

Журнал медико-биологических исследований. 2024. Т. 12, № 1. С. 80–88.
Journal of Medical and Biological Research, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 80–88.

Научная статья
УДК 591.21:612.111.15
DOI: 10.37482/2687-1491-Z170

Изменение ИК-спектров метаболитов энергетического обмена в крови крыс с гепатоцеллюлярной карциномой при воздействии гипертермии и апитоксина

Ольга Владимировна Красникова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>
Михаил Александрович Шабалин** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2070-4948>
Ольга Вячеславовна Кондрашина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-5173>
Марина Сергеевна Пискунова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4189-6259>
Анастасия Романовна Кондратьева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>
Наталья Вильяновна Кольтюкова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-4476>
Ольга Михайловна Московцева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9806-5942>

*Приволжский исследовательский медицинский университет
(Нижний Новгород, Россия)

**Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
(Нижний Новгород, Россия)

Аннотация. Радикальные методы лечения злокачественных новообразований печени удается применить лишь в 10–30 % случаев, поэтому необходимо разрабатывать и совершенствовать консервативные методы. В связи с этим актуальны исследования воздействия гипертермии на усвоение противоопухолевых препаратов и влияния компонентов пчелиного яда как физиологического терапевтического агента на энергетический метаболизм опухолевых клеток. Потенциальным методом изучения изменения показателей энергетического метаболизма в плазме крови можно считать инфракрасную спектроскопию. **Цель** данной работы заключается в оценке изменения концентраций метаболитов энергетического обмена в крови животных-опухоленосителей в условиях гипертермии на фоне действия апитоксина посредством инфракрасной спектроскопии. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 50 белых нелинейных крысах-самках. Животные были разделены на интактную, контрольную и три опытные группы. Крысам из контрольной и опытных групп была привита гепатоцеллюлярная карцинома. Животным опытных групп вводили внутривенно яд пчелы медоносной, затем проводили сеансы гипертермии при разных температурах (42,5; 43,5 и 44,5 °С). Плазму крови исследовали на спектрофотометре в диапазоне волновых чисел 1170–1025 см⁻¹. **Результаты.** Отмечено статистически значимое увеличение в крови крыс уровня аденозинтрифосфата (на 54 %) и уменьшение содержания аденозинмоно- (на 54 %), аденозиндифосфата (на 18 %) и глюкозы (на 87 %) по отношению к контролю при гипертермии 42,5 °С на фоне действия

Ответственный за переписку: Ольга Владимировна Красникова, адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: lala-g@yandex.ru

пчелиного яда к 7-м суткам, однако на 28-е сутки, наоборот, наблюдалось повышение концентраций аденозинмонофосфата, аденозиндифосфата, глюкозы и снижение уровня аденозинтрифосфата. При остальных режимах гипертермии положительной динамики не выявлено. Исследование подтвердило, что метод инфракрасной спектроскопии позволяет оценивать энергетические изменения в организме животного с гепатоцеллюлярной карциномой при разных режимах гипертермии на фоне терапевтического воздействия пчелиного яда. Наиболее оптимальные условия для активного влияния на организм пчелиного яда достигаются при 42,5 °С.

Ключевые слова: злокачественные опухоли печени, гепатоцеллюлярная карцинома, пчелиный яд, лечебная гипертермия, энергетический обмен, инфракрасная спектроскопия плазмы крови.

Для цитирования: Изменение ИК-спектров метаболитов энергетического обмена в крови крыс с гепатоцеллюлярной карциномой при воздействии гипертермии и апитоксина / О. В. Красникова, М. А. Шабалин, О. В. Кондрашина, М. С. Пискунова, А. Р. Кондратьева, Н. В. Кольтюкова, О. М. Москвцева // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 80-88. – DOI: 10.37482/2687-1491-Z170.

Original article

Changes in the IR Spectra of Energy Metabolism Metabolites in the Blood of Rats with Hepatocellular Carcinoma Under the Influence of Hyperthermia and Apitoxin

Ol'ga V. Krasnikova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4425-1819>

Mikhail A. Shabalin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2070-4948>

Ol'ga V. Kondrashina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-5173>

Marina S. Piskunova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4189-6259>

Anastasiya R. Kondrat'eva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4537>

Natal'ya V. Kol'tyukova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-4476>

Ol'ga M. Moskovtseva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9806-5942>

*Privolzhsky Research Medical University
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

**National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

Abstract. There is a need to develop and improve conservative treatment methods for malignant liver tumours, since only in a small percentage of cases (10–30 %) radical treatments can be applied. Therefore, of relevance are studies into the effect of hyperthermia on the absorption of antitumour drugs and the effect of bee venom as a physiological therapeutic agent on the energy metabolism of tumour cells. Infrared spectroscopy could potentially be used to study changes in energy metabolism parameters in the blood plasma. The **purpose** of this article is to assess changes in the concentrations of energy metabolism metabolites in the blood of tumour-bearing animals during hyperthermia under the action of apitoxin using infrared spectroscopy. **Materials and methods.** The

Corresponding author: Ol'ga Krasnikova, address: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation; e-mail: lala-g@yandex.ru

research involved 50 white non-linear female rats, divided into an intact, control and three experimental groups. The control and experimental groups were inoculated with hepatocellular carcinoma. The experimental groups were injected intraperitoneally with honey bee venom followed by hyperthermia sessions at different temperatures (42.5; 43.5 and 44.5 °C). Blood plasma was studied using a spectrophotometer in the wavenumber range of 1170–1025 cm⁻¹. **Results.** We found a statistically significant increase in adenosine triphosphate concentrations (by 54 %) and a decrease in adenosine monophosphate (by 54 %), adenosine diphosphate (by 18 %) and glucose (by 87 %) levels compared to the control at 42.5 °C hyperthermia under the action of bee venom by the 7th day; however, on the 28th day the opposite effect was observed: an increase in adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and glucose concentrations and a decrease in adenosine triphosphate levels. No positive dynamic was detected at other hyperthermia regimens. It is concluded that infrared spectroscopy can be used to assess energy changes in animals with hepatocellular carcinoma at different hyperthermia regimens under the therapeutic effect of bee venom. The optimal conditions for bee venom effects on the body are achieved at 42.5 °C.

Keywords: malignant liver tumours, hepatocellular carcinoma, bee venom, hyperthermia therapy, energy metabolism, infrared spectroscopy of blood serum.

For citation: Krasnikova O.V., Shabalin M.A., Kondrashina O.V., Piskunova M.S., Kondrat'eva A.R., Kol'tyukova N.V., Moskovtseva O.M. Changes in the IR Spectra of Energy Metabolism Metabolites in the Blood of Rats with Hepatocellular Carcinoma Under the Influence of Hyperthermia and Apitoxin. *Journal of Medical and Biological Research*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 80–88. DOI: 10.37482/2687-1491-Z170

Лечение гепатоцеллюлярной карциномы – актуальная проблема медицины. Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени является оперативное вмешательство, однако провести его удается лишь в 10–30 % случаев. Эффективность традиционных методов лечения гепатоцеллюлярной карциномы – химиотерапии и терапевтической абляции – остается низкой [1]. Выявление нерезектабельных случаев и малоэффективность химиотерапии обуславливают необходимость разработки новых консервативных методов лечения заболевания на последних стадиях, основанных как на применении новых противоопухолевых препаратов, так и на совершенствовании способов их введения [2].

Несомненный интерес представляет положительное влияние тепла на цитостатическую активность противоопухолевых препаратов. Увеличение кровотока и проницаемости клеточной мембраны при повышенной температуре может улучшать усвоение препарата опухолевой тканью [3]. Кроме того, гипертермия

влияет на различные внутриклеточные процессы, такие как иммунный ответ и процессы восстановления ДНК, а также модифицирует жизненно важные для опухолевых клеток условия: васкуляризацию, микроокружение опухоли, доставку кислорода к клеткам [4]. Большинство исследователей отмечают, что опухолевые клетки наиболее чувствительны к нагреванию в температурном диапазоне от 42 до 44 °C [3].

Фармацевтические препараты, применяемые в онкологии для химиотерапии, не всегда имеют достаточную широту терапевтического действия. Дозы, необходимые для достижения противоопухолевого эффекта, находятся на грани концентраций, способных вызвать токсический эффект. Актуальным в этом направлении исследований является поиск комплексных препаратов с физиологически активными веществами, например пчелиным ядом. Положительные эффекты яда в значительной степени связаны с адаптогенными и антиоксидантными свойствами этого зоотоксина [5]. Пчелиный яд, по данным исследований, может быть использован для борьбы с микроорганиз-

мами, воспалительными процессами и онкологическими заболеваниями [6].

Основная часть пчелиного яда – белковые вещества, представленные мелиттином, апамином, дегранулирующим тучные клетки пептидом, адолапином, фосфолипазой А2, также в его состав входят гиалуронидаза, различные аминокислоты и летучие соединения [7]. Пчелиный яд обладает высокой противовоспалительной активностью, устраняет тканевую гипоксию, благодаря чему восстанавливается энергетический статус организма [8–10].

Инфракрасная (ИК) спектроскопия зарекомендовала себя как метод, с помощью которого возможно установить изменения в составе жидкостей и тканей организма, в т. ч. обнаружить опухолевые клетки, маркеры хронических и инфекционных заболеваний, оценить уровни глюкозы, холестерина и других веществ в крови, а также проанализировать метаболический статус пациента [11]. Так, изменение содержания метаболитов энергетического обмена с успехом может быть определено методом ИК-спектроскопии плазмы крови [12].

Таким образом, целью работы стала оценка посредством ИК-спектроскопии изменения концентраций метаболитов энергетического обмена в крови животных-опухоленосителей в условиях гипертермии на фоне действия зоотоксина.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 50 женских особях белых нелинейных крыс массой 250 ± 20 г. Животные были разделены на группы: интактная; контрольная (особи-опухоленосители, подвергнутые внутрибрюшинному введению 0,5 мл физиологического раствора); опытные (1, 2 и 3-я – особи-опухоленосители, подвергнутые тепловой экспозиции при 42,5; 43,5 и 44,5 °С соответственно на фоне действия зоотоксина).

Опухолевый процесс моделировали путем прививания животным клеточной культуры гепатоцеллюлярной карциномы. Штамм опухолевых клеток был приобретен в Национальном медицинском исследовательском центре

онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва). Эксперимент проводился в соответствии с нормативными локальными актами ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и международными правовыми и этическими нормами использования животных в научных целях.

В качестве зоотоксина был использован яд пчелы медоносной. Яд вводили внутривентриально в дозе 1 мг/кг и объеме 0,5 мл за 10 мин до начала тепловой экспозиции.

Сеансы гипертермии проводили в термокамере, разработанной сотрудниками кафедры физиологии и биохимии человека и животных Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Кровь забирали из подъязычной вены 3 раза: на 1, 7, 28-е сутки от начала терапии. Образцы центрифугировали, затем отбирали плазму, которую подвергали дегидратации в течение 48 ч при комнатной температуре.

Из полученных образцов изготавливали суспензию в вазелиновом масле, которую исследовали методом ИК-спектроскопии. Регистрацию спектров поглощения проводили на спектрофотометре CarlZeiss Jena Specord IR-75 (Германия), в диапазоне волновых чисел $1170\text{--}1025\text{ см}^{-1}$ [12].

С целью исключения корреляции изучаемых показателей и концентрации биоматериала в образце за ИК-спектроскопические параметры принимали частные, полученные в результате деления высот пиков полос поглощения друг на друга: $X = 1165/1070$; $Y = 1165/1150$; $Z = 1165/1125$. По атласу ИК-спектроскопии¹ значению 1125 см^{-1} соответствует глюкоза. Согласно исследованию [13], в качестве фосфорсодержащих органических соединений могут определяться нуклеозидтри-(ди-, моно-)фосфорные кислоты и их производные, а именно: аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ), с соответствующими максимумами при 1165, 1150, 1070 см^{-1} .

¹Luff N.A.J. Working Atlas of Infrared Spectroscopy. Boston, 1978. 73 p.

Обработка данных производилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с применением методов одномерной статистики. Полученные данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое; m – стандартное отклонение. Статистическую значимость различий средних значений определяли с использованием t -критерия Стьюдента. Выборки считали принадлежащими к разным генеральным совокупностям при $p \leq 0,05$.

Результаты. Полученные данные (см. таблицу, рисунок) свидетельствуют о том, что в плазме крови крыс контрольной группы параметры X , Y , Z в среднем статистически значимо ниже (на 63,6; 24,3 и 44,5 % соответственно) в сравнении с интактными животными ($p \leq 0,05$). Таким образом, можно говорить об увеличении уровней АМФ, АДФ и снижении концентрации АТФ у животных-опухоленосителей по отношению к здоровым.

Ранее проведенными исследованиями показано, что при неопластических процессах

повышается содержание глюкозы в плазме крови. Это объясняется тем, что кровь, являясь переносчиком, доставляет глюкозу из клеток, не затронутых неоплазией, в опухолевую ткань [14]. По результатам нашего эксперимента выявлено снижение в образцах контрольных крыс высоты пика полосы поглощения 1165/1125 с $1,37 \pm 0,05$ до $0,76 \pm 0,03$, что позволяет сделать вывод об увеличении концентрации глюкозы в плазме крови и при гепатоцеллюлярной карциноме.

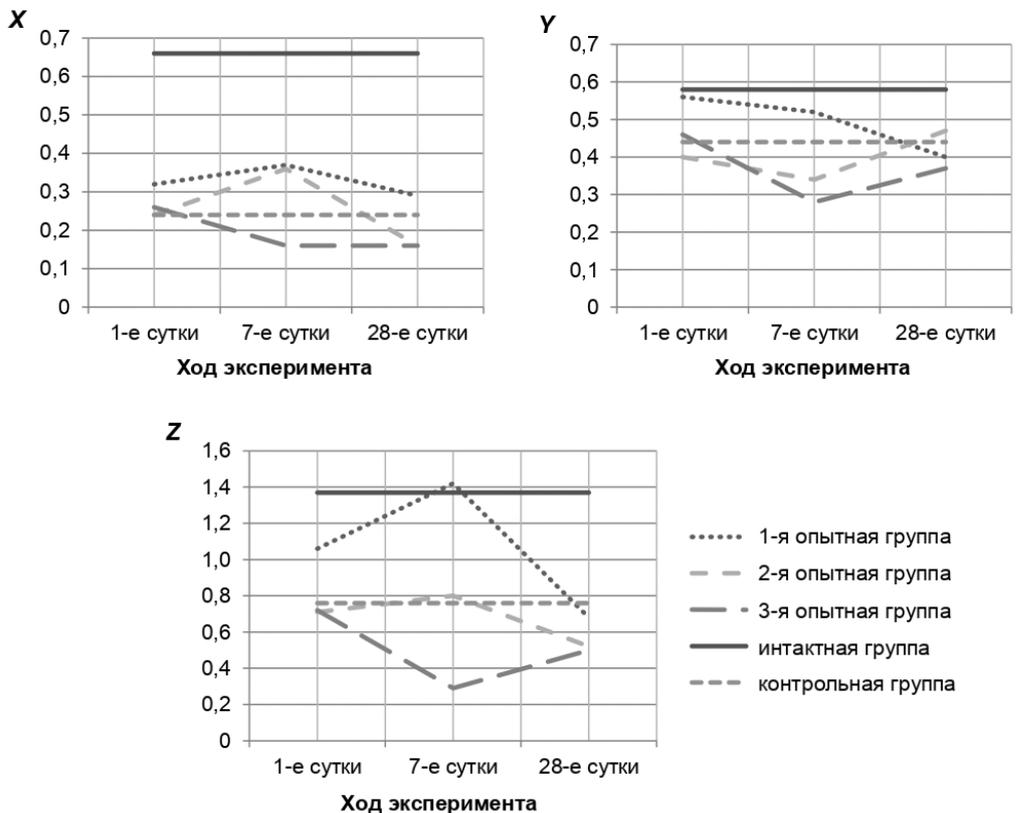
При проведении эксперимента был отмечен статистически значимый рост параметров X , Y , Z (на 54, 18 и 87 % соответственно) по отношению к контролю при гипертермии $42,5$ °С на фоне действия пчелиного яда к 7-м суткам, однако на 28-е сутки параметры резко снизились, что означает увеличение концентрации АМФ (на 22 %), АДФ (на 23 %), глюкозы (на 52 %) и снижение уровня АТФ (на 22 %).

При гипертермии $43,5$ °С и воздействии пчелиного яда в плазме крови повышается содержание АМФ (на 33 %), глюкозы (на 32 %),

Сравнительный анализ параметров ИК-спектров плазмы крови разных групп крыс в процессе эксперимента Comparative analysis of IR spectra parameters in the blood plasma from different groups of rats during the experiment

| Группа | Отношение полос поглощения | | |
|--------------|----------------------------|---------------|---------------|
| | X (1165/1070) | Y (1165/1150) | Z (1165/1125) |
| Интактная | 0,66±0,03 | 0,58±0,04 | 1,37±0,05 |
| Контрольная | 0,24±0,03* | 0,44±0,03* | 0,76±0,03* |
| 1-я опытная: | | | |
| 1-е сутки | 0,32±0,02** | 0,56±0,02** | 1,06±0,03** |
| 7-е сутки | 0,37±0,02** | 0,52±0,02** | 1,42±0,02** |
| 28-е сутки | 0,29±0,03 | 0,40±0,02 | 0,68±0,03** |
| 2-я опытная: | | | |
| 1-е сутки | 0,24±0,02 | 0,40±0,01 | 0,71±0,02 |
| 7-е сутки | 0,36±0,03** | 0,34±0,02 | 0,80±0,02 |
| 28-е сутки | 0,16±0,02** | 0,47±0,03 | 0,52±0,02** |
| 3-я опытная: | | | |
| 1-е сутки | 0,26±0,03 | 0,46±0,02 | 0,72±0,02 |
| 7-е сутки | 0,16±0,02** | 0,28±0,03** | 0,29±0,04** |
| 28-е сутки | 0,16±0,02** | 0,37±0,03** | 0,50±0,03** |

Примечание. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * – по сравнению с группой интактных животных; ** – по сравнению с группой контрольных животных.



Динамика средних значений параметров ИК-спектров плазмы крови крыс в процессе эксперимента

Dynamics of average values of IR spectra parameters in rat blood plasma during the experiment

снижается уровень АДФ (на 7 %) и АТФ (на 33 %) к 28-м суткам.

Данные исследования также показали, что на фоне введения апитоксина при гипертермии на уровне 44,5 °С у экспериментальных животных к 28-м суткам в плазме крови увеличивается содержание АМФ (на 33 %), АДФ (на 16 %), глюкозы (на 34 %) на фоне снижения содержания АТФ (на 33 %).

Обсуждение. В 1-й опытной группе (гипертермия 42,5 °С) на 7-е сутки эксперимента наблюдается наибольший положительный терапевтический эффект. Параметры ИК-спектра максимально приближаются к значениям нормы, а значит, уровень метаболитов и сам энер-

гообмен в целом соответствуют оптимальным значениям.

Длительное воздействие гипертермии приводит к усугублению стрессовой ситуации для животных-опухоленосителей. То же можно сказать и о применении гипертермии при температурах 43,5 и 44,5 °С, которые также не дают положительного терапевтического эффекта, при этом уровни значимых метаболитов имеют отрицательную динамику.

Несмотря на использование в экспериментах различных штаммов опухоли для создания моделей онкогенеза разных органов, изменения метаболитов энергетического обмена в плазме крови животных-опухоле-

носителей однотипны. Это показано в таких исследованиях, как [15, 16], где при использовании штаммов лимфосаркомы Плисса, гепатомы Зайделя тенденция изменения параметров ИК-спектров плазмы крови абсолютно идентична.

Итак, метод ИК-спектроскопии позволяет оценивать энергетические нарушения в организме животного с гепатоцеллюлярной карциномой при разных режимах гипертермии на фоне терапевтического воздействия пчелиного яда. Установлено, что тепловая нагрузка при

42,5 °С дает самые высокие положительные изменения содержания метаболитов энергообмена в организме животного с неоплазией на ранних сроках эксперимента. Значит, наиболее оптимальные условия для активного воздействия на организм пчелиного яда достигаются именно при таком режиме гипертермии. Более поздние сроки злокачественного процесса печени и более высокие температурные режимы усугубляют общий стресс в организме животного, и терапевтические свойства апитоксина снижаются.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Anwanwan D., Singh S.K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in Liver Cancer and Possible Treatment Approaches // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2020. Vol. 1873, № 1. Art. № 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>
2. Alqahtani A., Khan Z., Alloghbi A., Said Ahmed T.S., Ashraf M., Hammouda D.M. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, № 9. Art. № 526. <https://doi.org/10.3390/medicina55090526>
3. Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Rieserer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 3. Art. № 625. <https://doi.org/10.3390/cancers14030625>
4. Crezee J., Franken N.A.P., Oei A.L. Hyperthermia-Based Anti-Cancer Treatments // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 6. Art. № 1240. <https://doi.org/10.3390/cancers13061240>
5. Дыдыкина В.Н., Ерёмкина Ю.Д., Корягин А.С., Смирнов В.П., Смирнова Л.А. Влияние наноструктурированных систем «Хитозан-наночастицы золота», «Хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота» на структуру и массу опухоли, перекисное окисление липидов и функциональное состояние крыс с опухолью РС-1 // *Мед. альм.* 2016. № 2(42). С. 133–137.
6. Khalil A., Elesawy B.H., Ali T.M., Ahmed O.M. Bee Venom: From Venom to Drug // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 16. Art. № 4941. <https://doi.org/10.3390/molecules26164941>
7. Wehbe R., Frangieh J., Rima M., El Obeid D., Sabatier J.-M., Fajloun Z. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests // *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 16. Art. № 2997. <https://doi.org/10.3390/molecules24162997>
8. Суханова Л.В., Канарский А.В. Биологическая ценность пчелинового яда // *Вестн. технол. ун-та*. 2016. Т. 19, № 8. С. 145–150.
9. Короткевич И.Г., Бородин О.И. Структурно-функциональные свойства и биологическая активность мелитина из яда пчел // *Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер.: Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем*. 2016. Т. 11, ч. 1. С. 101–109.
10. Бутенко Л.И., Кулешова С.А., Подгорная Ж.В., Мыкоц Л.П., Дмитриев А.Б. Физико-химические исследования пчелиного яда и продуктов на его основе // *Фармация и фармакология*. 2018. Т. 6, № 4. С. 351–366. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-4-351-366>
11. Kochan K., Bedolla D.E., Perez-Guaita D., Adegoke J.A., Chakkumpulakkal Puthan Veetil T., Martin M., Roy S., Pebotuwa S., Heraud P., Wood B.R. Infrared Spectroscopy of Blood // *Appl. Spectrosc.* 2021. Vol. 75. P. 611–646. <https://doi.org/10.1177/0003702820985856>

12. Гордецов А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей // *Соврем. технологии в медицине*. 2010. № 1. С. 84–98.

13. Красникова О.В. Физиологический анализ инфракрасных спектров плазмы крови животных в норме и при экспериментальном онкогенезе: дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2012. 133 с.

14. Ancey P.-B., Contat C., Meylan E. Glucose Transporters in Cancer – from Tumor Cells to the Tumor Microenvironment // *FEBS J*. 2018. Vol. 285. P. 2926–2943. <https://doi.org/10.1111/febs.14577>

15. Красникова О.В., Гордецов А.С., Крылов В.Н. Изменение параметров ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне введения биологически активных добавок // *Соврем. технологии в медицине*. 2011. № 4. С. 18–21.

16. Красникова О.В., Гордецов А.С., Контрощикова К.Н., Крылов В.Н., Сазанов А.И. Изменение параметров ИК-спектров плазмы крови животных-опухоленосителей на фоне комплексного введения доксорубина и озона // *Вестн. Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского*. 2011. № 5-1. С. 105–109.

References

1. Anwanwan D., Singh S.K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in Liver Cancer and Possible Treatment Approaches. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, 2020, vol. 1873, no. 1. Art. no. 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>

2. Alqahtani A., Khan Z., Alloghbi A., Said Ahmed T.S., Ashraf M., Hammouda D.M. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina (Kaunas)*, 2019, vol. 55, no. 9. Art. no. 526. <https://doi.org/10.3390/medicina55090526>

3. Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Riesterer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment. *Cancers (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 3. Art. no. 625. <https://doi.org/10.3390/cancers14030625>

4. Crezee J., Franken N.A.P., Oei A.L. Hyperthermia-Based Anti-Cancer Treatments. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 6. Art. no. 1240. <https://doi.org/10.3390/cancers13061240>

5. Dydykina V.N., Eremina Yu.D., Koryagin A.S., Smirnov V.P., Smirnova L.A. Vliyanie nanostrukturirovannykh sistem “Khitozan-nanochastitsy zolota”, “Khitozan-pchelinyy yad-nanochastitsy zolota” na strukturu i massu opukholi, perekisnoe okislenie lipidov i funktsional’noe sostoyanie krysa s opukhol’yu RS-1 [Influence of Nanostructures Systems of “Chitosan-Gold Nanoparticles”, “Chitosan-Apitoxin-Gold Nanoparticles” on the Structure and Mass of the Tumor, Peroxidation of Lipids and Functional State of Rats Having RS-1 Tumor]. *Meditinskiy al'manakh*, 2016, no. 2, pp. 133–137.

6. Khalil A., Elesawy B.H., Ali T.M., Ahmed O.M. Bee Venom: From Venom to Drug. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 16. Art. no. 4941. <https://doi.org/10.3390/molecules26164941>

7. Wehbe R., Frangieh J., Rima M., El Obeid D., Sabatier J.-M., Fajloun Z. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 16. Art. no. 2997. <https://doi.org/10.3390/molecules24162997>

8. Sukhanova L.V., Kanarskiy A.V. Biologicheskaya tsennost' pchelिनovogo yada [Biological Value of Bee Venom]. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*, 2016, vol. 19, no. 8, pp. 145–150.

9. Korotkevich I.G., Borodin O.I. Strukturno-funktsional'nye svoystva i biologicheskaya aktivnost' melitina iz yada pchel [Structure-Function Properties and Biological Activity of Melittine from Honey Bee Venom]. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Fiziologicheskie, biokhimicheskie i molekulyarnye osnovy funktsionirovaniya biosistem*, 2016, vol. 11, pt. 1, pp. 101–109.

10. Butenko L.I., Kuleshova S.A., Podgornaya J.V., Myikots L.P., Dmitriev A.B. Physico-Chemical Studies of Apitoxin and Products on Its Basis. *Pharm. Pharmacol.*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 351–366 (in Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-4-351-366>

11. Kochan K., Bedolla D.E., Perez-Guaita D., Adegoke J.A., Chakkumpulakkal Puthan Veetil T., Martin M., Roy S., Pebotuwa S., Heraud P., Wood B.R. Infrared Spectroscopy of Blood. *Appl. Spectrosc.*, 2021, vol. 75, no. 6, pp. 611–646. <https://doi.org/10.1177/0003702820985856>

12. Gordetsov A.S. Infkrasnaya spektroskopiya biologicheskikh zhidkostey i tkaney [Infrared Spectroscopy of Biological Fluids and Tissues]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2010, no. 1, pp. 84–98.

13. Krasnikova O.V. *Fiziologicheskiy analiz infrakrasnykh spektrov plazmy krovi zivotnykh v norme i pri eksperimental'nom onkogeneze* [Physiological Analysis of Infrared Spectra of Animal Blood Plasma in Health and in Experimental Oncogenesis: Diss.]. Nizhny Novgorod, 2012. 133 p.

14. Ancey P.-B., Contat C., Meylan E. Glucose Transporters in Cancer – from Tumor Cells to the Tumor Microenvironment. *FEBS J.*, 2018, vol. 285, no. 16, pp. 2926–2943. <https://doi.org/10.1111/febs.14577>

15. Krasnikova O.V., Gordetsov A.S., Krylov V.N. *Izmenenie parametrov IK-spektrov plazmy krovi zivotnykh-opukholenositeley na fone vvedeniya biologicheskii aktivnykh dobavok* [The Change in the Parameters of Blood Plasma Infrared Spectra of Animals-Carriers of Tumours Against the Background of Dietary Supplement Administration]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*, 2011, no. 4, pp. 18–21.

16. Krasnikova O.V., Gordetsov A.S., Kontorshchikova K.N., Krylov V.N., Sazanov A.I. *Izmenenie parametrov IK-spektrov plazmy krovi zivotnykh-opukholenositeley na fone kompleksnogo vvedeniya doksorubitsina i ozona* [The Change in Parameters of Blood Plasma IR Spectra of Tumour-Bearing Animals on the Background of Doxorubicin and Ozone Complex Administration]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, 2011, no. 5-1, pp. 105–109.

Поступила в редакцию 15.11.2022 / Одобрена после рецензирования 16.10.2023 / Принята к публикации 23.10.2023.
Submitted 15 November 2022 / Approved after reviewing 16 October 2023 / Accepted for publication 23 October 2023.