S., Mamchik N.P., Klepikov O.V. *Mediko-ekologicheskii atlas Voronezhskoy oblasti* [Medical and environmental atlas of the Voronezh region]. Voronezh: Izdatel'stvo im. E.A. Bolkhovitinova; 2010. 167 (in Russian).
14. Tereshkina O.I., Gus'kova T.A., Rudakova I.P., Samylina I.A. Normirovanie ostatochnykh pestitsidov v rastitel'nom syr'e i lekarstvennykh rastitel'nykh preparatakh [Standardization of residual pesticides in plant raw materials and medicinal herbal preparations]. *Farmatsiya*. 2011; 2: 3–5 (in Russian).
15. Tereshkina O.I. Normirovanie ostatochnykh pestitsidov v rastitel'nom syr'e zarubezhnyimi farmakopeyami [Standardization of residual pesticides in plant materials by foreign pharmacopoeias]. *Farmatsiya*. 2012; 1: 50–54 (in Russian).
16. Delova O.V., Denisenko V.I. Gigienicheskaya otsenka faktorov okruzhayushchey sredy i riska dlya zdorov'ya naseleniya [Hygienic assessment of environmental factors and risks to public health]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2010; 4: 810–813 (in Russian).
17. Kurkin V.A. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Samara: Ofort; 2004. 1180 (in Russian).
18. *SanPiN 1.2.3685-21. Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya* [Sanitary Rules and Regulations 1.2.3685-21 Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors to humans]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (accessed: April 15, 2021) (in Russian).
19. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State pharmacopoeia of the Russian Federation]. Izd-e XIV. T. 2. Moscow: FEMB; 2018. 1423 (in Russian).
20. Klisenko M.A. *Metody opredeleniya mikrolichestv pestitsidov v produktakh pitaniya, kormakh i vneshney srede* [Methods for determining trace amounts of pesticides in food, feeding stuff and external environment]. Moscow: Kolos; 1983. 123 (in Russian).

Received January 07, 2024; accepted February 01, 2024.

Information about the author

D'yakova Nina Alekseevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Universitetskaya Sq., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-388>.

For citation

D'yakova N.A. Osobennosti nakopleniya khlororganicheskikh pestitsidov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e Voronezhskoy oblasti [Accumulation of organochlorine pesticides in medicinal plant raw materials of the Voronezh region]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 115–129. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-115-129 (in Russian).

УДК 574.5

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-130-147

ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В УЛЬЯНОВСКИХ ЗАЛИВАХ РЕКИ СВИЯГИ

Е.В. Свешникова, Е.М. Романова, В.Н. Любомирова, В.В. Романов,
Т.М. Шленкина, С.Н. Сергатенко

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»,
г. Ульяновск, Россия

Река Свияга является источником водопользования, рекреационным объектом, богата рыбными ресурсами, поэтому оценка экологических процессов в ее акватории является актуальной и имеет теоретическую и практическую значимость. В связи с планами использования заливов Свияги для развития аквакультуры актуальность и практическая значимость исследований возрастает. Целью работы было изучение характера и направленности экологических процессов в ульяновских заливах реки Свияги.

Материалы и методы. Оценка качества воды в заливах проводилась по органолептическим, гидрохимическим и гидробиологическим показателям.

Результаты. Органолептические показатели воды обоих заливов соответствовали требованиям, предъявляемым к природным водам. Температурный максимум воды в летний период достигал 24–26 °С, средняя температура составила 20,5 °С. Уровень водородного показателя (рН) показал слабую щелочность воды, а количество растворенного кислорода в воде (6,5 мг/л) соответствовало оптимальным значениям для жизни многих видов рыб. Гидрохимический состав воды заливов свидетельствовал об их высоком органическом загрязнении. В водах обоих заливов, как и в водах Свияги, выявлено превышающее в несколько раз ПДК содержание тяжелых металлов и нефтепродуктов. Уровень биологического потребления кислорода (БПК₅) в заливах значительно превышал допустимые значения. Параметры БПК₂₀ и химического потребления кислорода превышали нормативы в четыре раза. Результаты микробиологического исследования выявили существенное загрязнение воды кишечной палочкой. Видовой состав водного фитоценоза обоих заливов во многом соответствовал структуре фитоценоза реки Свияги. Однако заливам присущи виды растений и экологические процессы, свидетельствующие о начальных этапах их заболачивания.

Ключевые слова: река Свияга, заливы, экологические процессы, качество воды, гидрохимические показатели, видовой состав фитоценоза.

Введение. Ульяновская область богата водными ресурсами, что позволяет использовать водоемы в качестве источников водопользования, в рекреационных целях и развивать различные направления аквакультуры [1].

Ульяновская область характеризуется разветвленной гидрографической сетью, включающей около 2030 рек, речек и ручьев. Спецификой крупных рек, берущих свое начало в регионе, является то, что они несут свои воды в соседние регионы. Одной из таких рек является Свияга, которая, покинув пределы Ульяновской области, течет дальше через Татарстан и там впадает в реку Волгу.

Свияга протекает в черте г. Ульяновска и является источником водопользования. Эко-

система реки Свияги в силу своего географического положения испытывает высокую антропогенную и техногенную нагрузку [2, 3]. Об этом свидетельствуют данные Управления по охране окружающей среды администрации г. Ульяновска, которые публикуются в виде докладов «О состоянии и об охране окружающей среды города Ульяновска» [4], и «Обзоры состояния и загрязнения окружающей среды на территории Ульяновской области», публикуемые Министерством природных ресурсов и экологии РФ [5].

Принимая во внимание сложную экологическую ситуацию в бассейне реки Свияги [6, 7], важно не только контролировать экологические процессы, но и прогнозировать их

развитие, учитывая региональную значимость водного объекта и оценивая возможные перспективы его рыбохозяйственного использования [8]. Поэтому изложенные в статье данные актуальны и представляют практическую значимость в плане развития региональной аквакультуры.

Цель исследования. Оценка характера и направленности экологических процессов в ульяновских заливах реки Свияги.

Материалы и методы. Объектом экологических исследований являлись ульяновские заливы реки Свияги. Координаты объектов

исследования: залив 1 – 54.329777, 48.271897, залив 2 – 54.328641, 48.270576 (рис. 1). Исследования проводились в 2022 г. с 30 мая по 1 сентября.

Морфометрические данные водоема были получены с использованием географических информационных систем (по цифровым спутниковым картам), эхолота марки Humminbird (рис. 2) и электронного дальномера.

Отбор проб воды, транспортировка и подготовка к анализу осуществлялись в соответствии с рекомендациями Р 52.24.353-2012.

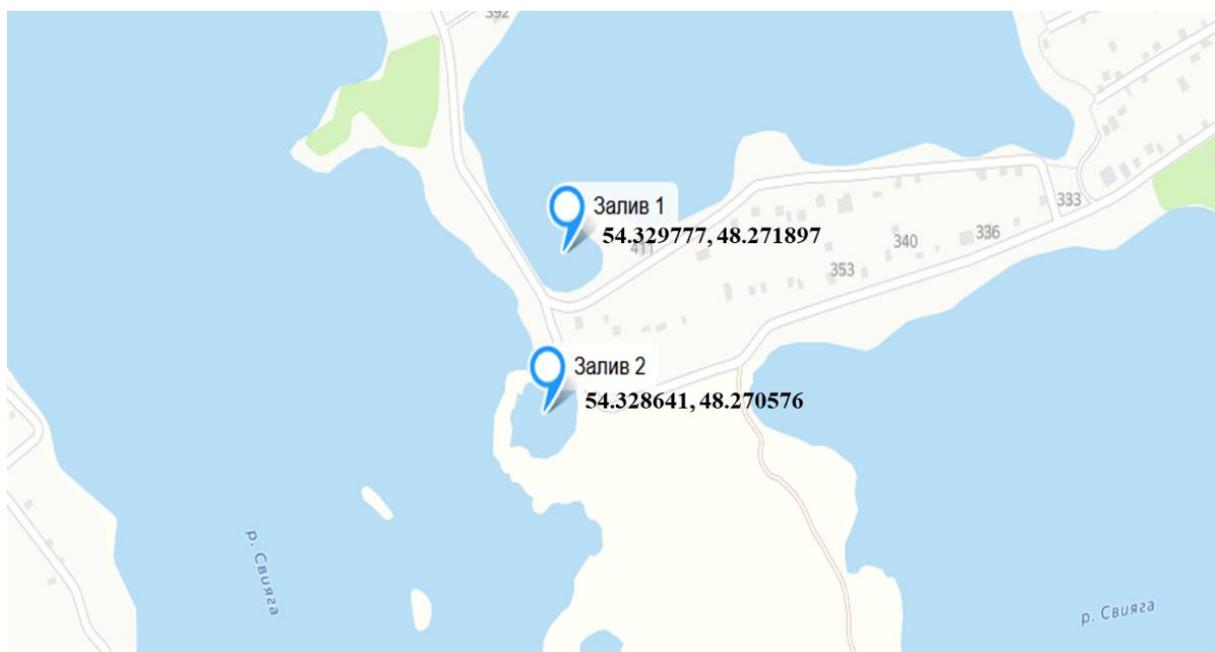


Рис. 1. Схема расположения заливов реки Свияги

Fig. 1. Layout of the Sviyaga River bays

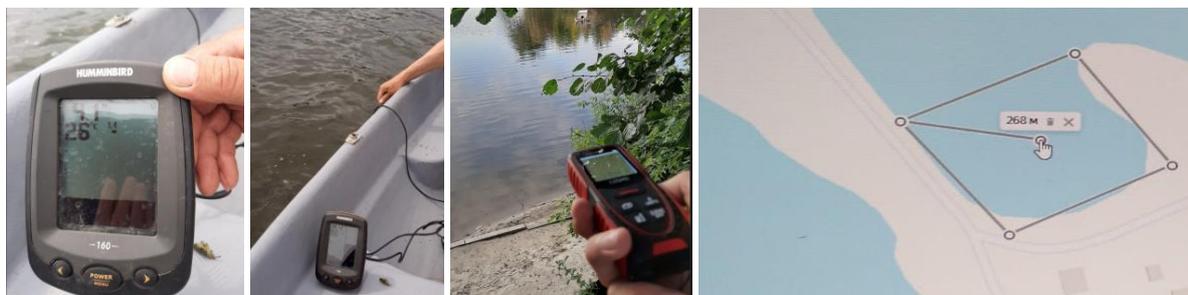


Рис. 2. Морфометрические измерения акватории заливов

Fig. 2. Morphometric measurements of the bay area

Оценка качества воды исследуемых объектов проводилась по органолептическим показателям: мутности, цветности, запаху, параметрам температуры, прозрачности. Цветность воды определялась по ГОСТ 3351 и выражалась в градусах платино-кобальтовой шкалы. Прозрачность оценивалась по толщине слоя воды (см), через который читается стандартный шрифт – шрифт Снеллена (ИСО 7027). После определения величины прозрачности производился перерасчет на мутность по ГОСТ 3351. Характер запаха воды определялся по ГОСТ 3351.

Согласно санитарным требованиям проводились измерения температуры воды, количества растворенного кислорода и уровня pH. Определение температуры воды в заливах осуществлялось сразу после отбора пробы. Для измерения использовался ртутный термометр с пятидесятиградусной шкалой с ценой деления до 0,1 °C (ГОСТ 13646). Уровень pH и содержание ионов в природной воде измерялись портативным прибором Hanna HI 9025C, количество растворенного кислорода – с помощью портативного анализатора МАРК 302Э.

Гидрохимический анализ проб исследуемой воды проводился согласно стандартным методикам по следующим показателям: аммоний-ион (ПНД Ф 14.1:2:4.276-2013), сульфат-ион (ПНД Ф 14.1:2:3.108-97), биохимическое потребление кислорода (БПК₅) (ПНД Ф 14.1:2:3:4.123-97), взвешенные вещества (ПНД Ф 14.1:2:4.254-09), химическое потребление кислорода (ХПК) (ПНД Ф 14.1:2:3.100-97), окисляемость перманганатная (ПНД Ф 14.1:2:4.154-99), нитрит-ион (НДП 10.1:2:3.91-06), нитрат-ион (ПНД Ф 14.1:2:4.4-95), нефтепродукты (ФР.1.31.2011.11315), медь (ПНД Ф 14.1:2:4.48-96), хром общий (ПНД Ф 14.1:2:4.52-96), цинк (ПНД Ф 14.1:2:4.60-96), железо общее (ПНД Ф 14.1:2:4.50-96), кадмий (ПНД Ф 14.1:2:4.214-06), гидрокарбонат-ион (ГОСТ 31957, метод А.2), щелочность (ГОСТ 31957, метод А.2), свинец (ГОСТ 31870, метод 1).

Сбор фитопланктона в исследуемых заливах Свяги проводился на глубине 0,5–1,5 м с использованием планктонной сети, батометра – на большей глубине. Материал фиксировался 40 % формалином до слабого запаха.

После концентрации осадочным методом пробы просчитывались в камере Нажотта объемом 0,05 мл. Видовое определение организмов проводилось с использованием бинокулярного микроскопа Axio Lab. A1 с помощью специальных определителей. Индексы сапробности определялись общепринятым методом по методике Р. Пантле и Г. Букка. При исследовании видовой структуры фитоценоза пользовались определителем В.В. Благовещенского и соавт. [9].

Камеральная обработка материалов выполнялась на базе кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры Ульяновского государственного аграрного университета им. П.А. Столыпина.

Результаты. По результатам гидрологических измерений определены морфометрические характеристики водных объектов. Результаты приведены в табл. 1.

Берега заливов представлены супесчаными грунтами, покрытыми луговой растительностью. Правый берег крутой, местами обрывистый, высотой 4 м; левый берег крутой, высотой 5–6 м.

По склону левого берега произрастают ольха черная (*Alnus glutinosa*), ива трехтычиновая (*Salix triandra*), ива серая (пепельная) (*Salix cinerea*), ива козья, или бредина (*Salix cáprea*); по правому берегу – ольха черная (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.), ива серая (пепельная) (*Salix cinerea*), местами встречается клен американский (ясенелистный) (*Acer negúndo*), лох узколистный (*Elaeagnus angustifolia*) [9].

Дно водоема обрывистое, грунт плотный, преимущественно супесчаный, местами илистый.

Гидрохимические и биологические особенности водоема обуславливают органолептические показатели качества воды (табл. 2). Существенное влияние на цветность, привкус и запах воды оказывает присутствие в ней гуминовых и дубильных веществ, соединений, входящих в состав животных и растительных организмов и являющихся продуктами их жизнедеятельности и распада. Цветность воды определяется свойствами и структурой дна водоема, характером водной растительности, прилегающих к водоему почв и др. [9].

Таблица 1
Table 1**Морфометрические характеристики заливов реки Свияги**
Morphometric characteristics of the Sviyaga River bays

Показатель Parameter	Залив 1 Bay 1	Залив 2 Bay 2
Площадь, м ² Area, m ²	3300	3068
Наибольшая длина, м Maximum length, m	68,0	62,0
Наибольшая ширина, м Maximum width, m	57,0	54,0
Наибольшая глубина, м Maximum depth, m	4,5	6,0
Средняя глубина, м Average depth, m	3,2	4,3

Таблица 2
Table 2**Органолептические показатели качества воды заливов**
Organoleptic parameters of the bay water quality

Показатель Parameter	Залив 1 Bay 1	Залив 2 Bay 2
Температура воды в момент взятия пробы, °С Water temperature at sampling, °С	24,0	25,0
Температура воды на глубине 4 м, °С Water temperature at a depth of 4 m, °С	17,0	
Запах при 20 °С качественно Smell at 20 °С, quality	травянистый / grassy	травянистый / grassy
Запах при 20 °С, баллов Smell at 20 °С, points	3	3
Запах при 60 °С качественно Smell at 60 °С, quality	травянистый / grassy	травянистый / grassy
Запах при 60 °С, баллов Smell at 60 °С, points	4	4
Цветность Colour	слабо-желтая / yellowish	слабо-желтая / yellowish
В градусах цветности Color degree	40,0	50,0
Прозрачность, см Transparency, cm	33,5	30,0
Мутность, мг/дм ³ Turbidity, mg/dm ³	29,0	30,5

Согласно полученным результатам качество воды по органолептическим показателям в летний период 2022 г. соответствовало тре-

бованиям, предъявляемым к водоемам рекреационного и рыбохозяйственного назначения. Посторонних запахов (химического проис-

хождения) не обнаружено; цветность находилась в пределах допустимых значений (30–70°). Параметры прозрачности и мутности также соответствовали показателям качества природной воды.

Газовый режим водоёмов во многом определяется растворимостью газа, зависимой от его природы, величины минерализации и температуры воды. Хорошо растворяется в воде углекислый газ и значительно хуже – кислород. Наличие в воде растворенного кислорода является обязательным условием для существования большинства организмов, населяющих водоемы.

Обогащение воды молекулярным кислородом происходит или за счёт фотосинтеза в зеленых растениях, или при поступлении кислорода из атмосферы. Водородный показатель (рН) является одним из важных критериев определения экологического состояния водной среды. При значительных сдвигах в кислую или щелочную сторону возрастает кислородный порог, ослабляется интенсивность дыхания гидробионтов [10].

По результатам исследований можно констатировать, что физико-химические показатели воды в заливах находятся в пределах допустимых для природных водоемов значений. Температурный максимум воды в заливах в период исследования (июль) достигал 24–26 °С, средняя температура в течение трех летних месяцев составляла 20,5 °С. Водородный показатель (рН) находится на уровне 8, что говорит о щелочной реакции воды, а количество растворенного в воде кислорода составляло в среднем 6,5 мг/л, что выше, чем в целом по реке Свияге [5].

На химический состав воды большое воздействие оказывают гидрологические и климатические факторы, в свою очередь интенсивность биопродукционных процессов сказывается на изменении гидрохимических показателей [3]. Особое значение для питания фитопланктона и высшей водной растительности имеют биогенные элементы – азот, фосфор, железо, кремний и др.

Азот и фосфор принадлежат к числу важнейших органогенных элементов, необходи-

мых всем живым организмам. Недостаток соединений азота и фосфора снижает продуктивность водоемов. С другой стороны, избыток ряда соединений азота может служить показателем загрязнения водоема, что особенно опасно для зимующей рыбы [11].

На животные организмы существенно влияет содержание в воде микроэлементов – кобальта, марганца, меди, цинка и др. (табл. 3). Их недостаток или избыток приводит к патологии развития, отравлениям и гибели. Источниками поступления микроэлементов в организм рыб являются вода, флора и фауна водной экосистемы [12].

Цинк положительно влияет на активность половых и гонадотропных гормонов гипофиза рыб и входит в состав многих ферментов.

Особое место среди химических элементов отводится железу. У рыб в обмене железа между средой обитания и организмом, кроме желудочно-кишечного тракта, определенную роль играют жабры, плавники и кожа [13].

Медь является компонентом ряда ферментов, связанных с окислительно-восстановительными процессами. Важная функция меди в организме животного состоит в её участии в синтезе гемоглобина [14].

От биогенных элементов, обеспечивающих развитие фитопланктона, зависит продуктивность водоема. Количество кислорода, величина рН, состав и биохимическое состояние органического вещества, а также компоненты солевого состава – это следствие жизнедеятельности организмов, т.е. результат интенсивности биопродукционных процессов [9, 15].

Для определения продукции органического вещества в водоеме могут быть использованы данные биохимического потребления кислорода. Определению этого показателя следует уделять большое внимание, так как БПК дает представление о количественном содержании в воде нестойкого, быстро окисляющегося органического вещества [15].

Показатели гидрохимического анализа воды исследуемых заливов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

Гидрохимический состав воды исследуемых заливов реки Свияги

Hydrochemical composition of Sviyaga River bay water

Показатель Parameter	Единицы измерения Units	Залив 1 Sample Values (Bay 1)	Залив 2 Sample values (Bay 2)	Технологиче- ская норма Technology based standard	Допустимые значения Threshold limit value
Аммоний-ион Ammonium ion	мг/дм ³ mg/dm ³	менее 0,1 <0.1	менее 0,1 <0.1	0,5	1,0
Сульфат-ион Sulfate ion	мг/дм ³ mg/dm ³	90±14	90±14	100	100
БПК ₅ Biochemical oxygen demand (BOD ₅)	МгО ₂ /дм ³ mgO ₂ /dm ³	60±8	60±8	1–6	6
БПК ₂₀ Biochemical oxygen demand (BOD ₂₀)	МгО ₂ /дм ³ mgO ₂ /dm ³	43±6	72±9	4–9	до 15 up to 15
Взвешенные вещества Suspended solids	мг/дм ³ mg/dm ³	11±1	12±1	до 10 up to 10	30
Химическое потребление кислорода Chemical oxygen demand	мг/дм ³ mg/dm ³	43±9	74±15	до 15 up to 15	30
Окисляемость перманганатная Permanganate value	мг/дм ³ mg/dm ³	11±1	50±5	10–15	30
Нитрит-ион Nitrite ion	мг/дм ³ mg/dm ³	0,30±0,08	0,35±0,10	0,2	не более 0,3 no more than 0.3
Нитрат-ион Nitrate ion	мг/дм ³ mg/dm ³	1,02±0,18	1,34±0,24	0,2–1	3,0
Нефтепродукты Petroleum products	мг/дм ³ mg/dm ³	0,12±0,04	0,23±0,08	0,05	0,05
Медь Copper	мг/дм ³ mg/dm ³	0,0029±0,0012	0,0028±0,0012	0,001	0,001
Хром общий Chrome	мг/дм ³ mg/dm ³	менее 0,01 <0.01	менее 0,01 <0.01	0,1	0,1
Цинк Zinc	мг/дм ³ mg/dm ³	0,0126±0,0038	0,028±0,006	0,01	0,01
Железо Iron	мг/дм ³ mg/dm ³	0,30±0,07	0,34±0,08	до 2 up to 2	2–5
Кадмий Cadmium	мг/дм ³ mg/dm ³	менее 0,001 <0.001	менее 0,001 <0.001	0,01	0,01
Свинец Lead	мг/дм ³ µg/dm ³	2,61±1,04	1,92±0,77	0,1	0,1

Полученные в ходе исследований данные показали наличие процессов органического

загрязнения заливов реки Свияги: уровень БПК₅, имеющий одинаковое значение в про-

бах воды обоих заливов, превышал допустимые значения в 10 раз. Показатели БПК₂₀ в заливах также превышали допустимые значения, причем в пробе воды второго залива уровень БПК₂₀ составил 72 мг О₂/дм³, что в 1,6 раза выше, чем в первом заливе, и более чем в 8 раз выше ПДК для водоемов рыбохозяйственного значения. Уровень БПК₂₀ первого залива превышал ПДК более чем в 4 раза.

Концентрация ХПК в воде первого залива Свияги превышала ПДК в 4 раза, тогда как во втором – в 8 раз. Показатели, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с результатами официального мониторинга реки Свияги, проводимого в период 2017–2021 гг.: максимальная концентрация БПК₅ достигла 3,9 ПДК, максимальные значения ХПК – 2,9 ПДК [4, 5].

Высокие концентрации БПК₂₀ и ХПК в пробах воды второго залива являются показателем процессов заболачивания.

Органическое загрязнение второго залива подтверждается высоким уровнем перманганатной окисляемости, который в 1,6 раза выше уровня ПДК. В пробах воды из второго залива наблюдается небольшое превышение нитрит- и нитрат-ионов, что также свидетельствует об органическом загрязнении водоема.

Необходимо отметить, что в исследуемых водоемах обнаружено повышенное содержание нефтепродуктов, причем значение дан-

ного показателя в пробах воды второго залива в 1,9 раза превышает значение первого. Вместе с тем концентрация нефтепродуктов в заливе 1 превышает уровень ПДК в 2,4 раза, а в заливе 2 – в 4,6 раза.

Результаты также показали присутствие в пробах воды исследуемых водоемов тяжелых металлов, при этом концентрация некоторых из них превышает ПДК в несколько раз. Так, количество меди в пробах воды из первого залива превышает допустимые параметры в 2,9 раза, в пробах второго залива – в 2,8 раза. Содержание цинка в первом заливе больше ПДК в 1,2 раза, во втором водоеме – в 2,8 раза. Концентрация свинца в пробах из первого залива выше допустимых значений в 26,1 раза, в пробах воды из второго залива – в 19,2 раза.

В условиях нарастающей антропогенной нагрузки на водоемы в черте города и в пригородной зоне необходим мониторинг факторов биологического загрязнения. Важно проводить оценку уровня бактериального загрязнения, являющегося информативным показателем процессов, протекающих в водной экосистеме.

Следующим этапом работы было исследование уровня биологического загрязнения вод заливов.

Результаты анализа микробиологического исследования водоемов представлены в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Микробиологические параметры заливов реки Свияги

Microbiological parameters of the Sviyaga river bay

Штаммы микроорганизмов Microbial strain	Единицы измерения Units	Залив 1 Sample Values Bay 1	Залив 2 Sample Values Bay 2	НД на методы испытаний Test assessment reference	Допустимые значения Permissible value
Общее микробное число Total microbial count	КОЕ в 1 см ³ CFU, per 1 cm ³	316	220	МУК 4.2.1884-04 Guidelines 4.2.1884-04 Sanitary and microbiological analysis of drinking water	не более 50 no more than 50
Общие колиформные бактерии Total coliforms	КОЕ в 100 см ³ CFU, per 100 cm ³	240	240		не более 500 no more than 500
<i>Escherichia coli</i>	КОЕ в 100 см ³ CFU, per 100 cm ³	62	23		отсутствие в 1000 мл absent in 1000 ml

Результаты проведенного бактериологического исследования проб воды из двух заливов Свияги свидетельствуют о выраженном органическом загрязнении.

Общее микробное число превышает допустимые значения более чем в 6 раз в пробе воды первого залива и в 4 раза в пробе воды второго залива. Наличие в пробе воды кишечной палочки в количестве 62 КОЕ в 100 см³ (залив 1) и 23 КОЕ в 100 см³ (залив 2) свидетельствует о загрязнении водоема неочищенными фекальными стоками, которые из залива в результате водообмена поступают в воды реки Свияги. К сожалению, в ежегодных докладах по результатам мониторинга Свияги уровень биологического загрязнения не приводится. Такое интенсивное загрязнение происходит в результате канализационных сбросов садоводческих товариществ, расположенных по берегам реки. Назрела объективная необходимость проведения мероприятий по обеззараживанию воды в заливах.

Одним из биологических методов оценки качества воды является сапробиологический анализ. Он выявляет загрязнение окружающей среды (уже состоявшееся или происходящее) по функциональным характеристикам видов и экологическим характеристикам сообществ организмов.

В качестве индикатора нами был выбран фитопланктон, выступающий первым звеном в трофической цепи и во многом определяющий структуру и функционирование водной экосистемы. Фитопланктон играет важную роль в создании первичного органического вещества водного сообщества. Он остро реагирует на изменения экологии водоемов, а его

состав и обилие характеризуют их санитарное состояние. Водоросли выступают в качестве биоиндикатора и способны фиксировать незначительные изменения в экосистеме, которые нельзя обнаружить другими методами. Состояние фитопланктона во многом определяет экологическое состояние водоемов [16, 17].

Высшие водные растения, как отмечает Д.А. Фролов [3], являются неотъемлемым средообразующим компонентом водных экосистем, поскольку относятся к автотрофным организмам, создающим первичную пищевую продукцию в результате своей фотосинтетической деятельности. Именно поэтому водные растения играют ведущую (энергетическую) роль в функционировании водных экосистем и во многом обуславливают структуру биотического сообщества водоема [8].

В водных экосистемах растения выполняют ряд жизненно важных экологических функций: фильтрационную, окислительную, минерализационную, детоксикационную, биоцидную, аккумуляционную (накопление радиоактивных и прочих элементов, тяжелых металлов) и ряд других. Растения не только формируют и обуславливают качество вод в водоемах, но и определяют накопление и круговорот химических элементов в биоте и донных отложениях (метаболическая функция) [18, 19].

Флористический список растений реки Свияги представлен в табл. 5.

Наличие по береговой линии трех видов ивы (рис. 3) свидетельствует о том, что заливы реки имеют слабую проточность. На линии водораздела при увеличении проточности наблюдается произрастание ольхи черной.

Таблица 5
Table 5

Флористический список растений береговой линии реки Свияги

Floristic list of plants growing along the Sviyaga River bank

Деревья и кустарники Trees and shrubs	Прибрежно-водные (50 см от берега в водоем) Semi-aquatic (50 cm from the bank into the reservoir)
Ольха черная (<i>Alnus glutinosa</i>) European alder (<i>Alnus glutinosa</i>)	Тростник обыкновенный (<i>Phragmite saustralis</i>) Common reed (<i>Phragmite saustralis</i>)
Ива трехтычинковая (<i>Salix triandra</i>) French willow (<i>Salix triandra</i>)	Рогоз широколистный (единично) (<i>Týpha latifólia</i>) Broadleaved cattail (<i>Týpha latifólia</i>)

Деревья и кустарники Trees and shrubs	Прибрежно-водные (50 см от берега в водоем) Semi-aquatic (50 cm from the bank into the reservoir)
Ива серая (пепельная) (<i>Salix cinerea</i>) Gray willow (<i>Salix cinerea</i>)	Камыш лесной (<i>Scirpus sylveticus</i>) (мало) Woodland bulrush (<i>Scirpus sylveticus</i>) (few)
Ива козья, или бредина (<i>Salix caprea</i>) Goat willow (<i>Salix caprea</i>)	Роголистник темно-зеленый (<i>Ceratophyllum demersum</i>) (мозаично) Hornwort (<i>Ceratophyllum demersum</i>) (mosaic community)
Клен американский (ясенелистный) (<i>Acer negundo</i>) Maple ash (<i>Acer negundo</i>)	Осока береговая (прибрежная) (<i>Carex riparia</i>) Greater pond sedge (<i>Carex riparia</i>)
Лох узколистный (<i>Elaeagnus angustifolia</i>) Russian olive (<i>Elaeagnus angustifolia</i>)	Осока острая (<i>Carex acuta</i>) Acute sedge (<i>Carex acuta</i>)
	Осока вздутая (<i>Carex rostrata</i>) Bottle sedge (<i>Carex rostrata</i>)
	Кубышка желтая (<i>Nuphar lutea</i>) (редко) Yellow water-lily (<i>Nuphar lutea</i>) (rare)
	Рдест гребенчатый (<i>Stuckenia pectinata</i>) Sago pondweed (<i>Stuckenia pectinata</i>)



Рис. 3. Растительность правого берега реки Свияги

Fig. 3. Vegetation of the right bank of the Sviyaga River

Наличие в флористическом списке таких информативных видов, как кубышка желтая, тростник обыкновенный, роголистник темно-зеленый, говорит о том, что залив исследуемой реки находится на начальной стадии заболачивания. Для этих видов характерно обитание в водоеме с небольшим уровнем эвтрофикации [15, 16].

О начальном этапе заболачивания свидетельствует и появление растений – индикаторов органического загрязнения – трех видов осок, рогоза широколистного, разрастание роголистника темно-зеленого.

В ходе исследования нами обнаружены и реликтовые растения, например овсяница луговая (*Festuca pratensis*), по Д.А. Фролову вхо-

дящая в состав ландшафтного ядра экологической стабилизации бассейна реки Свияги [3].

Наблюдения показали активное развитие на подводных предметах (камни и ветки) перифитона.

В ходе исследования в пробах воды обоих заливов было обнаружено 19 видов фитопланктона, 8 из которых относятся к организмам β -мезосапробной зоны (*Aphanothe ceclathrata*, *Eudorinae legans*, *Eudorina* sp., *Dictyosphaerium pulchellum*, *Scenedesmus quadricauda*, *Anabaena lemmermanii*, *Anabaena flosaqu-*

uae, *Anabaena hassalii*), 3 – к организмам олигосапробной зоны (*Asterione llaformosa*, *Epithemia turgid*, *Ceratium hirundinella*), остальные – к переходящим зонам α - β , α - α , α - β .

В условиях массового цветения воды происходит чрезмерное увеличение численности сине-зелёных водорослей, которые могут вызывать защелачивание воды ($\text{pH} > 8$), что является неблагоприятным для любого вида гидробионтов.

Доминирующие виды: *Aphanothe ceclathrata*, *Anabaena lemmermanii* – представлены на рис. 4.



а



б

Рис. 4. Представители фитопланктона реки Свияги: а) *Aphanothe ceclathrata*; б) *Anabaena lemmermanii*

Fig. 4. Phytoplankton of the Sviyaga River: a) *Aphanothe ceclathrata*; b) *Anabaena lemmermanii*

Согласно полученным данным значение индекса сапробности составляет 1,82, т.е. вода на данных участках оценивается как β -мезосапробная, соответственно, класс качества воды – третий – вода умеренно загрязненная (удовлетворительно чистая).

Результаты флористических исследований заливов реки Свияги согласуются с данными других авторов [3, 8, 10].

При оценке водоема на пригодность к рыбохозяйственному использованию учитывалось, что лучшей кормовой базой являются зеленые водоросли и некоторые диатомовые. При преобладании колоний сине-зелёных водорослей пищевая ценность планктона снижается [16].

Для повышения трофности водоема целесообразно развитие зеленых, а не сине-зелёных водорослей. Зеленые водоросли, являясь аэробными организмами, лучше развиваются в проточной воде. Таким образом, аэрация необходима не только для выращивания рыбы, но и для высокого развития кормовой базы (фитопланктона) [16, 19].

Количественные показатели доминирующих видов фитопланктона представлены в табл. 6.

Анализ состава проб продемонстрировал, что преобладающие организмы в заливах реки Свияга – β -мезосапробы (48 %). Такие доминирующие виды не требовательны к условиям среды.

Таблица 6
Table 6

Виды-доминанты летнего фитопланктона исследуемого водоема
Dominant species of summer phytoplankton in the studied reservoir

Вид фитопланктона Type of phytoplankton	Численность, тыс. кл./л Number, thousand kl/l	% от общей численности % of the total number
<i>Anabaena lemmermanii</i>	896,0	29,4
<i>Aphanothece clathrata</i>	856,8	24,2
<i>Fragilaria crotonensis</i>	536,7	18,9

Обсуждение. Актуальность экологических исследований ульяновских заливов реки Свияги продиктована тем, что заливы являются популярными местами отдыха и зонами рыбалки. В последние годы население также использует заливы реки Свияги для рыбоводства, выращивая рыбу в садках.

Мониторинг загрязнителей реки Свияги, проводимый Министерством природных ресурсов и экологии РФ и Управлением по охране окружающей среды администрации г. Ульяновска, ежегодно выявляет высокий уровень поллютантов разных классов [4, 5].

По данным официального мониторинга [4, 5], содержание меди в реке Свияге колеблется от 1,1 ПДК до 9,9 ПДК [4]. В заливах уровень загрязнения медью составляет 2,8–2,9 ПДК.

В заливах зафиксированы повышенные концентрации цинка и свинца. Уровень цинка в первом заливе превышает ПДК в 1,2 раза, а во втором – в 2,8 раза. Данные о содержании этих тяжелых металлов в водах реки в официальных отчетах не публиковались.

Содержание свинца в пробах воды из первого залива составляет 26,1 ПДК, а в пробах воды второго залива – 19,2 ПДК. Содержание хрома и кадмия находится в пределах ПДК.

В водах реки Свияги фиксируется незначительное повышение уровня нефтепродуктов. В 2021–2022 гг. этот показатель составил 1,2 ПДК. В водах заливов уровень загрязнения нефтепродуктами выше. Содержание нефте-

продуктов в заливе 1 превышает уровень ПДК в 2,4 раза, а в заливе 2 – в 4,6 раза.

Среднегодовое содержание БПК₅ в водах Свияги, по результатам мониторинга, превышало норму и составляло 1,5–1,6 ПДК [3, 4]. В водах обоих заливов уровень БПК₅ был выше и превышал ПДК в 10 раз.

В водах реки Свияги зафиксировано повышенное содержание железа. В разные периоды оно составляло от 1,1 ПДК до 21,1 ПДК [4, 5]. В 2018 г. этот показатель был выше ПДК в 3,2 раза, в одной из точек составлял 21,1 ПДК, а в 2021–2022 гг. уровень загрязнения составил 2,1 ПДК. В обоих заливах уровень железа не превышал ПДК.

Спектр и уровень загрязнителей обоих заливов является отражением процессов, протекающих в Свияге, поскольку водообмен делает заливы частью экосистемы реки. Однако в силу недостаточной проточности отдельные поллютанты в заливах аккумулируются.

Министерство агропромышленного комплекса и развития сельских территорий Ульяновской области для наполнения регионального рыбного рынка проявляет интерес к оценке пригодности заливов Свияги для рыбохозяйственного использования. Проведенные исследования показали, что использование акватории обоих заливов в рыбохозяйственных целях возможно только после их очистки. Традиционно для очистки водных источников используют природные коагулянты, сорбенты и ионообменные материалы естественного про-

исхождения. Для очистки заливов целесообразно использование цеолитов ульяновского месторождения, которые не только высокоэффективны, но и доступны по цене. Цеолиты в результате ионообменных процессов поглощают из воды аммонийный азот, тяжелые металлы, другие вещества и соединения [20].

Проведенные исследования показали, что для заливов Свияги характерны те же поллютанты, что и для официальных точек мониторинга, проводимого Управлением по охране окружающей среды г. Ульяновка и Министерством природных ресурсов РФ [4, 5].

Проведенные нами микробиологические исследования обнаружили высокий уровень загрязнения вод заливов кишечной палочкой, что обусловлено канализационными стоками прилегающих садоводческих товариществ.

Сапробиологический анализ показал, что биотопы заливов являются β -мезосапробной зоной, для которой характерно преобладание окислительных процессов над восстановительными. Вода в заливах, как показали наши результаты, загрязнена не в меньшей мере, чем в контрольных точках мониторинга вод Свияги [4, 5].

Следует обратить внимание, что в заливах прибрежная зона является β -мезосапробной, а точки в центрах заливов характеризуются как α -мезосапробные, что свидетельствует о наличии процессов естественного самоочищения, подавляемых недостаточно активным водообменом заливов с рекой Свиягой.

В составе фитопланктона идентифицированы представители 19 видов. Наибольшее видовое разнообразие присуще диатомовым и сине-зеленым водорослям. Сине-зеленые водоросли представлены главным образом *Anabaena lemmermannii*, *Anabaena flos-aquae*, *Microcystis aeruginosa*. Наиболее обильные диатомовые водоросли – *Fragilaria crotonensis* и *Asterionella formosa*. Наиболее многочисленный вид зеленых водорослей – *Coenococcus planctonicus*. Видовой состав фитопланктона свидетельствует о неблагоприятном развитии экосистемы, накоплении органических веществ в результате гибели макрофитов.

Результаты проведенных нами анализов не противоречат данным других авторов, по-

лученных при исследовании фитоценоза реки Свияги [3, 14, 18].

Было установлено, что для обоих ульяновских заливов Свияги характерны процессы заболачивания. В связи с этим необходимо разработать комплекс мер по очистке заливов для их использования в рыбохозяйственных целях.

Заключение. Ульяновские заливы являются частью экосистемы реки Свияги, и для них характерны те же процессы, что и для экосистемы в целом. Однако выявлена и локальная специфика экологических процессов, протекающих в заливах. Очевидно, что проточность заливов недостаточно высока, поскольку уровень большинства поллютантов, в частности тяжелых металлов, в заливах выше, чем в самой реке Свияге, что свидетельствует об их аккумуляции. Источников загрязнения тяжелыми металлами рядом с заливами нет. Тяжелые металлы могут поступать в залив только с водами Свияги.

По берегам заливов выявлены источники антропогенного загрязнения и садоводческие товарищества, население которых на водной и наземной территориях использует транспортные средства, работающие на бензине (моторные лодки, водные мотоциклы, автомобили). В результате воды заливов характеризуются высоким уровнем загрязнения нефтепродуктами. Загрязнение нефтепродуктами заливов значительнее, чем реки Свияги.

Показатели загрязнения кишечной палочкой в водах заливов выше, чем в самой реке, поскольку в заливы сбрасывают стоки прилегающие садовые товарищества. Все эти биотические и абиотические факторы создают напряженную экологическую обстановку в заливах.

Анализ видового состава водной и прибрежно-водной растительности, показатели БПК и ХПК привели нас к заключению, что в заливах проявляются процессы заболачивания. Уровень эвтрофикации в заливах низкий. О характере развития процесса свидетельствует наличие в видовом составе информативных видов: кубышки желтой, тростника обыкновенного, роголистника темно-зеленого. Для них характерно обитание в водоеме с невысоким уровнем эвтрофикации. О на-

чальном этапе заболачивания свидетельствует также небольшая численность растений – индикаторов чистоты водоемов и появление видов – индикаторов органического загрязнения (4 видов осок, рогоза широколистного, разрастание роголистника темно-зеленого).

В заливах отмечается небольшая степень ацидофильности, о чем свидетельствует произрастание хвоща приречного, роголистника темно-зеленого и щавеля прибрежного.

По уровню развития фито- и бактериопланктона заливы реки Свияги относятся к водоемам мезотрофного типа. По результатам исследования фитопланктона значение индекса сапробности составляет 1,82 и свидетельствует о том, что вода на этом участке оценивается как β -мезосапробная, соответственно, класс качества воды третий – загрязненная.

При проведении гидрохимических исследований произведена оценка показателей качества воды на соответствие нормативным требованиям для природных водоемов. Экологическое состояние заливов показывает, что для развития в них аквакультуры необходимо исключить попадание в воды канализационных стоков садовых товариществ и запланировать проведение мероприятий по очистке заливов от органических и химических загрязнений. Для очистки от этих поллютантов с высокой эффективностью используются цеолиты [20].

В итоге необходимо заключить, что в целях рыбохозяйственного и рекреационного использования заливов реки Свияги необходимо разработать систему действенных мероприятий, способных остановить процессы загрязнения и заболачивания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Романов В.В.

Сбор и обработка материала: Свешникова Е.В., Любомирова В.Н., Сергатенко С.Н., Шленкина Т.М.

Статистическая обработка данных: Свешникова Е.В., Любомирова В.Н.,

Шленкина Т.М., Сергатенко С.Н.

Планирование эксперимента, анализ и интерпретация данных: Романова Е.М.

Написание и редактирование текста: Романова Е.М., Свешникова Е.В., Романов В.В.

Литература

1. Горшкова А.Т., Урбанова О.Н., Бортникова Н.В., Валетдинов А.Р. Условия формирования стока реки Свияги. Сборник научных трудов Института проблем экологии и недропользования АН РТ. Казань; 2014: 379–392.
2. Романова Е.М., Романов В.В., Игнаткин Д.С., Любомирова В.Н. Оценка экологического состояния малых рек Ульяновской области. Концепт. 2016; 15: 2396–2400.
3. Фролов Д.А. Структура экологического каркаса бассейна реки Свияги. Самарский научный вестник. 2017; 6 (4): 84–87.
4. Управление по охране окружающей среды администрации города Ульяновска. Доклад «О состоянии и об охране окружающей среды города Ульяновска в 2018 году». 2018. URL: <http://ulmeria.ru/sites/default/files/subgov/files/2020/06/01/%D0%94%D0%9E%D0%9A%D0%9B%D0%90%D0%94%202018.docx> (дата обращения: 04.09.2023).
5. Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. Обзор состояния и загрязнения окружающей среды на территории Ульяновской области за 2021 год. 2021. URL: https://www.meteorf.gov.ru/upload/iblock/943/%D0%9E%D0%B1%D0%B7%D0%BE%D1%80%202021_%D0%B4%D0%BB%D1%8F%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82%D0%B0.pdf (дата обращения: 04.09.2023).
6. Рысаева И.А. Анализ водохозяйственной деятельности в бассейне р. Свияга. Журнал экологии и промышленной безопасности. 2015; 1-2: 21–23.

7. *Кургаева А.В., Климентова Е.Г.* Экологическая оценка состояния реки Свияга и реки Сызранка в пределах Ульяновской области по органолептическим и химическим показателям, а также методом биоиндикации. Актуальные проблемы современной экологии и экологического образования: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Ульяновск; 2015.
8. *Фролов Д.А.* Экологический каркас бассейна реки Свияги как основа системного подхода в изучении растительных сообществ. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2014; 19: 1608–1610.
9. *Благовещенский В.В., Пчелкин Ю.А., Раков Н.С.* Определитель растений Среднего Поволжья. Ленинград: Наука; 1984. 392.
10. *Лупанова И.Е.* Экологический мониторинг качественных показателей природной воды реки Волхов. Научные вести. 2020; 10 (27): 139–146.
11. *Ваганова Е.С.* Сезонная динамика распределения тяжелых металлов в компонентах малых рек Ульяновской области. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011; 2: 29–34.
12. *Кияткин Д.Ю., Дронин Г.В.* Анализ гидрохимического состояния поверхностных вод малых рек Ульяновской области: 1. Свияга. Теоретические проблемы экологии и эволюции. Качество воды и водные биоресурсы (VII Люблинские чтения): материалы международных научных чтений. Тольятти; 2020: 72–77.
13. *Рысаева И.А.* Оценка качества вод бассейна р. Свияга в пределах Республики Татарстан. Журнал экологии и промышленной безопасности. 2016; 1 (65): 40–43.
14. *Валиев В.С., Шамаев Д.Е., Хасанов Р.Р., Иванов Д.В., Шагидуллин Р.А., Шагидуллин Р.Р.* Алгоритмы интерпретации показателей качества поверхностных вод. Российский журнал прикладной экологии. 2022; 1 (29): 23–30.
15. *Голунков Ю.В., Салтыков А.В., Богданова Р.А., Базаров А.А., Мочалова Е.В.* Проблемы малых водных объектов на урбанизированных территориях (на примере р. Свияга в пределах г. Ульяновска). Проблемы региональной экологии. Ульяновск; 2007; 5: 18–22.
16. *Буркова Т.Н., Тарасова Н.Г.* Изменение фитопланктона р. Свияга от истока до устья в летний период 2016 г. Волга и ее жизнь: тезисы докладов Всероссийской конференции. Москва; 2018: 14.
17. *Саблин С.Г.* Результаты ихтиологического обследования верхнего и среднего течения реки Свияги в 2014 году. Природа Симбирского Поволжья: материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции. Ульяновск; 2014: 184–187.
18. *Ваганова Е.С., Давыдова О.А., Климов Е.С.* Динамика загрязнения водных объектов промышленными стоками на примере р. Свияга, г. Ульяновск. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Технические науки. 2009; 2 (150): 98–100.
19. *Ваганова Е.С., Давыдова О.А.* Оценка самоочищения водных экосистем от тяжелых металлов (на примере малых рек Ульяновской области). Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011; 13 (5-2): 147–150.
20. *Аббасов И.М.О., Нагиев Н.Г.О., Мамедов В.Н.О., Аскерова А.Г.К.* Адсорбирующие и активирующие свойства цеолита. Вестник науки и творчества. 2023; 1 (83): 25–27.

Поступила в редакцию 24.04.2023; принята 04.08.2023.

Авторский коллектив

Свешникова Елена Васильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: sveshnikovae@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-1462>.

Романова Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: vvr-emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-385X>.

Любомирова Васелина Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: nvaselina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2365-6339>.

Романов Василий Васильевич – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой информатики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2984-8641>.

Шленкина Татьяна Матвеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: t-shlenkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-0809>.

Сергатенко Светлана Николаевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, химии, технологии хранения и переработки продукции растениеводства. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, б-р Новый Венец, 1; e-mail: ssergatenko@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5152-6152>.

Образец цитирования

Свешникова Е.В., Романова Е.М., Любомирова В.Н., Романов В.В., Шленкина Т.М., Сергатенко С.Н. Оценка экологических процессов в ульяновских заливах реки Свияги. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 130–147. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-130-147.

ASSESSMENT OF ECOLOGICAL PROCESSES IN THE SVIYAGA RIVER (ULYANOVSK REGION)

E.V. Sveshnikova, E.M. Romanova, V.N. Lyubomirova, V.V. Romanov,
T.M. Shlenkina, S.N. Sergatenko

Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin, Ulyanovsk, Russia

The Sviyaga River is a water resource, and a recreational facility. It is rich in fish, therefore the assessment of ecological processes in the Sviyaga river is relevant and has theoretical and practical significance. The relevance and practical significance of research is increasing due to the plans to use the Sviyaga river bays for aquaculture development.

The purpose of the study was to examine the nature and direction of ecological processes in the Sviyaga River bays on the territory of the Ulyanovsk region.

Materials and Methods. The assessment of the bay water quality was carried out according to organoleptic, hydrochemical and hydrobiological parameters.

Results. Organoleptic water parameters in both bays met the requirements for natural waters. The maximum water temperature in summer reached 24–26 °C, the average temperature was 20.5 °C. The amount of dissolved oxygen (6.5 mg/l) corresponded to the optimal values for the life of many fish species, and pH level showed weak water alkalinity. Hydrochemical bay water composition indicated high organic pollution. In both bays, and in the Sviyaga river itself, the content of heavy metals and petroleum products was several times higher than the threshold limit value. BOD₅ level in the bays significantly exceeded the limit values. BOD₂₀ and chemical oxygen demand exceeded the standards four times. The results of a microbiological study revealed significant water contamination with Escherichia coli. The species composition of the aquatic phytocenosis in both bays largely corresponded to the Sviyaga River phytocenosis structure. However, the bays are characterized by plant species and ecological processes that indicate the initial stages of their waterlogging.

Key words: *the Sviyaga River, bays, ecological processes, water quality, hydrochemical indicators, species structure of phytocenosis.*

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

Author contributions

Research concept and design: Romanov V.V.

Literature search, data processing: Sveshnikova E.V., Ljubomirova V.N., Sergatenko S.N., Shlenkina T.M.

Statistical data processing: Sveshnikova E.V., Ljubomirova V.N., Shlenkina T.M., Sergatenko S.N.

Experiment planning, data analysis and interpretation: Romanova E.M.

Text writing and editing: Romanova E.M., Sveshnikova E.V., Romanov V.V.

References

1. Gorshkova A.T., Urbanova O.N., Bortnikova N.V., Valetdinov A.R. Usloviya formirovaniya stoka reki Sviyaga [Conditions for formation of the Sviyaga River flow]. *Sbornik nauchnykh trudov Instituta problem ekologii i nedropol'zovaniya AN RT* [Collection of scientific works, Institute of Ecology and Subsoil Use, Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan]. Kazan'; 2014: 379–392 (in Russian).
2. Romanova E.M., Romanov V.V., Ignatkin D.S., Lyubomirova V.N. Otsenka ekologicheskogo sostoyaniya mal'nykh rek Ulyanovskoy oblasti [Assessment of the ecological state of small rivers in the Ulyanovsk region]. *Kontsept*. 2016; 15: 2396–2400 (in Russian).
3. Frolov D.A. Struktura ekologicheskogo karkasa basseyna reki Sviyagi [Structure of the ecological framework of the Sviyaga River basin]. *Samarskiy nauchnyy vestnik*. 2017; 6 (4): 84–87 (in Russian).
4. Upravlenie po okhrane okruzhayushchey sredy administratsii goroda Ulyanovska. *Doklad «O sostoyanii i ob okhrane okruzhayushchey sredy goroda Ulyanovska v 2018 godu»* [Environmental Protection Department of the Ulyanovsk City Administration. Report “On environmental status and environmental protection in the city of Ulyanovsk, 2018”]. 2018. Available at: <http://ulmeria.ru/sites/default/files/subgov/files/2020/06/01/%D0%94%D0%9E%D0%9A%D0%9B%D0%90%D0%94%202018.docx> (accessed: September 04, 2023) (in Russian).
5. Ministerstvo prirodn'nykh resursov i ekologii Rossiyskoy Federatsii. *Obzor sostoyaniya i zagryazneniya okruzhayushchey sredy na territorii Ulyanovskoy oblasti za 2021 god* [Ministry of Natural Resources and Ecology of the Russian Federation. Review on environmental status and environmental pollution in the Ulyanovsk region, 2021]. 2021. Available at: https://www.meteorf.gov.ru/upload/iblock/943/%D0%9E%D0%B1%D0%B7%D0%BE%D1%80%202021_%D0%B4%D0%BB%D1%8F%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82%D0%B0.pdf (accessed: September 04, 2023) (in Russian).
6. Rysaeva I.A. Analiz vodokhozyaystvennoy deyatelnosti v basseyne r. Sviyaga [Analysis of water management in the Sviyaga river basin]. *Zhurnal ekologii i promyshlennoy bezopasnosti*. 2015; 1-2: 21–23 (in Russian).
7. Kurgaeva A.V., Klimentova E.G. Ekologicheskaya otsenka sostoyaniya reki Sviyaga i reki Syzranka v predelakh Ulyanovskoy oblasti po organolepticheskim i khimicheskim pokazatelyam, a takzhe metodom bioindikatsii [Ecological assessment of the Sviyaga and the Syzranka rivers on the territory of the Ulyanovsk Region according to organoleptic and chemical parameters, and bioindication method]. *Aktual'nye problemy sovremennoy ekologii i ekologicheskogo obrazovaniya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Current problems of modern ecology and environmental education: Proceedings of the All-Russian science-to-practice conference with international participation]. Ulyanovsk; 2015 (in Russian).
8. Frolov D.A. Ekologicheskii karkas basseyna reki Sviyagi kak osnova sistemnogo podkhoda v izuchenii rastitel'nykh soobshchestv [Ecological framework of the Sviyaga River basin as a basis for a systematic approach to the study of plant communities]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2014; 19: 1608–1610 (in Russian).
9. Blagoveshchenskiy V.V., Pchelkin Yu.A., Rakov N.S. *Opredelitel' rasteniy Srednego Povolzh'ya* [Key to plants of the Middle Volga region]. Leningrad: Nauka; 1984. 392 (in Russian).
10. Lupanova I.E. Ekologicheskii monitoring kachestvennykh pokazateley prirodnoy vody reki Volkhov [Environmental monitoring of quality indicators of the Volkhov River natural water]. *Nauchnye vesti*. 2020; 10 (27): 139–146 (in Russian).
11. Vaganova E.S. Sezonnaya dinamika raspredeleniya tyazhelykh metallov v komponentakh mal'nykh rek Ulyanovskoy oblasti [Seasonal dynamics of the heavy metal distribution in the components of small rivers in the Ulyanovsk region]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2011; 2: 29–34 (in Russian).

12. Kiyatkin D.Yu., Dronin G.V. Analiz gidrokhimicheskogo sostoyaniya poverkhnostnykh vod malykh rek Ul'yanovskoy oblasti: 1. Sviyaga. Teoreticheskie problemy ekologii i evolyutsii [Analysis of the hydrochemical state of surface waters of small rivers in the Ulyanovsk region: 1. The Sviyaga. Theoretical problems of ecology and evolution]. *Kachestvo vody i vodnye bioresursy (VII Lyubishchevskie chteniya): materialy mezhdunarodnykh nauchnykh chteniy* [Water quality and aquatic biological resources (7th Lyubishchev Readings): Proceedings of international scientific readings]. Tol'yatti; 2020: 72–77. (in Russian).
13. Rysaeva I.A. Otsenka kachestva vod basseyna r. Sviyaga v predelakh Respubliki Tatarstan [Assessment of water quality in the Sviyaga river basin on the territory of the Republic of Tatarstan]. *Zhurnal ekologii i promyshlennoy bezopasnosti*. 2016; 1 (65): 40–43 (in Russian).
14. Valiev V.S., Shamaev D.E., Khasanov R.R., Ivanov D.V., Shagidullina R.A., Shagidullin R.R. Algoritmy interpretatsii pokazateley kachestva poverkhnostnykh vod [Algorithms for interpreting surface water quality parameters]. *Rossiyskiy zhurnal prikladnoy ekologii*. 2022; 1 (29): 23–30 (in Russian).
15. Golunkov Yu.V., Saltykov A.V., Bogdanova R.A., Bazarov A.A., Mochalova E.V. Problemy malykh vodnykh ob'ektov na urbanizirovannykh territoriyakh (na primere r. Sviyaga v predelakh g. Ul'yanovska) [Problems of small water bodies in urbanized areas (the Sviyaga River the city of Ulyanovsk)]. *Problemy regional'noy ekologii*. Ul'yanovsk; 2007; 5: 18–22 (in Russian).
16. Burkova T.N., Tarasova N.G. Izmenenie fitoplanktona r. Sviyaga ot istoka do ust'ya v letniy period 2016 g [Changes in the Sviyaga river phytoplankton from source to mouth, summer 2016]. *Volga i ee zhizn': tezisy dokladov Vserossiyskoy konferentsii* [Volga and its life: Proceedings of the All-Russian Conference]. Moscow; 2018: 14. (in Russian).
17. Sablin S.G. Rezul'taty ikhtiologicheskogo obsledovaniya verkhnego i srednego techeniya reki Sviyagi v 2014 godu [Results of an ichthyological survey of the upper and middle reaches of the Sviyaga River, 2014]. *Priroda Simbirskogo Povolzh'ya: materialy XVI mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Nature of the Simbirsk Volga region: Proceedings of 16th interregional science-to-practice conference]. Ul'yanovsk; 2014: 184–187 (in Russian).
18. Vaganova E.S., Davydova O.A., Klimov E.S. Dinamika zagryazneniya vodnykh ob'ektov promyshlennymi stokami na primere r. Sviyaga, g. Ul'yanovsk [Dynamics of water body pollution by industrial wastewater on the example of the Sviyaga river, Ulyanovsk]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Tekhnicheskie nauki*. 2009; 2 (150): 98–100 (in Russian).
19. Vaganova E.S., Davydova O.A. Otsenka samoochishcheniya vodnykh ekosistem ot tyazhelykh metallov (na primere malykh rek Ul'yanovskoy oblasti) [Assessment of aquatic ecosystem self-purification from heavy metals (on the example of small rivers in the Ulyanovsk region)]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2011; 13 (5-2): 147–150 (in Russian).
20. Abbasov I.M.O., Nagiev N.G.O., Mamedov V.N.O., Askerova A.G.K. Adsorbiruyushchie i aktiviruyushchie svoystva tselita [Adsorbing and activating zeolite properties]. *Vestnik nauki i tvorchestva*. 2023; 1 (83): 25–27 (in Russian).

Received April 24, 2023; accepted August 04, 2023.

Information about the authors

Sveshnikova Elena Vasil'evna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: sveshnikovae@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-1462>.

Romanova Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: vvr-emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-385X>.

Lyubomirova Vaselina Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: nvaselina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2365-6339>.

Romanov Vasilij Vasil'evich, Candidate of Sciences (Technical Sciences), Associate Professor, Head of the IT Chair, Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: emr@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2984-8641>.

Shlenkina Tat'yana Matveevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology, Parasitology, Aquatic Bioresources and Aquaculture, Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: t-shlenkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-0809>.

Sergatenko Svetlana Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Chemistry, Technology of Storage and Processing of Plant Products. Ulyanovsk State Agrarian University named after. P.A. Stolypin. 432017, Russia, Ulyanovsk, Novyy Venetsb Blvd, 1; e-mail: ssergatenko@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5152-6152>.

For citation

Sveshnikova E.V., Romanova E.M., Lyubomirova V.N., Romanov V.V., Shlenkina T.M., Sergatenko S.N. Otsenka ekologicheskikh protsessov v ul'yanovskikh zalivakh reki Sviyagi [Assessment of ecological processes in the Sviyaga River (Ulyanovsk region)]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 1: 130–147. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-130-147 (in Russian).

УДК 574.24

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-148-161

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЭСНОВОДНЫХ РАЧКОВ *CERIODAPHNIA DUBIA* RICHARD, 1894

Е.М. Фомичева, Л.И. Савина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»,
г. Ярославль, Россия

В последнее время в связи с активным развитием фармацевтической промышленности возникла острая проблема загрязнения окружающей среды синтетическими биологически активными соединениями. Одним из наиболее часто встречаемых фармакофоров в лекарственных средствах является бензимидазольный цикл. Содержащие его вещества уже в микроколичествах способны оказывать токсическое действие на живые системы. К тому же, являясь чужеродными для природы, они не включаются в метаболические процессы и долгое время не подвергаются разложению. Оценка токсичности производных бензимидазола, ее стабильности в водной среде, влияния бензимидазолов на биологические параметры позволит спрогнозировать возможные изменения популяционных показателей цериодафний и других гидробионтов.

Цель работы – оценка токсичности производных бензимидазола и их влияния на выживаемость и плодовитость пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.

Материалы и методы. В острых и хронических экспериментах определены стандартные для токсикологических исследований показатели: медианные летальные концентрации (LC_{50}), продолжительность жизни рачков, общая численность потомства, число пометов на одну самку, среднее время отрождения молоди. Стабильность токсичности производных бензимидазола установлена по показателю летальной токсичности рачков на протяжении 30-суточной экспозиции.

Результаты. Проведена оценка токсичности бензимидазола и его семи производных для цериодафний по показателю медианной летальной концентрации за 48 ч в зависимости от их строения. Наибольшая токсичность отмечена для 2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазола (LC_{50} 2,4 мг/л), наименьшая – для 2-метил-1H-бензимидазола (LC_{50} 109,7 мг/л). Показано, что длительное воздействие калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты (LC_{50} 69,18 мг/л) на протяжении 38 сут экспозиции в концентрации 20 мг/л в хроническом эксперименте не приводит к статистически значимому изменению показателей выживаемости и плодовитости цериодафний. Оценка стабильности токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты и остаточной токсичности продуктов ее распада выявила относительно низкую стабильность токсичности соединения.

Выводы. Токсикологическая оценка производных бензимидазола для гидробионтов показала зависимость степени их токсичности от особенностей строения.

Ключевые слова: бензимидазол, производные бензимидазола, токсичность, стабильность токсичности, цериодафнии, плодовитость, численность потомства.

Введение. Продукты фармацевтических предприятий являются широко встречаемыми в природе ксенобиотиками [1]. Они выпускаются десятками тысяч тонн и, попадая в окружающую среду, не разрушаются в течение длительного времени, нарушают процессы самоочищения почв и водоемов [2, 3]. Даже небольшие количества биологически активных веществ, с учетом их персистентности и комбинированного действия, могут приводить к

существенным изменениям как на уровне популяции, так и на уровне биоценозов.

В состав многих лекарственных препаратов входят производные бензимидазола [4]. Это обусловлено широким спектром их биологической активности. Они находят применение в медицине, фармацевтике, ветеринарии, сельском хозяйстве [5–15]. Особенно часто соединения этого класса гетероциклов используются в качестве антимикробных средств. Появление

резистентных к ним организмов вызывает необходимость синтеза их новых производных [16, 17].

Таким образом, существует необходимость проведения исследований по изучению влияния производных бензимидазолов на жизненные функции организма, что позволит прогнозировать появление биологических и экологических рисков при попадании этих соединений в окружающую среду.

Цель исследования. Оценка токсичности производных бензимидазола и их влияния на выживаемость и плодовитость пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.

Материалы и методы. Исследования проводили согласно стандартным методикам на синхронизированной культуре *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894. Культивирование и эксперименты на рачках выполняли в контролируемых условиях в климатостате при температуре воздуха +22...+24 °С с фото периодом 16 ч освещения и 8 ч темноты.

В качестве токсикантов использовали 1Н-бензимидазол и его производные: 2-метил-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, калиевую соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты. Из исследуемых соединений только калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты хорошо растворима в воде. Все остальные бензимидазолы растворяются в воде только в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО). ДМСО, согласно литературным данным, относится к веществам, малотоксичным для животных. Однако есть данные об усилении токсичности растворимых веществ при его использовании [18]. Во всех сериях экспериментов по определению острой токсичности веществ использовали дополнительный контроль: отстоянная аэрированная вода + ДМСО. В дальнейших исследованиях хронического действия и стабильности токсичности применяли только калиевую соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты.

Определение острой и хронической токсичности производных бензимидазола проводили в соответствии со стандартной методикой (Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости цериодафний. Федеральный реестр (ФР). ФР.1.39.2007.03221. 2007). Для выявления острой токсичности проводили определение LC_{50} за 24 и 48 ч в зависимости от целей эксперимента. Использовали по три повторности для контрольной и опытной групп, в каждой повторности по 10 особей. Для выявления хронического токсического действия использовали концентрацию 20 мг/л, что составляет 0,3 от LC_{50} за 48 ч. Рачков в возрасте не более 24 ч по одному помещали в стеклянные емкости с 15 мл исследуемого раствора. Применяли три повторности по 7 самок на одну повторность. Один раз в двое суток проводили учет смертности и родившейся молодежи в опыте и контроле, пересадку выживших самок в свежеприготовленный раствор токсиканта (опыт) и отстоянную аэрированную воду (контроль). Хронические испытания проводили до последней выжившей цериодафнии (38 сут). Кормление рачков производили суспензией дрожжей и зеленых протококковых водорослей *Chlorella sp.* Показателями токсического действия служили смертность, изменение продолжительности жизни и плодовитости рачков по сравнению с контролем.

Для оценки стабильности токсичности вещества и продуктов его распада проводили токсикологическое исследование согласно стандартной методике (Методические указания по разработке нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения (утв. Приказом Федерального агентства по рыболовству от 04.08.2009 № 695)). В исследовании использовали одну концентрацию вещества LC_{50} за 24 ч. Раствор с данной концентрацией по 100 мл вносили в стеклянные колбы. Каждый вариант соответствовал постановке эксперимента в определенный день

исследований. Далее на исходные, 3, 5, 7, 10, 15, 20-е и 30-е сут от начала эксперимента в соответствующие емкости вносили по 10 односуточных цериодафний. Перед каждым внесением цериодафний раствор тщательно перемешивали. Через 24 ч после внесения учитывали число погибших особей. Опыты проводили в 3-кратной повторности. Каждому опыту соответствовал контроль.

Статистическую значимость различий в значениях контрольных и опытных вариантов оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Уровень значимости для всех видов сравнения принимали 0,05 ($p \leq 0,05$).

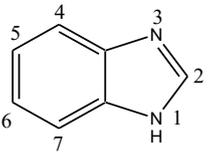
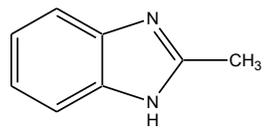
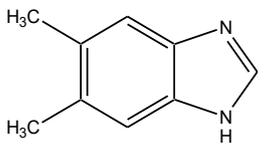
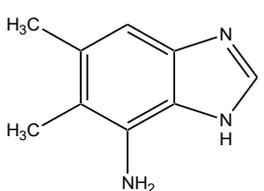
Результаты и обсуждение. В результате определения медианной летальной концентрации (LC_{50-48}) отмечена разная токсичность производных бензимидазола для цериодафний (табл. 1, рис. 1). Выявлено наличие зависимости уровня проявления токсического эффекта от строения исследуемых гетероциклов.

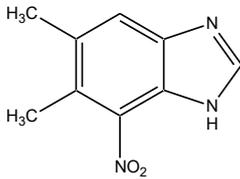
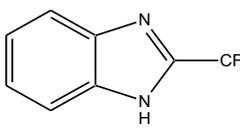
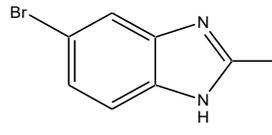
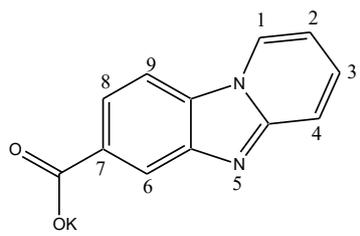
Введение заместителей в молекулу органического вещества, как правило, способствует изменению его физико-химических свойств, реакционной способности, процессов превращения в организме, а соответственно, и изменению степени проявления токсического эффекта.

Таблица 1

Table 1

Значение медианной летальной концентрации (LC_{50-48}) для исследуемых веществ
Median lethal concentration (LC_{50-48}) values for the test substances

№ соединения Sub- stance number	Исследуемое вещество Test substance	Формула Formula	Значение LC_{50-48} , мг/л LC_{50-48} value, mg/l
1	1H-бензимидазол 1H-benzimidazole		102,3
2	2-метил-1H-бензимидазол 2-methyl-1H-benzimidazole		109,7
3	5,6-диметил-1H-бензимидазол 5,6-dimethyl-1H-benzimidazole		14,45
4	5,6-диметил-1H-бензимидазол-7-амин 5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-7-amine		46,03

№ соединения Substance number	Исследуемое вещество Test substance	Формула Formula	Значение LC ₅₀₋₄₈ , мг/л LC ₅₀₋₄₈ value, mg/l
5	5,6-диметил-7-нитро-1H-бензимидазол 5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole		6,46
6	2-(трифторметил)-1H-бензимидазол 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole		41,69
7	2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазол 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole		2,4
8	калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate		69,18

Как видно из данных табл. 1, наличие заместителей различной электронной природы и их расположение в бензимидазоле по-разному влияли на острую токсичность веществ. Введение двух метильных групп в молекулу гетероцикла (соед. 3) приводило к увеличению в 7 раз токсичности данного вещества по сравнению с 1H-бензимидазолом (1). Присутствие одного метильного заместителя в положении 2 гетероцикла (2) делало его наименее токсичным из всех исследуемых соединений. Наличие аминогруппы (4) в 5,6-диметил-1H-бензимидазоле значительно увеличивало значение LC₅₀₋₄₈, в то время как присутствие нитрогруппы (5) усиливало более чем в 2 раза токсичность вещества по сравнению с 5,6-диметил-1H-бензимидазолом (3) и почти в 16 раз относительно незамещенного бензимидазола (1). Большая токсичность нитропроизвод-

ного вещества (5) хорошо согласовывалась с литературными данными [19]. Замещение всех атомов водорода в метильной группе 2-метил-1H-бензимидазола (2) на фтор (6) почти в 3 раза усиливало токсичность по сравнению с веществом 2. Присоединение к 2-(трифторметил)-1H-бензимидазолу (6) атома брома в положение 5 гетероцикла также приводило к усилению токсичности. Так, 2-(трифторметил)-5-бром-1H-бензимидазол (7) являлся наиболее токсичным из исследованных веществ. Введение галогенов в молекулу является широко используемым приемом для увеличения биологической активности соединения [20]. Калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты имела наиболее низкое значение токсичности среди исследуемых веществ.

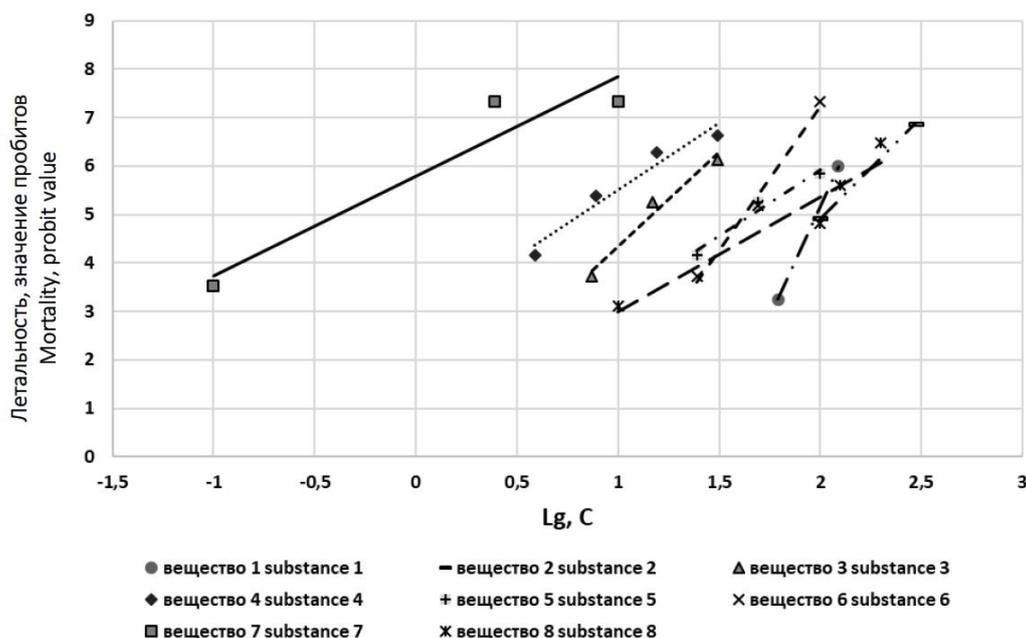


Рис. 1. Линейная зависимость летальности цериодафний от логарифма концентрации исследуемого вещества (вещество 1 – 1Н-бензимидазол, вещество 2 – 2-метил-1Н-бензимидазол, вещество 3 – 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, вещество 4 – 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, вещество 5 – 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, вещество 6 – 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол, вещество 7 – (трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, вещество 8 – калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты)

Fig. 1. Linear dependence of ceriodaphnia lethality on the test substance concentration logarithm (substance 1 – 1H-benzimidazole, substance 2 – 2-methyl-1H-benzimidazole, substance 3 – 5,6-dimethyl-1H-benzimidazole, substance 4 – 5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-7-amine, substance 5 – 5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole, substance 6 – 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole, substance 7 – 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole, substance 8 – potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate)

Таким образом, 1Н-бензимидазол, 2-метил-1Н-бензимидазол и калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, согласно классификации веществ по острой токсичности для гидробионтов [21], относятся к малотоксичным соединениям; 5,6-диметил-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин, 5,6-диметил-7-нитро-1Н-бензимидазол, 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол – к среднетоксичным; 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол – к обладающим высокой степенью токсичности.

Несмотря на относительную генетическую однородность особей цериодафний синхронизированной культуры степень проявления токсического эффекта в группе может отличаться. При анализе линейной зависимости

«доза – эффект» в исследуемой подгруппе тест-объектов отражается соотношение гиперреактивных (чувствительных) и гипореактивных (резистентных) особей. При наличии пологой зависимости «доза – эффект» вещества считаются наиболее опасными для особей, обладающих гиперчувствительностью к токсиканту. В случае с высокой крутизной зависимости вещества считаются более опасными для всей популяции в силу того, что даже незначительное увеличение концентрации может привести к развитию эффекта у большей части особей [22]. Таким образом, можно предположить, что 2-(трифторметил)-5-бром-1Н-бензимидазол, 5,6-диметил-1Н-бензимидазол-7-амин и калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты

будут наиболее опасны для особей с высокой чувствительностью к токсиканту. Для всей популяции будут наиболее опасны 1Н-бензимидазол, 2-метил-1Н-бензимидазол и 2-(трифторметил)-1Н-бензимидазол.

Токсическое действие бензимидазолов связано с их способностью приводить к увеличению проницаемости мембран, возрастанию сродства к рецепторным белкам, нарушению процессов утилизации питательных веществ [2, 23]. Бензимидазолы применяются как противоопухолевые средства в силу их способности приводить к разрыву нитей ДНК либо выступать интеркаляторами [24].

С учетом того, что только калиевая соль пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты обладает относительно низкой токсичностью, хорошо растворима в воде и тем самым представляет наибольшую опасность для гидробионтов при поступлении в водный объект, ее использовали для проведения дальнейших исследований.

Хронические пожизненные испытания на цериодафниях позволяют выявить влияние

токсиканта на выживаемость, продолжительность жизни, плодовитость рачков, что является важным индикатором возможных популяционных изменений. По показателю выживаемости и средней продолжительности жизни статистически значимых отличий от контрольной группы не выявлено ($p=0,84$) (табл. 2). В контроле минимальная продолжительность жизни составила 3 сут, максимальная – 38, в опыте – 3 и 31 сут соответственно.

Для выявления влияния калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты на репродуктивную функцию рачков рассчитывались следующие показатели: общая численность потомства, среднее число родившейся молоди на одну самку, среднее число пометов на одну самку, среднее время отрождения молоди, среднее число молоди в помете (табл. 2).

Общая динамика рождаемости в опыте и контроле имела сходный характер, хотя несколько сдвигались пики численности потомства (рис. 2).

Таблица 2

Table 2

Изменение показателей плодовитости цериодафний в хроническом токсикологическом эксперименте с калиевой солью пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Changes in ceriodaphnia fertility rates in a chronic toxicological experiment with potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate

Показатель Parameter	Контрольная группа (n=21) Control group (n=21)	Экспериментальная группа (n=21) Experimental group (n=21)
Средняя продолжительность жизни самки, сут Average lifespan, days	23,7±1,4	24,04±1,94
Общая численность потомства, шт. Total number of offspring, n	407	322
Среднее число родившейся молоди на одну самку, шт. Average number of offspring born per female, n	19,38±3,12	17,35±1,88
Среднее число пометов на одну самку, шт. Average number of litters per female, n	5,95±0,52	5,57±0,66
Среднее время отрождения молоди, сут Average hatching time, days	3,19±0,44	3,09±0,34
Среднее число особей в помете, шт. Average litter size, n	2,47±0,28	2,29±0,26

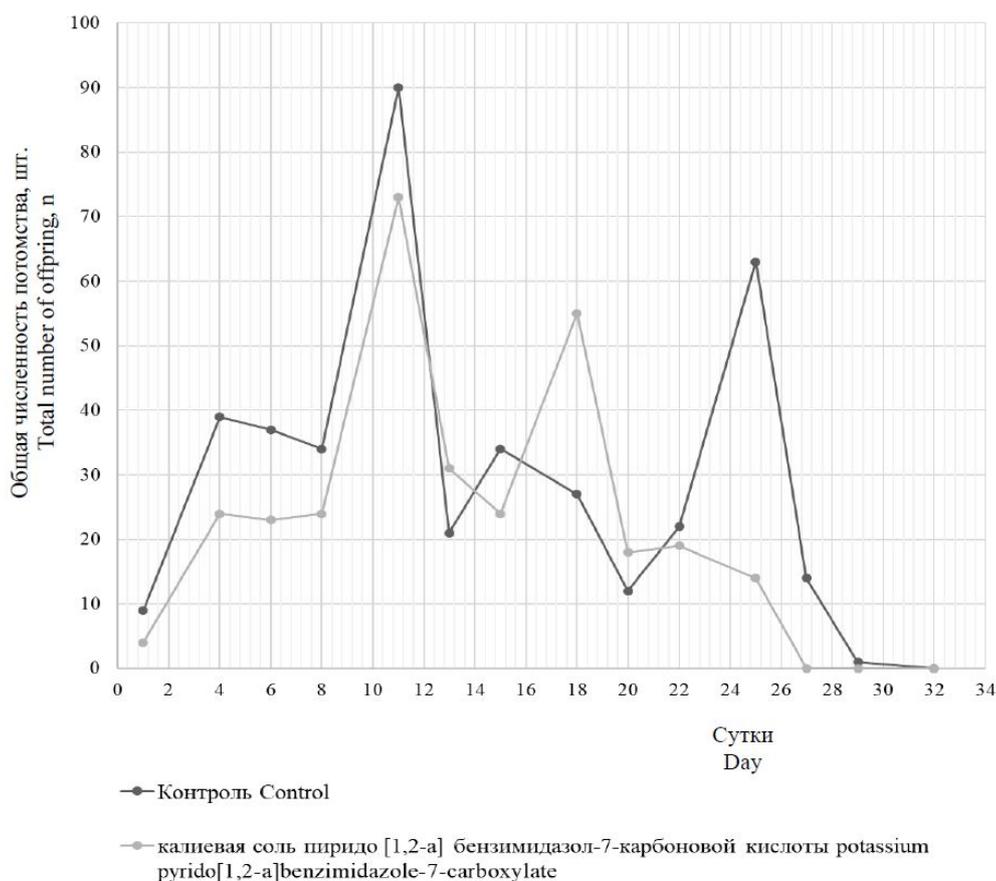


Рис. 2. Динамика общей численности потомства *Ceriodaphnia dubia* в хроническом эксперименте при действии калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Fig. 2. Dynamics of the total number of *Ceriodaphnia dubia* offspring in a chronic experiment under potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate

Статистически значимых отличий в плодовитости цериодафний при действии калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты не выявлено. Несмотря на то что в опытном варианте общая численность потомства была на 20 % ниже по сравнению с контролем, среднее число родившейся молодежи на одну самку достоверно не отличалось от контрольной группы ($p=0,338350$). Также не обнаружено и статистически значимых различий по среднему числу особей в помете ($p=0,81088$), среднему числу пометов на одну самку ($p=0,378616$) и среднему времени отрождения молодежи ($p=0,371027$). В опытной группе все исследуемые показатели были незначительно ниже, чем в контрольной группе, но эта разница не обуславливалась прямым действием токсиканта.

Таким образом, при хронической экспозиции рачков в растворе с калиевой солью пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты в концентрации 20 мг/л отмечено незначительное уменьшение всех показателей плодовитости, но статистически значимых различий не выявлено. Возможно, это связано как со слабой токсичностью соединения при использовании его в данной концентрации, так и с особенностями биологической активности. Известно, что некоторые производные бензимидазола обладают актопротекторной активностью [25]. Прослеживается тенденция к уменьшению общей численности потомства, что может негативно сказаться на популяционных показателях рачков при увеличении периода воздействия данного производного бензимидазола. Чувствительность к токсиканту

на популяционном уровне зависит от таких факторов, как возрастные группы и временные рамки периода воздействия [26]. В стандартных токсикологических исследованиях используются рачки возрастом не более 24 ч, не учитываются возрастные и половые особенности реагирования тест-объектов [27], поэтому влияние на другие возрастные группы требует дальнейшего изучения. К тому же при увеличении периода воздействия возможно накопление токсической нагрузки за счет как материальной, так и функциональной кумуляции, что может привести к серьезной дисфункции организма в долгосрочной перспективе.

Для оценки степени возможного влияния химического вещества на окружающую среду одним из важнейших показателей является оценка стабильности токсичности вещества,

так как она определяет длительность действия на организм как самого токсиканта, так и продуктов его распада. Необходимость исследования стабильности токсичности связана с тем, что химико-аналитические методы не позволяют определить остаточную суммарную токсичность вещества и продуктов его превращения. На протяжении 30 сут проводили наблюдение за изменением токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты по показателю смертности цериодафний. Значение медианной летальной концентрации исследуемого токсиканта принимали по данным острого токсикологического эксперимента за 24 ч – 158,49 мг/л. В ходе исследования выявлена разная летальность цериодафний в зависимости от периода экспозиции, что говорит об изменении токсичности раствора (рис. 3).

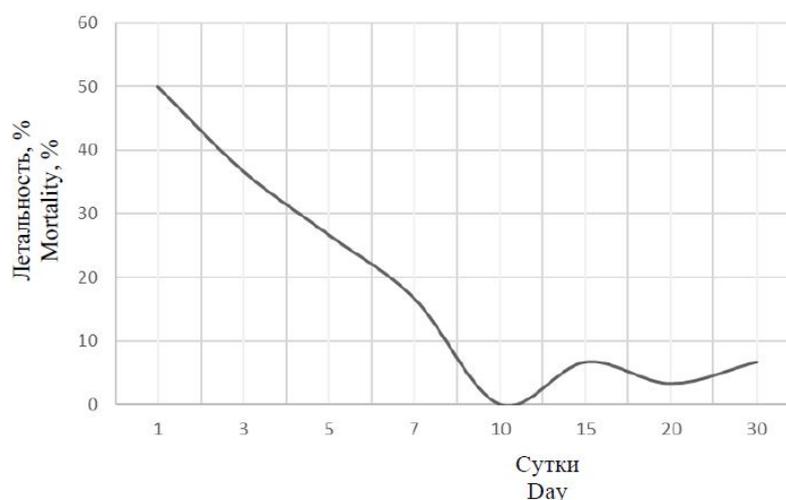


Рис. 3. Изменение летальности цериодафний за 30 сут в растворе калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты (158,49 мг/л)

Fig. 3. Changes in of ceriodaphnia mortality over 30 days in the solution of potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate (158,49 mg/l)

На протяжении первых 10 сут экспозиции наблюдалось постепенное снижение летальности цериодафний до 0, что говорит о низкой персистентности вещества и снижении токсичности раствора. К 15-м сут летальность цериодафний выросла до 6,7 %, к 20-м сут снизилась до 3,3 % и к 30-м сут вернулась к значению 15-х сут. Согласно методическим рекомендациям проведения токсикологических экспериментов достоверность получаемых ре-

зультатов считается надежной, если даже в контрольной группе гибель тест-объектов не превышает 10 % (Приказ Росрыболовства от 4.08.2009 № 695). Поэтому отличия в гибели тест-организмов в пределах 10 %, вероятно, не обусловлены однозначным действием токсиканта. Наблюдавшаяся динамика изменения токсичности калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, включавшая как снижение, так и незначительное по-

вышение токсичности на протяжении всей экспозиции, может быть связана с образованием промежуточных продуктов, их взаимодействием или дальнейшим преобразованием.

Заключение. Результаты острых токсикологических экспериментов показывают, что токсичность бензимидазолов обусловлена их физико-химическими свойствами и может представлять серьезную опасность для гидробионтов при массовых сбросах их производных в водные объекты. Согласно значениям LC_{50-48} , полученным для цериодафний, некоторые из исследуемых производных относятся к веществам, обладающим высокой степенью токсичности, и могут представлять угрозу для особей с низкой степенью резистентности к данной группе химических со-

единений. Однако необходимо отметить, что слабая растворимость большинства изученных производных бензимидазолов и низкая степень стабильности токсичности позволяют предполагать относительно невысокий уровень их воздействия на окружающую среду. Отсутствие хронического действия на репродуктивную функцию, показанное на примере калиевой соли пиридо[1,2-а]бензимидазол-7-карбоновой кислоты, с одной стороны, подтверждает условную безвредность бензимидазолов для гидробионтов, но с другой стороны, эти данные получены для одного из наименее токсичных производных. Таким образом, требуются дальнейшие токсикологические исследования влияния производных бензимидазолов на гидробионтов.

Исследование выполнено в рамках Программы развития ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», проект № П2-ГМ1-2021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Фомичева Е.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

Статистическая обработка данных: Фомичева Е.М.

Анализ и интерпретация данных: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

Написание и редактирование текста: Фомичева Е.М., Савина Л.И.

Литература

1. Козырев С.В., Кораблев В.В., Якуцени П.П. Новый фактор экологического риска: лекарственные вещества в окружающей среде и питьевой воде. Научно-технические ведомости СПбГПУ. Наука и образование. 2012; 4: 195–201.
2. Васин А.Е., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П., Пурыгин П.П. Изучение токсичности некоторых производных бензимидазола. Бутлеровские сообщения. 2015; 41 (3): 119–123.
3. Шугалей И.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Расширение фармацевтического рынка как дестабилизирующий экологический фактор. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета). 2018; 43: 81–86.
4. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. Bioorg Med Chem. 2012; 20 (21): 6208–6236.
5. Soni L.K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation. Med. Chem. Res. 2012; 21 (12): 4330–4334.
6. Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. Med. Chem. Res. 2013; 22 (11): 5077–5104.
7. Ajani O.O., Aderohunmu D.V., Ikpo C.O., Adedapo A.E., Olanrewaju I.O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2016; 349 (7): 475–506.
8. Власова Ю.Н., Иванова Е.В., Бойкова О.И., Апрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Выявление зависимости «структура-свойство» в ряду 1,2,5-замещенных бензимидазолов. Вестник современных исследований. 2018; 7.3 (22): 414–418.

9. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Семенова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т., Анисимова В.А. Нейрорецепторные эффекты антимиеленового агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-А]бензимидазола. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 1 (69): 120–124.
10. Мухторов Л.Г., Власова Ю.Н., Никишина М.Б., Каримов М.В., Атрощенко Ю.М., Шахельдян И.В. Синтез и характеристика амидных производных 2-[2-П-аминофенил]этилбензимидазола. Вестник филиала Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в городе Душанбе. 2021; 3 (19): 70–79.
11. Комарова Е.Ф., Вереникина Е.В., Гончарова А.С., Шевченко Н.А., Морковник А.С., Жуковская О.Н., Лукбанова Е.А., Ходакова Д.В., Курбанова Л.З., Миндарь М.В., Заикина Е.В., Галина А.В. Мишени противоопухолевого действия производных бензимидазола. Современные проблемы науки и образования. 2022; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31978> (дата обращения: 15.12.2022).
12. Черетаев И.В., Кореньюк И.И., Ноздрачев А.Д. Нейротропные, психоактивные и обезболивающие свойства бензимидазола и его производных: физиологические механизмы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017; 103 (4): 381–390.
13. Суркова Е.О., Скрипка М.О., Мирошников М.В. Изучение влияния производных бензимидазола на поведение мышей в открытом поле. Молодежь и медицинская наука: тезисы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. 2019: 80.
14. Лысенко Т.А. Изучение влияния некоторых новых производных бензимидазола на выживаемость животных при циркуляторной гипоксии. Международный научно-исследовательский журнал. 2022; 5-2 (119): 198–201.
15. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Смирнов А.В., Сиротенко В.С., Паньшин Н.Г., Гайдукова К.А., Диваева Л.Н. Антитромботическая активность нового производного диазепино[1,2-а]бензимидазола на модели тромбоза легочной артерии у мышей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (5): 15–18.
16. Гуляев А.С., Семенова С.К., Архипов И.А. Проблема устойчивости *Fasciola hepatica* к бензимидазолам: опыт мировой науки. Российский паразитологический журнал. 2012; 1: 104–109.
17. Soshnikova A.A., Mazova O.V. The synthesis of some substituted benzimidazoles with the use of the phillips-ladenburg rearrangement. Modern science. 2018; 12-1: 52–55.
18. Гремячих В.А., Томилина И.И. Влияние ПХБ-содержащего препарата «Совтол» на биологические параметры ветвистоусого рачка *Ceriodaphnia affinis* Lillieborg. Токсикологический вестник. 2011; 5 (110): 36–40.
19. Курлан С.А., Кантор Е.А., Димогло А.С., Вовденко М.К. Закономерности связи «структура-активность-токсичность» регуляторов роста и развития растений. Башкирский химический журнал. 2011; 18 (2): 30–34.
20. Зайцева Ю.В., Егоров Д.О., Бегунов Р.С., Хлопотинин А.И. Антибактериальная и антибиоплёночная активность полифункциональных производных бензимидазола. Acta biomedica scientifica. 2022; 7 (3): 134–141. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.3.14.
21. Васильков Г.В., Грищенко Л.И., Енгашев В.Г., Осетров В.С. (ред.). Болезни рыб: справочник. Москва: Агропромиздат; 1989. 288.
22. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2004. 720.
23. Каток Я.М. Применение и синтез 2-замещенных бензимидазола. Труды БГТУ. Сер. 2. 2020; 2: 50–55.
24. Бегунов Р.С., Рызванович Г.А. Синтез пиридо[1,2-а]бензимидазолов и других конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота. Успехи химии. 2013; 82 (1): 77–97.
25. Катунина Н.П., Стратиенко Е.Н., Цеева Ф.Н., Кухарева О.В., Катунин П.М. Фармакологическая активность новых производных бензимидазола при воздействии экстремальных факторов различного генеза. Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. 2018; 1: 53–58.
26. Thomas W. Duke, Donald I. Mount. Toxic effects on individuals, populations and aquatic ecosystems and indicators of exposure to chemicals. Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota. 1991; 9: 393–404.

27. Иванов Д.Е., Сулейманов Р.А., Косарев А.В., Микеров А.Н., Кошелева И.С., Валеев Т.К. Возможности применения методов биотестирования в интегральной оценке качества поверхностных источников водоснабжения населения. Медицина труда и экология человека. 2022; 1: 159–176.

Поступила в редакцию 12.01.2023; принята 13.04.2023.

Авторский коллектив

Фомичева Елена Михайловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова». 150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14; e-mail: fomalyona@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-3975>.

Савина Луиза Ильинична – магистрант факультета биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова». 150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14; e-mail: luizasavina2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6552-678X>.

Образец цитирования

Фомичева Е.М., Савина Л.И. Оценка токсичности производных бензимидазола и их влияние на функциональные показатели пресноводных рачков *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 148–161. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-148-161.

ASSESSMENT OF THE TOXICITY OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR EFFECT ON FRESHWATER CERIODAPHNIA DUBIA RICHARD, 1894

E.M. Fomicheva, L.I. Savina

P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Recently, due to active development of the pharmaceutical industry, an acute problem of environmental pollution with synthetic biologically active compounds has arisen. Benzimidazole is one of the most common pharmacophores in drugs. Substances containing even trace amount of benzimidazole can have a toxic effect on living systems. Moreover, they are not included in metabolic processes and do not decompose for a long time. Assessing the toxicity of benzimidazole derivatives, its stability in the aquatic environment, and the effect of benzimidazoles on biological parameters will make it possible to predict possible changes in the population dynamics of ceriodaphnia and other aquatic organisms.

The purpose of the study is to assess the toxicity of benzimidazole derivatives and their effect on the survival and fertility of the freshwater *Ceriodaphnia dubia* Richard, 1894.

Materials and Methods. Acute and chronic experiments determined standard indicators for toxicological studies: median lethal concentrations (LC₅₀), crustacean lifespan, total number of offspring, number of litters per female, and average hatching time of juveniles. The stability of benzimidazole derivative toxicity was established by the crustacean mortality rate during a 30-day exposure.

Results. Taking into account the structure of benzimidazole derivatives, the authors evaluated the toxicity of benzimidazole and its seven derivatives to ceriodaphnia over 48 hours based on the median lethal concentration. The highest toxicity was observed for 2-(trifluoromethyl)-5-bromo-1H-benzimidazole (LC₅₀ 2.4 mg/l), the lowest – for 2-methyl-1H-benzimidazole (LC₅₀ 109.7 mg/l). It was shown that long-term exposure to potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate (LC₅₀ 69.18 mg/l), 38 days of exposure at a concentration of 20 mg/l in a chronic experiment does not lead to a statistically significant change indicators of survival and fertility of ceriodaphnia. The assessment of the stability of potassium pyrido[1,2-a]benzimidazole-7-carboxylate toxicity and the residual toxicity of its breakdown products revealed a relatively low stability of the toxicity of the compound.

Conclusions. Toxicological assessment of benzimidazole derivatives for aquatic organisms showed the correlation between the toxicity and structural features.

Key words: benzimidazole, benzimidazole derivatives, toxicity, stability of toxicity, ceriodaphnia, fertility, offspring number.

The study is carried out within the framework of the Development Program of P.G. Demidov Yaroslavl State University, project No. P2-GMI-2021.

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

Author contributions

Research concept and design: Fomicheva E.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Fomicheva E.M., Savina L.I.

Statistical data processing: Fomicheva E.M.

Data analysis and interpretation: Fomicheva E.M., Savina L.I.

Text writing and editing: Fomicheva E.M., Savina L.I.

References

1. Kozyrev S.V., Korablev V.V., Yakutseni P.P. Novyy faktor ekologicheskogo riska: lekarstvennyye veshchestva v okruzhayushchey srede i pit'evoy vode [New environmental risk factor: Medicinal substances in the environment and drinking water]. *Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. Nauka i obrazovanie*. 2012; 4: 195–201 (in Russian).
2. Vasin A.E., Belousova Z.P., Zarubin Yu.P., Purygin P.P. Izuchenie toksichnosti nekotorykh proizvodnykh benzimidazola [Study of toxicity of some benzimidazole derivatives]. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2015; 41 (3): 119–123 (in Russian).
3. Shugaley I.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Rasshirenie farmatsevticheskogo rynka kak destabiliziruyushchiy ekologicheskii faktor [Pharmaceutical market development as a destabilizing environmental factor]. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta (Tekhnicheskogo universiteta)*. 2018; 43: 81–86 (in Russian).
4. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Bioorg Med Chem*. 2012; 20 (21): 6208–6236.
5. Soni L.K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation. *Med. Chem. Res*. 2012; 21 (12): 4330–4334.
6. Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med. Chem. Res*. 2013; 22 (11): 5077–5104.
7. Ajani O.O., Aderohunmu D.V., Ikpo C.O., Adedapo A.E., Olanrewaju I.O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. 2016; 349 (7): 475–506.
8. Vlasova Yu.N., Ivanova E.V., Boykova O.I., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. Vyyavlenie zavisimosti «struktura-svoystvo» v ryadu 1,2,5-zameshchennykh benzimidazolov [Identification of the structure-property relationship in the series of 1,2,5-substituted benzimidazoles]. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018; 7.3 (22): 414–418 (in Russian).
9. Agatsarskaya Ya.V., Yakovlev D.S., Mal'tsev D.V., Semenova Yu.V., Salikhov D.A., Sultanova K.T., Anisimova V.A. Neyroretseptornyye efekty antimegrenoynogo agenta 9-diethylaminoetil-2-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-A]benzimidazola [Neuroreceptor effects of 9-diethylaminoethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-A]benzimidazole antimenotoc agent]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 1 (69): 120–124 (in Russian).
10. Mukhtorov L.G., Vlasova Yu.N., Nikishina M.B., Karimov M.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. Sintez i kharakteristika amidnykh proizvodnykh 2-[2-P-aminofenil]etil]benzimidazola [Synthesis and characteristics of amide derivatives of 2-[2-P-aminophenyl]ethyl]benzimidazole]. *Vestnik filiala Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta im. M.V. Lomonosova v gorode Dushanbe*. 2021; 3 (19): 70–79 (in Russian).
11. Komarova E.F., Verenikina E.V., Goncharova A.S., Shevchenko N.A., Morkovnik A.S., Zhukovskaya O.N., Lukbanova E.A., Khodakova D.V., Kurbanova L.Z., Mindar' M.V., Zaikina E.V., Galina A.V. Misheni protivopukholevogo deystviya proizvodnykh benzimidazola [Targets of antitumor action of benzimidazole derivatives]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31978> (accessed: December 15, 2022) (in Russian).

12. Cheretaev I.V., Korenyuk I.I., Nozdrachev A.D. Neyrotropnye, psikhoaktivnye i obezbolivayushchie svoystva benzimidazola i ego proizvodnykh: fiziologicheskie mekhanizmy [Neurotropic, psychoactive and analgesic properties of benzimidazole and its derivatives: physiological mechanisms]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (4): 381–390 (in Russian).
13. Surkova E.O., Skripka M.O., Miroshnikov M.V. Izuchenie vliyaniya proizvodnykh benzimidazola na povedenie myshey v otkrytom pole [Influence of benzimidazole derivatives on mice open field behavior]. *Molodezh' i meditsinskaya nauka: tezisy VII Vserossiyskoy mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh s mezhdunarodnym uchastiem* [Youth and medical science: Proceedings of the 7th All-Russian Interuniversity Science-to-Practice Conference of Young Scientists (with International Participation)]. 2019: 80 (in Russian).
14. Lysenko T.A. Izuchenie vliyaniya nekotorykh novykh proizvodnykh benzimidazola na vyzhivaemost' zhivotnykh pri tsirkulyatornoy gipoksii [Research of new benzimidazole derivative impact on survival rate of animals with circulatory hypoxia]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2022; 5-2 (119): 198–201 (in Russian).
15. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Smirnov A.V., Sirotenko V.S., Pan'shin N.G., Gaydukova K.A., Divaeva L.N. Antitromboticheskaya aktivnost' novogo proizvodnogo diazepino[1,2-a]benzimidazola na modeli tromboza legochnoy arterii u myshey [Antithrombotic activity of a new derivative of diazepino[1,2-a]benzimidazole on the model of pulmonary arterial thrombosis in mice]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83 (5): 15–18 (in Russian).
16. Gulyaev A.S., Semenova S.K., Arkhipov I.A. Problema ustoychivosti Fasciola hepatica k benzimidazolam: opyt mirovoy nauki [Fasciola hepatica resistance to benzimidazoles: World science experience]. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*. 2012; 1: 104–109 (in Russian).
17. Soshnikova A.A., Mazova O.V. The synthesis of some substituted benzimidazoles with the use of the phillips-ladenburg rearrangement. *Modern science*. 2018; 12-1: 52–55.
18. Gremyachikh V.A., Tomilina I.I. Vliyanie PKhB-soderzhashchego preparata «Sovtol» na biologicheskie parametry vetvistousogo rachka Ceriodaphnia affinis Lillieborg [Influence of PCB-containing drug “Sovtol” on biological parameters of Ceriodaphnia affinis Lillieborg]. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2011; 5 (110): 36–40 (in Russian).
19. Kirlan S.A., Kantor E.A., Dimoglo A.S., Vovdenko M.K. Zakonomernosti svyazi «struktura-aktivnost'-toksichnost'» regulyatorov rosta i razvitiya rasteniy [Patterns of “structure-activity-toxicity” relationship of plant growth regulators]. *Bashkirskiy khimicheskii zhurnal*. 2011; 18 (2): 30–34 (in Russian).
20. Zaytseva Yu.V., Egorov D.O., Begunov R.S., Khlopotinin A.I. Antibakterial'naya i antibioplennaya aktivnost' polifunktsional'nykh proizvodnykh benzimidazola [Antibacterial and antibiofilm activity of polyfunctional benzimidazole derivatives]. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (3): 134–141. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.3.14 (in Russian).
21. Vasil'kov G.V., Grishchenko L.I., Engashev V.G., Osetrov V.S. (ed.). *Bolezni ryb: spravochnik* [Fish diseases: Reference book]. Moskva: Agropromizdat; 1989. 288 (in Russian).
22. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii* [Basics of toxicology]. St. Petersburg: OOO «Izdatel'stvo Foliant»; 2004. 720 (in Russian).
23. Katok Ya.M. Primenenie i sintez 2-zameshchennykh benzimidazola [Use and synthesis of 2-substituted benzimidazole]. *Trudy BGTU. Ser. 2*. 2020; 2: 50–55 (in Russian).
24. Begunov R.S., Ryzvanovich G.A. Sintez pirido[1,2-a]benzimidazolov i drugikh kondensirovannykh proizvodnykh imidazola s uzlovym atomom azota [Synthesis of pyrido[1,2-a]benzimidazoles and other fused imidazole derivatives with a central nitrogen atom]. *Uspekhi khimii*. 2013; 82 (1): 77–97 (in Russian).
25. Katunina N.P., Stratienco E.N., Tseeva F.N., Kukhareva O.V., Katunin P.M. Farmakologicheskaya aktivnost' novykh proizvodnykh benzimidazola pri vozdeystvii ekstremal'nykh faktorov razlichnogo geneza [Pharmacological activity of new benzimidazole derivatives under extreme factors of various genesis]. *Ezhegodnik NII fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy*. 2018; 1: 53–58 (in Russian).
26. Thomas W. Duke, Donald I. Mount. Toxic effects on individuals, populations and aquatic ecosystems and indicators of exposure to chemicals. *Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota*. 1991; 9: 393–404.

27. Ivanov D.E., Suleymanov R.A., Kosarev A.V., Mikerov A.N., Kosheleva I.S., Valeev T.K. Vozmozhnosti primeneniya metodov biotestirovaniya v integral'noy otsenke kachestva poverkhnostnykh istochnikov vodosnabzheniya naseleniya [Possibilities of using biotesting methods in the integral assessment of the quality of surface water supply sources for people]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2022; 1: 159–176 (in Russian).

Received January 12, 2023; accepted April 13, 2023.

Information about the authors

Fomicheva Elena Mikhailovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Human and Animal Physiology, P.G. Demidov Yaroslavl State University. 150003, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14; e-mail: fomalyona@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-3975>.

Savina Luiza Il'ichna, Master Student, Department of Biology and Ecology, P.G. Demidov Yaroslavl State University. 150003, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14; e-mail: luizasavina2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6552-678X>.

For citation

Fomicheva E.M., Savina L.I. Otsenka toksichnosti proizvodnykh benzimidazola i ikh vliyanie na funktsional'nye pokazateli presnovodnykh rachkov Ceriodaphnia dubia Richard, 1894 [Assessment of the toxicity of benzimidazole derivatives and their effect on freshwater Ceriodaphnia dubia Richard, 1894]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 148–161. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-148-161.

УДК 615.849

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-162-171

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТА, НАЦЕЛЕННОГО НА ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕМБРАННЫЙ АНТИГЕН

Е.А. Белобородов, Е.В. Юрова, Е.Д. Сугак, Е.В. Расторгуева,
А.Н. Фомин, Ю.В. Саенко

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

Рак предстательной железы – одно из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний во всем мире. Одной из стратегий лечения является таргетная терапия с использованием коротких пептидов, нацеленных на простат-специфический мембранный антиген (ПСМА). Однако короткие пептиды обладают рядом недостатков, к которым относится низкая стабильность in vivo. Решить данную проблему можно с использованием токсинов с ингибиторным цистеиновым узлом, в структуру которого встраивается короткий пептид.

Цель исследования. Изучить стабильность и способность пептида PSMA/C1-C2, созданного на основе кноттина U5-scytotoxin-Sth1a и короткого пептида, тропного к ПСМА, связываться с рецепторами на поверхности клеток рака предстательной железы в сравнении с коммерческим препаратом PSMA I&T и специфическим ингибитором ПСМА.

Материалы и методы. Синтез пептида осуществлялся с использованием твердофазного пептидного синтезатора, анализ и очистка – методами хроматографии и масс-спектрометрии. Анализ конкурентного ингибирования проводился с использованием радиоактивно меченного коммерческого PSMA I&T при избытке PSMA/C1-C2 и FAM-меченного PSMA/C1-C2 в присутствии специфического ингибитора ПСМА 2-PMPA. В качестве клеточных культур использовались ПСМА-положительная культура 22Rv1 и ПСМА-отрицательная культура РС-3. Стабильность пептидов оценивалась с использованием хроматографии.

Результаты. В результате экспериментов были получены данные, указывающие на то, что синтезированная структура PSMA/C1-C2, созданная на основе кноттина и короткого пептида, препятствует связыванию PSMA I&T с рецепторами на поверхности клеток 22Rv1. Снижение связывания PSMA/C1-C2 в присутствии 2-PMPA свидетельствует о том, что PSMA/C1-C2 нацелен на простат-специфический мембранный антиген. Кроме того, пептид PSMA/C1-C2 обладает повышенной стабильностью по сравнению с PSMA I&T.

Ключевые слова: простат-специфический мембранный антиген, таргетная терапия, пептид, кноттин.

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний во всем мире. Существует несколько основных методов лечения данного заболевания. При первом появлении используются лучевые и хирургические процедуры. Несмотря на значительное увеличение продолжительности жизни после первой хирургической или лучевой терапии, болезнь рецидивирует более чем у 30 % пациентов [1]. Андрогенная депривация чаще всего является альтернативной стратегией лечения рака предстательной железы, поскольку

для прогрессирования опухоли необходимы мужские гормоны. Однако, несмотря на отличный первоначальный ответ, у большинства пациентов в течение 2–3 лет возникает рецидив [2]. Химиотерапевтические препараты, такие как доцетаксел, доксорубицин, обеспечивают несколько месяцев выживаемости без прогрессирования, но с высокотоксичными эффектами [3, 4].

Для преодоления ограничений современных методов лечения необходимо разработать такую стратегию лечения, которая позволит избирательно воздействовать на раковые

клетки и избегать неблагоприятного влияния на нормальные ткани. Одной из таких стратегий является таргетная терапия с использованием коротких пептидов, нацеленных на специфические рецепторы. Подобные пептиды, меченные радиоизотопами, способны избирательно прикрепляться к рецепторам на поверхности раковых клеток, в т.ч. простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА), который в значительной степени экспрессируется на поверхности клеток рака простаты, тем самым оказывая терапевтическое воздействие. К основным преимуществам такого подхода относятся высокая специфичность и сниженная токсичность [5]. Однако здесь также имеется ряд нюансов, в частности низкая стабильность терапевтической молекулы *in vivo*, что, соответственно, снижает биодоступность [6]. Решить данную проблему можно с использованием пептидов с ингибиторным цистинным узлом. К данной группе в первую очередь относятся токсины членистоногих, обладающие природной термической и протеолитической стабильностью [7].

В нашей работе мы использовали токсин U5-scytotoxin-Sth1a (UniProt: U51A_SCYTH) паука *Scytodes thoracica* в качестве стабилизирующей молекулы для короткого пептида, тропного к простат-специфическому мембранному антигену. На этой основе был создан пептид PSMA/C1-C2, поскольку короткий пептид помещался между первым и вторым остатками цистеина.

Цель исследования. Изучить стабильность и способность пептида PSMA/C1-C2, созданного на основе кноттина U5-scytotoxin-Sth1a и короткого пептида, тропного к простат-специфическому мембранному антигену, связываться с рецепторами на поверхности клеток рака предстательной железы в сравнении с коммерческим препаратом PSMA I&T и специфическим ингибитором.

Материалы и методы.

Синтез PSMA/C1-C2 осуществляли на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis, Германия) с использованием Fmoc-защищенных аминокислот (Intavis, Германия). Очистку пептида проводили с использованием хроматографической системы NGC Quest™ 10 (Bio-

Rad, США) и сорбента Bio-Gel P-4 на колонке Econo-Column 1×30 cm (Bio-Rad, США). Контроль качества осуществляли с помощью хроматографа Shimadzu LC-20AD XR (Shimadzu, Япония), оснащенного спектрофотометрическим детектором SPD-20A, по принципу обращенно-фазовой хроматографии. Анализ радиохимической чистоты производили на хроматографе Shimadzu (Shimadzu, Япония) с детектором GABI (Elysia-Raytest, Германия). Масс-спектрометрический анализ проводили на основе масс-спектрометрии MALDI-TOF на MALDI-TOF MS серии FLEX (Bruker Daltonics, Германия). Фолдинг пептида проводили в буфере, содержащем 10 мМ восстановленного глутатиона и 1 мМ окисленного глутатиона в 0,1 М трис-HCl, pH 8,0, при 4 °C при осторожном покачивании в течение 24 ч [8].

Предшественник PSMA I&T, а также PSMA I&T, меченный лютецием-177, были получены от АО «НИФХИ» им. Я.Л. Карпова. В качестве специфического ингибитора ПСМА использовали 2-PMPA (MedChemExpress, США). В качестве флуоресцентной метки для PSMA/C1-C2 использовали FAM(6)-NHS («Люмипроб», Россия), мечение проводили по стандартному протоколу производителя [9].

В качестве питательной среды для клеточных культур применяли RPMI-1640 с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Biowest, Франция), витаминов для RPMI-1640, пирувата натрия и пенициллина/стрептомицина. Все компоненты – от «Панэко» (Россия), если не указано иное. Клеточные культуры инкубировали в CO₂-инкубаторе (Sanyo, Япония) при 37 °C и 5 % CO₂.

Анализ стабильности пептида PSMA/C1-C2 и предшественника PSMA I&T проводили в физиологическом растворе при 4 °C в течение 96 ч с использованием хроматографической системы Shimadzu LC-20AD XR по принципу обращенно-фазовой хроматографии. Данные обрабатывали в программе Clarity (Clarity Software, Великобритания).

Для анализа прикрепления и интернализации использовали две клеточные культуры: 22Rv1, экспрессирующую на поверхности ПСМА рецепторы, и PC-3, не экспрессирующую ПСМА [10, 11].

Клетки высевали в 24-луночные планшеты в концентрации 100 000 на лунку в 1 мл среды. Через 24 ч при достижении экспоненциальной стадии роста вместе со свежей питательной средой добавляли PSMA/C1-C2 в 1-, 10-, 100-кратном избытке по массе к PSMA I&T и культуру инкубировали 30 мин при 37 °C и 5 % CO₂ для ингибирования ПСМА. Затем к культуре добавляли 1 мл среды с Lu-PSMA I&T с активностью 2МБк и культуру инкубировали 3 ч при 37 °C и 5 % CO₂. Через 3 ч среду собирали, а клетки трижды промывали холодным фосфатным буфером для удаления несвязавшихся молекул, добавляли 1 мл глицинового буфера (50 мМ в HCl, pH 2,8) и инкубировали в течение 5 мин. Буфер собирали, ячейки промывали холодным фосфатным буфером. Наконец, клетки лизировали в 1 мл 0,3 М NaOH в течение 20 мин и собирали лизат [12]. После этого активность в среде, глициновом буфере и клеточном лизате измеряли с использованием гамма-счетчика ISOMED 2010 (PTW, Германия).

Для анализа конкурентного ингибирования использовали 2-РМРА. Клетки высевали в 24-луночный планшет в концентрации 100 000 на лунку и оставляли на 24 ч. После этого к культуре добавляли свежую среду, содержащую 500 мкМ 2-РМРА, и инкубировали 30 мин. Затем среду меняли на свежую с добавлением 1 мкМ FAM-PSMA/C1-C2 и инкубировали еще 3 ч. После этого среду убирали, ячейки промывали холодным фосфатным буфером и делали съемку клеток с использованием оптической системы, включающей микроскоп Nikon Ti-S (Nikon, Япония), камеру

DS-Qi1MC, объектив Nikon S Plan Fluor ELWD 20×0.45, соответствующие фильтры и ПК с пакетом NIS-elements 4.0. Количественный анализ изображений выполняли с использованием программного обеспечения Image J. Интенсивность флуоресценции вычисляли по формуле: общая флуоресценция клеток = интегрированная плотность – (площадь выделенной ячейки × средняя флуоресценция фоновых показателей). В качестве контроля фиксировали сигнал флуоресценции без добавления пептидов [13].

Каждый эксперимент проводили в трех повторях, данные представляли в виде $M \pm SD$. Статистическую обработку данных осуществляли в программе Excel с использованием критерия Стьюдента, отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В результате твердофазного синтеза был получен пептид PSMA/C1-C2 с чистотой более 90 % (рис. 1Б). Поскольку в основе молекулярной структуры лежит токсин, который формирует три дисульфидных мостика, то в результате фолдинга масса молекулы уменьшилась на 6 дальтон (рис. 1А).

При анализе стабильности структур в физиологическом растворе при 4° C было выявлено, что и PSMA I&T, и PSMA/C1-C2 сохраняют повышенную стабильность в течение первых 24 ч, однако химическая чистота PSMA I&T снижается на 4,4 %, в то время как чистота PSMA/C1-C2 – только на 0,6 %. В итоге через 96 ч PSMA I&T разрушается с 99,9 % до 85,7 %, а химическая чистота PSMA/C1-C2 снижается с 96,7 % до 95,1 % (рис. 2).

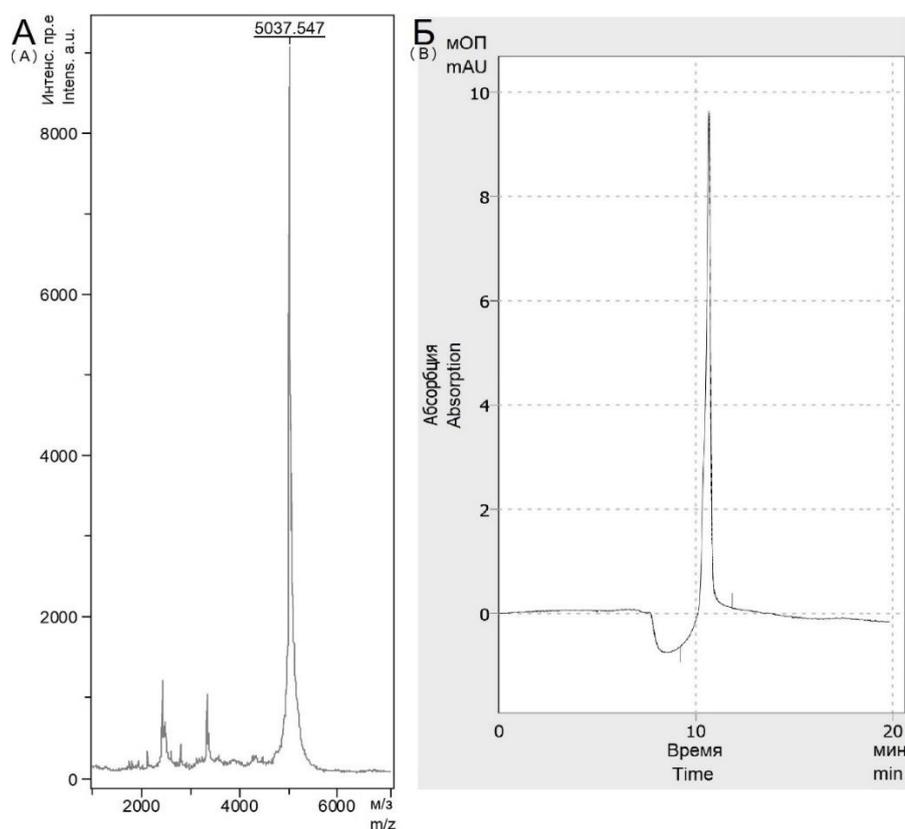


Рис. 1. Масс-спектрограмма (А) и хроматограмма (Б) пептида PSMA/C1-C2

Fig. 1. Mass spectrogram (A) and chromatogram (B) of the PSMA/C1-C2 peptide

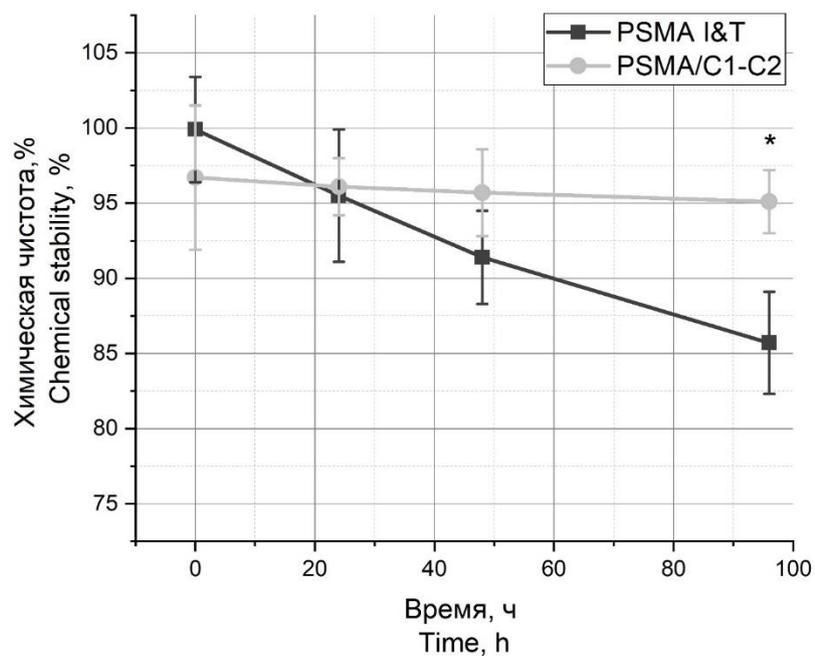


Рис. 2. Стабильность пептидов PSMA I&T и PSMA/C1-C2 в физиологическом растворе при температуре 4 °С в течение 96 ч (* – достоверное отличие от группы PSMA I&T)

Fig. 2. Stability of PSMA I&T and PSMA/C1-C2 peptides in saline solution at 4 °C for 96 hours (* – the difference is significant compared with the PSMA I&T group)

Анализ конкурентного ингибирования на ПСМА-положительной культуре 22RV1 при совместной инкубации PSMA I&T, меченного изотопом лютеция-177, и PSMA/C1-C2 в концентрациях, превышающих PSMA I&T в 1, 10 и 100 раз, показал отсутствие различий в прикреплении PSMA I&T при соотношении PSMA I&T и PSMA/C1-C2 1:1 в течение трех часов (рис. 3). При избытке PSMA/C1-C2 в 10 раз наблюдалось достоверное снижение

сигнала PSMA I&T, количество зафиксированной активности снижалось почти на 30 %. Однако последующее увеличение концентрации PSMA/C1-C2 до 100-кратного избытка не вызывало дальнейшего дозозависимого снижения сигнала. При анализе влияния избытка PSMA/C1-C2 на интернализацию PSMA I&T было выявлено, что PSMA I&T незначительно проникает в клетки, независимо от наличия PSMA/C1-C2.

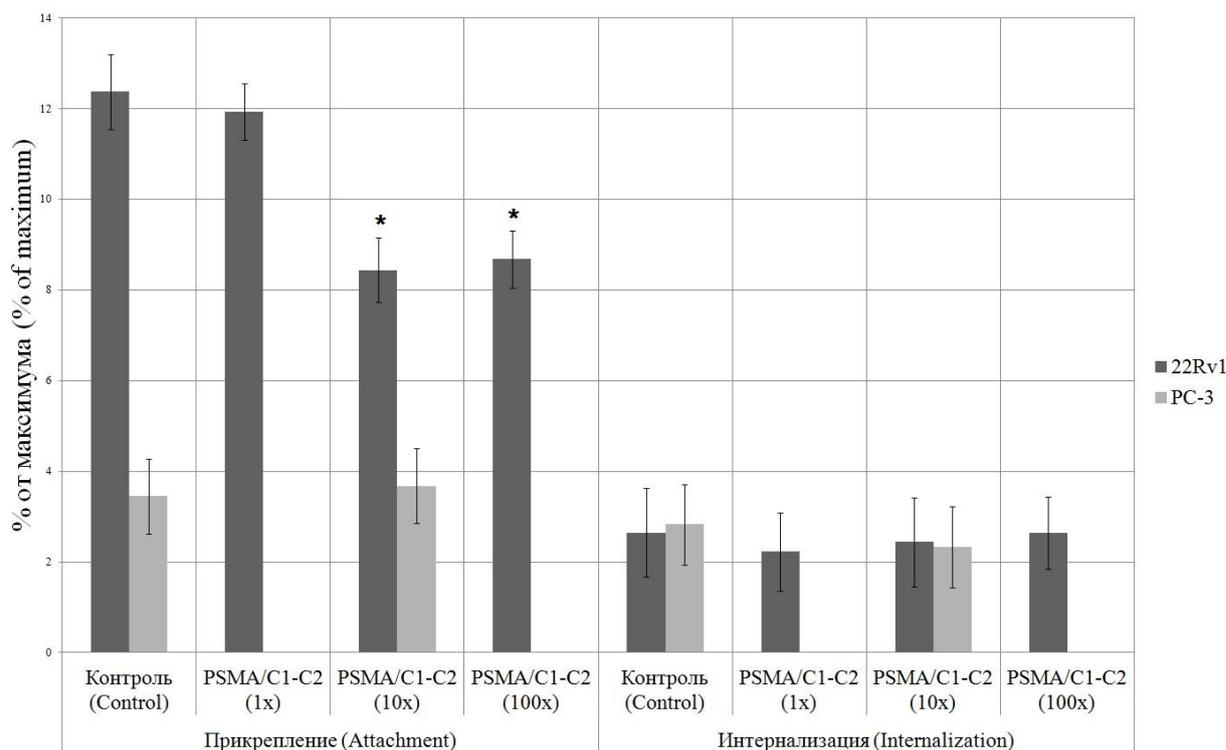


Рис. 3. Доля прикрепленного к мембранам и интернализованного в клетки PSMA I&T при избытке PSMA/C1-C2 (* – отличие от контроля)

Fig. 3. Proportion of PSMA I&T attached to membranes and internalized into cells with an excess of PSMA/C1-C2 (* – difference from control)

Дополнительно фиксировалась степень прикрепления и интернализации на ПСМА-отрицательной культуре РС-3. На рис. 3 видно, что PSMA I&T незначительно крепится к мембране клеток РС-3 и в слабой мере проникает внутрь, независимо от наличия в среде для культивации PSMA/C1-C2.

Аналогичным методом конкурентного ингибирования анализировалось связывание FAM-меченного PSMA/C1-C2 с рецепторами

на поверхности раковых клеток 22Rv1 в присутствии в питательной среде специфического ингибитора ПСМА 2-РМРА. Видно, что пептид PSMA/C1-C2 крепится к мембране ПСМА-положительных клеток 22Rv1 (рис. 4), однако при совместной инкубации с 2-РМРА сигнал флуоресценции статистически неотличим от контроля, что говорит о конкурентном связывании PSMA/C1-C2 и 2-РМРА с ПСМА.

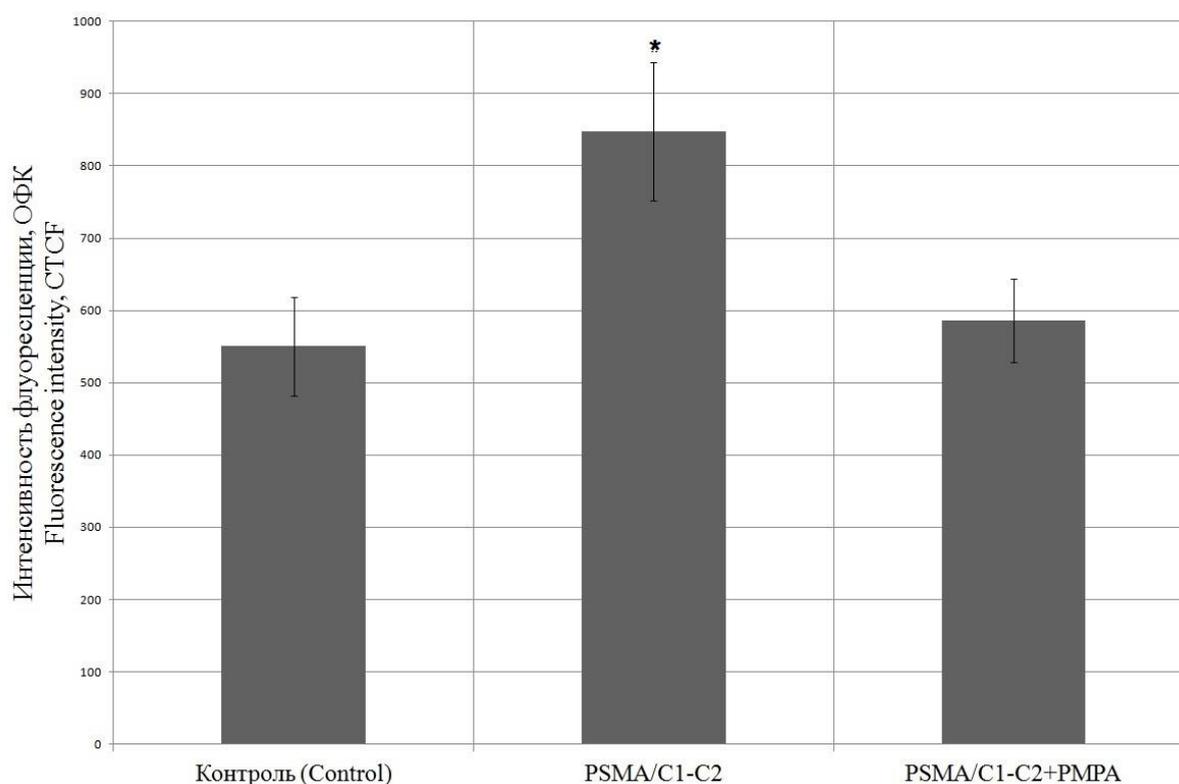


Рис. 4. Степень прикрепления PSMA/C1-C2 при наличии и отсутствии специфического ингибитора ПСМА (ОФК – общая флуоресценция клеток; * – отличие от контроля)

Fig. 4. Degree of PSMA/C1-C2 attachment with and without a specific PSMA inhibitor (CTCF – Corrected Total Cell Fluorescence; * – difference from control)

Обсуждение. В настоящее время для лечения рака предстательной железы в рамках таргетной терапии находятся в разработке или используются ряд пептидных препаратов. Одним из наиболее распространенных агентов является PSMA-11, который принадлежит к классу пептидомиметических ингибиторов ПСМА и к классу ингибиторов ПСМА на основе мотива глутамат-мочевин-лизин, о которых впервые сообщалось в 2001 г. PSMA-11 был одобрен в 2020 г. как первый радиофармацевтический препарат, меченный Ga68, для ПЭТ-визуализации ПСМА-положительных пациентов с раком предстательной железы [14]. Последним ПСМА-тропным препаратом, получившим регистрационное удостоверение в 2022 г., стал PSMA-617 (Pluvicto). Препарат был также разработан на основе мотива глутамат-мочевин-лизин. Отличием данного препарата стало самое низкое в сравнении с пред-

шественниками накопление в фоновых органах и высокое накопление в опухолевой ткани [15]. Еще одним распространенным в настоящее время радиофармпрепаратом, нацеленным на ПСМА, является PSMA I&T – аналог PSMA-617 с рядом модификаций [16].

В данной работе мы взяли PSMA I&T, меченный радиоизотопом лютеция-177, в качестве молекулы для сравнения с разработанным нами PSMA/C1-C2. Существенным отличием PSMA/C1-C2 от аналогов является его стабилизация за счет включения в качестве одного из доменов в молекулу токсина U5-scytotoxin-Sth1a. Так, химическая чистота PSMA I&T за 96 ч в физрастворе при 4 °C снижается на 14,2 %, в то время как чистота PSMA/C1-C2 – только на 1,6 %. Однако, несмотря на повышенную стабильность, важным моментом при анализе таргетных препаратов является их способность связываться с

целевыми рецепторами на поверхности раковых клеток. Мы смогли оценить степень связывания структуры PSMA/C1-C2 через конкурентное ингибирование: в первом случае – с использованием радиоактивно меченного PSMA I&T при многократном избытке PSMA/C1-C2, который выступает в качестве ингибитора ПСМА (рис. 3), во втором случае – с использованием специфического ингибитора ПСМА 2-РМРА, который препятствует прикреплению PSMA/C1-C2 (рис. 4). В обоих случаях были получены данные о том, что PSMA/C1-C2 сохраняет способность связываться с ПСМА на поверхности клеток несмотря на то, что структура дополнительно модифицируется. При этом исключается ин-

тернализация пептида в клетку и прикрепление к поверхности клеток, не экспрессирующих ПСМА. Отдельно стоит отметить, что PSMA/C1-C2 препятствует прикреплению PSMA I&T при 10-кратном избытке, однако увеличение кратности избытка не ведет к усилению эффекта.

Заключение. Таким образом, структура, созданная на основе токсина U5-scytotoxin-Sth1a с помещенным в положение C1-C2 коротким пептидом, тропным к ПСМА, сохраняет повышенную стабильность без потери способности связываться с целевым рецептором на поверхности клеток и не затрагивает клетки, не экспрессирующие ПСМА.

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: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Фомин А.Н., Саенко Ю.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Расторгуева Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Саенко Ю.В.

Написание и редактирование текста: Белобородов Е.А., Юрова Е.В.

Литература

1. Azab S., Zakaria M., Raafat M., Seief H. The combination of urinary IL-6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (4): 810–816.
2. Perlmutter M.A., Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2007; 9 (1): 3–8.
3. Rebello R.J., Oing C., Knudsen K.E., Loeb S., Johnson D.C., Reiter R.E., Gillessen S., Van der Kwast T., Bristow R.G. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7 (1): 9.
4. Beer T.M., Bubalo J.S. Complications of chemotherapy for prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2001; 19 (3): 222–230.
5. Nhàn N.T.T., Yamada T., Yamada K.H. Peptide-Based Agents for Cancer Treatment: Current Applications and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (16): 12931.
6. Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemain F., Barberi-Heyob M. Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2011; 7 (7): 793–802.
7. Kolmar H. Natural and engineered cystine knot miniproteins for diagnostic and therapeutic applications. *Curr Pharm Des.* 2011; 17 (38): 4329–4336.
8. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. *PLoS One.* 2013; 8 (4): 60498.
9. Lumiprobe RUS Ltd, Labeling of biomolecules with activated esters. Lumiprobe.com. URL: <https://ru.lumiprobe.com/protocols/nhs-ester-labeling> (дата обращения: 12.07.2023).

10. Gorges T.M., Riethdorf S., von Ahsen O., Nastal Y.P., Röck K., Boede M., Peine S., Kuske A., Schmid E., Kneip C., König F., Rudolph M., Pantel K. Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells: a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (23): 34930–34941.
11. Xia L., Wen L., Meng X., Zhou N., Guo X., Liu T., Xu X., Wang F., Zhu H., Yang Z. Application Analysis of 124I-PPMN for Enhanced Retention in Tumors of Prostate Cancer Xenograft Mice. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16: 7685–7695.
12. Dos Santos J.C., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Beijer B., Eder M., Leotta K., Kleist C., Meyer J.P., Dilling T.R., Lewis J.S., Kratochwil C., Kopka K., Haberkorn U., Mier W. Refined Chelator Spacer Moieties Ameliorate the Pharmacokinetics of PSMA-617. *Front Chem*. 2022; 10: 898692.
13. 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.
14. Hennrich U., Eder M. [68Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14 (8): 713.
15. Hennrich U., Eder M. [177Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™): The First FDA-Approved Radiotherapeutic for Treatment of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (10): 1292.
16. Karimzadeh A., Heck M., Tauber R., Knorr K., Haller B., D'Alessandria C., Weber W.A., Eiber M., Rauscher I. 177Lu-PSMA-I&T for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prognostic Value of Scintigraphic and Clinical Biomarkers. *J Nucl Med*. 2023; 64 (3): 402–409.

Поступила в редакцию 06.10.2023; принята 11.01.2024.

Авторский коллектив

Белобородов Евгений Алексеевич – научный сотрудник НИТИ им. 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 им. 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 им. 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>.

Расторгуева Евгения Владимировна – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, младший научный сотрудник НИТИ им. 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>.

Фомин Александр Николаевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, 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 им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkojuv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

Образец цитирования

Белобородов Е.А., Юрова Е.В., Сугак Е.Д., Расторгуева Е.В., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Исследование предшественника радиофармпрепарата, нацеленного на простат-специфический мембранный антиген. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024; 1: 162–171. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-162-171.

STUDY OF A RADIOPHARMACEUTICAL PRECURSOR TARGETING PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN

E.A. Beloborodov, E.V. Yurova, E.D. Sugak, E.V. Rastorgueva, A.N. Fomin, Yu.V. Saenko

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Prostate cancer is one of the most commonly diagnosed cancers worldwide. Targeted therapy is an anti-cancer strategy using short peptides targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA). However, short peptides have a number of disadvantages, including low stability in vivo. This problem can be solved by using toxins with an inhibitory cystine knot with a short built in peptide.

The aim of the study is to examine the stability and ability of the PSMA/C1-C2 peptide, created on the base of knottin U5-scytotoxin-Sth1a and a short peptide tropic to PSMA, to bind to receptors on the surface of prostate cancer cells and to compare the results with a market image drug PSMA I&T and a specific PSMA inhibitor.

Materials and Methods. A solid-phase peptide synthesizer was used for peptide synthesis, chromatography and mass spectrometry were applied for analysis and purification. A competitive inhibition analysis was performed with radiolabeled commercial PSMA I&T in excess of PSMA/C1-C2 and FAM-labeled PSMA/C1-C2 with a specific PSMA inhibitor 2-PMPA. PSMA-positive culture 22Rv1 and PSMA-negative culture PC-3 were used as cell cultures. Chromatography was used to assess peptide stability.

Results. As a result, it was observed that the synthesized PSMA/C1-C2 structure, created on the basis of knottin and a short peptide, prevents binding of PSMA I&T to receptors on the surface of 22Rv1 cells. The decrease in PSMA/C1-C2 binding in the presence of 2-PMPA suggests that PSMA/C1-C2 is targeted for prostate-specific membrane antigen. In addition, PSMA/C1-C2 peptide has increased stability compared to PSMA I&T.

Key words: prostate-specific membrane antigen, targeted therapy, peptide, knottin.

The work was carried out with the financial support from 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: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Fomin A.N., Saenko Yu.V.

Literature search, participation in the research study, data processing: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Sugak D.E.

Statistical data processing: Rastorgueva E.V.

Data analysis and interpretation: Beloborodov E.A., Yurova E.V., Saenko Yu.V.

Text writing and editing: Beloborodov E.A., Yurova E.V.

References

1. Azab S., Zakaria M., Raafat M., Seief H. The combination of urinary IL-6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (4): 810–816.
2. Perlmutter M.A., Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol.* 2007; 9 (1): 3–8.
3. Rebello R.J., Oing C., Knudsen K.E., Loeb S., Johnson D.C., Reiter R.E., Gillissen S., Van der Kwast T., Bristow R.G. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7 (1): 9.
4. Beer T.M., Bubalo J.S. Complications of chemotherapy for prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2001; 19 (3): 222–230.
5. Nhat N.T.T., Yamada T., Yamada K.H. Peptide-Based Agents for Cancer Treatment: Current Applications and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (16): 12931.
6. Pernot M., Vanderesse R., Frochot C., Guillemin F., Barberi-Heyob M. Stability of peptides and therapeutic success in cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2011; 7 (7): 793–802.
7. Kolmar H. Natural and engineered cystine knot miniproteins for diagnostic and therapeutic applications. *Curr Pharm Des.* 2011; 17 (38): 4329–4336.

8. Moore S.J., Leung C.L., Norton H.K., Cochran J.R. Engineering agatoxin, a cystine-knot peptide from spider venom, as a molecular probe for in vivo tumor imaging. *PLoS One*. 2013; 8 (4): 60498.
9. Lumiprobe RUS Ltd, Labeling of biomolecules with activated esters. *Lumiprobe.com*. Available at: <https://ru.lumiprobe.com/protocols/nhs-ester-labeling> (accessed: July 12, 2023).
10. Gorges T.M., Riethdorf S., von Ahsen O., Nastał Y.P., Röck K., Boede M., Peine S., Kuske A., Schmid E., Kneip C., König F., Rudolph M., Pantel K. Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells: a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (23): 34930–34941.
11. Xia L., Wen L., Meng X., Zhou N., Guo X., Liu T., Xu X., Wang F., Zhu H., Yang Z. Application Analysis of ¹²⁴I-PPMN for Enhanced Retention in Tumors of Prostate Cancer Xenograft Mice. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16: 7685–7695.
12. Dos Santos J.C., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Beijer B., Eder M., Leotta K., Kleist C., Meyer J.P., Dilling T.R., Lewis J.S., Kratochwil C., Kopka K., Haberkorn U., Mier W. Refined Chelator Spacer Moieties Ameliorate the Pharmacokinetics of PSMA-617. *Front Chem*. 2022; 10: 898692.
13. 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.
14. Hennrich U., Eder M. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14 (8): 713.
15. Hennrich U., Eder M. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™): The First FDA-Approved Radiotherapeutic for Treatment of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (10): 1292.
16. Karimzadeh A., Heck M., Tauber R., Knorr K., Haller B., D'Alessandria C., Weber W.A., Eiber M., Rauscher I. ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prognostic Value of Scintigraphic and Clinical Biomarkers. *J Nucl Med*. 2023; 64 (3): 402–409.

Received October 6, 2023; accepted January 11, 2023.

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: urovaev523@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>.

Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, 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>.

Fomin Aleksandr Nikolaevich, Candidate of Sciences (Engineering), Senior Researcher, S.P. Kapitsa Research Institute of Technology, 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 E.D., Rastorgueva E.V., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Issledovanie predshestvennika radiofarmpreparata, natselennogo na prostat-spetsificheskii membrannyi antigen [Study of a radiopharmaceutical precursor targeting prostate-specific membrane antigen]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 162–171. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-162-171 (in Russian).

УДК 612.824.1+612.827:612.392.83
DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-172-183

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ IV ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКА КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЦИОНА КОРМЛЕНИЯ

М.С. Шувалова¹, Ю.Х.-М. Шидаков², Д.З. Жанузаков², М.В. Балыкин³

¹ НОУ «Учебно-научно-производственный комплекс
«Международный университет Кыргызстана», г. Бишкек, Кыргызстан;

² ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет
им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызстан;

³ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель – оценить особенности ремоделирования сосудистого сплетения IV желудочка и ангиоархитектоники мозжечка крыс, содержащихся на исключительно белковом и жировом рационах кормления.

Материалы и методы. Исследование проводилось на белых крысах-самцах массой 200–250 г. Первую группу (n=5) составили интактные крысы, содержащиеся на стандартном корме; вторую (n=5) – животные, находящиеся на исключительно жировой диете; третью (n=5) – крысы, получавшие исключительно белковое питание. Ремоделирование сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и ангиоархитектонику мозжечка оценивали на 15-е и 30-е сут эксперимента. Состояние кровеносного русла и структурные изменения оценивали на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Содержание холестерина, глюкозы, общего белка и альбумина определяли в сыворотке крови. Статистический анализ осуществляли в программе SPSS 16.0. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты. При исключительно жировой диете в сыворотке крови крыс отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня общего холестерина, глюкозы и альбумина по сравнению с группой контроля. У животных на исключительно белковой диете уровень общего белка сыворотки крови вырос на 69 % ($p < 0,05$), альбумина – на 46 % ($p < 0,05$). На фоне жировой диеты отмечаются спазм сосудистого сплетения IV желудочка, утолщение базальной мембраны капилляров ворсин, просветление цитоплазмы с последующим нарушением целостности капиллярной стенки и признаками кровоизлияний. В мозжечке прослеживается полнокровие артерий и вен, в молекулярном слое снижается концентрация корзинчатых и звездчатых нейронов. При исключительно белковой диете отмечается гиперемия сосудистого сплетения IV желудочка и сосудов коры мозжечка без признаков сосудистых и тканевых нарушений.

Заключение. Жировой рацион питания приводит к ремоделированию базальной мембраны, просветлению цитоплазмы, набуханию ядер, спазму стенки капилляров сосудистого сплетения IV желудочка, а также хроматолизу ядер клеток Пуркинье. Исключительно белковый рацион питания характеризуется гиперемией сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и мозжечка, а также гипертрофией и гиперплазией клеток Пуркинье. Жировой рацион кормления вызывает более выраженное ремоделирование сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и коры мозжечка, чем белковый.

Ключевые слова: крысы, головной мозг, сосудистое сплетение, рацион питания.

Введение. В последние годы нейробиологические исследования вскрыли ряд схожих физиологических функций сосудистых сплетений головного мозга (ССГМ) и мозжечка. Так, установлено, что ССГМ и клетки Пуркинье (КП) коры мозжечка экспрессируют мор-

фоген Sonic hedgehog (Shh), активно участвующий в эмбриональном развитии головного мозга и церебрального сосудистого русла [1, 2]. Shh наряду с другими факторами роста способствует развитию и росту нервных стволовых клеток и кортикальных эксплантов [3].

Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга является производным эпителиальной инвагинации однослойной кровельной пластинки заднего мозга [4]. У взрослого человека и крысы сосудистое сплетение IV желудочка состоит из многоярусной капиллярной сети, расположенной в выростах соединительной ткани, покрытых одним слоем кубического эпителия – ворсинок (рис. 1).

Мозжечок, как и сосудистое сплетение IV желудочка, является производным заднего мозга. В процессе гистогенеза наружный слой

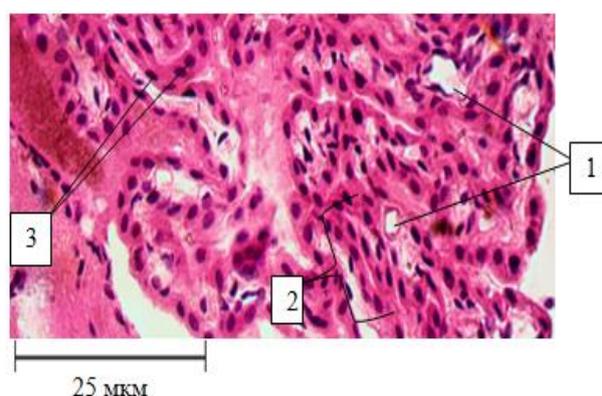


Рис. 1. Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга интактной крысы:

- 1 – капилляры сосудистого сплетения;
- 2 – ворсинка;
- 3 – кубический эпителий ворсин.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 1. Choroid plexus of the fourth ventricle of rat cerebrum:

- 1 – choroid plexus capillaries;
- 2 – villus;
- 3 – cuboidal villi epithelium.

Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

Сосудистое сплетение IV желудочка и мозжечок имеют не только общие источники происхождения, но и общее кровоснабжение и иннервацию. Так, сосудистое сплетение IV желудочка состоит из средней, косо-продольной и продольной частей, которые образованы передними и задними ветвями IV желудочка, отходящими от передней и задней нижних мозжечковых артерий. Общность иннервации заключается в том, что сосудистое сплетение IV желудочка, как и кровеносные сосуды мозжечка, иннервируются симпатиче-

созревания приводит к формированию молекулярного, ганглионарного и зернистого слоев коры мозжечка и образованию внутренних межнейрональных связей (рис. 2).

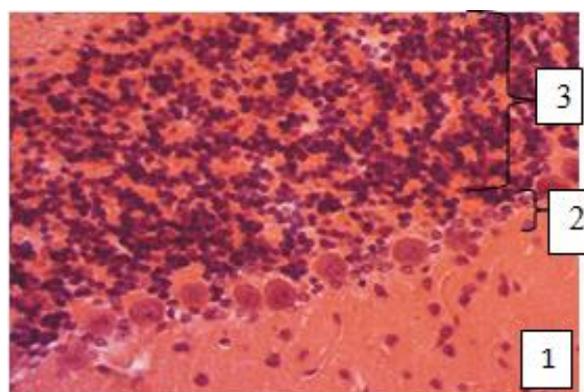


Рис. 2. Мозжечок интактной крысы:

- 1 – молекулярный слой;
- 2 – ганглионарный слой;
- 3 – зернистый слой.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 2. Cerebellum of an intact rat:

- 1 – molecular layer;
- 2 – ganglion layer;
- 3 – granular layer.

Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

скими волокнами верхнего шейного и звездчатого узлов симпатического ствола и парасимпатическими – блуждающего нерва. Чувствительная иннервация осуществляется ветвями тройничного нерва [5].

Сосудистое сплетение IV желудочка из крови, притекающей по ветвям артерий мозжечка, вырабатывает цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), лишенную видовой и тканевой специфичности и наделенную широким спектром функций. Вопрос о механизмах продукции ЦСЖ интригует ученых в течение сто-

летий и по настоящее время окончательно не решен. Однако точно установлен факт переноса Na^+ , HCO_3^- , Cl^- и H_2O из крови в ЦСЖ и K^+ в обратном направлении. В этом процессе принимает участие широкий спектр транспортеров, экспрессируемых на базальной ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATF}$, ряд котранспортеров) и апикальной (Kv - и Kir -каналы) мембранах эпителия сосудистого сплетения [6].

Ранее ЦСЖ рассматривалась как среда, обеспечивающая механическую поддержку мозга, способствующая удалению продуктов метаболизма, доставляющая отдельные нутриенты, а также служащая каналом связи внутри центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время доказано, что факторы-резиденты ЦСЖ влияют на широкий спектр поведения, включая сон и аппетит, а также на циркадные ритмы и связанную с ними двигательную активность животных [7].

Не менее интересны новые данные, полученные относительно физиологии мозжечка. Традиционно мозжечок рассматривался как орган приспособления организма к преодолению основных свойств массы тела – тяжести и инерции [8]. В настоящее время установлена роль мозжечка в регуляции сенсорной обратной связи моторных команд [5–9]. При этом кора мозжечка кодирует сенсомоторную адаптацию во время целенаправленного осознанного двигательного поведения, хотя точная взаимосвязь между симпатической передачей информации и поведением не ясна [5]. Мозжечок координирует точное движение глаз [10–12], а КП принимают участие в активном акте моргания [13, 14]. Мозжечок моделирует рефлекс мочеиспускания и участвует в обработке сенсорной информации мочевого пузыря [15]. В последние годы показана важная роль мозжечка в обучении [16], обработке звуков, т.е. в различении высоты тона и тембра [17]. С нарушением функции мозжечка связаны трудности в обучении у большинства детей с аутизмом [18].

Важнейшей составляющей жизнедеятельности человека и животных является питание. От количества и качества потребляемой пищи зависит физическое, психическое и социальное здоровье индивида. Существует масса

разнообразных диетических подходов в профилактике и лечении заболеваний: кетодиета, детокс-диета, кремлевская диета, раздельное питание и т.п. Однако нельзя отрицать, что организм нуждается в ежедневном усвоении полного арсенала биологических соединений: белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ. И выпадение каких-либо биомолекул из рациона питания может привести к определенным структурным и физиологическим изменениям в организме. Так называемое белое вещество головного мозга, или миелин, до 70 % состоит из липидов (фосфолипидов и холестерина), которые передают импульсы изолированно, организуя выполнение точных, координированных движений; 30 % миелиновой оболочки приходится на белки, которые в свою очередь выполняют каркасную функцию, а также участвуют в транспорте глюкозы, витаминов, минералов.

Однообразный рацион питания может отразиться на функционировании структур головного мозга и реологических свойствах крови в системе микроциркуляторного русла мозга.

Цель исследования. Оценить особенности ремоделирования сосудистого сплетения IV желудочка и ангиоархитектоники мозжечка крыс, содержащихся на исключительно белковом и жировом рационах кормления.

Материалы и методы. Работа выполнена на 15 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г с соблюдением правил лабораторной практики, утвержденных приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 Н «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР (протокол № 1 от 5.10.2020).

Перед экспериментом животных разделили на 3 группы: 1-ю группу (n=5) составили интактные крысы, содержащиеся на стандартном корме; во 2-ю (n=5) вошли животные, потреблявшие исключительно жир (курдючное сало); 3-ю группу (n=5) составили крысы, которых кормили куриным яичным белком. На 15-й и 30-й дни опыта животных выводили из

эксперимента путем передозировки хлороформа с последующей декапитацией. Производили забор крови из полостей сердца для последующей оценки уровней холестерина, глюкозы, общего белка и альбумина в сыворотке крови. Определение биохимических показателей производили энзиматическим колориметрическим методом с использованием тест-систем Vital (Россия).

Голову животного, освобожденную от мягких тканей, погружали на 3 дня в 10 % нейтральный раствор формалина. Затем головной мозг с мозжечком изымали из черепа, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Материалом исследования стали сосудистое сплетение IV желу-

дочка головного мозга и мозжечок. Из парафиновых блоков готовили фронтальные серийные срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Готовые гистологические препараты изучали под микроскопом Olympus Vx40 (Япония) с одновременным фотографированием с помощью цветного фотоаппарата Levenhuk C130 NG (КНР) и протоколированием. Полученные результаты обрабатывали в программе SPSS 16.0, достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Содержание холестерина, глюкозы, общего белка и альбумина в сыворотке крови животных всех трех групп представлено в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс

Biochemical parameters of blood serum in rats

Показатели Parameter	1-я группа (интактные) Group 1 (intact)	2-я группа (жировая диета) Group 2 (high-fat diet)	3-я группа (белковая диета) Group 3 (high-protein diet)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	1,16±0,04	4,78±0,03*	2,06±0,12
Глюкоза, г/л Glucose, g/l	1,67±0,04	2,02±0,04*	1,9±0,13
Общий белок, г/л Total protein, g/l	61,16±4,94	55,6±0,50	103,9±12,9*
Альбумин, г/л Albumin, g/l	24,9±3,1	48,3±13,3*	36,6±3,17*

Примечание. * – достоверные отличия между группой контроля и сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

Note. * – the difference is significant compared with the control group ($p < 0.05$).

Как следует из табл. 1, при исключительно жировой диете, по сравнению с группой контроля, в сыворотке крови крыс уровень общего холестерина увеличился в 4,7 раза, на 20 % возрос уровень глюкозы и в 2 раза повысился уровень альбумина ($p < 0,05$). У животных, находящихся на исключительно белковой диете, уровень общего белка сыворотки крови возрос на 69 %, при этом уровень альбумина увеличился на 46 % ($p < 0,05$).

Механизм поставки жирных кислот в клетку включает в себя три этапа. Первый –

это диссоциация жирных кислот с белковым компонентом, второй – транспорт через плазматическую мембрану, третий – связывание их с внутриклеточными белками и/или этерификация [19]. Вполне возможно, что гиперальбуминемия у крыс, содержащихся на жировом рационе, детерминирована первым этапом поставки жирных кислот в клетку. Диссоциация жирных кислот с альбуминовым комплексом вполне способна вызвать гиперальбуминемия. Отсутствие углеводов в рационе кормления крыс сопровождается уменьше-

нием запаса гликогена в печени, что вызывает усиленное поступление жирных кислот в нее. Развивается жировая дистрофия печени [20]. На этом фоне снижается глюконеогенез и содержание глюкозы в крови нарастает.

Высокие концентрации в крови холестерина, глюкозы и альбумина отражаются на гемореологии и микрогемоциркуляции в сосудистом сплетении IV желудочка. Независимо от сроков эксперимента отмечается спазм сосудов ворсинок сосудистого сплетения IV желудочка. Капилляры сосудистого сплетения IV желудочка включают в себя фенестрированный эпителий, базальную мембрану, перicyты и рядом залегающие гладкомышечные клетки. Данное обстоятельство свидетельствует о возможности регуляции кровотока через сосуды ворсин при помощи воздействия на гладкомышечные клетки [21]. Следовательно,

под действием нейрогуморальных факторов сосуды ворсин вполне могут подвергнуться спазму [22]. Однако вопрос о физиологическом значении спазма сосудов ворсин сосудистого сплетения IV желудочка остается открытым независимо от сроков эксперимента.

У животных, содержащихся на исключительно жировой диете, стенка капилляров ворсин на 15-й день опыта характеризуется утолщением базальной мембраны, просветлением цитоплазмы, набуханием ядер, что дополнительно уменьшает просвет сосудов. Содержание капилляров изменчиво: одни сосуды содержат эритроциты, другие – плазму, третьи – пустые.

На 30-й день отмечается нарушение целостности капиллярной стенки и кровоизлияние в просвет IV желудочка головного мозга (рис. 3).

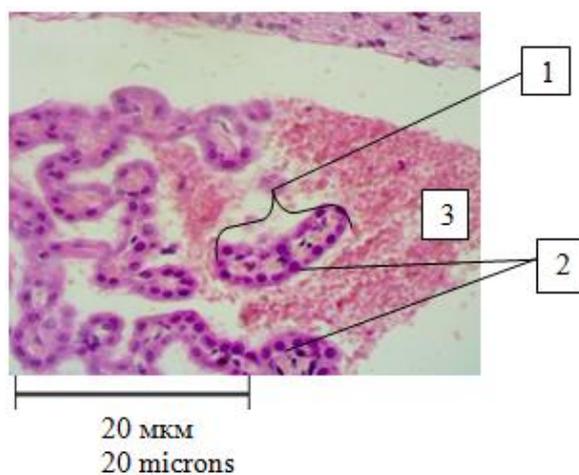


Рис. 3. Кровоизлияние в полость IV желудочка головного мозга крысы, находящейся на исключительно жировой диете (30-е сут):
1 – ворсинка сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга;
2 – эпендимоциты;
3 – участок кровоизлияния.
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 3. Hemorrhage into the fourth ventricle of rat cerebrum, 30-day high-fat diet:
1 – choroid plexus villi of the fourth ventricle of cerebrum;
2 – ependymocytes;
3 – hemorrhage area.
Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

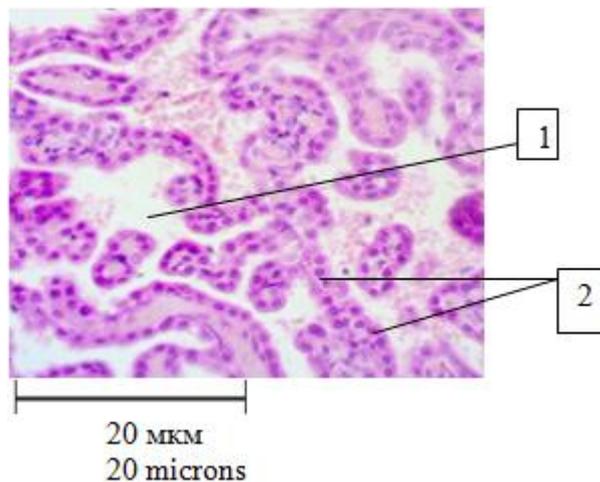


Рис. 4. Сосудистое сплетение IV желудочка крысы с признаками мутного набухания эпендимоцитов (жировая диета, 30-е сут):
1 – полость IV желудочка головного мозга;
2 – эпендимоциты.
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 4. Choroid plexus of the fourth ventricle of rat cerebrum with cloudy ependymocyte swelling (30-day high-fat diet):
1 – the fourth ventricle of cerebrum;
2 – ependymocytes.
Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

Нежная, рыхлая, состоящая из коллагеновых и в небольшом количестве эластических волокон соединительная ткань у экспериментальных животных уплотняется и грубеет. Это приводит к стиранию границ между соседними ворсинками сосудистого сплетения IV желудочка уже начиная с 15-го дня эксперимента. На 30-й день в отдельных случаях из-за отека соединительнотканная основа сосудистого сплетения IV желудочка становится оптически менее плотной и расстояние между ворсинками выглядит расширенным (рис. 4).

Эпендимоциты – структурно-функциональные единицы ворсинок сосудистого сплетения IV желудочка, выполняющие барьерную (гематоликворную и секреторную) функцию [23]. На 15-е сут кормления жиром эпендимоциты становятся более плоскими, складчатость на базолатеральной поверхности сглаживается, расстояние между ними и капиллярами сокращается, площадь соприкосновения увеличивается. Надо полагать, что это компенсаторная реакция, направленная на облегчение секреции СМЖ на фоне спазма сосудов. На 30-е сут отмечается мутное набухание эпендимоцитов, что свидетельствует о деструкции крист [22]. В отдельных экземплярах отмечается просветление нуклеоплазмы, кариолема приобретает волнистые очертания. Описанные изменения могут выступать в качестве структурных эквивалентов нарушения секреторной функции эпендимоцитов.

Артерии и вены, проходящие по гребням извилин мозжечка, в большинстве случаев полнокровные, без признаков гемореологических нарушений. Редко встречаются экземпляры, содержащие гравитационно расслоенную на форменные элементы и плазму кровь. Со стороны сосудистой стенки наблюдается вакуолизация меди, повышенная извитость внутренней эластической мембраны. От сосудов в направлении основания извилин спускаются артериальные ветви, а в обратном направлении поднимаются венозные притоки. Между сосудами, расположенными по обеим

поверхностям извилин, визуализируются анастомозы. Благодаря последним обеспечиваются окольное кровоснабжение и перемежающаяся активность отдельных звеньев микроциркуляции. При выраженном спазме и закупорке одних отмечается полнокровие других сосудов. Так как корковое вещество располагается на периферии извилин, то кора по сравнению с белым веществом находится в привилегированном положении. Однако, несмотря на это, со стороны клеток разных слоев коры встречаются как приспособительные, так и патологические реакции.

В молекулярном слое концентрация корзинчатых и звездчатых нейронов снижается. Надо полагать, что их тормозящее влияние на клетки Пуркинье усилено. Последние увеличиваются в размерах, часто имеют зернистую протоплазму с признаками хроматолиза в ядрах. В зернистом слое концентрация клеток-зерен и клеток Гольджи не подвергается заметным изменениям. Изложенная картина дополняется большим количеством клубочков мозжечка, наличием светлых промежутков между телами и дендритными клетками Пуркинье. Возможно, активация клубочков мозжечка свидетельствует о повышении возбуждающего действия клеток-зерен в противоположность тормозящему влиянию клеток Гольджи на клетки Пуркинье. В результате этого клетки Пуркинье ожидаемо находятся в состоянии гиперфункции и подвергаются гипертрофии.

Сосудистое сплетение IV желудочка у крыс, которых кормили исключительно куриным яичным белком (рис. 5), находится в состоянии гиперемии, что является ярким отличием от группы контроля, а также животных, которые употребляли в пищу исключительно жир. Капилляры ССГМ у животных 3-й группы дилатированы, полнокровные, хорошо визуализируются в поле зрения микроскопа. Эпендимоциты, окружающие капилляры, увеличены в размерах, их патологические изменения обнаружить не удается.

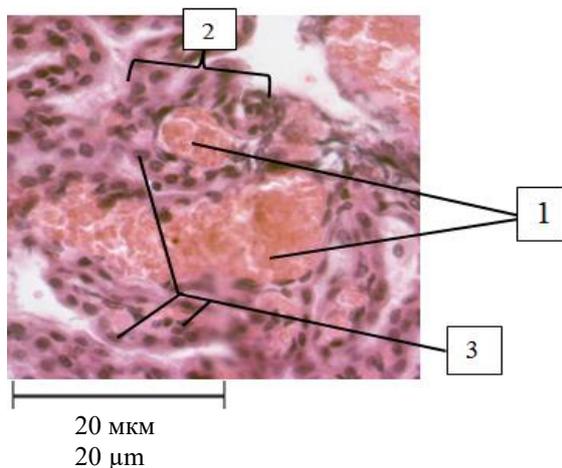


Рис. 5. Сосудистое сплетение IV желудочка головного мозга крысы, находящейся на исключительно белковом рационе кормления (30-е сут):

1 – дилатированные, гиперемизированные капилляры ворсинок сосудистого сплетения головного мозга;
2 – ворсинка сосудистого сплетения головного мозга;
3 – эпендимоциты.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 5. Choroid plexus of the fourth ventricle of rat cerebrum, 30-day high-protein diet:

1 – dilated, hyperemic capillaries of the villi of the cerebrum blood vessel plexus;
2 – villus of the cerebrum blood vessel plexus;
3 – ependymocytes.

Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

Корзинчатые клетки молекулярного слоя мозжечка эктопируются в сторону ганглионарного слоя и отличаются более светлой окраской, чем в группе контроля. Количество звездчатых клеток в поле зрения микроскопа уменьшается. Клетки Пуркинье подвергаются гипертрофии и гиперплазии, о чем свидетельствует 2–3-рядная топография и расположение между рядами клеток глии и зернистого слоя.

Ремоделирование сосудистого сплетения IV желудочка и мозжечка в ответ на диету как один из ключевых факторов экспозома обусловлено взаимодействием звеньев оси «нейрон – астроцит – кровеносный сосуд», которое вовлекается в регулирование локального кровотока в зависимости от активности конкретной области головного мозга [22], в нашем случае сосудистого сплетения IV желудочка и мозжечка. По данным литературы, величина соот-

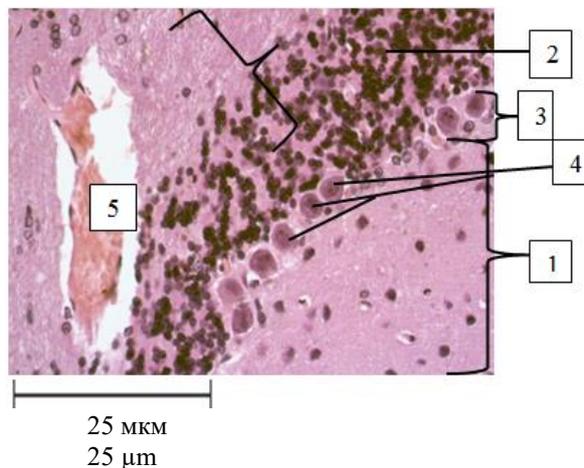


Рис. 6. Мозжечок крысы, находящейся на исключительно белковом рационе питания (30-е сут):

1 – молекулярный слой мозжечка;
2 – зернистый слой мозжечка;
3 – ганглионарный слой мозжечка;
4 – клетки Пуркинье;
5 – полнокровие сосудов мозжечка.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400

Fig. 6. Rat cerebellum, 30-day high-protein diet:

1 – molecular cerebellum layer;
2 – granular cerebellum layer;
3 – ganglion cerebellum layer;
4 – Purkinje cells;
5 – congestion of cerebellar vessels.

Hematoxylin-eosin staining, magnification 400×

ношения между глиальными и нервными клетками отражает динамику развития нервной ткани и может быть использована для оценки уровня морфологических изменений. Авторы установили, что увеличение количества глиальных клеток при интоксикации свинцом и черепно-мозговой травме является приспособительной реакцией, направленной на поддержание жизнеспособности нейронов [23].

В наших опытах белковая и жировая диеты вызывают увеличение размеров и количества астроцитов во всех слоях коры и белом веществе мозжечка. В отдельных случаях наблюдается образование так называемых бочонков отростками астроцитов вокруг нейритов нейронов и капилляров. Универсальный ответ астроцитов на кормление животных белком и жиром может быть связан с тем, что обе диеты относятся к кетогенным. Иначе го-

вора, ремоделирование астроцитов выступает структурным проявлением, реакцией напряжения их на кетогенную диету как один из ключевых факторов экспозома.

Это отличается от реакции кровеносного русла как одного из звеньев оси экспозома «нейрон – кровеносный сосуд – астроцит», когда при белковой диете отмечается гиперемия, а при жировой – признаки ишемии мозжечка и сосудистого сплетения IV желудочка. На этом фоне клетки Пуркинье при жировой диете подвергаются гипертрофии, при белковой – гиперплазии и гипертрофии. Отмеченные особенности ремоделирования клеток сосудистой стенки, астроцитов и нейронов мозжечка, скорее всего, связаны со своеобразием их метаболизма.

Заключение. Концентрация холестерина, глюкозы и альбумина в сыворотке крови крыс,

содержащихся на жировом рационе кормления, выше, чем при белковом и стандартном питании. Исключительно жировой рацион питания приводит к ремоделированию базальной мембраны, просветлению цитоплазмы, набуханию ядер, спазму стенки капилляров сосудистого сплетения IV желудочка с явлениями кровоизлияний к 30-му дню эксперимента, а также хроматолизу ядер клеток Пуркинье. Исключительно белковый рацион питания характеризуется гиперемией сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и мозжечка, а также гипертрофией и гиперплазией клеток Пуркинье. Таким образом, жировой рацион кормления вызывает более выраженные изменения сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и коры мозжечка, чем белковый.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Шидаков Ю.Х.-М., Шувалова М.С., Балыкин М.В., Жанузаков Д.З.
Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З.

Статистическая обработка данных: Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузаков Д.З.

Анализ и интерпретация данных: Шидаков Ю.Х.-М., Шувалова М.С., Балыкин М.В., Жанузаков Д.З.
Написание и редактирование текста: Шидаков Ю.Х.-М., Шувалова М.С., Балыкин М.В., Жанузаков Д.З.

Литература

1. *Liddelow S.A.* Fluids and barriers of the CNS: a historical viewpoint. *Fluids Barriers CNS*. 2011; 8 (1): 2.
2. *Woollam D.H.* The historical significance of the cerebrospinal fluid. *Med Hist*. 1957; 1 (2): 91–114.
3. *Dohrmann G.J.* The choroid plexus: a historical review. *Brain Res*. 1970; 18 (2): 197–218.
4. *Chodobski A., Szmydynger-Chodobska J.* Choroid plexus: target for polypeptides and site of their synthesis. *Microsc Res Tech*. 2001; 52 (1): 65–82.
5. *Lun M.P., Monuki E.S., Lehtinen M.K.* Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16 (8): 445–457.
6. *Brown P.D., Davies S.L., Speake T., Millar I.D.* Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*. 2004; 129 (4): 957–970.
7. *Zappaterra M.W., Lehtinen M.K.* The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69 (17): 2863–2878.
8. *Wolburg H., Paulus W.* Choroid plexus: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 75–88.
9. *Aguilar A., Meunier A., Strehl L., Martinovic J., Bonniere M., Attie-Bitach T., Encha-Razavi F., Spassky N.* Analysis of human samples reveals impaired SHH-dependent cerebellar development in Joubert syndrome / Meckel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (42): 16951–16956.
10. *Roostaie T., Nazeri A., Sahraian M.A., Minagar A.* The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurol Clin*. 2014; 32 (4): 859–869.
11. *Witter L., De Zeeuw C.I.* Regional functionality of the cerebellum. *Curr Opin Neurobiol*. 2015; 33: 150–155.

12. Manto M., Bower J.M., Conforto A.B., Delgado-García J.M., da Guarda S.N., Gerwig M., Habas C., Hagura N., Ivry R.B., Mariën P., Molinari M., Naito E., Nowak D.A., Oulad Ben Taib N., Pelisson D., Tesche C.D., Tilikete C., Timmann D. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control – the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*. 2012; 11 (2): 457–487.
13. Yang Y., Lisberger S.G. Purkinje-cell plasticity and cerebellar motor learning are graded by complex-spike duration. *Nature*. 2014; 510 (7506): 529–532.
14. Van Essen D.C., Donahue C.J., Glasser M.F. Development and Evolution of Cerebral and Cerebellar Cortex. *Brain Behav Evol*. 2018; 91 (3): 158–169.
15. Akakin A., Peris-Celda M., Kilic T., Seker A., Gutierrez-Martin A., Rhoton A.Jr. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*. 2014; 74 (4): 401–424.
16. Baumann O., Borra R.J., Bower J.M., Cullen K.E., Habas C., Ivry R.B., Leggio M., Mattingley J.B., Molinari M., Moulton E.A., Paulin M.G., Pavlova M.A., Schmammann J.D., Sokolov A.A. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*. 2015; 14 (2): 197–220.
17. Javalkar V., Khan M., Davis D.E. Clinical manifestations of cerebellar disease. *Neurol Clin*. 2014; 32 (4): 871–879.
18. Manto M. Cerebellar motor syndrome from children to the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2018; 154: 151–166.
19. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Мембранный транспорт жирных кислот (обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 50: 130–138.
20. Шидаков Ю.Х.-М., Шарова Е.В., Абдумаликова И.А., Мешанко Т.Р. Влияние рациона питания крыс на биохимический профиль крови и морфологию печени. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6 (2): 60–66.
21. Новикова Л.Н. Ультраструктура гематолигического барьера в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга кролика при острой ишемии. *Журнал ГрГМУ*. 2009; 2: 76–78.
22. Коржевский Д.Е., Отеллин В.А. Структурные основы формирования гематоликворного барьера у человека. *Успехи физиол. наук*. 2002; 33 (4): 43–52.
23. Bill B.R., Korzh V. Choroid plexus in developmental and evolutionary perspective. *Front. Neurosci*. 2014; 8: 363.

Поступила в редакцию 10.09.2023; принята 26.01.2024.

Авторский коллектив

Шувалова Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом ординатуры, НОУ «Учебно-научно-производственный комплекс «Международный университет Кыргызстана». 720007, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Л. Толстого, 17а/1; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2779-5574>.

Жанузакв Дастан Замирович – аспирант кафедры хирургической стоматологии, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: dastan_kgz95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6948-8265>.

Балыкин Михаил Васильевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: balmv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2086-4581>.

Образец цитирования

Шувалова М.С., Шидаков Ю.Х.-М., Жанузакв Д.З., Балыкин М.В. Особенности ремоделирования сосудистого сплетения IV желудочка головного мозга и мозжечка крыс в зависимости от рациона кормления. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024; 1: 172–183. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-172-183.

REMODELING OF THE BLOOD VESSEL PLEXUS OF THE CEREBELLUM AND FOURTH VENTRICLE OF CEREBRUM IN RATS DEPENDING ON THE DIET

M.S. Shuvalova¹, Yu.Kh.-M. Shidakov², D.Z. Zhanuzakov², M.V. Balykin³

¹ Academic consortium "International University of Kyrgyzstan", Bishkek, Kyrgyzstan;

² Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B.N. Yeltsin,
Bishkek, Kyrgyzstan;

³ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to evaluate the characteristics of remodeling of the blood vessel plexus of the fourth ventricle and the angioarchitecture of cerebellum in rats being exclusively on high-protein and high-fat diets.

Materials and Methods. The study was conducted on white male rats weighing 200–250 g. The first group (n=5) consisted of intact rats kept on a standard food; the second group (n=5) included animals kept on a high-fat diet; the third group (n=5) enrolled rats being on a high-protein diet. Remodeling of the blood vessel plexus of the fourth ventricle of cerebrum and angioarchitecture of the cerebellum was assessed on the 15th and 30th days of the experiment. Circulatory bed and structural changes were assessed on histologic specimen (hematoxylin-eosin and van Gieson's stain). The content of cholesterol, glucose, total protein and albumin was determined in blood serum. SPSS 16.0 was used for statistical analysis. The significance of differences was determined by Student's test at $p < 0.05$.

Results. Rats kept on an exclusively high-fat diet demonstrated a significant ($p < 0.05$) increase in the levels of total cholesterol, glucose and albumin in the blood serum compared to the control group. In animals being on an exclusively high-protein diet, the level of total serum protein increased by 69 % ($p < 0.05$), albumin – by 46 % ($p < 0.05$). High-fat diet led to the spasm of the blood vessel plexus of the fourth ventricle, thickening of the basement membrane of the villi capillaries, clearing of the cytoplasm with subsequent disruption of the capillary wall integrity and hemorrhage. In the cerebellum, the plethora of arteries and veins was observed; in the molecular layer, the concentration of basket and stellate cells decreased. High-protein diet led to hyperemia of the blood vessel plexus of the fourth ventricle and the vessels of the cerebellar cortex without vascular and tissue disorders.

Conclusion. High-fat diet led to remodeling of the basement membrane, clearing of the cytoplasm, nuclei swelling, capillary wall spasm of the blood vessel plexus of the fourth ventricle, and chromatolysis of the Purkinje cell nuclei. High-protein diet was characterized by hyperemia of the blood vessel plexus of the fourth ventricle and cerebellum, and by hypertrophy and hyperplasia of Purkinje cells. High-fat diet caused more pronounced remodeling of the blood vessel plexus of the fourth ventricle of cerebrum and the cerebellar cortex compared to a high-protein diet.

Key words: rats, brain, choroid plexus, diet.

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

Author contributions

Research concept and design: Shidakov Yu.Kh.-M., Shuvalova M.S., Balykin M.V., Zhanuzakov D.Z.

Literature search, participation in the research study, data processing: Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh.-M., Zhanuzakov D.Z.

Statistical data processing: Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh.-M., Zhanuzakov D.Z.

Data analysis and interpretation: Shidakov Yu.Kh.-M., Shuvalova M.S., Balykin M.V., Zhanuzakov D.Z.

Text writing and editing: Shidakov Yu.Kh.-M., Shuvalova M.S., Balykin M.V., Zhanuzakov D.Z.

References

1. Liddelov S.A. Fluids and barriers of the CNS: a historical viewpoint. *Fluids Barriers CNS*. 2011; 8 (1): 2.
2. Woollam D.H. The historical significance of the cerebrospinal fluid. *Med Hist*. 1957; 1 (2): 91–114.
3. Dohrmann G.J. The choroid plexus: a historical review. *Brain Res*. 1970; 18 (2): 197–218.
4. Chodobski A., Szmydynger-Chodobska J. Choroid plexus: target for polypeptides and site of their synthesis. *Microsc Res Tech*. 2001; 52 (1): 65–82.

5. Lun M.P., Monuki E.S., Lehtinen M.K. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16 (8): 445–457.
6. Brown P.D., Davies S.L., Speake T., Millar I.D. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience.* 2004; 129 (4): 957–970.
7. Zappaterra M.W., Lehtinen M.K. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69 (17): 2863–2878.
8. Wolburg H., Paulus W. Choroid plexus: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 75–88.
9. Aguilar A., Meunier A., Strehl L., Martinovic J., Bonniere M., Attie-Bitach T., Encha-Razavi F., Spassky N. Analysis of human samples reveals impaired SHH-dependent cerebellar development in Joubert syndrome / Meckel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (42): 16951–16956.
10. Roostaei T., Nazari A., Sahraian M.A., Minagar A. The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurol Clin.* 2014; 32 (4): 859–869.
11. Witter L., De Zeeuw C.I. Regional functionality of the cerebellum. *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 33: 150–155.
12. Manto M., Bower J.M., Conforto A.B., Delgado-García J.M., da Guarda S.N., Gerwig M., Habas C., Hagura N., Ivry R.B., Mariën P., Molinari M., Naito E., Nowak D.A., Oulad Ben Taib N., Pelisson D., Tesche C.D., Tilikete C., Timmann D. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control – the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum.* 2012; 11 (2): 457–487.
13. Yang Y., Lisberger S.G. Purkinje-cell plasticity and cerebellar motor learning are graded by complex-spike duration. *Nature.* 2014; 510 (7506): 529–532.
14. Van Essen D.C., Donahue C.J., Glasser M.F. Development and Evolution of Cerebral and Cerebellar Cortex. *Brain Behav Evol.* 2018; 91 (3): 158–169.
15. Akakin A., Peris-Celda M., Kilic T., Seker A., Gutierrez-Martin A., Rhoton A.Jr. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study. *Neurosurgery.* 2014; 74 (4): 401–424.
16. Baumann O., Borra R.J., Bower J.M., Cullen K.E., Habas C., Ivry R.B., Leggio M., Mattingley J.B., Molinari M., Moulton E.A., Paulin M.G., Pavlova M.A., Schmähmann J.D., Sokolov A.A. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum.* 2015; 14 (2): 197–220.
17. Javalkar V., Khan M., Davis D.E. Clinical manifestations of cerebellar disease. *Neurol Clin.* 2014; 32 (4): 871–879.
18. Manto M. Cerebellar motor syndrome from children to the elderly. *Handb Clin Neurol.* 2018; 154: 151–166.
19. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Membranny transport zhirnykh kislot (obzor) [Membrane transport of fatty acids (review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2013; 50: 130–138. (in Russian).
20. Shidakov Yu.Kh.-M., Sharova E.V., Abdumalikova I.A., Meshanko T.R. Vliyanie ratsiona pitaniya krysa na biokhimicheskiy profil' krovi i morfologiyu pecheni [Effect of diet in rats on the biochemical profile of blood and liver morphology]. *Byulleten' nauki i praktiki.* 2020; 6 (2): 60–66 (in Russian).
21. Novikova L.N. Ul'trastruktura gematoliticheskogo bar'era v sosudistom spletenii bokovykh zheludochkov golovnoy mozga krolika pri ostroy ishemii [Ultrastructure of the hemolytic barrier in the blood vessel plexus of the rabbit lateral ventricles under acute ischemia]. *Zhurnal GrGMU.* 2009; 2: 76–78 (in Russian).
22. Korzhevskiy D.E., Otellin V.A. Strukturnye osnovy formirovaniya gematolikvornogo bar'era u cheloveka [Structural basis for formation of the blood-cerebrospinal fluid barrier in humans]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2002; 33 (4): 43–52 (in Russian).
23. Bill B.R., Korzh V. Choroid plexus in developmental and evolutionary perspective. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 363.

Received September 10, 2023; accepted January 26, 2024.

Information about the authors

Shuvalova Mariya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Residency Department, Academic consortium “International University of Kyrgyzstan”. 720007, Kyrgyzstan, Bishkek, L. Tolstoy St., 17a/1; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2295-090X>.

Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Experimental Modeling of Pathological Processes, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: masha_2012kg@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2779-5574>.

Zhanuzakov Dastan Zamirovich, Postgraduate Student, Chair of Surgical Dentistry, Kyrgys Russian Slavic University named after First President of Russia B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: dastan_kgz95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6948-8265>.

Balykin Mikhail Vasil'evich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Adaptive Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: balmv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2086-4581>.

For citation

Shuvalova M.S., Shidakov Yu.Kh.-M., Zhanuzakov D.Z., Balykin M.V. Osobennosti remodelirovaniya sosudistogo spleteniya IV zheludochka golovnogogo mozga i mozzhechka krys v zavisimosti ot ratsiona kormleniya [Remodeling of the blood vessel plexus of the cerebellum and fourth ventricle of cerebrum in rats depending on the diet]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 1: 172–183. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-172-183 (in Russian).

УДК 616-09.29:612.825:577.12

DOI 10.34014/2227-1848-2024-1-184-196

СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ BALB/C NUDE С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Е.М. Франциянц, И.А. Горошинская, И.В. Каплиева,
Ю.А. Погорелова, Л.К. Трепитаки, Л.А. Немашкалова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Увеличение больных первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО) определяет необходимость изучения их патогенеза. Важная роль в функционировании нейронов головного мозга принадлежит нейромедиаторам норадреналину (НА) и дофамину (ДА), способным вносить вклад в особенности развития опухолей у иммунодефицитных мышей разного пола.

Целью нашей работы явился сравнительный анализ содержания НА и ДА в коре головного мозга иммунодефицитных мышей разного пола при изолированном и сочетанном росте (модель ПМЗО) экспериментальных опухолей.

Материалы и методы. 56 мышей линии BALB/c Nude были разделены на 7 групп: 4 группы самок (интактные, мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 или карциномы лёгкого Льюиса (LLC), мыши с воспроизведением модели ПМЗО – подкожное введение взвеси обоих типов опухолевых клеток); 3 группы самцов (те же группы что у самок, кроме LLC). Содержание НА и ДА определяли ИФА-методом.

Результаты. В коре головного мозга интактных самок по сравнению с самцами был выше уровень ДА (в 3,7 раза) и ниже НА (в 1,8 раза). При всех вариантах роста опухоли у животных обоего пола наблюдалось снижение уровня моноаминов. У самок снижение ДА составило 57,2 % и 65,8 % при изолированном росте меланомы B16/F10 и LCC, а при ПМЗО достигло 70 %. У самцов ДА значительно снизился только при ПМЗО – на 37,6 %. НА у самок снижался при LCC и в модели ПМЗО на 26,2 % и 28,1 % соответственно, у самцов при меланоме B16/F10 и при ПМЗО на 53,3 % и 43 % ($p < 0,0001$ во всех случаях). У самок наблюдалось более чем двукратное увеличение соотношения уровней стрессреализующего НА и стресслимитирующего ДА (НА/ДА), а у самцов – снижение данного индекса. Это согласовалось с большими (в 2–3 раза) размерами обеих опухолей при ПМЗО у самок.

Выводы. Результаты свидетельствуют об участии нейромедиаторов головного мозга в развитии первично-множественных злокачественных опухолей у мышей BALB/c Nude обоего пола и меньшей стрессоустойчивости самок.

Ключевые слова: катехоламины, меланома B16/F10, карцинома лёгкого Льюиса, первично-множественные злокачественные опухоли, мыши линии BALB/c Nude.

Введение. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) характеризуются наличием двух или более первичных неоплазм у одного пациента [1]. Частота их встречаемости варьирует в разных странах от 0,52 % до 11,7 % всех злокачественных новообразований [2, 3]. Однако в последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение количества больных с ПМЗО [3–5]. В России абсолютное число случаев возникновения ПМЗО за 1991–2000 гг. выросло в 2,9 раза – с 1,9 до 5,5 на 100 тыс. населения [6], к 2014 г. –

до 24,8 на 100 тыс. [7], а в 2020 г. достигло 36,0 на 100 тыс. населения, что составляет 9,5 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований [8].

Длительная стрессовая нагрузка, особенно при наличии первичного иммунодефицита (ПИД), активирует симпатическую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, что приводит к высвобождению гормонов стресса, прежде всего глюкокортикоидов и катехоламинов. Взаимодействие между гормонами и их рецепторами может оказы-

вать ряд физиологических эффектов на опухолевые и стромальные клетки [9]. Влияние хронического стресса на заболеваемость и прогрессирование многих видов рака показано в исследованиях как на людях, так и на животных [10, 11]. При этом несколькими крупными когортными исследованиями продемонстрирован повышенный относительный риск развития рака у пациентов с ПИД [12, 13].

Возникающие в лечении сложности [14] наряду с прогрессирующим ростом заболеваемости диктуют необходимость изучения патогенеза ПМЗО с целью разработки эффективных критериев диагностики и усовершенствования тактики лечения. Важную роль в понимании патогенетических основ канцерогенеза играют экспериментальные модели. Для создания модели ПМЗО нами использованы штаммы меланомы B16/F10 и карциномы легкого Льюиса (LLC), которые одновременно перевивались мышам BALB/c Nude. Сочетанная перевивка самкам меланомы B16/F10 справа и LLC слева увеличивала злокачественный потенциал меланомы и уменьшала злокачественный потенциал LLC, что выражалось в увеличении объема первой и уменьшении объема второй, при этом продолжительность жизни животных уменьшалась по сравнению с самостоятельной перевивкой каждой опухоли (патент № 2759487) [15]. У самцов в модели ПМЗО наблюдался рост обеих опухолей – меланомы B16/F10 и LLC, что также сопровождалось уменьшением продолжительности жизни животных. При изолированной перевивке подкожный узел LLC не формировался вовсе, тогда как объем меланомы был статистически значимо больше, чем в модели ПМЗО [16]. Ранее установлено, что на развитие меланомы B16/F10 у мышей оказывают влияние различные коморбидные патологии, в т.ч. наличие хронической нейропатической боли [17], при этом более агрессивному течению злокачественного процесса под влиянием боли у самок мышей способствует ограничение включения стресслимитирующих механизмов в головном мозге [18].

Как известно, дофамин, норадреналин, адреналин и серотонин, играют важную роль

в различных неврологических функциях, поскольку, являясь нейротрансмиттерами, изменяют синаптическую активность и, следовательно, функционирование нейронов [19]. Дофамин участвует в движении, обучении и мотивации, генерируя тормозящие постсинаптические потенциалы. Нейроны, синтезирующие норадреналин, имеют свои клеточные тела в области ствола головного мозга и посылают проекции в другие области головного мозга, гипоталамус и спинной мозг. Изменение уровня биогенных аминов в головном мозге коррелирует с церебральными дисфункциями и состоянием животных в целом [20, 21].

В обзоре С. Sarkar et al. освещена регуляторная роль катехоламиновых нейротрансмиттеров в регуляции опухолевого ангиогенеза и опухолевого иммунитета, имеющих большое значение в процессе канцерогенеза. Показано, что дофамин ингибирует опухолевый ангиогенез и стимулирует опухолевый иммунитет, тогда как норадреналин и адреналин стимулируют ангиогенез и ингибируют иммунные функции при раке [22].

Высокая концентрация катехоламинов в зоне роста злокачественных опухолей на ранних стадиях канцерогенеза способствует выживанию и пролиферации неопластических клеток в условиях гипоксии [23]. Установлено также, что уровень дофамина в коже коррелирует с частотой возникновения в ней меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей [24].

Согласно данным последних лет раковые клетки используют сигнальный путь, инициируемый нейротрансмиттерами, для активации неконтролируемой пролиферации и диссеминации. Показано также, что нейротрансмиттеры могут воздействовать на иммунные и эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли, способствуя ее прогрессированию [25]. В этой связи, исходя из значимости катехоламинергических медиаторных систем в процессах опухолевого развития, рассматриваются перспективы разработки стратегий лечения рака, основанных на использовании катехоламинов и/или их агонистов/антагонистов в качестве новых противоопухолевых препаратов [22, 25].

Цель исследования. Сравнительный анализ содержания дофамина и норадреналина в коре головного мозга иммунодефицитных мышей разного пола при изолированном и сочетанном росте (модель ПМЗО) экспериментальных опухолей.

Материалы и методы. Исследование проведено на полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область) 56 мышах обоего пола линии BALB/c Nude, 8–9-недельного возраста, массой тела 21–22 г. Мыши содержались в одинаковых условиях при естественном режиме освещения, температуре воздуха 22–26 °С, относительной влажности воздуха 40–75 % со свободным доступом к воде и пище (режим кормления и поения *ad libitum*). Работа проводилась в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. Все манипуляции производились в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики. Протокол экспериментального исследования одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 (протокол № 21/99).

Штаммы опухолевых клеток (мышинной меланомы B16/F10 и карциномы легких Льюиса) были получены из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мыши были разделены на 7 групп (по 8 мышей в каждой): 4 группы самок (интактные, с изолированной перевивкой меланомы B16/F10 (подкожно ниже правой лопатки 0,5 мл взвеси меланомы B16/F10) или LLC (подкожно ниже левой лопатки 0,5 мл взвеси LLC), с моделью ПМЗО (перевивка меланомы B16/F10 справа и LLC слева на одну мышь в тех же дозах) и 3 группы самцов (те же группы, что и для самок, за исключением LLC в самостоятельном варианте, которая у самцов не воспроизводилась). Взвесь клеток B16/F10 или LLC готовилась на физиологическом растворе в разведении 1:20, в 0,5 мл взвеси содержалось 0,5 млн клеток.

Мыши декапитировались на гильотине на 22-е сут после перевивки опухолей, по-

скольку с этих суток начиналась гибель животных с ПМЗО, продолжительность жизни которых была минимальной по сравнению с изолированным ростом опухолей. Для исследования забиралась кора головного мозга и на льду готовились 1 % цитозольные фракции на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. В цитозольной фракции гомогенатов методом ИФА определялось содержание дофамина (ДА) и норадреналина (НА) (IBL International, Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 при помощи параметрического критерия Стьюдента, поскольку данные всех групп соответствовали закону о нормальном распределении. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения среднего ($M \pm \sigma$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$). Сравнение данных опытных групп с показателями интактных животных производилось попарно. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У самок с ПМЗО динамика роста опухолей имела особенности. Так, на 15-е сут объем меланомы B16/F10 в модели ПМЗО был в 2,8 раза больше, а объем LLC, напротив, в 2,2 раза меньше, чем при изолированном росте каждой из опухолей. На 22-е сут объем меланомы B16/F10 в модели ПМЗО был в 1,8 раза больше, а объем LLC в 2,3 раза меньше, чем при самостоятельной перевивке. У самцов в модели ПМЗО на 15-е сутки B16/F10 и LLC имели сравнимые объемы, при этом объем подкожного узла меланомы B16/F10 был в 7,2 раза меньше, чем при самостоятельном варианте роста. На 22-е сут объем меланомы B16/F10 в модели ПМЗО хотя и увеличился в 6,6 раза по сравнению с предыдущим периодом, но оставался в 2,6 раза меньше, чем при самостоятельном варианте роста, а объем LLC увеличился относительно объема соответствующей опухоли на 15-е сут в 3,1 раза.

Уровни ДА и НА в коре головного мозга мышей BALB/c Nude оказались сниженными практически при всех вариантах роста опу-

холей вне зависимости от пола животных (табл. 1).

У интактных мышей линии BALB/c Nude выявлены существенные различия в соотношении катехоламинов, зависящие от пола животных: у самок уровень ДА превышал уровень НА почти в 7 раз, в то время как у самцов

различий в содержании этих моноаминов не наблюдалось. При этом у самок выше был уровень ДА (в 3,7 раза), а у самцов – уровень НА (в 1,8 раза) по сравнению с соответствующими показателями животных другого пола (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Содержание биогенных аминов в коре головного мозга мышей BALB/c Nude с моделью ПМЗО

Biogenic amine content in BALB/c Nude mice cerebral cortex, MPMT model

Группы животных Animal groups	ДА, нг/г ткани DA, ng/g in tissue samples	НА, нг/г ткани NE, ng/g in tissue samples	Индекс НА/ДА NE/DA index
Самки / Females			
Интактные Intact animals	150,6±7,8 148,4 [144,7; 156,5]	22,1±2,75 21,2 [20,0; 24,2]	0,146±0,011 144,7 [0,138; 0,155]
Меланома B16/F10 B16/F10 melanoma	64,4±2,51 63,6 [61,9; 65,9] p=0,0000	23,5±1,82 23,9 [21,4; 25,5] p>0,05	0,365±0,006 0,371 [0,363; 0,382] p=0,0000
Карцинома Льюиса Lewis lung carcinoma	51,5±3,81 50,25 [48,6; 54,4] p=0,0000	16,3±1,07 16,4 [15,55; 17,05] p=0,0001	0,317±0,015 0,3115 [0,307; 0,327] p=0,0000
Меланома B16/F10 + карцинома Льюиса B16/F10 melanoma + Lewis lung carcinoma	45,2±1,83 44,85 [43,85; 46,55] p=0,0000	15,9±1,14 16,15 [15,05; 16,75] p=0,00004	0,352±0,015 0,355 [0,3405; 0,3625] p=0,0000
Самцы / Males			
Интактные Intact animals	40,2±2,43 39,7 [38,4; 42,0]	40,5±2,16 40,05 [38,9; 42,1]	1,008±0,022 1,0075 [0,998; 1,013]
Меланома B16/F10 B16/F10 melanoma	39,3±1,1 38,8 [37,5; 40,1] p>0,05	18,9±1,66 18,45 [17,65; 20,15] p=0,0000	0,481±0,007 0,477 [0,461; 0,489] p=0,0000
Меланома B16/F10 + карцинома Льюиса B16/F10 melanoma + Lewis lung carcinoma	25,1±1,79 25,25 [23,85; 26,35] p=0,0000	23,1±1,67 22,7 [21,85; 24,35] p=0,0000	0,921±0,028 0,9305 [0,899; 0,9425] p=0,00001

Примечание. p – статистическая значимость различий по отношению к показателю интактных животных соответствующего пола.

Note. p – the differences are significant compared with the intact animals of the same sex.

При всех вариантах опухолевого роста у самок наблюдалось снижение содержания ДА в 2,3–3,3 раза по сравнению с интактными самками, однако превалирование ДА над НА сохранялось на уровне 2,7–3,2 раза. При самостоятельном росте меланомы B16/F10 или LLC снижение содержания ДА в коре мозга у самок составило соответственно 57,2 % и 65,8 %, а при ПМЗО достигло 70 %. У самцов статистически значимо ДА снизился только при сочетанном росте обеих опухолей – на 37,6 % ($p=0,000000$ во всех случаях). Содержание НА у самок было снижено при LLC и ПМЗО на 26,2 % и 28,1 % ($p<0,0001$), а у самцов снижение уровня НА достигло 53,3 % и 43 % ($p=0,000000$) соответственно при меланоме B16/F10 и ПМЗО.

Суммарную концентрацию НА и адреналина (А) в крови или тканях относят к стрессреализующим компонентам, а ДА и серотонин (С) рассматривают в качестве стресслимитирующих компонентов [26], что позволило предложить стрессорный индекс: $(A+NA)/(DA+C)$, характеризующий уровень стрессогенности отдельных тканей, который успешно используется в экспериментальной онкологии [27]. Поскольку из всех моноаминов в нашей работе определялось содержание в ткани мозга только НА и ДА, мы рассчитали соотношение уровней этих катехоламинов (НА/ДА), которое также помогает оценить уровень стресса. Как оказалось, у самок при всех вариантах развития опухоли отмечалось увеличение индекса НА/ДА в 2,2–2,5 раза ($p=0,000000$), в то время как у самцов наблюдалось снижение данного показателя: при меланоме B16/F10 в 2,1 раза, а при ПМЗО лишь на 8,6 %, хотя и статистически значимо ($p<0,00001$).

Полученные нами данные о существенно меньшем снижении стрессреализующего нейромедиатора НА на фоне более выраженного снижения уровня стресслимитирующего ДА при опухолевом росте у самок по сравнению с самцами являются подтверждением стрессоустойчивости самцов. О большей подверженности стрессу именно самок свидетельствует наблюдаемое только у них более

чем двукратное повышение индекса НА/ДА в коре головного мозга.

Согласно данным литературы медиальная префронтальная кора головного мозга, играющая решающую роль в регулировании реакции на стресс, получает ДА-эргические афференты, исходящие из вентральной тегментальной области, и этот путь имеет решающее значение в нервных цепях, которые участвуют в регуляции процессов в мозге [28]. Кроме того, ДА является важной частью адаптивного ответа на хронический стресс и участвует в регуляции прогрессирования опухоли и пролиферации раковых клеток [29–31]. X.R. Xu et al. показали, что хронический стресс способствует прогрессированию рака молочной железы у мышей BALB/c Nude. Авторы продемонстрировали, что повторная стимуляция нервных окончаний в префронтальной коре значительно ослабляет прогрессирование опухоли, вызванное хроническим стрессом [32].

Параллельно с исследованием содержания ДА и НА в тех же группах мышей BALB/c Nude нами был изучен уровень нейротрофинов [33], которые, согласно данным литературы, функционально связаны с катехоламинэргическими системами. Так, нейротрофин-3 (NT-3) может способствовать внутриклеточному пути дифференцировки ДА-эргических нейронов [34], а фактор роста нервов (NGF) регулирует экспрессию генов нескольких функционально важных соединений, включая нейротрансмиттеры, рецепторы и белки, участвующие в передаче боли [35]. Было установлено, что уровень NGF снижается у животных обоего пола при всех вариантах опухолевого роста в 1,5–3 раза, а уровень NT-3 при ПМЗО повышается у самок лишь в 1,3 раза, а у самцов не изменяется [33]. Таким образом, в большинстве случаев выявленные половые различия касались содержания катехоламинов, а изменения уровня нейротрофинов были в основном однонаправленными у самок и самцов.

Сопоставление динамики концентрации изученных нейромедиаторов и нейротрофинов показало, что при самостоятельном росте меланомы B16/F10 в коре головного мозга

мышей различия касались изменения уровня именно нейротрансмиттеров: у самок снижался ДА в 2,3 раза, а у самцов НА в 2,1 раза. Более выраженные половые различия отмечены при ПМЗО. В коре головного мозга самок максимально (в 3,3 раза) снизился уровень ДА при снижении содержания НА лишь в 1,4 раза и NGF в 2,6 раза, что позволяет думать о торможении стресслимитирующих процессов. У самцов наблюдалось сбалансированное снижение ДА (в 1,6 раза) и НА (в 1,8 раза) при значительном (в 2,6–3 раза) снижении уровня нейротрофинов BDNF и NGF, тогда как в мозге самок содержание BDNF и NT-3, напротив, было повышено (в 1,4 и 1,3 раза).

Важно, что размеры обеих опухолей в модели ПМЗО у самок, являющихся более подверженными стрессу, были в разы больше, чем у самцов: через три недели после перевивки опухолей различия в меланоме B16/F10 достигли 3,4 раза, в LLC – 1,7 раза [33]. Таким образом, полученные нами результаты указывают на наиболее активное участие нейромедиаторов коры головного мозга в реализации

программ опухолевого роста у животных обоего пола, сопряженного, вероятно, с проявлениями хронического стресса.

Заключение. Сравнительный анализ содержания катехоламинов в коре головного мозга интактных самок и самцов мышей линии BALB/c Nude выявил значимые отличия: у самок был выше уровень ДА (в 3,7 раза), а у самцов – уровень НА (в 1,8 раза). Как при самостоятельном росте меланомы B16/F10, так и особенно в модели ПМЗО выявлены статистически значимые изменения уровня катехоламинов в коре головного мозга мышей, степень выраженности которых зависит от пола животных и, возможно, играет определенную роль в агрессивности злокачественного процесса, обуславливая значительно больший размер опухолей у самок, обладающих меньшей стрессоустойчивостью.

Полученные нами данные согласуются с представлениями о роли катехоламинов головного мозга в регулировании стресс-реакции и значимости хронического стресса для злокачественного роста. Первичным, на наш взгляд, является злокачественный рост.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Франциянц Е.М., Каплиева И.В.

Планирование эксперимента: Каплиева И.В.

Сбор, обработка экспериментального материала: Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А.

Проведение ИФА-анализа: Немашкалова Л.А., Погорелова Ю.А.

Статистическая обработка данных: Горошинская И.А.

Анализ и интерпретация данных: Горошинская И.А., Каплиева И.В.

Написание и редактирование текста: Горошинская И.А., Каплиева И.В.

Литература

1. Peng C., Peng C., Li Z., Gao H., Zou X., Wang X., Zhou C., Niu J. Synchronous primary sigmoid colon cancer and primary thyroid cancer followed by a malignant tumor of the kidney: Case report of multiple primary cancer and review of the literature. *Oncology letters*. 2019; 17 (2): 2479–2484. DOI: 10.3892/ol.2018.9867.
2. Lv M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (17): e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799.
3. Weissman S., Sebrow J., Gonzalez H.H., Weingarten M.J., Rosenblatt S., Mehta T.I., Thaker R., Krzyzak M., Saleem S. Diagnosis of Primary Colorectal Carcinoma with Primary Breast Cancer: Associations or Connections? *Cureus*. 2019; 11 (3): e4287. DOI: 10.7759/cureus.4287.
4. Важенин А.В., Шунько Е.Л., Шаназаров Н.А. Эволюция критериев первичной множественности и классификации первично-множественных злокачественных опухолей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6.

5. Лихачева Д.С., Соловьев В.И. Частота возникновения множественных опухолей у лиц, ранее перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований. Смоленский медицинский альманах. 2020; 1: 184–188.
6. Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. Рос. онкол. журн. 2002; 3: 39–44.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Москва; 2016.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Москва; 2021. URL: <https://oncology-association.ru/medstat#nav-main> (дата обращения: 12.03.2023).
9. Chen G., Qiu L., Gao J., Wang J., Dang J., Li L., Jin Z., Liu X. Stress Hormones: Emerging Targets in Gynecological Cancers. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021; 9: 699487. DOI: 10.3389/fcell.2021.699487.
10. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., Jennings N.B., Armaiz-Pena G., Bankson J.A., Ravoori M., Merritt W.M., Lin Y.G., Mangala L.S., Kim T.J., Coleman R.L., Landen C.N., Li Y., Felix E., Sanguino A.M., Newman R.A., Lloyd M., Gershenson D.M., Kundra V., Lopez-Berestein G., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12 (8): 939–944. DOI: 10.1038/nm1447.
11. Metcalfe C., Davey Smith G., Macleod J., Hart C. The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort study of employed males and females with 30 years of follow-up. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (6): 1060–1065. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.027.
12. Jonkman-Berk B.M., Van Den Berg J.M., Ten Berge I.J., Bredius R.G., Driessen G.J., Dalm V.A. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol*. 2015; 156 (2): 154–162. DOI: 10.1016/j.clim.2014.10.003.
13. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., Abrams S.I., Odunsi K., Moysich K.B., Fuleihan R., Garabedian E., Lugar P., Ochs H.D., Bonilla F.A., Buckley R.H., Sullivan K.E., Ballas Z.K., Cunningham-Rundles C., Segal B.H. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018; 141 (3): 1028–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
14. Тихонова С.Н., Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Скопинцев А.М., Шульга А.В., Тен И.А. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (2): 42–49. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-5.
15. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Котиева И.М., Шумарин К.А., Ишонина О.Г. Патент RU № 2759487; 2021.
16. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Шихлярова А.И., Трепитаки Л.К., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шумарин К.А., Котиева И.М. Способ создания полинеоплазии со стимуляцией опухолевого роста в условиях первичного иммунодефицита в эксперименте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 171 (6): 762–765.
17. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы В16/F10 у самцов мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019; 201: 106–111.
18. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. Патогенез. 2017; 15 (4): 49–55.
19. Poojary R., Kumar N.A., Kumarchandra R., Sanjeev G., ShivanandaPai D., Vinodini N.A., Bhagyalakshmi K. Assessment of monoamine neurotransmitters in the cortex and cerebellum of gamma-irradiated mice: A neuromodulatory role of Cynodondactylon. *Journal of Carcinogenesis*. 2020; 19 (6). DOI: 10.4103/jcar.JCar_13_19.
20. Azat Aziz M., Shehab Diab A., Abdulrazak Mohammed A. Antioxidant categories and mode of action. *Antioxidants*; 2019: 1–20. DOI: 10.5772/intechopen.83544.

21. Горошинская И.А., Нескубина И.В. Содержание моноаминов при гипобарической гипоксии и защитном эффекте пиразидола. Вопросы медицинской химии. 1998; 44 (3): 248–255.
22. Sarkar C., Chakroborty D., Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. J Neuroimmune Pharmacol. 2013; 8 (1): 7–14. DOI: 10.1007/s11481-012-9395-7.
23. Calvani M., Cavallini L., Tondo A., Spinelli V., Ricci L., Pasha A., Bruno G., Buonvicino D., Bigagli E., Vignoli M., Bianchini F., Sartiani L., Lodovici M., Semeraro R., Fontani F., de Logu F., Dal Monte M., Chiarugi P., Favre C., Filippi L. β -Adrenoreceptors control mitochondrial dormancy in melanoma and embryonic stem cells. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018; 2018: 816508. DOI: 10.1155/2018/6816508.
24. Tchernev G., Lozev I., Temelkova I., Chernin S., Yungareva I. Schizophrenia as potential trigger for melanoma development and progression! The psychoneuro-endocrine-oncology (P.N.E.O) network! Open Access Maced. J. Med. Sci. 2018; 6 (8): 1442–1445. DOI: 10.3889/oamjms.2018.276.
25. Jiang S.H., Hu L.P., Wang X., Li J., Zhang Z.G. Neurotransmitters: emerging targets in cancer. Oncogene. 2020; 39 (3): 503–515. DOI: 10.1038/s41388-019-1006-0.
26. Пиенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. Успехи физиологических наук. 2003; 34 (3): 55–67.
27. Каплиева И.В. Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2019. 46.
28. Hare B.D., Shinohara R., Liu R.J., Pothula S., DiLeone R.J., Duman R.S. Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex Drd1 neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. Nat Commun. 2019; 10 (1): 223. DOI: 10.1038/s41467-018-08168-9.
29. Mu J., Huang W., Tan Z., Li M., Zhang L., Ding Q., Wu X., Lu J., Liu Y., Dong Q., Xu H. Dopamine receptor D2 is correlated with gastric cancer prognosis. Oncol Lett. 2017; 13 (3): 1223–1227. DOI: 10.3892/ol.2017.5573.
30. Surman M., Janik M.E. Stress and its molecular consequences in cancer progression. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017; 71 (0): 485–499. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3830.
31. Weissenrieder J.S., Neighbors J.D., Mailman R.B., Hohl R.J. Cancer and the Dopamine D2 Receptor: A Pharmacological Perspective. J Pharmacol Exp Ther. 2019; 370 (1): 111–126. DOI: 10.1124/jpet.119.256818.
32. Xu X.R., Xiao Q., Hong Y.C., Liu Y.H., Liu Y., Tu J. Activation of dopaminergic VTA inputs to the mPFC ameliorates chronic stress-induced breast tumor progression. CNS neuroscience & therapeutics. 2021; 27 (2): 206–219. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.13465>.
33. Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Трифанов В.С., Шумарин К.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Трештаки Л.К., Котиева И.М., Снежко А.В. Содержание нейротрофинов в коре головного мозга мышей обоего пола с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Современные проблемы науки и образования. 2022; 4. DOI: 10.17513/spno.31867.
34. Moradian H., Keshvari H., Fasehee H., Dinarvand R., Faghihi S. Combining NT3-overexpressing MSCs and PLGA microcarriers for brain tissue engineering: A potential tool for treatment of Parkinson's disease. Mater SciEng C Mater Biol Appl. 2017; 76: 934–943. DOI: 10.1016/j.msec.2017.02.178.
35. Severini C., Petrocchi Passeri P., Ciotti M.T., Florenzano F., Petrella C., Malerba F., Bruni B., D'Onofrio M., Arisi I., Brandi R., Possenti R., Calissano P., Cattaneo A. Nerve growth factor derivative NGF61/100 promotes outgrowth of primary sensory neurons with reduced signs of nociceptive sensitization. Neuropharmacology. 2017; 117: 134–148.

Поступила в редакцию 07.04.2023; принята 11.12.2023.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 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>.

Горошинская Ирина Александровна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

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

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Трепитаки Лидия Константиновна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Немашкалова Л.А. Содержание дофамина и норадреналина в коре головного мозга мышей BALB/c Nude с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 184–196. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-184-196.

DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE CONTENT IN THE CEREBRAL CORTEX OF BALB/C NUDE MICE WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMOURS

E.M. Frantsiyants, I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva,
Yu.A. Pogorelova, L.K. Trepitaki, L.A. Nemashkalova

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

The increase in patients with multiple primary malignant tumors (MPMT) determines the need to study their pathogenesis. An important role in the functioning of brain neurons belongs to norepinephrine (NA) and dopamine (DA), which can contribute to tumor development in immunodeficient mice of both sexes.

The purpose of our work was a comparative analysis of dopamine and norepinephrine content in the cerebral cortex of immunodeficient mice of both sexes during isolated and combined growth (MPMT model) of experimental tumors.

Materials and Methods. 56 BALB/c Nude mice were divided into 7 groups: 4 groups of females (intact, mice with standard subcutaneous inoculation of B16/F10 melanoma or Lewis lung carcinoma (LLC), mice with MPMT model – subcutaneous injection of a tumor cell suspension); 3 groups of males (the same groups as for females, except LLC). ELISA technique was used to detect NA and DA content.

Results. In the cerebral cortex of intact females, DA level was higher (3.7 times) and NA level was lower (1.8 times) when compared to males. In all types of tumor growth, monoamine level decrease was observed in animals of both sexes. In females, DA decrease was 57.2 % and 65.8 % with isolated B16/F10 melanoma growth and LLC, and with MPMT it reached 70 %. In males, DA decreased significantly only with MPMT – by 37.6 %. NA in females decreased in case of LLC and MPMT by 26.2 % and 28.1 %, respectively. In males, NA decreased with B16/F10 melanoma and MPMT by 53.3 % and 43 % respectively ($p < 0.0001$ in all cases). In females, there was a more than twofold increase in the ratio of stress-implementing NA and stress-limiting DA (NA/DA) levels, while in males there was a decrease in this index. This was consistent with the large tumor sizes (2–3 times larger) in case of MPMT in females.

Conclusion. The results indicate the participation of brain neurotransmitters in the development of multiple primary malignant tumors in BALB/c Nude mice of both sexes and lower stress resistance in females.

Key words: catecholamines, B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, multiple primary malignant tumors, BALB/c Nude mice.

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

Author contributions

Research concept and design: Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V.

Experiment planning: Kaplieva I.V.

Collection and processing of experimental material: Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A.

ELISA analysis: Nemashkalova L.A., Pogorelova Yu.A.

Statistical data processing: Goroshinskaya I.A.

Data analysis and interpretation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V.

Text writing and editing: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V.

References

1. Peng C., Peng C., Li Z., Gao H., Zou X., Wang X., Zhou C., Niu J. Synchronous primary sigmoid colon cancer and primary thyroid cancer followed by a malignant tumor of the kidney: Case report of multiple primary cancer and review of the literature. *Oncology letters*. 2019; 17 (2): 2479–2484. DOI: 10.3892/ol.2018.9867.
2. Lv M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (17): e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799.
3. Weissman S., Sebrow J., Gonzalez H.H., Weingarten M.J., Rosenblatt S., Mehta T.I., Thaker R., Krzyzak M., Saleem S. Diagnosis of Primary Colorectal Carcinoma with Primary Breast Cancer: Associations or Connections? *Cureus*. 2019; 11 (3): e4287. DOI: 10.7759/cureus.4287.
4. Vazhenin A.V., Shun'ko E.L., Shanazarov N.A. Evolyutsiya kriteriev pervichnoy mnozhestvennosti i klassifikatsii pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh opukholey [Evolution of criteria for primary multiplicity and classification of primary multiple malignant tumors]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6 (in Russian).
5. Likhacheva D.S., Solov'ev V.I. Chastota vzniknoveniya mnozhestvennykh opukholey u lits, ranee perenesshikh lechenie po povodu zlokachestvennykh novoobrazovaniy [The incidence of multiple tumors in people previously undergoing treatment for malignant tumours]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2020; 1: 184–188 (in Russian).
6. Starinskiy V.V., Petrova G.V., Chissov V.I. Zabolevaemost' naseleniya Rossii zlokachestvennymi novoobrazovaniyami v 2000 g. [The incidence of malignant tumours in the population of Russia in 2000]. *Ros. onkol. zhurn*. 2002; 3: 39–44 (in Russian).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., ed. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2016 (in Russian).
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., ed. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/medstat#nav-main> (accessed: March 12, 2023) (in Russian).
9. Chen G., Qiu L., Gao J., Wang J., Dang J., Li L., Jin Z., Liu X. Stress Hormones: Emerging Targets in Gynecological Cancers. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021; 9: 699487. DOI: 10.3389/fcell.2021.699487.
10. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., Jennings N.B., Armaiz-Pena G., Bankson J.A., Ravoori M., Merritt W.M., Lin Y.G., Mangala L.S., Kim T.J., Coleman R.L., Landen C.N., Li Y., Felix E., Sanguino A.M., Newman R.A., Lloyd M., Gershenson D.M., Kundra V., Lopez-Berestein G., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12 (8): 939–944. DOI: 10.1038/nm1447.
11. Metcalfe C., Davey Smith G., Macleod J., Hart C. The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort study of employed males and females with 30 years of follow-up. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (6): 1060–1065. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.027.

12. Jonkman-Berk B.M., Van Den Berg J.M., Ten Berge I.J., Bredius R.G., Driessen G.J., Dalm V.A. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol.* 2015; 156 (2): 154–162. DOI: 10.1016/j.clim.2014.10.003.
13. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., Abrams S.I., Odunsi K., Moysich K.B., Fuleihan R., Garabedian E., Lugar P., Ochs H.D., Bonilla F.A., Buckley R.H., Sullivan K.E., Ballas Z.K., Cunningham-Rundles C., Segal B.H. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2018; 141 (3): 1028–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
14. Tikhonova S.N., Rozenko D.A., Ushakova N.D., Popova N.N., Skopintsev A.M., Shul'ga A.V., Ten I.A. Optimizatsiya anesteziologicheskoy taktiki v khirurgicheskom lechenii pervichno-mnozhestvennogo nemelkokletochnogo raka legkogo [Optimization of anesthetic tactics in the surgical treatment of multiple primary non-small cell lung cancer]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskoy zhurnal.* 2021; 2 (2): 42–49. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-5 (in Russian).
15. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Pogorelova Yu.A., Neskubina I.V., Kotieva I.M., Shumarin K.A., Ishonina O.G. *Patent RU No. 2759487*; 2021 (in Russian).
16. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Shikhlyarova A.I., Trepitaki L.K., Surikova E.I., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Shumarin K.A., Kotieva I.M. Sposob sozdaniya polineoplazii so stimulyatsiey opukhlevogo rosta v usloviyakh pervichnogo immunodefitsita v eksperimente [Method to create multiple primary malignant neoplasms with stimulated tumor growth in primary immunodeficiency in experiment]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2021; 171 (6): 762–765 (in Russian).
17. Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A. Vliyanie khronicheskoy neyropaticheskoy boli na techenie zlokachestvennogo protsessa melanomy V16/F10 u samtsov myshey [Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2019; 201: 106–111 (in Russian).
18. Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Blikyan M.V. Neyromediatornye sistemy golovnoy mozga samok myshey v dinamike rosta zlokachestvennoy melanomy, vosproizvedennoy na fone khronicheskoy boli [Neurotransmitter systems of female mice brain in the dynamics of malignant melanoma growth reproduced under chronic pain]. *Patogenez.* 2017; 15 (4): 49–55 (in Russian).
19. Poojary R., Kumar N.A., Kumarchandra R., Sanjeev G., ShivanandaPai D., Vinodini N.A., Bhagyalakshmi K. Assessment of monoamine neurotransmitters in the cortex and cerebellum of gamma-irradiated mice: A neuromodulatory role of Cynodondactylon. *Journal of Carcinogenesis.* 2020; 19 (6). DOI: 10.4103/jcar.JCar_13_19.
20. Azat Aziz M., Shehab Diab A., Abdulrazak Mohammed A. Antioxidant categories and mode of action. *Antioxidants*; 2019: 1–20. DOI: 10.5772/intechopen.83544.
21. Goroshinskaya I.A., Neskubina I.V. Soderzhanie monoaminov pri gipobaricheskoy gipoksii i zashchitnom effekte pirazidola [Monoamine content in hypobaric hypoxia and pyrazidol protective effect]. *Voprosy meditsinskoj khimii.* 1998; 44 (3): 248–255 (in Russian).
22. Sarkar C., Chakroborty D., Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013; 8 (1): 7–14. DOI: 10.1007/s11481-012-9395-7.
23. Calvani M., Cavallini L., Tondo A., Spinelli V., Ricci L., Pasha A., Bruno G., Buonvicino D., Bigagli E., Vignoli M., Bianchini F., Sartiani L., Lodovici M., Semeraro R., Fontani F., de Logu F., Dal Monte M., Chiarugi P., Favre C., Filippi L. β -Adrenoreceptors control mitochondrial dormancy in melanoma and embryonic stem cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 816508. DOI: 10.1155/2018/816508.
24. Tchernev G., Lozev I., Temelkova I., Chernin S., Yungareva I. Schizophrenia as potential trigger for melanoma development and progression! The psychoneuro-endocrine-oncology (P.N.E.O) network! *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018; 6 (8): 1442–1445. DOI: 10.3889/oamjms.2018.276.
25. Jiang S.H., Hu L.P., Wang X., Li J., Zhang Z.G. Neurotransmitters: emerging targets in cancer. *Oncogene.* 2020; 39 (3): 503–515. DOI: 10.1038/s41388-019-1006-0.
26. Pshennikova M.G. Vrozhdannaya effektivnost' stress-limitiruyushchikh sistem, kak faktor ustoychivosti k stressornym povrezhdeniyam [Innate efficiency of stress-limiting systems as a factor of resistance to stress damage]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2003; 34 (3): 55–67 (in Russian).

27. Kaplieva I.V. *Patogeneticheskie aspekty metastaticheskogo porazheniya pecheni (eksperimental'noe issledovanie)* [Pathogenetic aspects of metastatic liver damage (experimental study)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Rostov-on-Don; 2019. 46 (in Russian).
28. Hare B.D., Shinohara R., Liu R.J., Pothula S., DiLeone R.J., Duman R.S. Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex Drd1 neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 223. DOI: 10.1038/s41467-018-08168-9.
29. Mu J., Huang W., Tan Z., Li M., Zhang L., Ding Q., Wu X., Lu J., Liu Y., Dong Q., Xu H. Dopamine receptor D2 is correlated with gastric cancer prognosis. *Oncol Lett.* 2017; 13 (3): 1223–1227. DOI: 10.3892/ol.2017.5573.
30. Surman M., Janik M.E. Stress and its molecular consequences in cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017; 71 (0): 485–499. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3830.
31. Weissenrieder J.S., Neighbors J.D., Mailman R.B., Hohl R.J. Cancer and the Dopamine D2 Receptor: A Pharmacological Perspective. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 370 (1): 111–126. DOI: 10.1124/jpet.119.256818.
32. Xu X.R., Xiao Q., Hong Y.C., Liu Y.H., Liu Y., Tu J. Activation of dopaminergic VTA inputs to the mPFC ameliorates chronic stress-induced breast tumor progression. *CNS neuroscience & therapeutics.* 2021; 27 (2): 206–219. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.13465>.
33. Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Trifanov V.S., Shumarin K.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Snezhko A.V. Soderzhanie neyrotrofinov v kore golovnogo mozga myshey oboego pola s pervichno-mnozhestvennymi zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Neurotrophins content in the cerebral cortex of mice of both sexes with primary multiple malignant tumours]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2022; 4. DOI: 10.17513/spno.31867 (in Russian).
34. Moradian H., Keshvari H., Fasehee H., Dinarvand R., Faghihi S. Combining NT3-overexpressing MSCs and PLGA microcarriers for brain tissue engineering: A potential tool for treatment of Parkinson's disease. *Mater SciEng C Mater Biol Appl.* 2017; 76: 934–943. DOI: 10.1016/j.msec.2017.02.178.
35. Severini C., Petrocchi Passeri P., Ciotti M.T., Florenzano F., Petrella C., Malerba F., Bruni B., D'Onofrio M., Arisi I., Brandi R., Possenti R., Calissano P., Cattaneo A. Nerve growth factor derivative NGF61/100 promotes outgrowth of primary sensory neurons with reduced signs of nociceptive sensitization. *Neuropharmacology.* 2017; 117: 134–148.

Received April 07, 2023; accepted December 11, 2023.

Information about the authors

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

Goroshinskaya Irina Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Pogorelova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Trepitaki Lidiya Konstantinovna, Candidate of Sciences (Biology), Junior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

For citation

Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Nemashkalova L.A. Soderzhanie dofamina i noradrenalina v kore golovnogo mozga myshey BALB/c Nude s pervichno-mnozhestvennymi zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Dopamine and norepinephrine content in the cerebral cortex of BALB/c Nude mice with multiple primary malignant tumours]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 1: 184–196. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-1-184-196 (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