



ISSN 2713-153X [Print]
ISSN 2713-1602 [Online]

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ

Pharmacy Formulas

Том
Volume

2

№
Number

1

2020

О ЖУРНАЛЕ ABOUT MAGAZINE

Журнал «Формулы Фармации» соответствует современным правилам и требованиям отечественного и зарубежного законодательства к рецензируемым научным изданиям.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные исследовательские статьи, теоретические, методологические работы, краткие сообщения, результаты диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и на соискание ученой степени доктора наук, методические материалы для практической деятельности и обучения работников по фармацевтическим и смежным специальностям.

Тематика публикуемых материалов ограничена двумя отраслями науки – медицинская и биологическая – и соответствующими им тремя группами научных специальностей (03.02.00 Общая биология, 14.03.00 Медико-биологические науки, 14.04.00 Фармацевтические науки) в соответствии с приказом Минобрнауки РФ от 23 октября 2017 г. №1027 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени» и приказом Минобрнауки РФ от 12 декабря 2016 г. №1586 (ред. 27 марта 2018 г.) «Об утверждении правил формирования перечня рецензируемых научных изданий».

Инфраструктурная поддержка

При условии благоприятного развития отраслевой венчурной инфраструктуры и благоприятного режима для инвестиций государства в науку российские компании, создающие инновационные продукты и конкурирующие на глобальном рынке, нуждаются в развитии своей информационной инфраструктуры. Это разработка и поддержание информационной базы данных о ведущихся исследованиях, получение информации обо всех программах поддержки экспорта – Export Promotion Cell in the Pharmaceutical Division, организация Biotechnology Parks и Biotech Incubation Centers. В том числе, и для развития фармацевтических исследований.

Для представления читателю результатов качественного научного исследования мы готовы нести ответственность за подготовку статьи под требования журнала, общественное рецензирование научных статей, подготовку статьи к опубликованию, предоставление возможностей и научных коммуникаций учредителей издания для продвижения статьи.

Уже с первого выпуска нашего издания авторы смогут воспользоваться персональным веб-сайтом издания; присвоением идентификатора DOI рукописи автора сразу после загрузки на сайт; уникальным идентификатором автора ORCID; профессиональными социальными сетями Google Scholar, ResearchGate; репозиториями; открытыми электронными архивами; системой управления библиографией; социальными медиа; регистрацией ученого в качестве рецензента; помощью в подготовке использования СМИ (материалов для пресс-релиза, интервью).

Издательство журнала имеет прямые каналы передачи информации в РИНЦ и международные базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, CNKI.

Редакционная политика

Наш журнал ориентирован на клинических фармакологов; специалистов экспертных организаций; работников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов; работников регуляторных и контрольно-надзорных организаций и учреждений в сфере фармацевтической отрасли и Роспотребнадзора РФ; научных сотрудников, медицинских и фармацевтических работников организаций и учреждений Минздрава РФ; специалистов научных организаций РАН и других исследователей в сфере экологической безопасности.

Деятельность редакции направлена на удовлетворение потребностей читателей и авторов при соблюдении их прав и законных интересов.

Интеллектуальный труд ученых признается высшей ценностью, все решения принимаются исходя из необходимости оказания содействия автору в совершенствовании его научной работы. Редакция несет ответственность за качество опубликованных научных статей, а также осуществляет поддержку инициатив, направленных на снижение количества некорректных действий со стороны исследователей и нарушений норм этики.

Получение авторами в ходе исследований негативных результатов не является препятствием для их опубликования в журнале.

Редакция поощряет научные дискуссии и обмен опытом на страницах и сайте издания.

Большое внимание редакция уделяет распространению электронных версий журнала и предоставлению доступа к нему крупнейших издательств научных журналов мира.

Главная миссия учредителей и редакции журнала «Формулы Фармации» – содействие развитию современной отечественной науки.

Журнал как сетевое издание издается при поддержке и участии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Ресурсы издательства

Более подробную информацию о нашем издании и его политике вы сможете постоянно получать в обязательных рубриках печатной версии и на сайте журнала в открытом доступе.

Сайт журнала соответствует всем требованиям международной библиографической базы. На собственной платформе осуществляется полный электронный документооборот для авторов, рецензентов, научных и литературных редакторов.



ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR



Основная миссия вузов – дать обучающимся необходимые для профессионального роста знания, умения и навыки – остается неизменной вне зависимости от времени или типа университета.

Сегодня десятью лучшими университетами мира считаются Harvard University, Massachusetts Institute of Technology, University of

Cambridge, University of Oxford, University College London, Stanford University, California Institute of Technology, Princeton University, Yale University, Columbia University. Чем они заслужили такую высокую оценку?

Рейтингование высших учебных заведений более чем в двадцати странах мира постоянно проводит ряд авторитетных зарубежных исследовательских компаний. Параметры и критерии, признанные мировым сообществом, остаются неизменными на протяжении многих лет: количество студентов и преподавателей; количество бюджетных мест; количество в учебном заведении иностранных студентов и преподавателей; количество преподавателей с научной степенью; уровень поддержки и финансирования научной и образовательной деятельности преподавательского состава; уровень заработной платы педагогов; востребованность выпускников вузов на рынке труда; количество научных работников и уровень их исследовательской работы; количество публикаций, выполненных сотрудниками вуза; количество иностранных преподавателей с научными достижениями; количество защищенных диссертаций; рейтинг в академической среде.

Важное место в рейтингах занимает оценка научно-исследовательской активности обучающихся и преподавателей. Уровень научно-исследовательской активности оценивается по следующим группам: инновационная активность, научные достижения, инновационная инфраструктура.

Формат журнала предоставляет возможность повысить показатель научных достижений как авторов нашего издания, так и обучающихся и преподавателей университета. Научные достижения оцениваются по количеству публикаций в научных журналах, индексируемых в зарубежных базах данных за определенный период; количеству цитирования статей, изданных за определенный период согласно зарубежным базам данных и РИНЦ; оценке представителями академического, научного и инновационного сообщества популярности научных публикаций сотрудников университета. Таким образом, для повышения рейтинга вуза количество и качество публикаций в индексируемых изданиях приобретают особенно важное значение.

В российских вузах важнейшим органом, от работы которого в значительной степени зависит уровень научных достижений, является Диссертационный совет. Именно он несет ответственность за качество и объективность экспертизы диссертаций, за обоснованность принимаемых реше-

ний и призван обеспечить высокий уровень требований при определении соответствия диссертаций критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. Вокруг него консолидируются научные кадры, через него проходит поток современных идей, проблем и разработок.

Приоритетным направлением работы Редакционного совета и Редколлегии журнала «Формулы Фармации» является научное взаимодействие с Диссертационным советом на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационному совету университета разрешено проводить защиты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата фармацевтических наук по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия; 14.04.03 – организация фармацевтического дела.

Диссертационный совет несет ответственность за качество и объективность экспертизы диссертаций, за обоснованность принимаемых решений и призван обеспечить высокий уровень требований при определении соответствия диссертаций критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. В Диссертационном совете проходят тщательную экспертизу и защищаются диссертационные работы, посвященные разработке технологий получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ, совершенствованию системы организации производства, изготовления и контроля качества лекарственных средств, разработке методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе, решению проблем профессиональной подготовки, повышения квалификации и рационального использования фармацевтических кадров, изучению особенностей организации лекарственного обеспечения населения, анализу рынка лекарственных средств. Защиты диссертационных работ носят характер научной дискуссии и проходят в обстановке высокой требовательности, принципиальности и соблюдения научной этики.

Все эти направления работы совета полностью соответствуют профилю журнала «Формулы Фармации». Научные работы, публикуемые на страницах издания, предварительно также подвергаются тщательному рецензированию. Их размещение в электронной версии журнала означает автоматическое индексирование рядом международных баз данных.

В связи с этим мы возлагаем большие надежды на сотрудничество журнала с Диссертационным советом нашего и других университетов в сфере повышения качества защищаемых диссертационных работ, а также содействия повышению публикационной активности членов диссертационных советов согласно критериям ВАК Министерства образования Российской Федерации.

Игорь Наркевич,
председатель Редакционного совета

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года

Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель:

И.А. Наркевич,

ректор Санкт-Петербургского государственного
химико-фармацевтического университета

Министерства здравоохранения РФ

д-р фармацевт. наук, проф.

(Санкт-Петербург, Россия)

○ **В.А. Дадали,** д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

○ **В.К. Донченко,** д-р экон. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

○ **Ш.И. Левит,** д-р мед. наук, проф.
(Хадера, Израиль)

○ **В.В. Перельгин,** д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

○ **А.Г. Софронов,** чл.-корр. РАН
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

○ **Е.В. Флисюк,** д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL COUNCIL

Chairmen:

Igor A. Narkevich,
Rector Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical
University, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor
(St-Petersburg, Russia)



Vladimir A. Dadali,
D.Sc. in Chemistry, Professor
(St-Petersburg, Russia)



Vladislav K. Donchenko,
D.Sc. in Economic, Professor
(St-Petersburg, Russia)



Levit Shmuel,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Hadera, Israel)



Vladimir V. Perylygin,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia)



Alexander G. Sofronov, Corr. Member of
RAS Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia)



Elena V. Flisyuk,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor
(St-Petersburg, Russia)

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- | | |
|---|--|
| ○ Н.Г. Венгерович , д-р мед. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В.М. Луфт , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ С.А. Воробьева , д-р филос. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И.А. Наркевич , ректор
СПХФУ Минздрава РФ,
д-р фармацевт.наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ А.В. Водоватов , канд. биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ О.Д. Немятых , д-р фармацевт. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В.А. Галынкин , д-р техн. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ С.В. Оковитый , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ М.Л. Гельфонд , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А.С. Орлов , канд. фармацевт. наук, доц.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В.А. Дадали , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ В.В. Перельгин , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В.К. Донченко , д-р экон. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А.Г. Софронов , чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.В. Доровских , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И.И. Тернинко , д-р фармацевт. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.В. Змитрович , д-р биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Е.В. Флисюк , д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н.В. Ефимов , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ С.В. Холодкевич , д-р техн. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.Е. Каухова , д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И.П. Яковлев , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Ш.И. Левит , д-р мед. наук, проф.
(Хадера, Израиль) | |

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL BOARD

- | | | | |
|---|---|---|---|
| ○ | Nikolai G. Vengerovich ,
Doctor of Medicine (MD)
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Valery M. Lyft , Doctor of
Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Svetlana A. Vorobeva
Doctor Philosophy, Associate Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Igor A. Narkevich , D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Alexander V. Vodovатов ,
Ph.D. in Biology
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Oksana D. Nemyatykh , D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Valery A. Galynkin , Doctor of
D.Sc. in Engineering, Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Sergey V. Okovityi ,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Mark L. Gelfond ,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Alexander S. Orlov , Ph.D. in
Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor (St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Vladimir A. Dadali ,
D.Sc. in Chemistry, Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Vladimir V. Pereygin ,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Vladislav K. Donchenko ,
D.Sc. in Economic, Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Alexander G. Sofronov , Corr. Member
of RAS Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Igor V. Dorovsky
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Moscow, Russia) | ○ | Inna I. Teminko , D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Ivan V. Zmitrovich ,
D.Sc. in Biology
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Elena V. Flisyuk , D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Nikolai V. Efimov ,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St-Petersburg, Russia) | ○ | Sergey V. Kholodkevich ,
D.Sc. in Engineering
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Irina E. Kauhova ,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St-Petersburg, Russia) | ○ | Igor P. Yakovlev ,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences
(St-Petersburg, Russia) |
| ○ | Levit Shmuel ,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Hadera, Israel) | | |

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс

Н.Г. Венгерович, Н.В. Ефимов, Н.И. Рогожина, В.И. Степченков

8

Approaches to the assessment of quantitative composition of drugs based on natural peptides containing glycosaminoglycan-peptide complex

N.G. Vengerovich, N.V. Efimov, N.I. Rogozhina, V.I. Stepchenkov

Возможность применения производных морфолина в качестве средств коррекции неврологических нарушений при заболеваниях нервной системы

В.А. Приходько, Ю.И. Сысоев, С.В. Оковитый

16

Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases

V.A. Prikhodko, Yu.I. Sysoev, S.V. Okovityi

Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением

Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк

36

Modern polymers in prolonged release tablet technology

Y.M. Kotsur, E.V. Flisyuk

Обработка и оценка качественных данных фармацевтического маркетингового рынка экономико-статистическими методами

С.З. Умаров

74

Processing and evaluation of qualitative data of the pharmaceutical market using economic and statistical methods

S.Z. Umarov

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Анализ моделей биораспределения ²²³Ra-дихлорида для оценки доз внутреннего облучения

Л.А. Чипига, А.В. Водоватов, А.Е. Петрова, А.А. Станжевский

34

Evaluation of the ²²³Ra-dichloride biodistribution models for the assessment of the doses from internal exposure

L.A. Chipiga, A.V. Vodovатов, A.E. Petrova, A.A. Stanzhevsky

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Патогенетическое обоснование применения модифицированных форм и пептидных аналогов эритропоэтина как цитопротекторов
И.М. Иванов, А.С. Никифоров, Н.Г. Венгерович, В.В. Перелыгин, Ю.А. Прошина

70

Pathogenic substantiation of application of erythropoietin modified forms and peptide analogues as cytotprotectors
I.M. Ivanov, A.S. Nikiforov, N.G. Vengerovich, V.V. Perelygin, Y.A. Proshina

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Аспекты применения пестицидов и агрохимикатов в сфере пчеловодства
С.Г. Парамонов

32

Aspects of pesticide and agrochemical application in the field of beekeeping
S.G. Paramonov

НАСЛЕДИЕ

Моисей Хаимович Бергольц: первый ректор возрожденного института
И.А. Наркевич, С.В. Степанов, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перелыгин, Д.О. Доброва

92

Moses Efimovich Bergolts: first rector of the revived institute
I. A. Narkevich, S.V. Stepanov, Yu.Yu. Zvyagin, S.A. Vorobeva, V.V. Perelygin, D.O. Dobrova

ЮБИЛЕЙ

Валерий Галынкин: «Ученому нужно быть еще и практиком»
Ю.Ю. Звягин

98

Valery Galynkin: "A Scientist should also be a practitioner"
Yu.Yu. Zvyagin

ANNIVERSARY

УДК: 615.074а

Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс

©2020. Н.Г. Венгерович^{1,2*}, Н.В. Ефимов³, Н.И. Рогожина⁴, В.И. Степченков⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Дорожная клиническая больница открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

* e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 01.12.2019 г.

После доработки 05.01.2020 г.

Принята к публикации 10.02.2020 г.

Исследованы препараты, выделенные из биоматериала сельскохозяйственных животных и рыб (румалон, алфлутоп), которые при их производстве не могут быть получены в равных соотношениях и концентрациях. Разработан алгоритм количественного определения компонентов пептидов природного происхождения на основе изучения модельных лекарственных препаратов, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс. Методами инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии установлены концентрации хондроитина сульфата натрия, гиалуроновой кислоты, глюкозамина, белка, свободных аминокислот и аминокислот, входящих в состав пептидов (алфлутопа и румалона). При сравнении с большинством зарегистрированных на территории Российской Федерации монокомпонентных лекарственных средств, содержащих хондроитина сульфата натрия в концентрации 100 мг/мл, лекарственных препаратов глюкозамина (200 мг/мл), лекарственных препаратов гиалуроновой кислоты (10 мг/мл) было установлено, что основные активные компоненты исследованных препаратов оказались более чем в 50, 100 и 7 раз меньше соответствующих значений для монопрепаратов. При этом процентное содержание свободных аминокислот или короткоцепочечных пептидов в исследованных препаратах велико (37–62%). Это позволяет предположить, что они оказывают влияние на клиническую эффективность лекарственных средств на основе природных пептидов.

Разработанный алгоритм количественного определения компонентов пептидных препаратов природного происхождения, включающий в себя последовательность распространенных и общедоступных методик (идентификация образцов методом инфракрасной спектроскопии в сравнении со стандартными образцами, количественное определение хондроитина сульфата натрия, гиалуроновой кислоты, глюкозамина, белка и аминокислот методами инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии), целесообразно использовать при определении минимальных значений концентрации активных компонентов и адъювантов пептидного происхождения при исследованиях и регистрации лекарственных препаратов на их основе, а также для обоснования путей поиска и объяснения механизмов действия подобных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пептиды; гликозаминогликан; хондроитина сульфат; гиалуроновая кислота; румалон; алфлутоп; инфракрасная спектроскопия; высокоэффективная жидкостная хроматография; аминокислоты; короткоцепочечные пептиды

DOI: 10.17816/phf20390/2713-153X-2020-1-2-08-15

СОКРАЩЕНИЯ:

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства на основе пептидов известны в фармакологии достаточно давно, а пептиды природного происхождения использовали еще в период до становления фармакологии как науки [1]. Несмотря на то, что пептидные препараты составляют сравнительно небольшую часть рынка лекарственных средств (в Соединенных Штатах Америки зарегистрировано более 60 пептидов, утвержденных управлением по контролю за продуктами и лекарствами), в настоящее время около 140 пептидных препаратов проходят клинические испытания, а доклинические – более 500 [2].

На сегодняшний день одну из групп подобных лекарственных средств составляют соединения на основе гликозаминогликан-пептидных комплексов. Некоторые из подобных препаратов предназначены для регенерации хрящевой и костной ткани. При этом механизмы их действия до конца не исследованы. Существует предположение, что, поступая в клетки, низкомолекулярные пептиды животного происхождения выступают в качестве структурных элементов матрикса, участвуют в образовании фибрилл коллагена и протеогликанов, восполняют недостающие компоненты, влияют на формирование тканей [3].

S. Camarero-Espinosa, J.J. Cooper-White [4] высказаны предположения о том, что лекарственные средства, содержащие гликозаминогликаны, служат триггером для запуска процессов направленной дифференциации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Клиническая эффективность этих препаратов доказана только на уровне неконтролируемых исследований. Единственное опубликованное рандомизированное контролируемое пятилетнее испытание румалона не выявило доказательств его влияния на прогрессирование остеоартроза тазобедренных и коленных суставов [5]. Гликозаминогликаны используют также в качестве систем доставки факторов роста в поврежденную костную ткань [6, 7] и в качестве матриц-носителей для управляемой доставки в нервную ткань [8].

В отличие от синтетических короткоцепочечных пептидов [3], препараты, выделенные из биоматериала сельскохозяйственных животных и рыб, не могут быть получены в равных соотношениях и концентрациях. Это существенно образом ограничивает исследования их эффективности, а также препятствует регистрации ввиду невозможности воспроизвести состав с достаточной точностью. У. Рап и другими [9] предприняты попытки разложить подобные смеси на составные части, что позволило установить наиболее активные компоненты. Ими являются хондроитинсульфат (18–49 кДа), гепарансульфат, а также связанный с хондроитинсульфатом фактор роста фибробластов, что, вероятно, и обуславливает восстановление тканей, регенерацию поврежденных.

На сегодняшний день исследования, посвященные разработке методик идентификации качественного состава [10] и оценки количественного состава пептидов природного происхождения [11], составляют основу для развития данного научного направления в целом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм количественного определения компонентов пептидов природного происхождения на основе изучения модельных лекарственных средств, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс.

МАТЕРИАЛЫ

В исследовании использованы следующие лекарственные препараты:

- алфлутоп, раствор для инъекций, ампула 1 мл №10, серия 3381017, годен до 09.2022 (К.О. Биотекнос С.А., Румыния);
- алфлутоп, раствор для инъекций, ампула 2 мл №5, серия 3310418, годен до 03.2021 (К.О. Биотекнос С.А., Румыния);
- румалон, раствор для внутримышечного введения, ампула 1 мл №25, серия 1717751, годен до 11.2022 (К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния).

Все препараты были приобретены в аптечной сети. Они зарегистрированы на территории Российской Федерации в качестве лекарственных средств и содержат в своем составе гликозаминогликан-пептидные комплексы (из мелкой морской рыбы – алфлутоп; или хрящей и костного мозга молодых телят – румалон), что позволило выбрать их для исследования.

В качестве стандартных образцов использовали:

- хондроитина сульфат натрия (стандарт Европейской Фармакопеи, 250 мг, код Y0000280, серия 2.0, идентификационный номер 000тМ8);
- гиалуронат натрия (стандарт Американской Фармакопеи, 250 мг, серия FOM296);
- глюкозамина гидрохлорид (стандарт Американской Фармакопеи, 200 мг, серия GOM183);
- аминокислотный стандарт (NCl0180, Pierce, США).

Количественное определение состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения было проведено с использованием комплекса методик инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Идентификация компонентов лекарственных препаратов методом ИК-спектроскопии и их сравнение со стандартными образцами проводили с использованием ИК-спектрометра с преобразованием Фурье Cary 630 Agilent, снабженно-го модулем нарушенного полного внутреннего отражения в области 4000–650 см⁻¹. После регистрации ИК-спектров производили их обработку с помощью программного обеспечения MicroLabFTIR Software. По результатам наложения полученных спектров и их обработки формировали таблицы с указанием процента совпадения спектра стандартного образца со спектром испытуемого образца. Пробоподготовку проводили в соответствии с требованиями Общей фармакопейной статьи ОФС 1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» [12].

Количественное определение хондроитина сульфата натрия проводили методом турбидиметрического титрования с цетилапиридиния хлоридом согласно требованиям методики количественного определения хондроитина сульфата натрия [13] с использованием титратора автоматического «Т 50» в комплекте с фототродом «DP5» фирмы Mettler Toledo (Швейцария).

Содержание хондроитина сульфата натрия (мг/мл) в испытуемых препаратах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C \times 50}{V \times 1000} = \frac{C}{V \times 20}$$

где V – объем испытуемого препарата, мл; C – концентрация хондроитина сульфата натрия, определенная по калибровочному графику, мкг/мл.

Количественное определение содержания гиалуроновой кислоты осуществлялось в соответствии с требованиями методики количественного определения гиалуроната натрия [13] спектрофотометрически по реакции с карбазолом.

По калибровочной кривой, построенной по оптическим плотностям каждого из стандартных растворов, определяли средние концентрации D-глюкуроновой кислоты в испытуемых растворах:

$$\frac{c_g}{c_s} \times Z \times \frac{100}{100 - h} \times \frac{401,3}{194,1},$$

где c_g – средняя концентрация D-глюкуроновой кислоты в испытуемых растворах, мг/мл; c_s – средняя концентрация испытуемого вещества в испытуемых растворах, мг/мл; Z – определенное процентное содержание $C_6H_{10}O_7$ в D-глюкуроновой кислоте; h – потеря в массе при высушивании, %; 401,3 – относительная молекулярная масса дисахаридного фрагмента; 194,1 – относительная молекулярная масса глюкуроновой кислоты.

Количественное определение содержания глюкозамина осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) согласно методикам, представленным в литературе [14, 15].

Хроматографические условия: колонка Waters μ Bondapak NH₂ 30 см, температура колонки – 26 ± 1 °C; детектор – ультрафиолетовый спектрофотометрический, длина волны 195 нм, скорость потока – 1,3 мл/мин. Подвижная фаза: смесь ацетонитрила и 0,026 М фосфатного буфера KH_2PO_4 с добавлением 0,25 мл NH_4OH pH=7,5 (75:25).

Определение общего белка проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи или Европейской Фармакопеи 8.0 [12, 13]. Использовался колориметрический метод Лоури, основанный на реакции белков с солями меди (II) в щелочном растворе и восстановлении фосфорномолибдено-вольфрамового реактива (реактив Фолина). Интенсивность окраски образовавшихся при этом продуктов определяли по оптической плотности при длине волны 750 нм.

Для расчета содержания белка (X , мг) в 1 мл препарата с учетом его разведения применяли следующую формулу:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 6,5}{V \cdot 1},$$

где C – концентрация белка, найденная по калибровочной кривой, мг/мл; V – объем препарата, взятого на анализ, мл.

Определение суммарного содержания аминокислот проводили согласно требованиям Европейской Фармакопеи 8.0 [13].

Содержание аминокислот в 1 мл препарата в мкмоль (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{1,67 \cdot \sum S_{ак.пр}}{2 \cdot 0,67 \cdot \sum S_{ак.ст}},$$

где $\sum S_{ак.пр}$ – сумма аминокислот в пробе образца, мкмоль/мл; $\sum S_{ак.ст}$ – сумма аминокислот в стандарте аминокислот, мкмоль/мл.

Дескриптивные статистические показатели представлены как M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что спектры препарата алфлутоп совпадают со стандартными образцами хондроитина сульфата натрия и гиалуроната натрия на $73,8 \pm 3,4\%$ и $77,5 \pm 4,1\%$ соответственно (рис. 1 и 2). При этом совпадение спектров препарата румалон составило $92,2 \pm 3,7\%$ и $88,3 \pm 2,9\%$ соответственно (рис. 3 и 4). Из-за низкой концентрации хондроитина сульфата натрия в препарате алфлутоп выделение активного вещества из данной лекарственной формы стандартными способами оказалось затруднено.

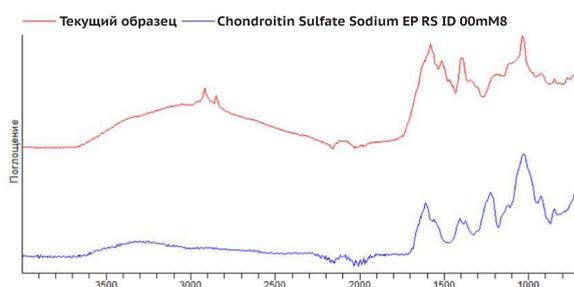


Рис. 1. ИК-спектр препарата алфлутоп с. 3381017 в сравнении со стандартным спектром хондроитина сульфата натрия
Fig. 1. IR spectrum of the drug alflutop s. 3381017 in comparison with the standard spectrum of chondroitin sodium sulfate

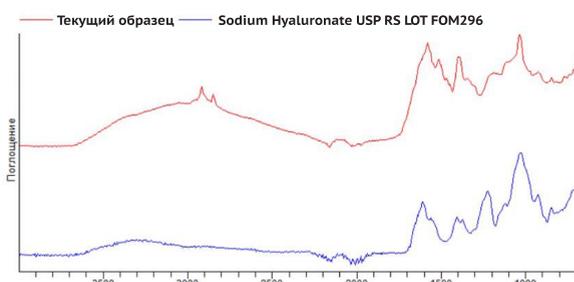


Рис. 2. ИК-спектр препарата алфлутоп с. 3381017 в сравнении со стандартным спектром гиалуроната натрия
Fig. 2. IR spectrum of the drug alflutop s. 3381017 compared to the standard spectrum of sodium hyaluronate

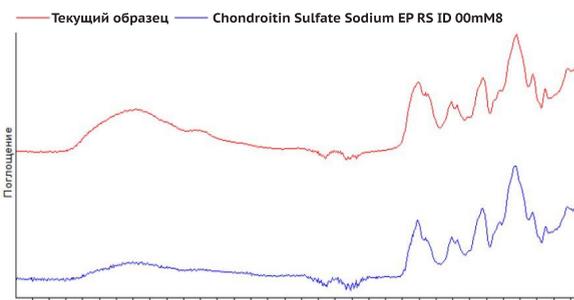


Рис. 3. ИК-спектр румалона с. 1717761 в сравнении со стандартным спектром хондроитина сульфата натрия
Fig. 3. IR spectrum of the drug rumalon s. 1717761 in comparison with the standard spectrum of chondroitin sodium sulfate

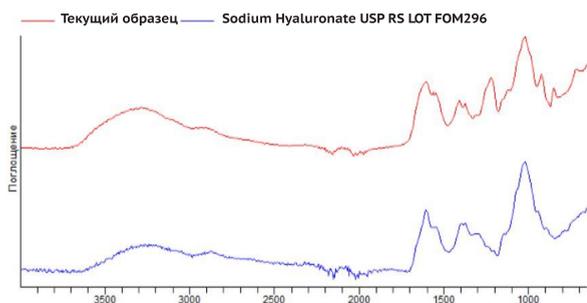


Рис. 4. ИК-спектр румалона с. 1717761 в сравнении со стандартным спектром гиалуроната натрия
 Fig. 4. IR spectrum of the drug rumalon s. 1717761 in comparison with the standard spectrum of sodium hyaluronate

Содержание хондроитина сульфата натрия в препарате алфлутоп почти в 5 раз ниже в сравнении с препаратом румалон (табл. 1).

Содержание гиалуроновой кислоты в препарате румалон с.1717751 составило 1,42±0,08 мг/мл, в препарате алфлутоп с.3381017 – 0,27±0,08 мг/мл. Заметим, что концентрация гиалуроновой кислоты в препарате румалон была достаточно низкой; при этом значение оптической плотности испытуемых растворов не превышало 0,05.

В серии предварительных исследований было установлено, что присутствующие в модельных препаратах аминокислоты затрудняют определение глюкозамина в исследуемых препаратах спектрофотометрическим методом. В связи с этим для определения истинного содержания глюкозамина использовали метод ВЭЖХ. На рис. 5 показана хроматограмма исходного стандартного раствора глюкозамина гидрохлорида.

Анализ хроматограмм исследуемых препаратов румалон и алфлутоп (рис. 6 и 7) позволил установить содержание в них глюкозамина – 3,6±0,05 и 1,51±0,04 мг/мл соответственно.

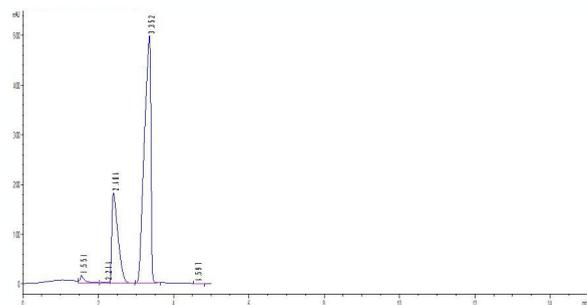
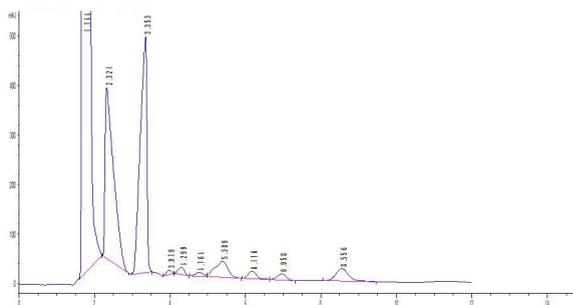


Рис. 5. Хроматограмма исходного стандартного раствора глюкозамина гидрохлорида с временем удерживания 3,352 мин
 Fig. 5. Chromatogram of the initial standard glucosamine hydrochloride standard solution with a retention time of 3.352 min



Предложенный алгоритм количественного определения компонентов пептидов природного происхождения, включающего в себя последовательность распространенных и общедоступных методик (идентификация образцов методом ИК-спектроскопии в сравнении со стандартными образцами; количественное определение хондроитина суль-

фата натрия, гиалуроновой кислоты, глюкозамина, белка и аминокислот методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ), может быть использован для определения минимальных значений активных компонентов и адъювантов пептидов природного происхождения при их исследованиях и регистрации в качестве лекарственных препаратов.

Результаты определения суммы аминокислот в испытуемых лекарственных препаратах, M±SD

Табл. 2.

The results of determining the amount of amino acids in the tested drugs, M±SD

Tab. 2.

Препарат	Содержание аминокислот, мкмоль/мл		
	Свободные аминокислоты	После гидролиза	Количество, приходящееся на пептиды
Румалон с. 1717761	1,22±0,11	3,3±0,24	2,08±0,16
Алфлутоп с.3310418	10,98±0,47	17,6±0,72	6,62±0,31

Результаты исследований лекарственных препаратов, M±SD

Табл. 3.

The results of drug studies, M±SD

Tab. 3.

Показатель	Румалон	Алфлутоп
Количественное определение хондроитина сульфата натрия, мг/мл	1,904±0,024 (с.1717751) 1,914±0,041 (с.1717761)	0,402±0,029 (с.3381017)
Количественное определение гиалуроновой кислоты, мг/мл	1,42±0,08 (с.1717751)	0,27±0,08 (с.3310418)
Количественное определение глюкозамина методом ВЭЖХ, мг/мл	3,60±0,05 (с.1717761)	1,51±0,04 (с.3310418)
Определение белка, мг/мл	0,36±0,01 (с.1717751) 0,45±0,03 (с.1717761)	Не определяется
Определение свободных аминокислот, мкмоль/мл	1,22 (с.1717761)	10,98 (с.3310418)
Определение аминокислот, входящих в состав пептидов	2,06 (с.1717761)	6,62 (с.3310418)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов, П. Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры / П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8. – Вып. 3-4. – С. 2399–2425.
2. Бабина, С. А. Лекарственные средства на основе пептидов: применение, технологии получения / С. А. Бабина, А. Ю. Желтышева, Г. О. Шуклин [и др.] // Международный студенческий научный вестник: электронный журнал. – 2019. – № 3. – С. 21–29. – URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19681> (дата обращения: 06.02.2020). – Текст: электронный.
3. Николаева, Т. И. Разработка комплекса низкомолекулярных пептидов коллагена с гликозаминогликановыми компонентами / Т. И. Николаева, К. С. Лауринавичюс, В. В. Капцов [и др.] – DOI 10.1007/s10517-018-4229-0 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165. – № 5. – С. 571–576.
4. Camarero-Espinosa S, Cooper-White J.J. Combinatorial presentation of cartilage-inspired peptides on nanopatterned surfaces enables directed differentiation of human mesenchymal stem cells towards distinct articular chondrogenic phenotypes. *Biomaterials*. 2019; 210: 105–115. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.003.
5. Pavelk'a K, Gatterov'a J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 8: 335–42. DOI:10.1053/j.joca.1999.0307.
6. Anouz R, Repanas A, Schwarz E, Groth T. Novel Surface Coatings Using Oxidized Glycosaminoglycans as Delivery Systems of Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) for Bone Regeneration. *Macromol Biosci*. 2018; 18 (11): 110. DOI: 10.1002/mabi.201800283.

7. Zykwinska A, Marquis M, Godin M, et al. Microcarriers Based on Glycosaminoglycan-Like Marine Exopolysaccharide for TGF- β 1 Long-Term Protection. *Marine Drugs*. 2019; 17 (1): 65. DOI: 10.3390/md17010065.
8. Jian WH, Wang HC, Kuan CH, et al. Glycosaminoglycan-based hybrid hydrogel encapsulated with polyelectrolyte complex nanoparticles for endogenous stem cell regulation in central nervous system regeneration. *Biomaterials*. 2018; 174: 17–30. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.009.
9. Pan Y, Wang P, Zhang F, et al. Glycosaminoglycans from fish swim bladder: isolation, structural characterization and bioactive potential. *Glycoconj J*. 2018; 35 (1): 87–94. DOI: 10.1007/s10719-017-9804-5.
10. Yamada H, Nakamura U, Nakamura T. Study of the cartilage matrix production-promoting effect of chicken leg extract and identification of the active ingredient. *Nutrition Research and Practice*. 2019; 13 (6): 480–7. DOI: 10.4162/nrp.2019.13.6.480.
11. Prasanna P, Dutta D, Ganguly S, et al. Isolation and mass spectrometry based hydroxyproline mapping of type II collagen derived from *Capra hircus* ear cartilage. *Communications Biology*. 2019; 2: 11–21.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Т. 1. – Москва, 2018. URL: http://resource.ruscml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html (дата обращения: 06.02.2020). – Текст: электронный.
13. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 2020. 10th edition. Available from: https://www.edqm.eu/en/european_pharmacopoeia_10th_edition.
14. Wu Y, Hussain M, Fassih R. Development of a simple analytical methodology for determination of glucosamine release from modified release matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005; 38 (2): 263–9. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.01.001.
15. Shao Y, Alluri R, Mummert M, Koetter U. A stability-indicating HPLC method for the determination of glucosamine in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004; 35: 625–31. DOI: 10.1038/s42003-019-0394-6.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Венгерович Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Ефимов Николай Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением клинических исследований Дорожной клинической больницы открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nvef@rambler.ru

Рогожина Наталья Ивановна, магистрант Российского университета дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: rogozhina26@gmail.com

Степченков Владимир Иванович, магистрант Российского университета дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nikolai G. Vengerovich, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; Deputy Head of Department State Research Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Nikolai V. Efimov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of Clinical Research Department, Railway Clinical Hospital JSCo “RZD”, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: nvef@rambler.ru

Natalia I. Rogozhina, master student, Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia; e-mail: rogozhina26@gmail.com

Vladimir I. Stepchenkov, master student, Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Approaches to the assessment of quantitative composition of drugs based on natural peptides containing glycosaminoglycan-peptide complex

©2020. N.G. Vengerovich^{1,2*}, N.V. Efimov³, N.I. Rogozhina⁴, V.I. Stepchenkov⁴

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia

³ NGHCI Railway Clinical Hospital JSCo "RZD", Saint-Petersburg, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

* e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received December 01, 2019;

Revised January 05, 2020;

Accepted February 10, 2020

The preparations isolated from the biomaterial of farm animals and fish (rumalon, alflutop), which during their production cannot be obtained in equal proportions and concentrations, were studied. An algorithm for quantitative determination of components of peptides of natural origin based on the study of model drugs containing a glycosaminoglycan-peptide complex has been developed. Using infrared spectroscopy and high performance liquid chromatography, the concentrations of chondroitin sodium sulfate, hyaluronic acid, glucosamine, protein, free amino acids and amino acids that make up the peptides (alflutop and rumalon) were established. In comparison with the majority of monocomponent drugs registered in the territory of the Russian Federation and containing chondroitin sodium sulfate at a concentration of 100 mg/ml, glucosamine drugs (200 mg/ml), hyaluronic acid drugs (10 mg/ml) it was found that the main active components of the studied drugs were more than 50, 100 and 7 times smaller. At the same time, the preparations under study contain a large percentage of free amino acids or short-chain peptides. It indirectly suggests their participation in the clinical efficacy of drugs based on natural peptides.

The developed algorithm for quantitative determination of components of peptide preparations of natural origin, including a sequence of common and generally available methods (identification of samples by infrared spectroscopy in comparison with standard samples, quantitative determination of chondroitin sodium sulfate, hyaluronic acid, glucosamine, protein and amino acids by infrared spectroscopy and highly efficient liquid chromatography) it is advisable to use when determining the minimum specific values of contents (concentrations) of active components and adjuvants of peptide origin in studies and registration of drugs based on them, as well as to justify ways to search and explain the mechanisms of action of such compounds.

KEYWORDS: peptides; glycosaminoglycan; chondroitin sulfate; hyaluronic acid; rumalon; alflutop; infrared spectroscopy; high performance liquid chromatography; amino acids; short-chain peptides

УДК: 615.214

Возможность применения производных морфолина в качестве средств коррекции неврологических нарушений при заболеваниях нервной системы

©2020. В.А. Приходько^{1*}, Ю.И. Сысоев^{1,2}, С.В. Оковитый¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 15.01.2020 г.

Принята к публикации 05.03.2020 г.

В настоящем обзоре приводятся сведения о некоторых биологически активных производных гетероцикла морфолина. Наибольшее число морфолинсодержащих соединений в эксперименте оказали влияние на течение таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и др. Механизмы действия производных морфолина установлены не до конца, однако имеющиеся данные показывают, что эти соединения обладают активностью в отношении широкого ряда фармакологических мишеней. К ним относятся различные подтипы ацетилхолиновых, гистаминовых, каннабиноидных, глутаматных, дофаминовых, аденозиновых и σ 1-рецепторов, а также ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразы. Результаты оценки активности морфолинсодержащих соединений на моделях ряда нейродегенеративных и иных заболеваний *in vitro* и *in vivo* позволяют считать их новой перспективной группой нейропротекторных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфолины; заболевания нервной системы; нейродегенеративные заболевания; цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; нейропротекция

DOI: 10.17816/phf21381/2713-153X-2020-1-2-16-35

СОКРАЩЕНИЯ:

БА – болезнь Альцгеймера;
 БП – болезнь Паркинсона;
 БАС – боковой амиотрофический склероз;
 РАС – рассеянный склероз;
 ХГ – хорея Гентингтона;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
 ЛИД – леводопа-индуцированная дискинезия;
 СМА – средняя мозговая артерия;
 БАС – боковой амиотрофический склероз;
 СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

ВВЕДЕНИЕ

Неврологические заболевания являются одной из важнейших проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения [1], с начала XXI века они неизменно входят в число ведущих причин временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения во всем мире. Наибольшее число лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALYs – disability-adjusted life years), приходится на инсульт (42%), мигрень (16,3%), болезнь Альцгеймера и другие деменции (10,4%), а также менингит (7,9%) [2]. По мере старения населения как в России, так и в других странах отмечается существенный рост цереброваскулярных [3] и нейродегенеративных заболеваний [4]. В период с 1990-го по 2016 год общемировая распространенность инсульта увеличилась на 78%, а смертность от него – на 28% [2]. По данным Росстата, в 2016 году нарушения мозгового кровообращения занимали третье место в структуре общей смертности населения Российской Федерации (РФ) [5]. Ежегодно в России выявляется порядка 450 тыс. первичных и около 100 тыс. повторных инсультов, а смертность достигает 374 на 100 тыс. населения [6].

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и другие, поражают до 20–25% мирового населения, преимущественно пожилого возраста [7]. По оценкам экспертов, распространенность различных нейродегенеративных заболеваний в России к 2030 году может увеличиться более чем в 1,5 раза [8]. В настоящее время в мире насчитывается 47 млн человек, страдающих деменцией [9], из которых до 80% имеют БА [10]. Число больных БА, проживающих в России, оценивается приблизительно в 1,7 млн при выявляемости заболевания менее 1% [11]. БП на настоящий день страдают более 4 млн человек в мире, и к 2030 году прогнозируется увеличение их числа до 8,7–9,3 млн [12]. Распространенность этого заболевания в РФ по различным оценкам составляет от 48,9 до 139,9 на 100 тыс. населения с учетом вероятной гиподиагностики [4].

К сожалению, современная медицина не располагает достаточным количеством эффективных и безопасных средств для лечения заболеваний нервной системы. Результаты доклинических исследований, часто весьма обнадеживающие, более чем в 90% случаев не подтверждаются в клинических испытаниях [13]. Эта проблема, в англоязычной среде называемая attrition («истощение, истирание, отсев»), особенно характерна для неврологических заболеваний, и в частности ишемического инсульта [14]. В свете вышеизложенного становится очевидной необходимость продолжения поиска и разработки новых средств, обладающих нейропротекторной и ноотропной активностью.

Сравнительно мало изученной группой являются производные шестичленного гетероцикла морфолина (тетрагидрооксазина-1,4) (рис. 1).

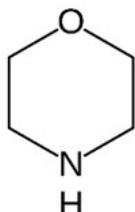


Рис. 1. Структурная формула морфолина
Fig. 1. Structural formula of morpholine

К биологически активным морфолинсодержащим соединениям природного происхождения относятся полигонафолин (алкалоид купены *Polygonatum altelobatum*) [15], хелонины А и С (алкалоиды губки *Chelonaplysilla* sp.) [16], а также оксазинины – токсины черноморской мидии *Mytilus galloprovincialis* [17]. Несмотря на разнородность химических структур, многие из производных морфолина обладают схожим спектром фармакологической активности. Для различных соединений в экспериментах на животных показана активность при таких заболеваниях нервной системы, как БА [18, 19], БП [20, 21, 22], БАС [23], рассеянный склероз [24], хорея Гентингтона [25], ишемический инсульт [26] и когнитивные нарушения различной этиологии [27, 28].

Однако ни одно из соединений данной группы на сегодняшний день не было зарегистрировано для применения при соответствующих патологиях у человека. С точки зрения расширения возможностей их фармакотерапии представляет интерес дальнейшее изучение как уже известных, так и новых производных морфолина.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

WAY-317538 (SEN12333) – гетероциклическое соединение, содержащее в своей структуре морфолиновый фрагмент, предложенное в 2009 году для лечения когнитивных нарушений у больных шизофренией и деменцией альцгеймеровского типа [18]. Является селективным агонистом нейрональных никотиновых холинорецепторов подтипа $\alpha 7$, что сближает его с мемантином – лекарственным средством, применяющимся у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, для которого, однако, этот механизм не является основным [29].

Морфолиновое кольцо в данном случае составляет основную часть фармакофора [18], необходимость наличия которой была выявлена ранее Gaviraghi G, et al. [30]. Установлено, что наибольшую эффективность *in vitro* в отношении $\alpha 7$ -N-холинорецепторов проявляют соединения, содержащие в этой части незамещенные гетероциклические радикалы, такие как морфолиновый (WAY-317538), пиперидиновый или гексаметилениминовый (азепановый) [18].

WAY-317538 обладает высокой аффинностью и селективностью в отношении $\alpha 7$ -N-холинорецепторов по сравнению с гомологичными им $\alpha 3$ - и $\alpha 4\beta 2$ -никотиновыми, а также 5HT_{3A}-серотониновыми рецепторами [18]. Это соединение имеет сравнительно высокую (57%) биодоступность при приеме внутрь, а также легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), чему, вероятно, способствуют его малая молекулярная масса и небольшое количество акцепторов водорода [18].

У крыс, подвергнутых действию скополамина или дизоципина (MK-801), WAY-317538 проявлял антиамнестическое действие, улучшая их результаты при распознавании нового объекта (novel object recognition test) [18, 31]. Данное соединение было способно не только компенсировать дефицит краткосрочной памяти, но и улучшать ее у интактных животных. Кроме этого, оно уменьшало выраженность скополамин-индуцированного когнитивного дефицита в тесте на условный рефлекс пассивного избегания (passive avoidance task) [31].

На модели холинергической дегенерации у крыс, вызванной квискваловой кислотой, у WAY-317538 наблюдали выраженный нейропротекторный эффект. Недельное введение данного соединения способствовало увеличению числа холинергических нейронов в тканях мозга, а также улучшению их морфологических характеристик [31]. Предположительно, механизмом нейропротекторного действия данного соединения являлся запуск «холинергического противовоспалительного ответа», связанный с активацией $\alpha 7$ -N-холинорецепторов и способствующий угнетению выброса провоспалительных цитокинов макрофагами [32, 33].

1.2. WIN 55,212-2

WIN 55,212-2 является морфолинсодержащим производным аминоалкилиндола, относящимся к группе так называемых неклассических каннабиноидов. Впервые был получен как структурный аналог анальгетического средства правадолина, для которого не было описано сколь-нибудь значимого нейропротекторного эффекта [34]. В отличие от своего предшественника и ряда аналогов, многие из которых также содержали морфолиновый радикал [35, 36], WIN 55,212-2 впоследствии продемонстрировал нейропротекторную активность *in vitro* и *in vivo* в условиях оксидативного стресса и воспаления, которые наблюдают при различных нейродегенеративных заболеваниях, и в частности БА [19, 37]. Основным механизмом его нейропротекторного действия, как и в случае WAY-317538, является ингибирование воспалительных реакций, опосредованных резидентными макрофагами центральной нервной системы. Однако в данном случае оно реализуется путем воздействия на мишень иного рода – СВ-каннабиноидные рецепторы подтипов 1 и 2 [20].

В эксперименте WIN 55,212-2 значительно повышал жизнеспособность культур астроцитов в присутствии нейротоксических концентраций амилотида- $\beta 1$ -42. Данный синтетический каннабиноид уменьшал концентрации интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α и других провоспалительных цитокинов, а также снижал активность некоторых изоформ супероксиддисмутазы [38].

В другом эксперименте *in vitro* WIN 55,212-2 проявил способность к уменьшению избыточной активации микроглии, а также продукции оксида азота и провоспалительных факторов [39]. По мнению некоторых авторов, WIN 55,212-2 препятствует развитию эксайтотоксических реакций, играющих ключевую роль в развитии нейродегенеративных процессов [40]. Было показано, что он значительно снижает концентрацию кальция в нейронах гиппокампа, тем самым защищая их от повреждающего действия N-метил-D-аспартата (NMDA) [41]. Позже схожий нейропротекторный эффект был показан на культуре клеток зубчатой извилины [42].

У мышей, получавших соединение в течение четырех месяцев, WIN 55,212-2 компенсировал повреждения, вызванные β -амилоидом в стенках церебральных сосудов, и способствовал нормализации мозгового кровообращения [43]. Двухнедельный прием WIN 55,212-2 крысами увеличивал экспрессию белков цитоскелета и его реорганизацию в областях, наиболее богатых рецепторами СВ1 (гиппокамп, мозжечок, полосатое тело, фронтальная кора). По мнению авторов исследования, это способствовало увеличению числа межнейронных связей, стабилизации синаптической передачи и повышению общей пластичности ЦНС [44].

Тем не менее, у мышей, получавших WIN 55,212-2 в течение длительного времени в интермиттирующем режиме, отмечались нарушения функциональных связей между нейронами коры, таламуса и гиппокампа на фоне метаболических изменений в тканях мозга. Результатом этого стало формирование у животных дефицита пространственной памяти, не сопровождавшегося, однако, повышением уровня тревожности или моторными нарушениями [45]. У здоровых крыс длительное регулярное использование WIN 55,212-2 привело к значительному уменьшению плотности дендритных шипиков нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины, что позволило предположить наличие у него отсроченного отрицательного влияния на процесс консолидации памяти [46].

2. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

2.1. WIN 55,212-2

Природные и синтетические каннабиноиды в настоящее время представляют собой новый перспективный класс средств для лечения БП [47]. Несмотря на то, что наличие противопаркинсонической активности у WIN 55,212-2 подтверждено множеством экспериментальных исследований [20, 48, 49, 50], полного представления о механизмах его действия на сегодняшний день нет. Различные авторы связывают его эффекты с влиянием на процессы протеасомальной деградации белков [51], ГАМК-эргической передачи [52, 53], активации микроглиальных клеток [54], а также эксайтотоксические реакции [55].

WIN 55,212-2 препятствовал развитию протеасомальной дисфункции в дофаминергических нейронах *in vitro*, тем самым предупреждая накопление в цитоплазме α -синуклеина и паркина [51]. Повышение внутриклеточного уровня этих белков при БП приводит к формированию белковых агрегатов, известных как тельца Леви, с присутствием которых связывают развитие митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений кальциевой сигнализации и функционального состояния цитоскелета [56, 57].

Активирующее влияние WIN 55,212-2 на ГАМК-эргическую передачу было показано в эксперименте на сирийских хомячках, у которых данное соединение продемонстрировало антидистоническую активность и синергизм с диазепамом [52]. Тем не менее, существует точка зрения, согласно которой противопаркинсонический эффект этого соединения достигается, напротив, за счет уменьшения ингибирующего влияния ГАМК на дофаминергическую передачу [53]. Предполагается также, что WIN 55,212-2, будучи агонистом СВ1-рецепторов, ингибирует обратный захват ГАМК [58]. Введение WIN 55,212-2 крысам на протяжении 20 дней в дозах 0,1–1 мг/кг уменьшало в черной субстанции и вентральной области покрышки число активных ГАМКА-рецепторов, а также D1- и D2-дофаминовых рецепторов и мембранного транспортера дофамина DAT [50].

В исследовании на мышах WIN 55,212-2 уменьшал активацию микроглии, тем самым препятствуя дегенерации нейронов черной субстанции и стриатума. Использование нокаутных животных позволило заключить, что эффект WIN 55,212-2 практически исключительно связан с воздействием на СВ2-рецепторы [54]. Это не вполне подтверждается результатами, полученными Píntor A, et al. при оценке эффективности WIN 55,212-2 при повреждении стриатума хинолиновой

кислотой. В этих условиях основным механизмом его действия, вероятно, было уменьшение глутаматной эксайтотоксичности, что в основном является следствием действия на СВ1-рецепторы [55].

Ferraro L, et al. показали, что влияние WIN 55,212-2 на уровень глутамата, по-видимому, носит двоякий характер. В дозах 0,1-1 мг/кг данное соединение значительно повышало концентрацию глутамата в межклеточных пространствах префронтальной коры – как в клеточных культурах, так и у находящихся в сознании крыс. Однако при использовании более высоких доз, равно как и более низких, этот эффект не наблюдали [20].

Несмотря на наличие фармакологической активности, возможности применения WIN 55,212-2 при БП неочевидны. У мышей с токсическим поражением черной субстанции и стриатума он в достаточной мере обеспечивал компенсацию моторных нарушений, однако полной нормализации функций дофаминергических нейронов и восстановления истощенных резервов дофамина при его применении достичь не удалось [54]. В другом исследовании WIN 55,212-2 замедлял процесс дегенерации нигростриарных нейронов, но практически не способствовал их восстановлению и защищал от повреждения их тела, но не терминали. По мнению авторов исследования, применение WIN 55,212-2 при БП потенциально ограничено лечением самых ранних стадий и профилактикой в группах риска [59].

У крыс с 6-гидроксидофаминовой (6-ГД) моделью БП WIN 55,212-2 снижал активность протеинкиназы А и за счет этого корректировал моторные нарушения, связанные с длительным приемом леводопы [60]. В другом эксперименте это вещество в аналогичных условиях дозозависимо снижало выраженность непроизвольных движений туловища, конечностей и орофациальной области [61]. Аналогичный антигиперкинетический эффект WIN 55,212-2 наблюдали у крыс с паркинсонизмом, вызванным резерпином [62].

В ряде исследований WIN 55,212-2 не продемонстрировал существенной противопаркинсонической активности, не влияя на течение нейродегенеративного процесса. Так, в отличие от Δ^9 -тетрагидроканнабинола, он не оказывал нейропротекторного эффекта в клетках нейробластомы человека, подвергнутых воздействию токсикантов 1-метил-4-фенилпиридиния, лактацистина и параквата [63]. У крыс WIN 55,212-2 не уменьшал выраженность акинезии, вызванной резерпином. Более того, при его совместном введении с хинпиролом (D2-агонистом с антиакинетической активностью), эффективность последнего существенно снижалась. Однако этого не происходило в случае D1-агониста SKF-82,958 [64]. У крыс с односторонним поражением нигростриарного пути, вызванным 6-ГД, WIN 55,212-2 в дозе 2,5 мг/кг подавлял контралатеральное вращение, вызванное SKF-82,958, но не влиял на вращательное поведение животных, получавших хинпирол. Кроме этого, у тех же крыс однократное введение WIN 55,212-2 в дозе 10 мг/кг приводило к развитию катаlepsии, что подтверждалось результатами тестов на решетке (grid test) и на брусках (bar test) [48].

2.2. VU6004461

В качестве средства, способного корригировать леводопу-индуцированную дискинезию, предложено еще одно

производное морфолина – VU6004461. Его механизм действия заключается в непосредственной активации D4-дофаминовых рецепторов [65], что роднит его с рядом противопаркинсонических препаратов, включающим прамипексол, ропинирол, перголид и бромокриптин [66]. У мышей с 6-ГД-моделью БП VU6004461 в дозах 10 и 20 мг/кг значительно уменьшал выраженность аномальных непроизвольных движений, связанных с приемом леводопы [67]. Фармакологические свойства VU6004461 остаются предметом дальнейшего изучения.

2.3. ФОЛИГЛУРАКС И СОЕДИНЕНИЕ 40

Фолиглуракс (PXT-002331) – производное алкилморфолина, разрабатываемое в качестве средства для лечения БП. Механизм его действия заключается в аллостерической активации метаботропного рецептора глутамата подтипа 4 (mGluR4) [68]. Предшественником фолиглуракса являлось производное морфолина, известное как «соединение 40» (compound 40). Его высокую активность и селективность в отношении mGluR подтипа 4 наблюдали на клеточной линии HEK 293, полученной из эмбриональных почек человека [69]. У мышей соединение 40 в диапазоне доз от 3 до 30 мг/кг устраняло катаlepsию, индуцированную галоперидолом [69]. У крыс с билатеральным повреждением дофаминергических нейронов, вызванным 6-ГД, это соединение повышало спонтанную и нестереотипичную активность, а также частоту стоек. Сочетание соединения 40 с леводопой у таких животных позволило уменьшить дозу последней на 70%, подерживая противопаркинсонический эффект на прежнем уровне [69].

Несмотря на то, что активность *in vitro* у фолиглуракса была несколько ниже ($EC_{50} = 79$ нМ против 46 нМ) по сравнению с соединением 40, он имел большую биодоступность при приеме внутрь и лучше проникал через ГЭБ [69]. Авторы исследования связывают эти изменения с введением в молекулу морфолинового фрагмента, поскольку при замене его на 4-(диметиламино)пиперидин, близкий к нему по структуре амид, остаток мочевины или пиридина, способность вещества проникать в ткани мозга резко снижалась. При пероральном приеме концентрация фолиглуракса в мозге тесно коррелировала с плазменной концентрацией и, в зависимости от дозы, превышала ее в 6–13,5 раз [69].

У крыс, подвергнутых воздействию 6-ГД, одновременное введение фолиглуракса и субтерапевтических доз леводопы приводило к полной компенсации дефицита двигательной активности [69]. Комбинация фолиглуракса и леводопы дозозависимо уменьшала выраженность брадикинезии, тремора, ригидности и постуральной недостаточности у макак с паркинсонизмом, вызванным 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). При этом фолиглуракс продемонстрировал эффективность как при нарушениях, характерных для болезни Паркинсона, так и при ЛИД, что потенциально расширяет возможности его применения [70].

Клиническое исследование I фазы (NCT04002895), проведенное Prexton Therapeutics (Швейцария) на шести здоровых добровольцах, показало, что фолиглуракс в дозе 80 мг обладает хорошей переносимостью и удовлетворительным фармакокинетическим профилем [71].

В настоящий момент эффективность, безопасность и переносимость этого производного морфолина оцениваются в одном клиническом исследовании I фазы (NCT04175132) и одном – IIа фазы (NCT03162874) [72, 73]. Первое посвящено изучению связывания олиглуракса с mGluR4-рецепторами в тканях мозга при его приеме внутрь в форме капсул в дозах от 20 до 240 мг здоровыми добровольцами и в дозах от 20 до 160 мг – пациентами с болезнью Паркинсона. Целью исследования IIа фазы AMBLED является оценка возможности применения олиглуракса для коррекции ЛИД, а также феномена «истощения» эффекта дозы леводопы [73].

2.4. ТОЗАДЕНАНТ

Тозаденант (SYN115) является селективным антагонистом A2A-аденозиновых рецепторов, которые в большом количестве расположены, совместно с D2- и D3-дофаминовыми рецепторами, на стриопалидарных нейронах. Известно, что стимуляция A2A-рецепторов приводит к их гетеродимеризации с D2-рецепторами и активации так называемого «непрямого» пути от стриатума к таламусу, проходящего через базальные ганглии. Вещества, блокирующие A2A-рецепторы, таким образом облегчают дофаминергическую передачу и способствуют нормализации моторной функции при БП [21, 74].

Показано, что тозаденант обладает синергизмом с радипродиллом – антагонистом NMDA-рецепторов подтипа NR2B [75]. У крыс с 6-ГД-моделью БП комбинация тозаденант + радипродилл (30 мг/кг + 1, 2 или 3 мг/кг) увеличивала подвижность, при этом не приводя к развитию дискинезии [76]. Аналогичные результаты были получены в исследовании на обыкновенных мармозетках. Что характерно, в этом случае комбинация тозаденант + радипродилл (150 мг/кг + 2 мг/кг) обладала более выраженным и продолжительным эффектом, нежели леводопа в дозе 8 мг/кг [77].

Оценке эффективности и безопасности тозаденанта у человека посвящены восемь клинических исследований [78]. Тозаденант продемонстрировал высокую эффективность как при использовании в качестве средства монотерапии, так и в сочетании с леводопой. Количество баллов по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS) у пациентов с БП было на 12% ниже в группе, получавшей тозаденант, и на 20% ниже – в группе, получавшей тозаденант + леводопу (по сравнению с плацебо). Скорость постукивания пальцами была на 5% выше в группе тозаденанта, нежели в группе плацебо [79]. У пациентов с БП и ЛИД, получавших 120 и 180 мг тозаденанта два раза в день, наблюдали уменьшение средней продолжительности периодов «выключения» (off-time) и увеличение периодов «включения» (on-time) по сравнению с группой плацебо. Прием препарата в дозе 60 мг два раза в день не был эффективен, а 180 мг два раза в день – сопровождался повышенной частотой возникновения нежелательных эффектов [80]. Неудовлетворительная переносимость тозаденанта (см. раздел «Безопасность производных морфолина») стала причиной отказа от дальнейших исследований.

2.5. PRE-084

Производное морфолина PRE-084 является селективным агонистом σ_1 -рецепторов с широким спектром фармакологической активности. Для него показано наличие не только противопаркинсонического [22], но и ноотропного [28, 82], антидепрессивного [83], противокашлевого [84], кардио-

протекторного [85] и других эффектов. Внутриклеточные рецепторы σ_1 участвуют в регуляции чрезвычайно большого количества клеточных процессов [86], и молекулярные основы действия PRE-084 в настоящее время не определены однозначно. Francardo V, et al. показали, что противопаркинсонический эффект PRE-084 реализуется путем подавления процесса нейровоспаления, повышения продукции дофамина и серотонина, стимуляции дофаминергической иннервации стриатума, а также повышения выживаемости нейронов черной субстанции. При хроническом введении данного соединения в дозе 0,3 мг/кг/день у мышей с 6-ГД-моделью БП постепенно восстанавливался уровень дофамина и уменьшалась выраженность двигательных нарушений [22].

3. ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Производное морфолина WIN 55,212-2 продемонстрировало эффективность при использовании в условиях глобальной и фокальной ишемии головного мозга. Известно, что в патогенезе ишемического инсульта важную роль играет нарушение структурной целостности и повышение проницаемости ГЭБ [87]. В эксперименте, проведенном Chi O, et al., WIN 55,212-2 путем активации CB1-рецепторов повышал резистентность ГЭБ на ранних стадиях фокальной церебральной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии [88]. Авторы исследования полагают, что этот эффект мог быть обусловлен несколькими молекулярными механизмами, среди которых активация калиевых каналов в мембранах нейронов, снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция и уменьшение проявлений эксайтотоксичности, опосредованной NMDA-рецепторами [88, 89].

Нейропротекторное действие WIN 55,212-2 наблюдали Martínez-Orgado J, et al., вводя его новорожденным крысам, подвергнутым асфиксии в атмосфере 100% азота после перевязки левой общей сонной артерии. У крысят, получивших исследуемое соединение вскоре после прекращения периода гипоксии/ишемии, по данным гистоморфологического анализа, наблюдали значительно меньшие по объему и выраженности повреждения нейронов гиппокампа и коры обоих полушарий [90]. У плодов ягнят с внутриутробной гипоксией и ишемией мозга данное производное морфолина в значительной мере уменьшало проявления митохондриальной дисфункции в нейронах коры, базальных ядер, таламуса и гипоталамуса, гиппокампа, моста и мозжечка, а также предотвращало их апоптоз [91].

В условиях неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у недельных крысят применение WIN 55,212-2 позволило значительно уменьшить объем инфаркта, выраженность цитотоксического отека мозга, а также деформацию ипсилатерального полушария [92], что является характерной чертой данной патологии [93]. На фоне ежедневного двукратного введения WIN 55,212-2 у таких крысят отмечали ускорение регенерации белого вещества, активацию дифференцировки нейроblastов, увеличение числа клеток-предшественников олигодендроцитов и активацию их пролиферации [94]. WIN 55,212-2 также предупреждал гибель и поддерживал популяцию предшественников олигодендроцитов в зоне пенумбры у крыс, подвергнутых перманентной окклюзии средней мозговой артерии [95].

Дальнейшие исследования показали, что механизм действия этого соединения основан главным образом на инги-

бироваии пролиферации и хемотаксиса микроглиальных клеток в ишемизированных областях и зоне пенумбры, что препятствует развитию нейровоспалительной реакции в острый период инсульта [26]. WIN 55,212-2 был также эффективен при профилактическом приеме в течение 1–5 дней до индукции фокальной церебральной ишемии у крыс. В качестве вероятного дополнительного механизма действия WIN 55,212-2, имевшего место в данном случае, Hu B, et al. была предложена активация сигнального пути киназ, регулируемых внеклеточным сигналом (ERK) [96].

Нейропротекторная активность данного производного морфолина наблюдали и в условиях глобальной ишемии головного мозга. WIN 55,212-2 увеличивал выживаемость нейронов при введении за 40 минут до двусторонней окклюзии мозговых артерий у крыс. При этом в диапазоне доз до 1 мг/кг эффект вещества носил дозозависимый характер, однако введение больших доз приводило, напротив, к его снижению [97]. Показано, что влияние WIN 55,212-2 на течение и исход глобальной ишемии мозга реализуется, кроме прочего, путем индукции гипотермии за счет сдвига установочной точки температурного гомеостаза, и этим может быть обусловлено до половины всего его нейропротекторного эффекта [98].

4. БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

В настоящее время возможность использования природных и синтетических каннабиноидов для оказания лекарственной помощи больным боковым амиотрофическим склерозом (БАС) является предметом обсуждения [99]. Наибольшее внимание исследователи уделяют способности соединений этой группы подавлять нейровоспалительные [100] и эксайтотоксические реакции [101], которые признаны важными звеньями патогенеза БАС [102].

Агонист CB1- и CB2-каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 значительно замедлял прогрессирование симптомов БАС у мышей линии hSOD-G93A [23]. Для них характерна экспрессия мутантной изоформы супероксиддисмутазы-1 (СОД-1) – фермента, с нарушениями функции которого ассоциировано накопление нейротоксичных белковых агрегатов в клетках при БАС [103]. У таких мышей, получавших WIN 55,212-2 внутривентриально в дозе 5 мг/кг в течение месяца с момента появления первых симптомов, количество функционально активных мотонейронов было на 42% выше, чем у животных, не получавших лечения. Кроме этого, у них отмечали увеличение работоспособности и снижение степени атрофии мышц задних конечностей [23]. Несмотря на это, WIN 55,212-2 не увеличивал продолжительность жизни мышей, которая при этой патологии в среднем составляет около 4,5 месяцев. Напротив, нокаут гена, кодирующего CB1-рецептор, был ассоциирован с увеличением продолжительности жизни животных в среднем на 15 дней. Хотя механизм действия WIN 55,212-2 при БАС на сегодняшний день неизвестен, предполагается, что он связан с активацией CB2-рецепторов [23].

Mancuso R, et al. обнаружили улучшение двигательной функции и выживаемости мотонейронов у мышей с моделью БАС на фоне применения PRE-084 – селективного агониста σ_1 -рецепторов. У мышей, получавших 0,25 мг/кг PRE-084 ежедневно, начиная с двухмесячного возраста, отмечали уменьшение микроглиальной активации и внутриклеточной концентрации ионов кальция, регулируемой NMDA-рецеп-

торами. Благодаря этому продолжительность жизни увеличилась более чем на 15%, а двигательная функция сохранялась значительно дольше по сравнению с контрольной группой [104].

У «танцующих мышей» (wobbler mice), характеризующихся развитием спонтанной нейродегенерации, применение PRE-084 в дозе 0,25 мг/кг три раза в неделю на протяжении двух месяцев обеспечивало значительное увеличение числа жизнеспособных мотонейронов и, как следствие, двигательной активности и силы хвата. Одновременно с этим наблюдали уменьшение выраженности реактивного астроглиоза и активации микроглии [105].

5. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Еще одним нейродегенеративным заболеванием, эффективность в лечении которого продемонстрировал WIN 55,212-2, является рассеянный склероз [24]. У мышей с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом – общепринятой моделью РС [106] – WIN 55,212-2 уменьшал тремор и спастичность хвоста и конечностей спустя десять минут после внутривентриального введения. На основании данных, полученных при превентивном введении мышам селективных антагонистов каннабиноидных рецепторов, авторы исследования предположили, что в данном случае ведущим механизмом действия WIN 55,212-2 является активация CB1-рецепторов [24].

6. ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА

PRE-084 (σ_1 -агонист) в исследовании *in vitro* продемонстрировал потенциальную эффективность для лечения хорей Гентингтона – наследственного нейродегенеративного заболевания, характеризующегося наличием мутации гена, кодирующего белок гентингтин [25]. В культуре нейронов PC6.3 PRE-084 активировал сигнальный путь транскрипционного фактора NF- κ B, регуляция которого была нарушена вследствие присутствия мутантных молекул гентингина. Это приводило к повышению продукции факторов антиоксидантной защиты клеток и увеличению их выживаемости. Другим важным эффектом PRE-084 было повышение экспрессии кальпастина – естественного ингибитора протеолитических ферментов кальпаинов [25], активация которых признана маркером развития нейродегенеративного процесса [107].

7. ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФОЛИНА С НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

7.1. CX717

CX717 является представителем класса ноотропных средств под названием ампакины. В основе его действия лежит аллостерическая активация рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторов), ведущая к усилению возбуждающих эффектов глутамата [108].

Экспериментально подтверждено, что данное производное морфолина улучшает рабочую память у животных. У макак-резусов, предварительно подвергнутых депривации сна, CX717 восстанавливал способность к решению задач на отсроченное приведение в соответствие с образцом (delayed match-to-sample task) и даже повышал ее в сравнении с контрольной группой. У животных, получавших это соединение,

отмечалась нормализация электрической активности мозга, а также увеличение скорости метаболизма глюкозы в префронтальной и дорсальной префронтальной коре [27].

Высказано предположение, что одним из механизмов действия CX717 является увеличение частоты импульсации клеток гиппокампа, отвечающих за решение пространственных задач. Депривация сна у крыс приводила к снижению высвобождения кальция из внутриклеточных депо в нейронах гиппокампа, однако CX717 восстанавливал его концентрации до нормальных значений [109].

Ноотропные эффекты CX717 на сегодняшний день не удалось воспроизвести в клинических исследованиях. У здоровых добровольцев, проходивших через симуляцию работы в ночную смену, снижался уровень внимания и работоспособности и ухудшалось эмоциональное состояние, несмотря на прием 200, 400 или 1000 мг CX717 внутрь перед каждой сменой [110]. Тем не менее, в дозе 1000 мг это соединение значительно сокращало продолжительность 4-й фазы медленного сна, что может говорить о целесообразности использования более высоких доз [111]. CX717 в дозах 200 и 800 мг также не продемонстрировал эффективности в клиническом исследовании, посвященном возможностям лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у взрослых [112].

7.2. A-349,821

Производное морфолина A-349,821 представляет собой высокоактивный антагонист [113] (по другим данным – инверсный агонист [114]) гистаминовых рецепторов. В экспериментах *in vitro* установлено, что это соединение обладает высокой селективностью в отношении H₃-подтипа рецепторов и практически не имеет сродства к H₁, H₂- и H₄-подтипам [115].

A-349,821 улучшал когнитивные способности крысят со спонтанной гипертензией – основного модельного объекта для воспроизведения СДВГ [116]. Влияние данного производного морфолина в дозе 1 мг/кг на результаты крысят в тесте на пассивное избегание (*inhibitory avoidance test*) было сопоставимо по выраженности с эффектом H₃-антагониста/инверсного агониста ципроксифана в дозе 3 мг/кг. При этом у крысят не наблюдалось увеличения спонтанной двигательной активности, что говорит об отсутствии у A-349,821 выраженной психостимулирующей активности, характерной, например, для метилфенидата [115, 117].

7.3. PRE-084

Агонист σ -рецепторов PRE-084 обладает, среди прочего, умеренно выраженной ноотропной активностью. К наиболее вероятным в данном случае механизмам действия этого соединения относят ингибирующее влияние на глутаматергическую [28] и M-холинергическую передачу [118], а также активность потенциалзависимых кальциевых каналов [119] и кальциевую передачу между эндоплазматическим ретикуломом и митохондриями [86]. Согласно О. Воробьевой, агонисты σ -рецепторов, к которым относится PRE-084, выступают в качестве активаторов цикла трикарбоновых кислот, продукции аденозинтрифосфата и аксонального роста, а также уменьшают высвобождение норадреналина и ГАМК [120]. Определенная степень аффинности к этому подтипу рецепторов обнаружена у таких препаратов, как амантадин [121], ривастигмин [122] и донепезил [123].

PRE-084 существенно улучшал пространственную память у мышей, подвергнутых действию дизоципина, а также компенсировал мнестический дефицит, индуцированный ганглиоблокатором мекамилламином (но не скополамином) [28]. PRE-084 также улучшал динамику пространственного обучения у пожилых (двухлетних) крыс [82].

8. ПРОИЗВОДНЫЕ АЛЛИЛМОРФОЛИНА

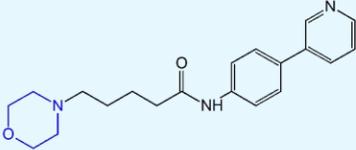
Одной из новых групп производных морфолина являются хромонсодержащие аллилморфолины, полученные и описанные Chernov N, et al. в 2018 году. В эксперименте *in vitro* было показано, что соединения данной группы оказывают ингибирующее влияние на ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также являются антагонистами NMDA-рецепторов [124]. Воздействие на данные фармакологические мишени может положительно влиять на течение ишемических [125] и травматических заболеваний головного мозга [126], нейродегенеративных заболеваний [40, 127], а также энцефалопатий различной этиологии [128]. Фармакологические свойства *in vivo* хромонсодержащих аллилморфолинов на сегодняшний день не изучены и представляют интерес для дальнейших исследований.

Общие сведения о фармакологической активности производных морфолина *in vitro* и *in vivo* приведены в табл. 1.

Фармакологические эффекты различных производных морфолина
Pharmacological activity of several known morpholine derivatives

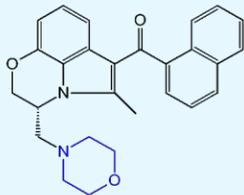
Табл. 1.

Tab. 1.

№	Моделируемая патология	Модель	Модельный объект	Положительные эффекты	Ссылки
1.	WAY-317538 (SEN12333)			5-морфолин-4-илпентановой кислоты (4-пиридин-3-илфенил)амид	

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

1.1.	Болезнь Альцгеймера	Скополамин-, дизоцилпин-индуцированная амнезия	Крысы	улучшение краткосрочной памяти	[18]
		Поражение квискаловой кислотой	Крысы	уменьшение когнитивного дефицита увеличение числа холинергических нейронов улучшение их морфологии	[31] [31]
2.	WIN 55,212-2			<p>(R)-(+)-[2,3-дигидро-5-метил-3-(4-морфолилметил)пирроло[1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-ил]-1-нафталилметанон (в виде мезилата)</p>	
2.1.	Болезнь Альцгеймера	Поражение β-амилоидом	Астроциты коры крыс	уменьшение концентраций провоспалительных факторов снижение активности СОД	[38]
		-	Клетки микроглии линий №13 и BV-2	уменьшение активации снижение продукции провоспалительных факторов	[39]
		Глутаматная эксайтотоксичность	Нейроны гиппокампа крыс	снижение внутриклеточной концентрации Ca ²⁺	[41]
			Гранулярные клетки зубчатой извилины крыс		[42]
		Трансгенные APP-мыши	Крысы	нормализация реактивности стенок церебральных сосудов увеличение экспрессии белков цитоскелета стимуляция его реорганизации увеличение числа межнейронных связей стабилизация синаптической передачи повышение пластичности ЦНС	[43] [44]
2.2.	Болезнь Паркинсона	Поражение ингибитором синтазы протеасом (PSI)	Дофаминергические нейроны линии PC12	предупреждение протеасомальной дисфункции и накопления α-синуклеина и паркина	[51]
		Поражение МФТП	Мыши	уменьшение активации микроглии уменьшение моторных нарушений	[54]
		Первичная генерализованная дистония	Мутантные сирийские хомячки	антидистонический эффект	[52]

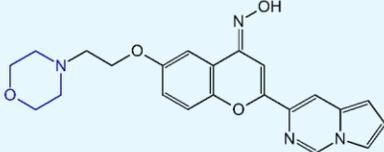
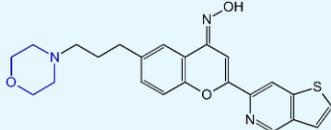
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

2.3	Гипоксия и ишемия головного мозга	-	Крысы	снижение частоты импульсации нейронов черной субстанции при электростимуляции стриатума	[53]
		Поражение хинолиновой кислотой	Крысы	ингибирование эксайтотоксических реакций	[55]
		Поражение 6-ГД	Крысы	замедление дегенерации нигростриарных нейронов	[59]
		Поражение резерпином	Крысы	уменьшение активности протеинкиназы А коррекция ЛИД	[60, 61]
		-	Крысы	коррекция ЛИД	[62]
		-	Пирамидные нейроны	уменьшение частоты возбуждающих постсинаптических потенциалов	[89]
		Гипоксия и депривация глюкозы	Корковые нейроны крыс	повышение жизнеспособности	[97]
		Перевязка левой общей сонной артерии и азотная асфиксия	Новорожденные крысята	сохранение жизнеспособности нейронов гиппокампа и коры	[90]
		Временная перевязка левой сонной артерии	Недельные крысята	уменьшение зоны инфаркта снижение выраженности отека мозга предупреждение деформации ипсилатерального полушария	[92]
		Временная окклюзия СМА	Недельные крысята	ускорение регенерации белого вещества активация дифференцировки и пролиферации нейробластов и олигодендроцитов	[94]
		Временная окклюзия СМА	Крысы	ингибирование активации и хемотаксиса микроглии предупреждение развития нейровоспаления	[26]
		Перманентная окклюзия СМА	Крысы	активация сигнального пути ERK превенция ишемического поражения мозга	[96]
		Временная двусторонняя окклюзия общих сонных артерий на фоне гипотензии	Крысы	индукция гипотермии уменьшение зоны инфаркта снижение проницаемости ГЭБ	[98]
	Крысы	сохранение жизнеспособности предшественников олигодендроцитов в зоне пенумбры	[88]		
	Крысы	уменьшение зоны инфаркта	[95]		
	Крысы	индукция гипотермии повышение жизнеспособности нейронов поля CA1 гиппокампа	[97]		
	Крысы	индукция гипотермии повышение жизнеспособности нейронов поля CA1 гиппокампа	[98]		

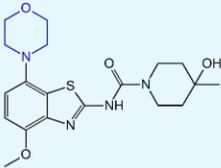
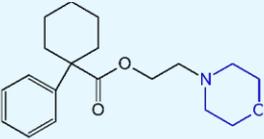
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

		Временная двусторонняя окклюзия наружных и общих сонных артерий	Крысы	повышение жизнеспособности нейронов гиппокампа	[97]
		Перевязка пупочного канатика	Плоды ягнят	предупреждение митохондриальной дисфункции и апоптоза нейронов коры, базальных ядер, таламуса, гипоталамуса, гиппокампа, моста и мозжечка	[91]
2.4.	БАС	Трансгенные hSOD-G93A-мыши		замедление гибели мотонейронов сохранение мышечной силы и работоспособности	[23]
2.5.	РС	Экспериментальный аллергический энцефаломиелит	Мыши	уменьшение тремора и спастичности хвоста и конечностей	[24]
3.	VU6004461			(S)-2-(фенилоксиметил)-4-((4-метокси-3-фтор)бензил)морфолин	
3.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Мыши	коррекция ЛИД	[67]
4.	Соединение 40			6-(2-морфолин-4-ил-этокс)-2-пирроло[1,2-с]пиримидин-3-илхромен-4-она оксим (в виде гидрохлорида)	
4.1.	Болезнь Паркинсона	Галоперидол-индуцированная катаlepsия	Мыши	нормализация двигательной активности	[69]
		Поражение 6-ГД	Крысы	повышение спонтанной и нестереотипичной активности увеличение частоты стоек	[69]
5.	Фолиглуракс (РХТ-002331)			6-(3-морфолин-4-илпропил)-2-тиено[3,2-с]пиримидин-6-илхромен-4-она оксим (в виде гидрохлорида)	
5.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Крысы	нормализация двигательной активности (в сочетании с леводопой)	[69]
		Поражение МФТП	Макаки	уменьшение брадикинезии, тремора, ригидности и постуральной недостаточности (в сочетании с леводопой) коррекция ЛИД	[70]

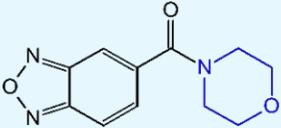
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

6.	Тозаденант (SYN115)		4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид			
6.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Крысы	уменьшение брадикинезии и нормализация двигательной активности (в сочетании с радипродилом)	[76]	
			Обыкновенные мармозетки			[77]
			Человек	уменьшение числа баллов по шкале UPDRS увеличение скорости постукивания пальцами уменьшение средней продолжительности периодов «выключения»	[79]	
	БП	Человек	уменьшение средней продолжительности периодов «выключения» увеличение средней продолжительности периодов «включения»	[80, 81]		
	БП и ЛИД	Человек				
7.	PRE-084		4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид			
7.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Мыши	подавление нейровоспаления повышение жизнеспособности нейронов черной субстанции увеличение продукции и восстановление резерва дофамина стимуляция дофаминергической иннервации стриатума нормализация двигательной активности	[22]	
7.2.	БАС	Трансгенные hSOD-G93A-мыши		уменьшение активации микроглии снижение внутриклеточной концентрации Ca ²⁺ повышение жизнеспособности мотонейронов сохранение двигательной функции увеличение продолжительности жизни	[104]	

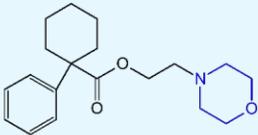
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

7.3.	Хорея Гентингтона	«Танцующие мыши» (wobbler mice)		уменьшение активации микроглии уменьшение реактивного астроглиоза повышение жизнеспособности мотонейронов сохранение двигательной функции увеличение силы хвата активация сигнального пути NF-κB повышение продукции антиоксидантных факторов увеличение экспрессии кальпаstatина повышение жизнеспособности	[105]
		Нейроны линии PC6.3			[25]
		Дизоцилпин-индуцированная амнезия	Мыши	улучшение пространственной памяти	[28]
7.4.	Когнитивный дефицит	Мекамиламин-индуцированная амнезия	Мыши	улучшение памяти повышение обучаемости	[28]
		Возрастные изменения	Пожилые крысы	улучшение пространственной памяти повышение обучаемости	[82]
CX717				5-(морфолин-4-карбонил)-2,1,3-бензоксадиазол	
Когнитивный дефицит	Депривация сна	Крысы	нормализация внутриклеточной концентрации кальция увеличение частоты импульсации нейронов гиппокампа улучшение пространственной памяти	[109]	
		Макаки-резусы	нормализация электрической активности мозга стимуляция метаболизма глюкозы в префронтальной и дорсальной префронтальной коре улучшение краткосрочной и ассоциативной памяти	[27]	

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

9.	A-349,821				(4-(3-((R,R)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-пропокси)дифенил-4-ил)морфолин-4-илметанон
9.1.	СДВГ	Спонтанная гипертензия	Крысята-подростки	улучшение краткосрочной памяти повышение обучаемости	[115]

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

Исследования на эмбрионах *Danio rerio* показали, что высокие дозы WIN 55,212-2 угнетают двигательную активность, сублетальные дозы обладают тератогенностью, а хроническое применение приводит к развитию толерантности [129]. Крысята, чьи матери получали 1 мг/кг WIN 55,212-2 ежедневно на протяжении всего периода беременности, рождались раньше срока (на 18-й день гестации вместо 22-го) и в меньшем количестве (5 шт. против 12), имели низкую массу тела и погибали в течение первых пяти дней с момента рождения. Отличительной особенностью у них было снижение выпрямительного рефлекса (*righting reflex*), характерного для новорожденных [130]. Детеныши крыс, получавших WIN 55,212-2 в дозе 0,5 мг/кг в аналогичном режиме, имели нормальные показатели при рождении, но в постнатальном периоде демонстрировали существенное снижение двигательной активности. По мнению авторов исследования, основной причиной этого явилось нарушение электрофизиологической активности клеток Пуркинье коры мозжечка [130].

Antonelli T, et al. показали, что хроническое введение WIN 55,212-2 в дозе 0,5 мг/кг беременным крысам не вызывало очевидных пороков развития у крысят, но приводило к уменьшению числа корковых нейронов, дисрегуляции глутаматергической передачи в коре и, как следствие, когнитивным и поведенческим нарушениям. В возрасте десяти дней такие крысята показывали неудовлетворительные результаты в хоминг-тесте (*homing test*) и слабо издавали ультразвуковые вокализации при отъеме у матери, а в возрасте 2,5 месяцев – с большим трудом выполняли тест на активное избегание (*active avoidance test*), нежели здоровые особи [131].

Характерным побочным эффектом тозаденанта является ухудшение мозгового кровообращения. У пациентов с БП, получавших леводопу, тозаденант дозозависимо снижал интенсивность кровоснабжения медиодорсального ядра таламуса, среднего мозга, предклинья и поясной коры [21]. После того как в клиническом исследовании III фазы (NCT02453386) прием тозаденанта вызвал развитие агранулоцитоза, приведшего к сепсису и летальному исходу у пяти пациентов, его разработка была остановлена [132].

ВЫВОДЫ

Таким образом, на моделях различных неврологических заболеваний *in vitro* и *in vivo* установлено, что ряд произ-

водных морфолина обладает выраженной биологической активностью. У экспериментальных животных соединения данной группы снижают степень двигательных и когнитивных нарушений, замедляют процесс нейродегенерации, смягчают течение ишемического инсульта. Наиболее активные производные морфолина – WIN 55,212-2 и PRE-084 – демонстрируют эффективность сразу при нескольких различных патологиях.

Стоит отметить, что наибольшее число морфолинсодержащих соединений оказывают влияние на течение нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, БП, БАС, РС и ХГ. Только два соединения – CX717 и A-349,821 – демонстрируют в экспериментах исключительно ноотропную активность.

Механизмы действия производных морфолина установлены не до конца, однако имеющиеся данные показывают, что эти соединения обладают активностью в отношении широкого ряда фармакологических мишеней. К ним относятся различные подтипы ацетилхолиновых, гистаминовых, каннабиноидных, глутаматных, дофаминовых, аденозиновых и σ 1-рецепторов, а также ферменты ацетил- и бутирилхолинэстераза (рис. 2).

Отдельным вопросом, требующим тщательного изучения, является токсичность производных морфолина. Метаболизм соединений данной группы может быть затруднен ввиду того, что практически все они получены синтетическим путем и не имеют структурных аналогов природного происхождения. Именно высокая токсичность тозаденанта стала причиной прекращения его клинических испытаний в качестве противопаркинсонического средства. В настоящее время близятся к завершению два клинических исследования, посвященных оценке эффективности и безопасности олиглуракса – другого морфолинсодержащего соединения, также обладающего противопаркинсоническим действием.

Наличие у производных морфолина выраженной активности в отношении множества фармакологических мишеней делает их перспективной экспериментальной группой средств для лечения целого ряда заболеваний нервной системы. В то же время данные, характеризующие особенности их фармакокинетики, а также возможного токсического влияния на организм, на настоящий день весьма ограничены. Для оценки возможности использования производных морфолина в клинической практике необходимо дальнейшее изучение их фармакологических свойств.

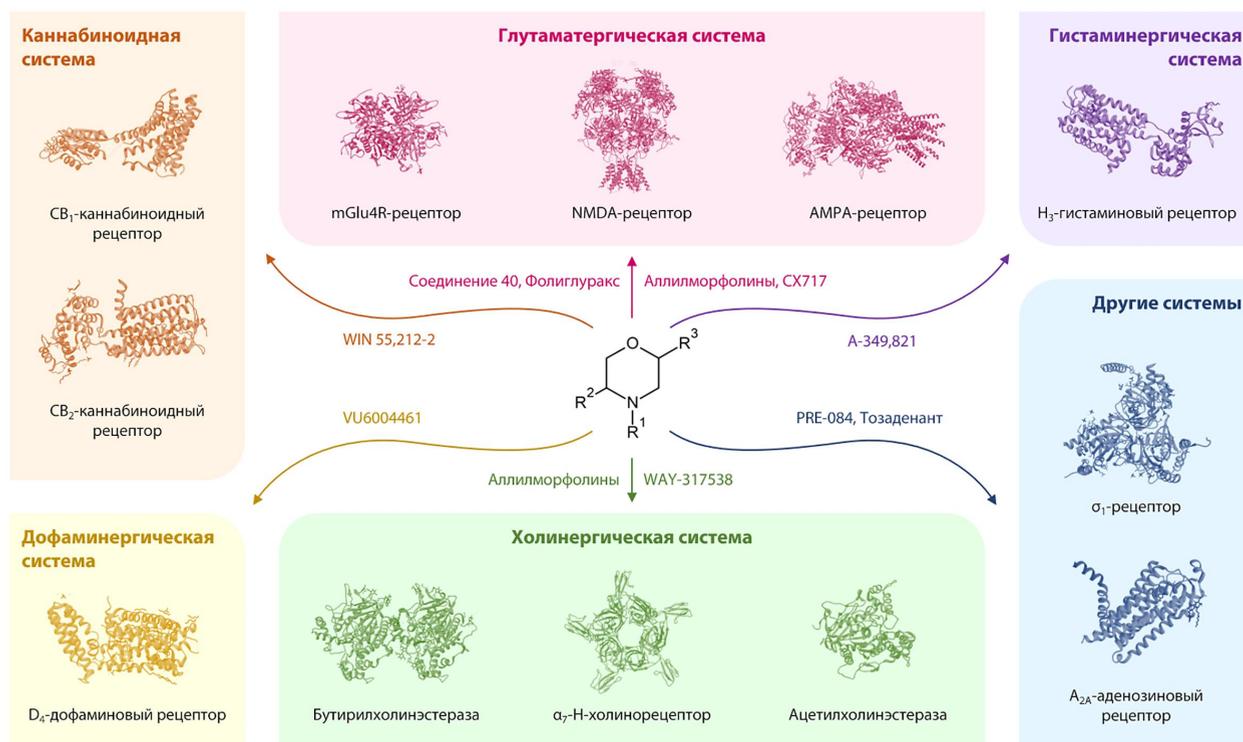


Рис. 2. Основные фармакологические мишени производных морфолина
 Fig. 2. Main pharmacological targets of morpholine derivatives

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – 2018. – 24 мая. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 09.02.2020).
2. Feigin V, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019; 18 (5): 459-80. DOI:10.1016/s1474-4422(18)30499-x.
3. Самородская, И. В. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период / И. В. Самородская [и др.] // *Архив патологии*. – 2018. – Т. 80. – №2. – С. 30-37.
4. Таппахов, А. А. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России / А. А. Таппахов [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2016. – №4. – С. 151-159.
5. Здравоохранение в России. 2017 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат) ; [редколлегия: А. Е. Суринов (пред.) [и др.]] – Москва : Росстат, 2017. – 170 с.
6. Литвинова, М. А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача / М. А. Литвинова // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19. – №9. – С. 20-23.
7. Мухамедьяров, М. А. Периферическая дисфункция как один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний / М. А. Мухамедьяров [и др.] // *Гены и клетки*. – 2015. – Т. 10. – №4. – С. 8-14.
8. Эксперт: рост нейродегенеративных болезней в России может достичь 56% к 2030 году. // *ТАСС* [сайт]. – 2019. – 12 апр. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/6350501> (дата обращения: 09.02.2020).
9. 10 фактов о деменции // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – 2017. – апр. – URL: <https://www.who.int/features/factfiles/dementia/ru/> (дата обращения: 09.02.2020).
10. Sosa-Ortiz A, Acosta-Castillo I, Prince M. Epidemiology of Dementias and Alzheimer’s Disease. *Arch Med Res*. 2012; 43 (8): 600-8. DOI:10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
11. Васенина, Е. Е. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями / Е. Е. Васенина, О. С. Левин, А. Г. Сонин // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2017. – Т. 117. – №6-2. – С. 87-95.
12. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2006; 68 (5): 384-6. DOI:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
13. Garner J. The Significance of Meaning: Why Do Over 90% of Behavioral Neuroscience Results Fail to Translate to Humans, and What Can We Do to Fix It? *ILAR J*. 2014; 55 (3): 438-56. DOI:10.1093/ilar/ilu047.

14. van der Worp H, Howells D, Sena E, et al. Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *PLoS Med.* 2010; 7 (3): e1000245. DOI:10.1371/journal.pmed.1000245.
15. Lin C, Huang P, Lu C, Wu R, Hu W, Wang J. Polygonapholine, an alkaloid with a novel skeleton, isolated from *Polygonatum alte-lobatum*. *Tetrahedron.* 1997; 53 (6): 2025-8. DOI:10.1016/S0040-4020(96)01165-9.
16. Bobzin S, Faulkner D. Aromatic alkaloids from the marine sponge *Chelonaplysilla* sp. *J Org Chem.* 1991; 56 (14): 4403-7. DOI:10.1021/jo00014a015.
17. Ciminiello P, Dell'Aversano C, Fattorusso E, et al. Oxazinin-1,-2 and -3 – A Novel Toxic Compound and Its Analogues from the Digestive Glands of *Mytilus galloprovincialis*. *European J Org Chem.* 2001; 2001 (1): 49-53. DOI:10.1002/1099-0690(200101)2001:1<49::aid-efoc49>3.0.co;2-7.
18. Haydar S, Ghiron C, Bettinetti L, et al. SAR and biological evaluation of SEN12333/WAY-317538: Novel alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17 (14): 5247-58. DOI:10.1016/j.bmc.2009.05.040.
19. Eikelenboom P, van Gool W. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2004; 111 (3): 281-294. DOI:10.1007/s00702-003-0055-1.
20. Ferraro L. The Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 Regulates Glutamate Transmission in Rat Cerebral Cortex: an In Vivo and In Vitro Study. *Cerebral Cortex.* 2001; 11 (8): 728-33. DOI:10.1093/cercor/11.8.728.
21. Black K, Koller J, Campbell M, Gusnard D, Bandak S. Quantification of Indirect Pathway Inhibition by the Adenosine A2a Antagonist SYN115 in Parkinson Disease. *Journal of Neuroscience.* 2010; 30 (48): 16284-92. DOI:10.1523/jneurosci.2590-10.2010.
22. Francardo V, Bez F, Wieloch T, Nissbrandt H, Ruscher K, Cenci M. Pharmacological stimulation of sigma-1 receptors has neurorestorative effects in experimental parkinsonism. *Brain.* 2014; 137 (7): 1998-2014. DOI:10.1093/brain/awu107.
23. Bilslund L, Dick J, Pryce G, et al. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *The FASEB Journal.* 2006; 20 (7): 1003-5. DOI:10.1096/fj.05-4743fje.
24. Baker D, Pryce G, Croxford J, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000; 404 (6773): 84-7. DOI:10.1038/35003583.
25. Hyrskyluoto A, Pulli I, Tömqvist K, Huu Ho T, Korhonen L, Lindholm D. Sigma-1 receptor agonist PRE084 is protective against mutant huntingtin-induced cell degeneration: involvement of calpastatin and the NF-κB pathway. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (5): e646-e646. DOI:10.1038/cddis.2013.170.
26. Fernández-López D, Faustino J, Derugin N, et al. Reduced infarct size and accumulation of microglia in rats treated with WIN 55,212-2 after neonatal stroke. *Neuroscience.* 2012; 207: 307-15. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.01.008.
27. Porrino L, Daunais J, Rogers G, Hampson R, Deadwyler S. Facilitation of Task Performance and Removal of the Effects of Sleep Deprivation by an Ampakine (CX717) in Nonhuman Primates. *PLoS Biol.* 2005; 3 (9): e299. doi:10.1371/journal.pbio.0030299.
28. Maurice T, Su T, Parish D, Nabeshima T, Privat A. PRE-084, a σ selective PCP derivative, attenuates MK-801-induced impairment of learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1994; 49 (4): 859-69. DOI:10.1016/0091-3057(94)90235-6.
29. Aracava Y, Pereira E, Maelicke A, Albuquerque E. Memantine Blocks α7* Nicotinic Acetylcholine Receptors More Potently Than N-Methyl-D-aspartate Receptors in Rat Hippocampal Neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 312 (3): 1195-205. DOI:10.1124/jpet.104.077172.
30. Gaviraghi G, Ghiron C, Bothmann H, Roncarati R, Terstappenn G. Modulators of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors and Therapeutic Uses Thereof. Republic of Korea patent KR20077001304. 2007 Jan 18.
31. Roncarati R, Scali C, Comery T, et al. Procognitive and Neuroprotective Activity of a Novel α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for Treatment of Neurodegenerative and Cognitive Disorders. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009; 329 (2): 459-68. DOI:10.1124/jpet.108.150094.
32. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2002; 421 (6921): 384-8. DOI:10.1038/nature01339.
33. Suzuki T, Hide I, Matsubara A, et al. Microglial α7 nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (8): 1461-70. DOI:10.1002/jnr.20850
34. D'Ambra T, Estep K, Bell M, et al. Conformationally restrained analogs of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992; 35 (1): 124-35. DOI:10.1021/jm00079a016.
35. Bell M, D'Ambra T, Kumar V, et al. Antinociceptive (aminoalkyl) indoles. *J Med Chem.* 1991; 34 (3): 1099-110. DOI:10.1021/jm00107a034.
36. Frost J, Dart M, Tietje K, et al. Indol-3-yl-tetramethylcyclopropyl Ketones: Effects of Indole Ring Substitution on CB2 Cannabinoid Receptor Activity. *J Med Chem.* 2008; 51 (6): 1904-12. DOI:10.1021/jm7011613.
37. Jiménez-Jiménez F, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Jabbour-Wadli T. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología.* 2006; 42 (07): 419. DOI:10.33588/m.4207.2005225.
38. Aguirre-Rueda D, Guerra-Ojeda S, Aldasoro M, et al. WIN 55,212-2, Agonist of Cannabinoid Receptors, Prevents Amyloid β1-42 Effects on Astrocytes in Primary Culture. *PLoS ONE.* 2015; 10 (4): e0122843. DOI:10.1371/journal.pone.0122843.
39. Martín-Moreno A, Reigada D, Ramírez B, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol.* 2011; 79 (6): 964-73. DOI:10.1124/mol.111.071290.

40. Parsons C, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (6): 699-723. DOI:10.1016/j.neuropharm.2007.07.013.
41. Zhuang S, Bridges D, Grigorenko E, et al. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores. *Neuropharmacology*. 2005; 48 (8): 1086-96. DOI:10.1016/j.neuropharm.2005.01.005.
42. Koch M, Kreutz S, Böttger C, et al. The cannabinoid WIN 55,212-2-mediated protection of dentate gyrus granule cells is driven by CB1 receptors and modulated by TRPA1 and Cav2.2 channels. *Hippocampus*. 2011; 21 (5): 554-64. DOI:10.1002/hipo.20772.
43. Navarro-Dorado J, Villalba N, Prieto D, et al. Vascular Dysfunction in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease: Effects of CB1R and CB2R Cannabinoid Agonists. *Front Neurosci*. 2016; 10. DOI:10.3389/fnins.2016.00422.
44. Tagliaferro P, Javier Ramos A, Onaivi E, Evrard S, Lujilde J, Brusco A. Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Brain Res*. 2006; 1085 (1): 163-76. DOI:10.1016/j.brainres.2005.12.089.
45. Mouro F, Ribeiro J, Sebastião A, Dawson N. Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. *J Neurochem*. 2018; 147 (1): 71-83. DOI:10.1111/jnc.14549.
46. Candelaria-Cook F, Hamilton D. Chronic cannabinoid agonist (WIN 55,212-2) exposure alters hippocampal dentate gyrus spine density in adult rats. *Brain Res*. 2014; 1542: 104-10. DOI:10.1016/j.brainres.2013.10.039.
47. More S, Choi D. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener*. 2015; 10 (1). DOI:10.1186/s13024-015-0012-0.
48. Anderson L, Anderson J, Chase T, Walters J. The cannabinoid agonists WIN 55,212-2 and CP 55,940 attenuate rotational behavior induced by a dopamine D1 but not a D2 agonist in rats with unilateral lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Res*. 1995; 691 (1-2): 106-14. DOI:10.1016/0006-8993(95)00645-7.
49. Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders*. 2015; 30 (3): 313-27. DOI:10.1002/mds.26142.
50. Fanarioti E, Mavrikaki M, Panagis G, Mitsacos A, Nomikos G, Giompres P. Behavioral and Neurochemical Changes in Mesostriatal Dopaminergic Regions of the Rat after Chronic Administration of the Cannabinoid Receptor Agonist WIN55,212-2. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 18 (6). DOI:10.1093/ijnp/psy097.
51. Jeon P, Yang S, Jeong H, Kim H. Cannabinoid receptor agonist protects cultured dopaminergic neurons from the death by the proteasomal dysfunction. *Anat Cell Biol*. 2011; 44 (2): 135. DOI:10.5115/acb.2011.44.2.135.
52. Richter A, Löscher W. (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters. *Eur J Pharmacol*. 1994; 264 (3): 371-7. DOI:10.1016/0014-2999(94)00490-0.
53. Miller A, Walker J. Effects of a cannabinoid on spontaneous and evoked neuronal activity in the substantia nigra pars reticulata. *Eur J Pharmacol*. 1995; 279 (2-3): 179-85. DOI:10.1016/0014-2999(95)00151-a.
54. Price D, Martínez A, Seillier A, et al. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2009; 29 (11): 2177-86. DOI:10.1111/j.1460-9568.2009.06764.x.
55. Pintor A, Tebano M, Martire A, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 attenuates the effects induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuropharmacology*. 2006; 51 (5): 1004-12. DOI:10.1016/j.neuropharm.2006.06.013.
56. Пчелина, С. Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона / С.Н. Пчелина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5. – № 4. – С. 46-51.
57. Zhang L, Chang M, Li H, et al. Proteomic changes of PC12 cells treated with proteasomal inhibitor PSI. *Brain Res*. 2007; 1153: 196-203. DOI:10.1016/j.brainres.2007.03.073.
58. Fox S, Kellett M, Moore A, Crossman A, Brotchie J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Movement Disorders*. 2001; 17 (1): 145-9. DOI:10.1002/mds.1280.
59. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos J, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res*. 2007; 1134: 162-70. DOI:10.1016/j.brainres.2006.11.063.
60. Martínez A, Macheda T, Morgese M, Trabace L, Giuffrida A. The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases IDOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats. *Neurosci Res*. 2012; 72 (3): 236-42. DOI:10.1016/j.neures.2011.12.006.
61. Morgese M, Cassano T, Cuomo V, Giuffrida A. Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Role of CB1 and TRPV1 receptors. *Exp Neurol*. 2007; 208 (1): 110-9. DOI:10.1016/j.expneurol.2007.07.021.
62. Segovia G, Mora F, Crossman A, Brotchie J. Effects of CB1 cannabinoid receptor modulating compounds on the hyperkinesia induced by high-dose levodopa in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003; 18 (2): 138-49. DOI:10.1002/mds.10312.
63. Carroll C, Zeissler M, Hanemann C, Zajicek J. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012; 38 (6): 535-47. DOI:10.1111/j.1365-2990.2011.01248.x.
64. Maneuf Y, Crossman A, Brotchie J. The Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 Reduces D2, but Not D1, Dopamine Receptor-

- Mediated Alleviation of Akinesia in the Reserpine-Treated Rat Model of Parkinson's Disease. *Exp Neurol.* 1997; 148 (1): 265-70. DOI:10.1006/exnr.1997.6645.
65. del Bello F, Giannella M, Giorgioni G, Piergentili A, Quaglia W. Receptor Ligands as Helping Hands to L-DOPA in the Treatment of Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2019; 9 (4): 142. DOI:10.3390/biom9040142.
66. Kvemmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006; 28 (8): 1065-78. DOI:10.1016/j.clinthera.2006.08.004.
67. Sebastianutto I, Maslava N, Hopkins C, Cenci M. Validation of an improved scale for rating L-DOPA-induced dyskinesia in the mouse and effects of specific dopamine receptor antagonists. *Neurobiol Dis.* 2016; 96: 156-70. DOI:10.1016/j.nbd.2016.09.001.
68. Charvin D, Conquet F, Manteau B, Pomel V. Novel Chromone Oxime Derivative and Its Use as Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptors. *Australia; AU2015308438*, 2017.
69. Charvin D, Pomel V, Ortiz M, et al. Discovery, Structure-Activity Relationship, and Antiparkinsonian Effect of a Potent and Brain-Penetrant Chemical Series of Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor 4. *J Med Chem.* 2017; 60 (20): 8515-37. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00991.
70. Charvin D, Di Paolo T, Bezard E, et al. An mGlu4-Positive Allosteric Modulator Alleviates Parkinsonism in Primates. *Movement Disorders.* 2018; 33 (10): 1619-31. DOI:10.1002/mds.27462.
71. What the Body Does to Foliglurax in Healthy Volunteers - Full Text View - *ClinicalTrials.gov.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04002895>. Published 2020. Accessed February 9, 2020.
72. Binding of Foliglurax to Regions in the Brain in Healthy Participants and in Patients With Parkinson's Disease (PD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04175132>.
73. Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of PXT002331 (Foliglurax) in Reducing Motor Complications of Levodopa Therapy in Parkinson Disease's Patients. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162874>.
74. Ferre S, Quiroz C, Woods A, et al. An Update on Adenosine A2A-Dopamine D2 Receptor Interactions: Implications for the Function of G Protein-Coupled Receptors. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (15): 1468-74. DOI:10.2174/138161208784480108.
75. Michel A, Downey P, Nicolas J, Scheller D. Unprecedented Therapeutic Potential with a Combination of A2A/NR2B Receptor Antagonists as Observed in the 6-OHDA Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE.* 2014; 9 (12): e114086. DOI:10.1371/journal.pone.0114086.
76. Michel A, Downey P, Van Damme X, De Wolf C, Schwarting R, Scheller D. Behavioural Assessment of the A2A/NR2B Combination in the Unilateral 6-OHDA-Lesioned Rat Model: A New Method to Examine the Therapeutic Potential of Non-Dopaminergic Drugs. *PLoS ONE.* 2015; 10 (8): e0135949. DOI:10.1371/journal.pone.0135949.
77. Michel A, Nicolas J, Rose S, et al. Antiparkinsonian effects of the «Radiprodil and Tozadenant» combination in MPTP-treated marmosets. *PLoS ONE.* 2017; 12 (8): e0182887. DOI:10.1371/journal.pone.0182887.
78. Search of: tozadenant – List Results Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tozadenant&cntry=&state=&city=&dist=>.
79. Black K, Koller J, Bandak S. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Trial of the Adenosine 2a Antagonist SYN115 in Parkinson Disease. *Neurology.* 2010; 74 (9): A317.
80. Hauser R, Olanow C, Kieburtz K, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology.* 2014; 13 (8): 767-76. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70148-6.
81. Pourcher E, Huot P. Adenosine 2A Receptor Antagonists for the Treatment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2015; 2 (4): 331-40. DOI:10.1002/mdc3.12187.
82. Maurice T. Beneficial effect of the σ_1 receptor agonist PRE-084 against the spatial learning deficits in aged rats. *Eur J Pharmacol.* 2001; 431 (2): 223-7. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01436-4.
83. Skuza G, Rogó Z. Antidepressant-like effect of PRE-084, a selective σ_1 receptor agonist, in Albino Swiss and C57BL/6J mice. *Pharmacological Reports.* 2009; 61 (6): 1179-1183. DOI:10.1016/S1734-1140(09)70181-1.
84. Brown C, Fezoui M, Selig W, Schwartz C, Ellis J. Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 2004; 141 (2): 233-40. DOI:10.1038/sj.bjp.0705605.
85. Gao Q, Yang B, Chen J, Shi S, Yang H, Liu X. Sigma-1 Receptor Stimulation with PRE-084 Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Chin Med J.* 2018; 131 (5): 539-43. DOI:10.4103/0366-6999.226076.
86. Большакова, А. В. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии / А. В. Большакова [и др.] // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. – 2016. – №1 (237). – С. 48-65.
87. Albayrak S, Zhao Q, Siesjö B, Smith M. Effect of transient focal ischemia on blood-brain barrier permeability in the rat: correlation to cell injury. *Acta Neuropathol.* 1997; 94 (2): 158-63. DOI:10.1007/s004010050688.
88. Chi O, Barsoum S, Grayson J, Hunter C, Liu X, Weiss H. Effects of Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 on Blood-Brain Barrier Disruption in Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Pharmacology.* 2012; 89 (5-6): 333-8. DOI:10.1159/000338755.
89. Li Q, Yan H, Wilson W, Swartzwelder H. Modulation of NMDA and AMPA-mediated synaptic transmission by CB1 receptors in frontal cortical pyramidal cells. *Brain Res.* 2010; 1342: 127-37. DOI:10.1016/j.brainres.2010.04.029.
90. Martínez-Orgado J. Neuroprotection by the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vivo newborn rat model of acute severe

- asphyxia. *Molecular Brain Research*. 2003; 114 (2): 132-9. DOI:10.1016/S0169-328X(03)00163-3.
91. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Álvarez F, Martínez-Orgado J, Hilario E. The Cannabinoid WIN 55212-2 Mitigates Apoptosis and Mitochondrial Dysfunction After Hypoxia Ischemia. *Neurochem Res*. 2011; 37 (1): 161-170. DOI:10.1007/s11064-011-0594-z.
92. Fernández-López D, Pazos M, Tolón R, et al. The Cannabinoid Agonist Win55212 Reduces Brain Damage in an In Vivo Model of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborn Rats. *Pediatr Res*. 2007; 62 (3): 255-60. DOI:10.1203/pdr.0b013e318123fbb8.
93. Vannucci R, Towfighi J, Vannucci S. Hypoxic Preconditioning and Hypoxic-Ischemic Brain Damage in the Immature Rat: Pathologic and Metabolic Correlates. *J Neurochem*. 2002; 71 (3): 1215-20. DOI:10.1046/j.1471-4159.1998.71031215.x.
94. Fernández-López D, Pradillo J, García-Yébenes I, Martínez-Orgado J, Moro M, Lizasoain I. The Cannabinoid WIN55212 Promotes Neural Repair After Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Stroke*. 2010; 41 (12): 2956-64. DOI:10.1161/strokeaha.110.599357.
95. Sun J, Fang Y, Ren H, et al. WIN55,212-2 protects oligodendrocyte precursor cells in stroke penumbra following permanent focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2012; 34 (1): 119-28. DOI:10.1038/aps.2012.141.
96. Hu B, Wang Q, Chen Y, et al. Neuroprotective effect of WIN 55,212-2 pretreatment against focal cerebral ischemia through activation of extracellular signal-regulated kinases in rats. *Eur J Pharmacol*. 2010; 645 (1-3): 102-7. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.07.024.
97. Nagayama T, Sinor A, Simon R, et al. Cannabinoids and Neuroprotection in Global and Focal Cerebral Ischemia and in Neuronal Cultures. *The Journal of Neuroscience*. 1999; 19 (8): 2987-95. DOI:10.1523/jneurosci.19-08-02987.1999.
98. Bonfils P, Reith J, Hasseldam H, Johansen F. Estimation of the hypothemic component in neuroprotection provided by cannabinoids following cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2006; 49 (5): 508-18. DOI:10.1016/j.neuint.2006.03.015.
99. Mazzon E, Giacoppo S. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regen Res*. 2016; 11 (12): 1896. DOI:10.4103/1673-5374.197125.
100. Croxford J. Therapeutic Potential of Cannabinoids in CNS Disease. *CNS Drugs*. 2003; 17 (3): 179-202. DOI:10.2165/00023210-200317030-00004.
101. Velayudhan L, Diepen E, Marudkar M, et al. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders: A Selective Review. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (13): 2218-30. DOI:10.2174/13816128113199990434.
102. van den Bos M, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (11): 2818. DOI:10.3390/ijms20112818.
103. Banci L, Bertini I, Boca M, et al. SOD1 and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Mutations and Oligomerization. *PLoS ONE*. 2008; 3 (2): e1677. DOI:10.1371/journal.pone.0001677.
104. Mancuso R, Oliván S, Rando A, Casas C, Osta R, Navarro X. Sigma-1R Agonist Improves Motor Function and Motoneuron Survival in ALS Mice. *Neurotherapeutics*. 2012; 9 (4): 814-26. DOI:10.1007/s13311-012-0140-y.
105. Peviani M, Salvaneschi E, Bontempi L, et al. Neuroprotective effects of the Sigma-1 receptor (S1R) agonist PRE-084, in a mouse model of motor neuron disease not linked to SOD1 mutation. *Neurobiol Dis*. 2014; 62: 218-32. DOI:10.1016/j.nbd.2013.10.010.
106. Житнухин, Ю. Л. Особенности динамики циркулирующих и экспрессируемых цитокинов при индукции экспериментально-го аллергического энцефаломиелита / Ю. Л. Житнухин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №2-3. – С. 193-202.
107. Gafni J, Ellerby L. Calpain Activation in Huntington's Disease. *The Journal of Neuroscience*. 2002; 22 (12): 4842-9. DOI:10.1523/jneurosci.22-12-04842.2002.
108. Traynelis S, Wollmuth L, McBain C, et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62 (3): 405-96. DOI:10.1124/pr.109.002451.
109. Hampson R, España R, Rogers G, Porrino L, Deadwyler S. Mechanisms underlying cognitive enhancement and reversal of cognitive deficits in nonhuman primates by the ampakine CX717. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 202 (1-3): 355-69. DOI:10.1007/s00213-008-1360-z.
110. Wesensten N, Reichardt R, Balkin T. Ampakine (CX717) Effects on Performance and Alertness During Simulated Night Shift Work. *Aviat Space Environ Med*. 2007; 78 (10): 937-43. DOI:10.3357/ASEM.2055.2007.
111. Boyle J, Stanley N, James L, et al. Acute sleep deprivation: the effects of the AMPAKINE compound CX717 on human cognitive performance, alertness and recovery sleep. *Journal of Psychopharmacology*. 2011; 26 (8): 1047-57. DOI:10.1177/0269881111405353.
112. CX717 in the Treatment of Adult ADHD. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375021>.
113. Faghieh R, Dwight W, Pan J, et al. Synthesis and SAR of aminoalkoxy-biaryl-4-carboxamides: novel and selective histamine H3 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13 (7): 1325-8. DOI:10.1016/S0960-894X(03)00118-5.
114. Witte D, Yao B, Miller T, et al. Detection of multiple H3receptor affinity states utilizing [³H]A-349821, a novel, selective, non-imidazole histamine H3receptor inverse agonist radioligand. *Br J Pharmacol*. 2006; 148 (5): 657-70. DOI:10.1038/sj.bjp.0706752.
115. Esbenshade T, Fox G, Krueger K, et al. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68 (5): 933-45. DOI:10.1016/j.bcp.2004.05.048.
116. Крайнова Ю. С. Исследование суточной двигательной активности и обмена белка NAP-22, мажорного субстрата протеинкиназы с, на экспериментальной модели синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей / Ю. С. Крайнова, Г. Т. Иванова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – №5. – С. 280-281.

117. Barkley R, McMurray M, Edellbrock C, Robbins K. Side Effects of Metylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systemic, Placebo-Controlled Evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-192.
118. Matsuno K, Matsunaga K, Senda T, Mita S. Increase in extracellular acetylcholine level by sigma ligands in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 265 (2): 851-9.
119. Maurice T, Su T, Parish D, Privat A. Prevention of nimodipine-induced impairment of learning by the selective σ ligand PRE-084. *J Neural Transm*. 1995; 102 (1): 1-18. DOI:10.1007/bf01276561.
120. Воробьева, О. В. Нейрофармакологический потенциал σ 1-рецепторов – новые терапевтические возможности / О. В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – №10. – С. 51-56.
121. Peeters M, Romieu P, Maurice T, Su T, Maloteaux J, Hermans E. Involvement of the σ 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19 (8): 2212-20. DOI:10.1111/j.0953-816x.2004.03297.x.
122. Terada K, Migita K, Matsushima Y, et al. Cholinesterase inhibitor rivastigmine enhances nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via σ 1 and σ 2 receptors. *PLoS ONE*. 2018; 13 (12): e0209250. DOI:10.1371/journal.pone.0209250.
123. Ramakrishnan N, Visser A, Schepers M, et al. Dose-dependent σ 1 receptor occupancy by donepezil in rat brain can be assessed with ^{11}C -SA4503 and microPET. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231 (20): 3997-4006. DOI:10.1007/s00213-014-3533-2.
124. Chernov N, Shutov R, Barygin O, et al. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-Type Reaction. *European J Org Chem*. 2018; 2018 (45): 6304-13. DOI:10.1002/ejoc.201801159.
125. Wu Q, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol Brain*. 2018;11(1). doi:10.1186/s13041-018-0357-8
126. Новиков, В. Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков // Психофармакология и биологическая наркологи. – 2007. – Т. 7. – №2. – С. 1500-1509.
127. Kamal M, Shakil S, Nawaz M, et al. Inhibition of Butyrylcholinesterase with Fluorobenzylcymserine, An Experimental Alzheimer's Drug Candidate: Validation of Enzoinformatics Results by Classical and Innovative Enzyme Kinetic Analyses. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2017; 16 (7). DOI:10.2174/1871527316666170207160606.
128. Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res*. 2017; 6: 1637. DOI:10.12688/f1000research.11938.1
129. Akhtar M, Ali S, Rashidi H, van der Kooy F, Verpoorte R, Richardson M. Developmental Effects of Cannabinoids on Zebrafish Larvae. *Zebrafish*. 2013; 10 (3): 283-93. DOI:10.1089/zeb.2012.0785.
130. Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, Shaibani V, Janahmadi M. Maternal exposure to the CB1 cannabinoid agonist WIN 55212-2 produces robust changes in motor function and intrinsic electrophysiological properties of cerebellar Purkinje neurons in rat offspring. *Neuroscience*. 2011; 172: 139-52. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.031.
131. Antonelli T, Tomasini M, Tattoli M, et al. Prenatal Exposure to the CB1 Receptor Agonist WIN 55,212-2 Causes Learning Disruption Associated with Impaired Cortical NMDA Receptor Function and Emotional Reactivity Changes in Rat Offspring. *Cerebral Cortex*. 2005; 15 (12): 2013-20. DOI:10.1093/cercor/bhio76.
132. Acorda Provides Update on Tozadenant Development Program. Available from: <http://ir.acorda.com/investors/investor-news/investor-news-details/2017/Acorda-Provides-Update-on-Tozadenant-Development-Program/default.aspx>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Приходько Вероника Александровна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Сысоев Юрий Игоревич, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: susoyev92@mail.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Veronika A. Prikhodko, graduate student at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Yuriy I. Sysoev, senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University; research officer at Institute of Translational Biomedicine, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: susoyev92@mail.ru

Sergey V. Okovityi, Doctor of Medicine (MD), Professor, head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases

©2020. V. A. Prikhodko^{1*}, Yu.I. Sysoev^{1,2}, S.V. Okovityi¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted March 05, 2020

Diseases of the nervous system, especially those of vascular, traumatic, and neurodegenerative nature, are characterized by high prevalence, disability and mortality rates, and therefore have a particularly significant medical and social impact. Currently pharmacotherapy options for these diseases are limited to a relatively small number of clinically proven drugs, which is largely due to the difficulties associated with the translation of preclinical studies results. This explains the essential importance of discovering and developing new drugs, both effective and safe, that could be used to reduce clinical manifestations of neurological disorders. The present review is aimed to give a detailed account of several biologically active derivatives of morpholine, a six-membered heterocyclic compound. As demonstrated by a number of in vitro and in vivo studies using cell and animal models, morpholine derivatives should be considered viable drug candidates for a broad range of neurological diseases.

KEYWORDS: morpholines; nervous system diseases; neurodegenerative diseases; cerebrovascular disorders; cognitive dysfunction; neuroprotection

УДК:615.012

Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением

©2020. Ю.М. Коцур¹, Е. В. Флисюк¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: uliya.kocur@spcru.ru
 Поступила в редакцию 20.12.2019 г.
 После доработки 15.01.2020 г.
 Принята к публикации 10.02.2020 г.

В настоящее время среди лекарственных форм особый интерес представляют системы доставки лекарственных веществ второго и третьего поколений. При этом ко второму поколению относятся системы с пролонгированным высвобождением действующего вещества, к третьему – системы с контролируемым высвобождением. Замедленное непрерывное высвобождение лекарственного вещества может быть достигнуто применением специальных вспомогательных веществ или при помощи специальных технологий.

Для получения таблеток с пролонгированным высвобождением наиболее часто применяют специальные вспомогательные вещества, а именно полимеры и их композиции.

Применение полимеров в качестве носителей лекарственных веществ, используемых для программирования скорости и места высвобождения, известно с середины XX века [1]. На сегодняшний день в использовании полимеров для пролонгации высвобождения достигнут значительный прогресс: изучены влияние и взаимодействие полимеров и лекарственных веществ, механизмы высвобождения, способы программирования кинетики высвобождения с использованием различных свойств полимеров и т. д.

В статье рассмотрено современное состояние технологий производства таблеток с пролонгированным высвобождением. Описаны преимущества пролонгированного высвобождения, математические модели для описания лекарственных форм с ним. Рассмотрены технологии получения таблеток с пролонгированным высвобождением, виды систем доставки и механизмы высвобождения активного фармацевтического ингредиента.

В статье указаны и описаны современные полимеры, которые применяются в технологии создания таблеток с пролонгированным высвобождением. Представлена классификация полимеров по отношению к воде и физиологическим жидкостям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные формы; таблетки; модифицированное высвобождение; пролонгированное высвобождение; полимеры; лекарственные формы второго поколения; кишечнорастворимое покрытие; матричные системы

DOI: 10.17816/phf21267/2713-153X-2020-1-2-36-43

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛФ – лекарственная форма.
 АФИ – активный фармацевтический ингредиент.
 ВВ – вспомогательные вещества.
 ЛВ – лекарственное вещество.
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.
 ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза.
 ГПЦ – гидроксипропилцеллюлоза.
 ГЭЦ – гидроксипропилцеллюлоза.
 ПВП – поливинилпирролидон.
 ЭЦ – этилцеллюлоза.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает большой выбор ЛФ с модифицированным высвобождением АФИ.

Согласно Государственной Фармакопее РФ XIV изд., под ЛФ с модифицированным высвобождением понимают ЛФ, содержащие специальные ВВ или полученные по особой технологии, в результате чего можно программировать время и место высвобождения АФИ [2, 3, 4].

На сегодняшний день существуют различные методы модификации высвобождения для различных ЛФ. Наибольший интерес представляют пероральные ЛФ с пролонгированным высвобождением, в частности таблетки.

Высокий интерес к таким ЛФ связан с рядом их преимуществ: удобство применения для пациента, естественность пути введения, отсутствие необходимости использования дополнительных устройств для введения, сохранение целостности кожного покрова, безболезненность введения, относительно высокая точность дозирования [3, 4].

Пролонгированное высвобождение, в свою очередь, также обладает рядом достоинств: отсутствие пиковых концентраций, уменьшение концентрационно-зависимых побочных эффектов, комфортабельность пациента и др. [5, 6]. Более того, технологии пролонгации высвобождения позволяют доставлять ЛВ в кишечник, если это необходимо, а также защищают от негативного воздействия желудочного сока или способствуют длительному нахождению ЛФ в желудке. Таким образом, пролонгированное высвобождение ЛВ из таблеток помогает не только увеличить период полувыведения и время присутствия вещества в организме, но также повысить эффективность препарата.

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Таблетки с пролонгированным высвобождением являются самыми распространенными среди ЛФ второго поколения [7, 8].

В настоящее время известно множество технологических приемов, позволяющих задать ЛФ такой тип высвобождения. Эти приемы можно условно разделить на четыре группы по типу создаваемых систем [7, 8]:

1. монолитные (матричные) системы;
2. мембранные (резервуарные) системы;
3. насосные (осмотические) системы;
4. системы на основе множества пеллет.

Пролонгированные ЛВ на основе монолитных систем характеризуются различными физико-химическими свойствами, определяемыми выбранными в качестве матрицеобразователя полимерами. Матрицы могут быть гидрофильными, гидрофобными или инертными. Широкое распространение получили гидрофильные полимеры для создания пероральных ЛФ. Такие полимеры способны к набуханию и биодegradации. ЛВ может быть соединено с монолитным полимером физически или химически [5, 8].

Резервуарные системы, как правило, получают путем нанесения пленочной оболочкой на таблетку-ядро или другую ЛФ. Для приготовления пленочного покрытия можно использовать композиции с различными физико-химическими свойствами, программируя тем самым скорость и место высвобождения. В

настоящее время известны композиции, которые растворимы в слабых и щелочных средах. Таким образом, становится возможным высвобождение в любом отделе ЖКТ.

Осмотические системы доставки для перорального приема представляют собой резервуарные системы, которые, помимо ЛВ, содержат также осмотическое вещество. Такая система покрыта полупроницаемой оболочкой, отверстия которой составляют от 300 мкм до 500 мкм. Отверстия можно получать, используя легко растворимые в желудочном соке вещества с определенным размером частиц, или при помощи специального лазерного луча. Принцип действия такой системы основан на проникновении жидкости внутрь резервуара и набухании осмотического вещества. Набухшее осмотическое вещество постепенно «выдавливает» ЛВ из системы. Скорость высвобождения АФИ можно контролировать посредством выбора осмотического вещества с необходимыми физико-химическими свойствами, а также при помощи варьирования размера пор оболочки [9].

Системы на основе множества пеллет представляют собой матричные системы или капсулы, состоящие из пеллет или микрогранул диаметром 1–2 мм. Каждая пеллета может быть покрыта полимерной пленочной оболочкой или многослойной оболочкой, состоящей из растворимых или нерастворимых полимеров. Путем изменения покрытия пеллет можно задавать необходимую кинетику высвобождения АФИ из ЛФ. Из пеллет можно получить таблетку или спансулу, которая после попадания в ЖКТ немедленно распадается, а пеллеты могут свободно распространяться по отделам ЖКТ в зависимости от заданных свойств [7].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что большинство известных технологических приемов связано с применением различных полимеров и их комбинаций. Выбор необходимого полимера или их композиции зависит от ряда факторов. В первую очередь, необходимо определить требуемую кинетику высвобождения. Моделирование кинетики высвобождения ЛВ из ЛФ позволяет получить информацию о необходимом времени релаксации полимера (в случае применения набухающих полимеров) или о химической структуре (если предпочтительно использование в технологии полимеров, растворимых в щелочной и слабокислой среде) [10].

Для прогнозирования кинетики высвобождения ЛВ из пероральных ЛФ с пролонгированным высвобождением наиболее подходящими являются такие математические модели, как:

- модель нулевого порядка;
- модель первого порядка;
- модель Higuchi;
- модель Krosmeier-Peppas;
- модель Crowell-Hixson;
- модель Baker-Lonsdale;
- модель Weibull и др. [11, 12].

В общем случае все модели основываются на первом и втором законах диффузии Фика. Однако оба закона имеют ряд ограничений в их применении для ЛФ с пролонгированным высвобождением, связанных с влиянием на кинетику высвобождения различных факторов, таких как растворимость ЛВ или время релаксации полимера [10, 11, 12].

Для многих ЛФ с пролонгированным действием наиболее желательным является линейный характер высвобождения. Таким образом, кинетику высвобождения можно описать при помощи модели нулевого порядка:

$$W_0 - W_t = k \cdot t \quad (1),$$

где W_0 – исходное количество ЛВ в ЛФ, %;

t – время, мин;

W_t – количество ЛВ в ЛФ через время t , %;

k – константа пропорциональности, мин⁻¹.

На кинетику также влияет способ высвобождения ЛФ. В случае применения полимеров эти способы делятся на две группы: физические и химические. Это означает, что скорость высвобождения ЛВ будет зависеть либо от физических, либо от химических свойств полимера [1].

При физическом способе высвобождения ЛВ диффундирует из контейнера к месту действия через полимерную мембрану или непосредственно из монолитного полимера [1].

Если имеет место химический способ, то АФИ может высвободиться из биodeградируемой матрицы, а также может отщепляться от молекулы полимера вследствие гидролиза связи при изменении температуры или pH [1].

Полимеры, используемые в производстве таблеток с пролонгированным высвобождением

Возрастающая популярность ЛФ с пролонгированным высвобождением способствует появлению на фармацевтическом рынке новых полимеров. Ассортимент их увеличивается с каждым годом.

Условно все применяемые на сегодняшний день полимеры можно разделить на две группы по способу применения: матрицеобразующие (монолитные) и для создания покрытий. Однако большую часть полимеров, применяемых для образования оболочек, можно использовать также и для создания каркасов таблеток. Например, сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата могут быть использованы в составе суспензии для покрытия, но также и как самостоятельный полимер при создании монолитной системы. В этом случае полимер выполняет роль наполнителя (разбавителя) [13, 14].

Кроме того, классифицировать полимеры можно по отношению к воде: гидрофильные и инертные. Инертные, в свою очередь, могут быть образованы из гидрофобных веществ (триглицериды жирных кислот) или из синтетических и полусинтетических полимеров. В некоторых случаях для программирования необходимой скорости высвобождения применяют комбинации таких полимеров [13].

Наиболее часто используют гидрофильные полимеры, т. к. они являются биodeградируемыми и обладают свойством набухания. Каждый такой полимер имеет свою степень набухания, что помогает в моделировании кинетики высвобождения. Чаще всего в качестве гидрофильных матрицеобразующих полимеров применяют ГПМЦ, альгиновую кислоту и ее натриевые и калиевые соли, декстран и т. д.

Другой классификационной системой для полимеров может служить классификация по отношению к среде ЖКТ. Полимеры могут быть растворимыми в желудочном соке, растворимыми в кишечнике, нерастворимыми. В свою очередь, полимеры, растворимые в кишечнике, могут быть разделены на полимеры, растворимые в двенадцатиперстной кишке, в тонком кишечнике, в толстом кишечнике и т. д. [12, 14].

Современные гидрофильные полимеры для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением

Замедленное высвобождение ЛВ из матричных таблеток осуществляется путем набухания и медленного растворения матрицеобразующего полимера или путем задания необходимой скорости с использованием порообразующих веществ в нерастворимом полимерном комплексе.

Наиболее часто в ЛФ второго поколения используют гидрофильные полимеры. Их важным свойством является способность к набуханию в жидкой среде. ЛВ из матричных таблеток на основе гидрофильных полимеров высвобождается и всасывается во всех отделах ЖКТ.

К гидрофильным полимерам относятся производные целлюлозы, производные акриловой кислоты, полисахариды и т. д.

Производные целлюлозы (например, ГПМЦ) применяются широко [15]. Данный полимер существует в широком диапазоне молекулярных масс, что связано с содержанием метильных и гидроксипропильных радикалов. Применение ГПМЦ различных молекулярных масс позволяет получать гели с заданной вязкостью, а, следовательно, с различной способностью к набуханию.

На рынке существуют различные разрешенные для фармацевтического применения марки ГПМЦ. К ним относится линейка ГПМЦ различной степени вязкости VIVAPHARM® НРМС (JRS, Германия). Внутри линейки для получения таблеток пригодны марки VIVAPHARM® НРМС Е3, VIVAPHARM® НРМС Е5, VIVAPHARM® НРМС Е6 и VIVAPHARM® НРМС Е15. Содержание метоксильных групп варьируется от 28,0 до 30,0%, а гидроксипропильных – от 7,0 до 12,0%.

Подобная же линейка ГПМЦ выпускается под торговым наименованием Methocel® (DuPont, Германия). Для получения таблеток с пролонгированным высвобождением можно применять полимеры этой линейки со средними или низкими значениями вязкости Methocel® K4M, Methocel® K100 LV, Methocel® Premium, Methocel® Premium CR, Methocel® Premium DC2 и т. д. [16, 17].

Другие водорастворимые производные целлюлозы также широко применяются в технологии лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. К ним относятся ГПЦ, ГЭЦ [18, 19].

ГПЦ – водорастворимый эфир целлюлозы, который характеризуется большим количеством гидроксипропильных групп, однако среди производных целлюлозы является более липофильным. Наиболее известной торговой маркой данного производного целлюлозы является Klucel™ (Ashland, США). Линейка насчитывает более 13 марок продукта, которые отличаются по вязкости, средней молекулярной массе и размеру частиц. К низкомолекулярным относятся Klucel™ EF, Klucel™ EXF, Klucel™ LF, Klucel™ LXF, применяемые для модификации пленочного покрытия. Среднемолекулярные (Klucel™ JF, Klucel™ JXF, Klucel™ GF, Klucel™ GXF), а также высокомолекулярные (Klucel™ MF, Klucel™ MXF, Klucel™ HF, Klucel™ HXF) применяют для создания матричных таблеток пролонгированного действия.

ГЭЦ – водорастворимый полимер. Как и остальные производные целлюлозы, может отличаться по вязкости и молеку-

лярной массе. Наиболее популярной на фармацевтическом рынке линейкой ГЭЦ является Natrosol™ 250 (Ashland, США). Линейка насчитывает более 10 различных марок [18, 19].

Кроме производных целлюлозы, широкое применение в технологии ЛФ с пролонгированным высвобождением также нашли поперечно сшитые карбоксиакриловые или карбоксивиниловые полимеры [20, 21]. Они так же, как и другие гидрофильные полимеры, обладают высокой способностью к набуханию. Среди доступных на фармацевтическом рынке можно выделить Carbopol® (Lubrizol, США) и Noveon® (Lubrizol, США). Оба полимера представляют собой поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты с разным механизмом сшивки. Основное отличие заключается в плотности сшивки, что влияет на скорость набухания.

Важным отличием этого типа полимеров по отношению к производным целлюлозы, обладающим гидрофильными свойствами, является то, что они нерастворимы в воде. Высвобождение АФИ происходит путем диффузии через слой геля, который образуется при контакте со средами ЖКТ. Гелевый слой быстро образуется при pH от 4,0 до 6,0 (рКа полимеров колеблется от 0,5 до 6,0). Одновременно происходит релаксация полимерной матрицы вследствие ионизации карбоксильных групп, что усиливает диффузионные процессы [13, 22]. Среди полимеров данной линейки для получения таблеток с пролонгированным высвобождением подходят Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF, Carbopol® 974P NF, Noveon® AA-1 USP.

Среди гидрофильных полимеров также представляют интерес производные акриловой кислоты [23, 24].

Альгиновая кислота, а также ее натриевые и калиевые соли являются гидроколлоидами природного происхождения, производными природных полисахаридов, которые образуются в клеточных стенках бурых водорослей. Мономерами альгиновой кислоты являются сахара D-маннуронат и L-гулуронат, связанные ковалентно друг с другом. Такие полимеры пригодны для пролонгированного высвобождения, а также для защиты веществ, неустойчивых в кислотах. Попадая в ЖКТ, альгинаты образуют в кислой среде нерастворимый гелевый слой. При более высоких значениях pH (например, в слабощелочной среде) альгинаты переходят в растворимую форму, высвобождая тем самым ЛВ из ядра таблетки [13].

Среди разрешенных к медицинскому применению альгинатов можно выделить существующие на рынке Aquateric™, Protanal™, Kelcolloid™, Manuco™ производства компании DuPont (Германия). Представленные полимеры обладают различной степенью вязкости гелевого слоя, что связано с разной степенью полимеризации и замещения. Однако все эти полимеры применимы для получения таблеток с пролонгированным высвобождением.

Помимо различных производных целлюлозы и альгинатов, могут применяться и другие полисахариды, например декстран или хитозан [25, 26].

Декстран представляет собой разветвленный мономер глюкозы. Его средняя масса может варьироваться от 3 до 2000 кДа в зависимости от степени полимеризации. Как и для других полимеров данной группы, степень полимеризации оказывает влияние на набухание полисахарида в средах ЖКТ.

Путем комбинирования декстранов с различной степенью полимеризации можно добиться необходимой кинетики высвобождения АФИ из таблетки [25].

Хитозан является природным полимером D-глюкозамина, полидисперсным по молекулярной массе. Он имеет основной характер, что объясняет его плохую растворимость в щелочных средах и хорошую – в кислых. Таким образом, не модифицированный хитозан непригоден для создания ЛФ с пролонгированным высвобождением. Однако известны сополимеры и различные производные хитозана, способные замедлять высвобождение АФИ. Так, например, на основе хитозана, гидроксипропилметакрилата и метакрилата синтезирован полимер, способный к набуханию в широком диапазоне pH (2–10) [27]. Эта композиция была использована в качестве носителя ЛВ [28].

Также известна композиция хитозана с ПВП. При увеличении в молекуле количества ПВП уменьшается степень набухания полимера. Представленный полимер способен сорбировать ЛВ. Процесс сорбции зависит от pH раствора ЛВ. Известно применение полимера в качестве системы-носителя для контролируемого высвобождения [29].

Нерастворимые в воде полимеры для создания инертных матричных таблеток

Альтернативой гидрофильным матричным таблеткам с пролонгированным высвобождением являются инертные матричные таблетки. Инертные матрицы получают из нерастворимых в воде и физиологических жидкостях полимеров [13].

Часто для осуществления высвобождения АФИ из инертной матрицы в состав таблетки включают порообразующие вещества. Такие вещества, растворяясь, образуют каналы, через которые ЛВ может свободно диффундировать в среду растворения. Кинетика высвобождения из таких ЛФ зачастую носит экспоненциальный характер, в то время как из ЛФ с гидрофильной матрицей – линейный [11, 12].

Скорость и интенсивность высвобождения АФИ из таблеток на основе инертных матриц можно контролировать типом и количеством порообразующих веществ, но также и типом самого полимера [16].

К полимерам, нерастворимым в воде и средах ЖКТ, относится простой этиловый эфир целлюлозы – ЭЦ. Данный полимер характеризуется различной степенью замещения. Число замещенных гидроксильных групп определяет весь спектр физико-химических свойств. Коммерчески доступные марки ЭЦ предлагает компания Colorcon (Великобритания). В портфеле компании существуют этиловые эфиры целлюлозы для покрытия (например, Aquacoat® CPD или Surelease®). Также существуют марки ЭЦ (например, Ethocel™) для создания матричных таблеток путем прямого прессования или влажной грануляции (DuPont, Германия) [30].

Таблетки с пролонгированным высвобождением на основе инертных матриц также могут быть получены с использованием полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилацетата и винилхлоридов. Однако применение этих полимеров имеет ряд ограничений, т. к. они не являются биодegradуемыми [13].

Современные полимеры для получения кишечнорастворимых покрытий и доставки лекарственных веществ в кишечник

На сегодняшний день известны полимеры, которые обладают различной растворимостью в зависимости от pH среды растворения. Наиболее часто их применяют для получения кишечнорастворимых покрытий. Такие покрытия способны защитить ядро таблетки от кислых сред и позволяют ЛВ высвободиться в разных отделах кишечника. Кроме того, полимеры для получения кишечнорастворимых покрытий могут быть использованы для создания матричных таблеток с пролонгированным или отложенным высвобождением [31].

Здесь относятся полимеры из группы сополимеров акриловой и метакриловой кислот линейки Eudragit® (Evonik industries, Германия). Полимеры Eudragit® существуют в виде тонкодисперсных порошков, гранул, водных суспензий или растворов в органических растворителях. В зависимости от степени замещения, они могут растворяться в тонком кишечнике (pH 6,0–6,5), в области двенадцатиперстной кишки (pH 5,5–6,0) или в толстом кишечнике (pH выше 7,0) (табл. 1). В данной линейке представлены также полимеры, позволяющие получать ЛФ с пролонгированным и pH-независимым высвобождением (Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NM 30 D) [31, 32, 33].

Производители вспомогательных веществ предлагают различные сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата. Так, например, в портфеле компании BASF (Германия) существует ряд продуктов Kollicoat®, среди которых есть торговые наименования, предназначенные для создания

покрытий, растворимых в различных отделах ЖКТ. Особый интерес представляют Kollicoat® MAE 100P, Kollicoat® MAE 100-55, Kollicoat® MAE 30 DP [34]. Представленные полимеры растворимы в средах со значением pH выше 5,5. Kollicoat® MAE 30 DP представляет собой водную дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата. Такой формат кишечнорастворимого покрытия значительно облегчает производственный процесс, т. к. не требует использования органических растворителей и затрат времени на подготовку суспензии для покрытия.

Для создания pH-независимых инертных покрытий, позволяющих осуществлять отложенное или пролонгированное высвобождение, могут быть также использованы поливинилацетат и поливинилацетат фталат.

Примером доступного на фармацевтическом рынке поливинилацетата может служить Kollicoat® SR 30 D (BASF, Германия), который представляет собой водную суспензию, стабилизированную поливинилпирролидоном и лаурилсульфатом натрия.

Поливинилацетат фталат представляет собой нерастворимый полимер винилацетата, пластифицированный эфирами фталевой кислоты. Используемый для покрытия таблеток, он обеспечивает отложенное высвобождение. Этот полимер нерастворим в воде и физиологических жидкостях. Компания Colorcon (Великобритания) имеет в своем портфеле поливинилацетат фталат под торговым наименованием Sureteric®, который легко диспергируется в воде с образованием тонкодисперсной суспензии для лучшего покрытия [35].

ВЫВОДЫ

Таким образом, создание новых ЛФ с пролонгированным высвобождением является актуальной задачей фармацевтической технологии, для решения которой в настоящий момент созданы все необходимые условия.

На сегодняшний день производители вспомогательных веществ предлагают различные типы полимеров: гидрофильные, гидрофобные, инертные, а также отличные друг от друга по отношению к средам ЖКТ.

Полимеры Eudragit® для получения таблеток с пролонгированным высвобождением
Eudragit® polymers in the technology of the tablets with prolonged release

Табл. 1.
Tab. 1.

Марка полимера	Структура, агрегатное состояние	Среда растворения
Eudragit® L100-55	Порошок	Растворимы в средах со значением pH выше 5,5
Eudragit® L 30 D-55	Водная дисперсия	
Eudragit® FL 30 D-55	Водная дисперсия без добавления пластификаторов	
Eudragit® L100	Порошок	Растворимы в средах со значением pH выше 6,0
Eudragit® L 12,5	12,5% раствор в органическом растворителе	
Eudragit® S 100	Порошок	
Eudragit® S 12,5	12,5% раствор в органическом растворителе	Растворимы в средах со значением pH выше 7,0
Eudragit® FS 100	Порошок	
Eudragit® FS 30 D	Водная дисперсия	

Следует отметить, что наибольшей популярностью пользуются гидрофильные набухающие полимеры, а также растворимые в различных отделах ЖКТ. Это связано с тем, что регулировать кинетику высвобождения при использовании таких полимеров значительно проще, а также с тем, что полимеры данного типа являются биodeградируемыми.

Благодаря широкому выбору полимеров становится возможным программировать скорость, степень и место высвобождения ЛВ в организме при разработке ЛФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие / И. И. Кулакова [и др.], ФГБОУ ВО РязГМУ. Минздрава России // Рязань: ОТС и ОП, 2018. – 104 с.
2. Государственная Фармакопея РФ – 14-е изд. – Т. 1. – Москва, 2018.
3. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства : учебное пособие / Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С. В. Алвес. – Москва: БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 325 с.
4. Bittorf KJ, Sanghvi T, Katstra JP. Design of solid dosage formulations. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*. 2nd ed. 2019.
5. Лекарственные формы с регулируемым высвобождением. Часть 1. Системы доставки : учебное пособие / В. В. Гордеева, Г. И. Аксенова, И. Б. Васильев, И. А. Мурашкина, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России – Иркутск : РПФ «Весь Иркутск», 2012. – 51 с.
6. Joshi A, Dashora K. A review – modified release drug delivery system and its significance. *Current research in biological and pharmaceutical sciences*. 2014; 3 (5): 1–6.
7. Алексеев, К. В. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением на основе пеллет / К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 51-54.
8. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм / М. В. Леонова // Клиническая фармакология. – 2009. – №3. – С. 18-26.
9. Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. *Modified Release Drug Delivery Technology*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002.
10. Филиппова, Н. И. Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных веществ *in vitro* / Н. И. Филиппова, А. А. Теслев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4 (21). – С. 218-226.
11. Balcerzak J, Mucha M. Analysis of model drug release kinetics from complex matrices of polylactide-chitosan. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. 2010; 15: 117–26.
12. Dash S. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*. 2010; 67 (3): 217–23.
13. Алексеев, К. В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, Н. В. Тихонова // Российский химический журнал. – 2010. – №6. – С. 87-93.
14. Demina NB. Current trends in the development of technologies for matrix formulations with modified release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50: 475–80.
15. Padmaxi B, Preety K, Kirtan P. Formulation and evaluation of time controlled drug delivery system of montelukast sodium. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*. 2012; 2 (3): 1–12.
16. Debotton N, Dahan A. Pharmaceutical excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews*. 2016; 0: 1–46.
17. Maity T, Nandy BC, Mittal A. A brief review on recent advantages of extended release technology employed to design the oral dosage form. *International Journal of Medicinal and Applied Sciences Research*. 2014; 1 (1): 12–24.
18. Ajay V, Tirupa M, Amaranth. Formulation and evaluation of propranolol extended release tablet. *An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. 2011; 2 (1): 58–61.
19. Borujeni SH, Mirdemedian SZ, Varshosaz J. Three-dimensional printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile. *Cellulose*. 2020; 27 (3): 1573–89.
20. Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015; 49 (9): 627–34.
21. Petrovich A, Cvetcovic N, Ibric S. Application of mixture experiment design in the formulation and optimization of matrix tablets containing carbomer and hydroxy-propylmethylcellulose. *Achieves of Pharmacal Research*. 2009; 32: 1767–74.
22. Mustafin RI, Semina II, Garipova VR. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015; 49: 1–6.

23. Giunechedi P, Gavini E, Moretti MDL. Evaluation of alginate compressed matrices as prolonged drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*. 2000; 1: 31–6.
24. Liwei JIN, Huangyun Q, Xiangqin G. Effect of sodium alginate type on drug release from chitosan-sodium alginate-based in situ film-forming tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21: 55.
25. Coviello T, Matricardi P, Marianecchi C. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of controlled release*. 2007; 119: 5–24.
26. Parhi R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020; 1: 1–18.
27. Сливкин, Д. А. Хитозан для фармации и медицины / Д. А. Сливкин, В. Л. Лапенко, О. А. Саонова // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2011. – №2. – С. 214-232.
28. Мустафин, Р. И. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и эудрагитом L100 / Р. И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – №12. – С. 44-46.
29. Садакбаева, Ж. К. Синтез и характеристика новых гидрогелей на основе хитозана / Ж. К. Садакбаева // Ломоносов-2005: материалы международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам. – Москва: Издательство МГУ, 2005. – С. 104.
30. Aslam Z, Akhter KP, Ahmad M. Preparation of modified tramadol tablets and drug release evaluations using dependent and independent modelling approaches. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2012; 31 (10): 1417–20.
31. Prasanth VV, Jayaprakash R, Mathew ST. Colon specific drug delivery systems: a review on various pharmaceutical approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012; 02 (01): 163–169.
32. Мустафин, Р. И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) / Р. И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – №5. – С. 28-39.
33. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Delivery*. 2013; 10 (1): 131–49.
34. Zelikin AN. Drug releasing polymer thin films: new era of surface-mediated drug delivery. *ACS nano*. 2010; 4: 2494–509.
35. Madusudhan RY, Sharvan Kumar Y, Architha S. Formulation and evaluation of enteric coated sustain release tablets of Lansoprazole in β -cyclodextrin complex to improve the photostability. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2015; 4 (11): 11630–38.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия Михайловна Коцур, аспирант 2-го года обучения кафедры технологии лекарственных форм, младший научный сотрудник GMP тренинг-центра, ассистент кафедры технологии лекарственных форм Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: uliya.kocur@spcru.ru

Елена Владимировна Флисюк, д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Julia M. Kotsur, Postgraduate 2-year the Department of Technology of dosage forms, scientist of the GMP training-center, assistant of the Department of Technology of dosage forms, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: uliya.kocur@spcru.ru

Elena V. Flisyuk, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology for Dosage Forms, Vice Rector for Research, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Modern polymers in prolonged-release tablet technology

©2020. Y. M. Kotsur^{1*}, E. V. Flisyuk¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: uliya.kocur@spcpu.ru

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted March 03, 2020

Currently the delivery systems of second and third generations are of particular interest among pharmaceutical forms. Pharmaceutical forms of the second generation include systems with prolonged-release of the active substance, pharmaceutical forms of the third generation include systems with controlled release. A slow continuous release of a medicinal substance may be achieved by using special excipients or by using special technologies.

For the production of tablets with prolonged-release the most common are special excipients, namely, polymers and their compositions.

The use of polymers as carriers of pharmaceutical substances used to program the kinetic frequency and location of the release has been known since the middle of the XX century [9]. To date, significant progress has been made in the use of polymers to prolong the release: the influence and interaction of polymers and drugs have been studied, the mechanisms of drug release have been studied as well as ways of programming release kinetics using various properties of polymers, etc.

In the article the modern state in the field of technology of tablets with prolonged-release is considered. Advantages of prolonged-release, mathematical models for description of drug forms with prolonged-release are described. Technologies of tablets with prolonged-release, types of delivery systems and mechanisms of release of an active pharmaceutical ingredient are considered.

The article presents modern polymers that are used in manufacturing technology of tablets with prolonged-release. The classification of polymers in relation to water and to physiological liquids is presented.

KEYWORDS: dosage forms; tablets; modified release; prolonged-release; polymers

УДК: 615.12

Обработка и оценка качественных данных фармацевтического маркетингового рынка экономико-статистическими методами

©2020. С.З. Умаров¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: sergei.umarov@pharminnotech.com
 Поступила в редакцию 01.12.2019 г.
 После доработки 05.01.2020 г.
 Принята к публикации 14.03.2020 г.

В конкурентных условиях фармацевтического маркетингового рынка существенным фактором является проблема выявления рыночных тенденций; необходимость идентификации конкурентов и угроз неопределенности; оценки собственных ресурсов. С этой целью необходимо постоянно собирать и генерировать данные оценки спроса и предложений на конкретный ассортимент лекарственных препаратов, на основе которых должно разрабатываться обоснованное решение руководителей аптечных организаций. Однако определенная категория фармацевтического менеджмента считает, что принятие решения в бизнесе должно быть основано исключительно на интуиции и практическом опыте, что исключает использование какой-либо количественной информации.

В ходе исследования данных розничного сектора фармацевтического маркетингового рынка рассмотрены некоторые его форматы с применением экономико-статистических методов. Совокупность данных, характеризующих бизнес-процессы на фармацевтическом рынке, была оценена по степени его структурированности. Для определения характеристики выборки данных использован метод классификации, основывающийся на первичной обработке данных методами частотного анализа и кросс-табуляции.

Проиллюстрирована природа данных, которые дают возможность, при необходимости, получить новые количественные показатели, такие как «Суммарное количество продаж по группам посетителей», «Среднее количество продаж» и др., характеризующие фармацевтические бизнес-процессы.

Обработка качественных данных маркетинговой информации о рынке методами частотного анализа и кросс-табуляции, по нашему мнению, позволяет достаточно точно определить предпочтения посетителей той или иной категории, что дает возможность не только оптимизировать ассортиментную политику, но и повысить эффективность аптечных организаций и фармацевтической компании в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтический маркетинговый рынок; фармацевтический менеджмент; фармацевтическая отрасль; экономико-статистические методы; бизнес-статистика; бизнес-процессы; управленческое решение; категории посетителей аптек; лекарственные препараты

DOI: 10.17816/phf25738/2713-153X-2020-1-2-44-53

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтический рынок за рубежом и в нашей стране зависит от сбалансированности взаимодействия субъектов фармацевтической деятельности и предприятий-производителей лекарственных средств.

Аналитическое исследование фармацевтического рынка основывается на многофакторной информации о его аспектах, от общей характеристики отрасли до государственного регулирования рисков негативного воздействия на окружающую среду медицинских отходов [1-5].

Менеджмент субъектов фармацевтической деятельности постоянно анализирует риски отраслевого рынка и выстраивает свою стратегию развития на основе группового мышления менеджеров компании. После этого появляется возможность принятия управленческих решений, рассчитанных на повышение эффективности бизнеса [6-9].

Экономико-статистические методы позволяют успешно осуществлять обработку результатов анализа деятельности аптечных организаций и фармацевтической компании в целом [10-15].

Руководитель фармацевтической компании получает возможность в режиме онлайн извлекать ценную информацию из совокупности данных и на ее основе прогнозировать результаты ведения бизнеса. Применение системных подходов, основанных на современных технологиях, в том числе цифровизации, позволяет более успешно организовывать процесс управления.

Способов изучения фармацевтического рынка много, и все они используются в конкретных ситуациях. В данном исследовании нами применялись методы качественного анализа, которые заключались в оценке сущности природы данных, характерных для розничного сектора фармацевтического рынка, анализе их характеристик и типов с дальнейшей возможностью применения в практической деятельности.

МЕТОДЫ

Применение экономико-статистических методов в сфере фармацевтического маркетингового рынка позволяет проводить оценку его структуры и тенденций развития [16-19]. Такой подход дает возможность не только осу-

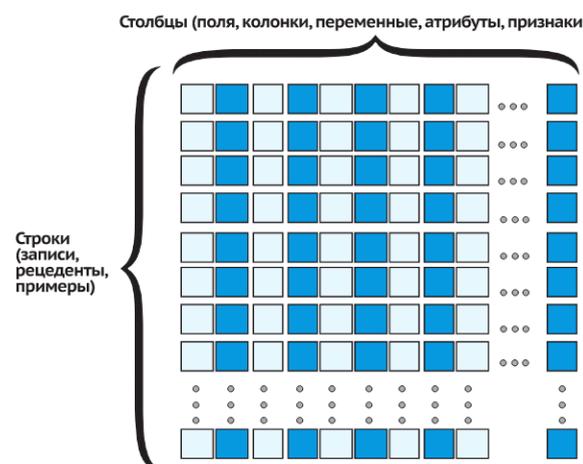


Рис. 1. Таблица-модель хранения структурированных данных
Fig. 1. The table-model of storing structured data

ществлять прогноз многочисленных показателей развития бизнеса, но и оказывает влияние на повышение профессионального уровня самих менеджеров компаний. Побуждает их применять информационные технологии; использовать опыт принятия управленческих решений; применять алгоритмы интеллектуальной обработки информации, математической статистики и методов визуализации [20-26], а также процессы классификации, позволяющие в полной мере производить требуемую обработку данных для их последующего анализа специалистом [27-32].

Для того чтобы выяснить, какие конкретно препараты для лечения острых респираторных вирусных инфекций предпочитает та или иная категория посетителей аптеки, следует использовать метод кросс-табуляции. Этот метод позволяет совместить частоты появления наблюдений на разных уровнях рассматриваемых факторов так, что в процессе объединения двух (или нескольких) таблиц данных каждая клетка итоговой таблицы представляет собой единственную комбинацию значений табулированных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования для подготовки управленческого решения на основе методов бизнес-статистики нами использованы данные разных типов, которые широко применяются в других отраслях, такие как неструктурированные, структурированные и слабоструктурированные.

К неструктурированным относятся данные, произвольные по форме, включающие тексты и графику, мультимедиа.

Структурированные данные отражают отдельные факты предметной области и являются основной формой представления сведений в базах данных. Одной из самых распространенных моделей хранения структурированных данных является таблица. В ней все данные упорядочиваются в двумерную структуру, состоящую из столбцов и строк.

Работа с структурированными данными показана на рис. 1

Слабоструктурированные данные – это данные, для которых определены некоторые правила и форматы, но в самом общем виде. В общем виде, без процедуры преобразования, они непригодны для анализа. На рис. 2 приведен пример стандартизации строки с адресом.



Рис. 2. Стандартизация слабоструктурированных данных
Fig. 2. The standardization of semi-structured data

В качестве примера набора данных, представляющих собой результаты наблюдений объектов, обычно включающих регистрацию одной и той же информации для каждого объекта, можно привести сведения об объеме продаж в условной аптечной сети (табл. 1).

Табл. 1.
Характеристика объема продаж условной аптечной сети
Sales volume of the conventional pharmacy chain

Аптечная сеть	Объем продаж (тыс. руб.)
Аптека №1	350
Аптека №2	270
Аптека №3	140
Аптека №4	280
Аптека №5	410
Аптека №6	390

Здесь в качестве объекта выступает аптечная сеть, для которой фиксируется однотипная информация: перечень составляющих ее аптек, а также объем продаж с указанием конкретных значений. Набор данных состоит из элементарных единиц, обозначающих конкретные объекты (Аптека №1, Аптека №2, Аптека №3 и др.), а также из так называемых измерений (350 тыс. руб., 270 тыс. руб., 140 тыс. руб. и др.).

Наборы данных можно классифицировать одним из четырех способов:

1. Определение количества порций переменной информации для каждой элементарной единицы.
2. Определение числа или категории измерения для каждого наблюдения.
3. Определение наличия или отсутствия упорядоченности информации во времени.
4. Оценка информации по типу анализа (общего или для конкретного субъекта).

Такой подход целесообразно представить, как упорядоченный набор данных, где каждому столбцу соответствует один фактор, а в каждую строку заносятся упорядоченные по какому-либо признаку события. Строки сами по себе упорядочены по какому-либо критерию. Обычно в качестве критерия выступает время.

На рис. 3 показан пример упорядоченного набора данных по дате, количеству и сумме.

На рис. 4 приведен пример неупорядоченного набора данных, где каждому столбцу соответствует определенный фактор, а в каждую строку заносятся необходимые данные для исследования.

Дата	Количество	Сумма
01.01.2004	4	283.31
01.01.2004	1	72.48
01.01.2004	1	173.32
02.01.2004	6	294.84
02.01.2004	2	405.76
02.01.2004	12	303.13
02.01.2004	1	210.5
03.01.2004	6	521.16
03.01.2004	3	156.96

Рис. 3. Пример упорядоченного набора данных
Fig. 3. The example of ordered data set

Номер	Банк	Регистры	Филналы	Город	Собственные активы
2	Внешторгбанк	-	32	Москва	23236327
3	Газпромбанк	GZPM	27	Москва	9255041
4	ООО "Международный Промышленный банк"	TIBP	4	Москва	26409116
5	Международный Московский Банк	IMBX	1	Москва	1176462
6	ОАО "АЛЬФА-БАНК"	ALFM	17	Москва	12446338
7	ОАО "ПСБ"	ICSP	44	Санкт-Петербург	1275859
8	Банк Москвы	-	34	Москва	3335734
9	АКБ "РОСБАНК" (ОАО)	-	13	Москва	4691449
10	АКБ "ДИБ"	DIBM	0	Москва	2616993

Рис. 4. Пример неупорядоченного набора данных
Fig. 4. The example of the unordered data set

Код транзакции	Товар
10200	Раствор йода спиртовой 5%
10200	Бинт стерильный 10*5
10201	Вода «Боржоми» 0,5
10201	Пластырь липкий

Одна транзакция

Рис. 5. Пример транзакционных данных
Fig. 5. The example of the transaction data

При исследовании транзакционных данных, когда выбраны несколько объектов или действий, они логически связаны определенной единицей.

На рис. 5 приведен пример транзакционных данных, которые используются в ходе анализа покупок (средний чек) в аптечных организациях.

Для каждого субъекта могут использоваться различные переменные, характеризующие различные критерии продаж и в целом определяющие соответствующий способ анализа.

На практике все данные разделяют на два основных типа: качественные и количественные. У качественных данных наличествуют признаки, которые нельзя выразить количественно: наименование лекарственного препарата, номер аптеки, квалификация работника аптечной организации (провизор, фармацевт). Иными словами, можно сказать, что такие данные измерены по номинальной шкале.

Если для обработки качественных данных предполагается использовать специализированное программное обеспечение, то такие данные могут (или должны) быть оцифрованы. Частным случаем качественных данных являются дихотомические данные. Примером дихотомических данных может быть оценка качества лекарственного препарата (качественный ли препарат: 0 – «нет», 1 – «да»). Для некоторых программных пакетов такая кодировка обязательна.

Следует обратить особое внимание на две особенности качественных (номинальных) данных:

1. Если двум элементам поставлено в соответствие одно и то же номинальное значение, то это означает, что при измерении эти элементы не различаются. Например, если при оценке выполнения планов трех аптек двум из них присвоена «1», а третьей – «0», то это может означать, что только две аптеки добились выполнения плана (1 – план выполнен; 0 – не выполнен).
2. При использовании качественных (номинальных) данных символы 1, 2 и т. д., используемые в качестве измерений, являются не числами, а цифрами, служащими лишь для обозначения.

Промежуточное место между качественными и количественными данными занимают так называемые порядковые данные (ordinal data), измеряемые по шкале порядка, которые могут носить названия «ординальные» или «признаки с упорядоченными состояниями». Например, оценивается терапевтический эффект препарата. Такие признаки могут быть осмысленно оцифрованы. Как правило, используются балльные оценки, полученные по определенной методике.

Количественные данные (numerical data) выражают те или иные характеристики бизнес-процессов с помощью чисел, имеющих содержательный смысл: товарооборот аптеки, численность персонала, широта ассортимента фармацевтических товаров и др. Характерной особенностью количественных данных является возможность производить с ними любые математические операции, результаты которых несут определенную смысловую нагрузку.

Для большей наглядности структура типологии данных, применяемых в бизнес-аналитике, представлена на рис. 6.



Рис. 6. Структура типологии данных, применяемых в фармацевтической бизнес-аналитике

Fig. 6. The structure of data classification applied in the pharmaceutical business intelligence

ОБСУЖДЕНИЕ

На конкретных примерах рассмотрены возможности использования данных различного вида для получения информации о показателях бизнес-процессов, которую можно использовать в сфере розничного сегмента фармацевтического рынка. Доказано, что анализ частот позволяет количественно оценить бизнес-процессы, характеризующие качественные данными. Наглядно представлены возможности доступных практическому работнику методов визуализации (таблицы, диаграммы).

В качестве примера различного типа данных можно рассмотреть показатели, характеризующие динамику условных транзакций (продаж) лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций различными категориями посетителей аптеки. Пример динамики таких продаж представлен в табл. 2.

Данные, представленные в графах 1–2, можно смело отнести к качественным (номинальным). Что же касается информации, находящейся в графах 3–6, то она относится к категории количественных данных, т. к. числа имеют содержательный смысл, что подтверждают результаты суммирования (графа 6). Посетители аптеки характеризуются в формате порядковых данных («Пожилые», «Среднего возраста», «Молодые»).

В табл. 2 наглядно иллюстрирована динамика продаж, данные о которых возможно использовать для анализа продаж и выработки предложений для получения новых количественных показателей, таких как «Суммарное количество продаж по группам посетителей», «Среднее количество продаж» и другие, характеризующие фармацевтические бизнес-процессы.

В качестве первого шага необходимо использовать визуализацию данных – представление данных в виде, который обеспечивает максимально удобную (эффективную) работу руководителя. В настоящее время в фармацевтической

Динамика транзакций (продаж) лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций различными категориями посетителей

Табл. 2.

The dynamics of transactions (sales) of drugs used for the treatment of acute respiratory viral infections by different categories of customers

Tab. 2.

№№ п/п	Торговые наименования	Пожилые	Среднего возраста	Молодые	Все категории посетителей
1	2	3	4	5	6
1	Анвимакс	1	2	12	15
2	Антигриппин	12	15	2	29
3	Ацетилсалициловая кислота	9	6	1	6
4	Викс Актив	2	3	12	17
5	Колдрекс	2	12	4	18
6	Максиколд	3	2	6	11
7	Парацетамол	3	10	2	15
8	Ринза с витамином С	1	2	4	7
9	Терафлю	2	3	5	10
10	Фервекс	5	8	14	27

бизнес-аналитике используется несколько методов визуализации. Выбор того или иного метода определяется особенностями и типом данных, спецификой решаемой задачи и, наконец, предпочтениями специалиста. С практической точки зрения интерес представляет метод анализа частот. Результатом анализа частот является построение таблиц и графиков частот.

Табл. 3.
Исходные данные о продажах лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций различными категориями посетителей (фрагмент)
Tab. 3.
The initial data on drugs sales used for the treatment of acute respiratory viral infections by different categories of customers (fragment)

Порядковый номер продаж	Наименование лекарственного препарата	Категории посетителей
001	Анвимакс	Среднего возраста
002	Антигриппин	Пожилые
003	АСК	Пожилые
004	Викс Актив	Среднего возраста
005	Колдрекс	Среднего возраста
006	Ринза с витамином С	Молодые
007	Терафлю	Молодые
104	Ацетилсалициловая кислота	Пожилые
105	Анвимакс	Среднего возраста
106	Антигриппин	Пожилые
107	Ацетилсалициловая кислота	Пожилые

Рассмотрим способы визуализации данных с помощью анализа частот на примере исходных данных о 107 зафиксированных продажах ряда лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций различными категориями посетителей (табл. 3).

В табл. 3 представлены неупорядоченные данные (за исключением порядковых номеров) ординального (графы 1 и 2) и порядкового (графа 3) типа. Интерес представляют данные в

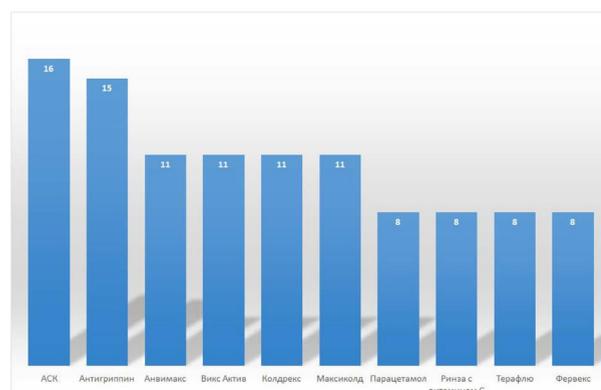


Рис. 7. Частота продаж лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций
Fig. 7. The drugs sales frequency for the acute respiratory viral infections treatment

формате двух переменных – «Наименование лекарственного препарата» и «Категории посетителей».

Первоначально попытаемся определить частоту продаж того или иного препарата. Для этого необходимо табулировать данные переменной «Наименование лекарственного препарата». На выходе получаем результаты в виде характеристики частоты продаж лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций (табл. 4).

Анализ исходных данных, представленных в табл. 4, показывает, что наиболее часто имеют место продажи таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота и антигриппин. Остальные лекарственные препараты разделились на две группы с абсолютным уровнем продаж 11 и 8 соответственно.

Более наглядно полученные результаты могут быть иллюстрированы с помощью диаграммы частоты продаж лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций (рис. 7).

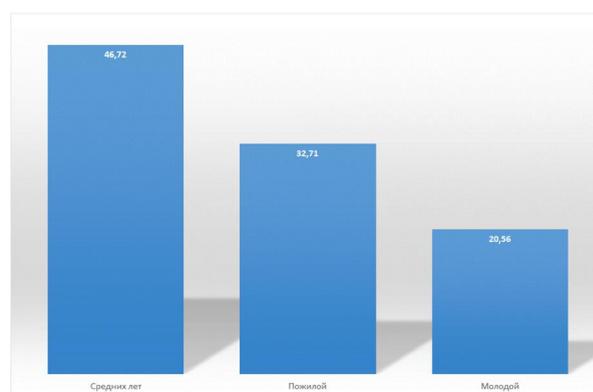


Рис. 8. Характеристика частоты аптечных продаж с учетом категории посетителей
Fig. 8. The frequency of pharmacy sales by customer type

Аналогичным образом, табулируя исходные данные, взятые из табл. 2, можно получить распределение частоты продаж лекарственных препаратов с учетом категории посетителей. Результаты представлены в табл. 5.

Исходя из полученных результатов, максимальная частота продаж лекарственных препаратов, применяемых в терапии острых респираторных вирусных инфекций, обеспечивается за счет посетителей среднего возраста – 46,72% (рис. 8). Лидирующее положение этой категории посетителей можно объяснить тем, что это наиболее активная и, как следствие, наиболее обеспеченная часть населения, которая не может позволить себе длительно болеть и готова за это платить.

Что касается посетителей пожилого возраста, то, несмотря на возраст и большую склонность к заболеваниям, они, в силу экономических обстоятельств, не всегда могут позволить себе часто приобретать препараты. Молодые посетители, по причине экономических обстоятельств и достаточно крепкого здоровья, могут обойтись минимальным количеством лекарств.

Однако с практической точки зрения весьма интересными могут оказаться данные, характеризующие потребительские предпочтения.

Характеристика частоты продаж лекарственных препаратов, применяемых для лечения острых респираторных вирусных инфекций

Табл. 4.

The frequency of drugs sales used for the treatment of acute respiratory viral infections

Tab. 4.

Наименование лекарственных препаратов	Частота продаж	Накопленная частота продаж	Доля продаж, %	Накопленная доля продаж, %
Анвимакс	11,00	11,00	10,28	10,28
Антигриппин	15,00	26,00	14,01	24,29
Викс Актив	11,00	37,00	10,28	34,57
Колдрекс	11,00	48,00	10,2	44,85
Максиколд	11,00	59,00	10,28	55,14
Парацетамол	8,00	67,00	7,47	62,61
Ринза с витамином С	8,00	75,00	7,47	70,09
Терафлю	8,00	83,00	7,47	77,57
Фервекс	8,00	91,00	7,47	85,04
Ацетилсалициловая кислота	16,00	107,00	14,95	100,00

Характеристика частоты продаж лекарственных препаратов с учетом категории посетителей

Табл. 5.

The frequency of drug sales by customer type

Tab. 5.

Категории посетителей	Частота продаж	Накопленная частота продаж	Доля продаж, %	Накопленная доля продаж, %
Пожилые	35,00	35,00	32,71	32,71
Среднего возраста	50,00	85,00	46,72	79,43
Молодые	22,00	107,00	20,56	100,00

Характеристика предпочтений лекарственных препаратов с учетом категории посетителей

Табл. 6.

The drug preferences by customer type

Tab. 6.

Наименование лекарственного препарата	Пожилые	Среднего возраста	Молодые	Все категории посетителей
Анвимакс	0	10	1	11
Антигриппин	13	1	1	15
Викс Актив	0	9	2	11
Колдрекс	2	7	2	11
Максиколд	2	9	0	11
Парацетамол	1	7	0	8
Ринза с витамином С	1	1	6	8
Терафлю	0	4	4	8
Фервекс	0	2	6	8
Ацетилсалициловая кислота	16	0	0	16
Итого	35	50	22	107

Результаты, полученные в ходе обработки методом кросс-табуляции исходных данных по характеристике предпочтений лекарственных препаратов с учетом категории посетителей, представлены в табл. 6.

Результаты анализа, представленные в табл. 6, дают полное представление о предпочтениях посетителей (выделены овалом). Так, лица пожилого возраста, в подавляю-

щем большинстве, приобретают проверенные временем и опытом антигриппин (13 покупок) и ацетилсалициловую кислоту (16 покупок). Спектр предпочтений клиентов среднего возраста несколько шире и включает анвимакс (10 покупок), а также викс актив и максиколд (по 9 покупок). Молодежь предпочитает в основном фервекс и ринзу с витамином С (по 6 покупок) – препараты с широкой рекламной поддержкой.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на примерах, достаточно приближенных к текущей практической деятельности аптечных организаций, мы показали, как методами фармацевтической бизнес-статистики на основе качественных данных можно получить количественные результаты и интерпретировать их в интересах фармацевтического бизнеса.

Однако на практике подобного рода данные получить достаточно непросто. Дело в том, что бизнес-данные, накапливаемые фармацевтическими компаниями и аптечными организациями, редко нацелены на решение аналитических задач. В первую очередь, данные собирают для ведения оперативного учета и составления финансовой отчетности, что является только частью системы менеджмента.

Широкое применение средств вычислительной техники позволило субъектам фармацевтической отрасли накапливать значительные объемы данных, анализ которых может позволить оптимизировать управленческие решения, что является неоспоримым конкурентным преимуществом.

С другой стороны, качество результатов, полученных в ходе анализа, целиком и полностью зависит от адек-

ватности использованного метода типу накопленных данных. По этой причине знание свойств (типа) данных и дальнейший выбор соответствующего метода анализа являются одной из важнейших компетенций руководителей и менеджмента аптечных организаций и фармацевтических компаний.

Если в большинстве случаев анализ количественных данных реализуется посредством хорошо известных и апробированных методов, то в отношении качественных (номинальных) данных имеются определенные трудности.

По нашему мнению, обработка качественных (номинальных, ординальных) данных методами частотного анализа и кросс-табуляции позволяет достаточно точно определить предпочтения посетителей той или иной категории и, следовательно, оптимизировать не только ассортиментную политику, но и эффективность фармацевтического бизнеса в целом.

В условиях цифровизации экономики рост интереса к качественным и количественным данным, обусловленный возможностью получения ценной оперативной информации в отношении рисков, угроз и ожидаемых результатов управленческих решений, в практической деятельности аптечных организаций и фармацевтической компании в целом обоснован и правомерен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рафалович, В. Data mining, или интеллектуальный анализ данных для занятых. Практический курс / В. Рафалович. – Москва : SmartBook, 2018. – 352 с.
2. Математические модели социально-экономических процессов. Динамические системы. Управление рисками и безопасностью. Оптимизация, идентификация, теория игр. Обработка и анализ изображений и сигналов. Интеллектуальный анализ данных и распознавание / под редакцией С. В. Емельянова. – Москва : Красанд, 2013. – 128 с.
3. Искусственный интеллект и принятие решений: Интеллектуальный анализ данных. Моделирование поведения. Когнитивное моделирование. Моделирование и управление / под редакцией С. В. Емельянова. – Москва : Ленанд, 2012. – 108 с.
4. Информационные технологии и вычислительные системы: Обработка информации и анализ данных. Программная инженерия. Математическое моделирование. Прикладные аспекты информатики / под редакцией С. В. Емельянова. – Москва : Ленанд, 2015. – 104 с.
5. Перельгин, В. В. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами / В. В. Перельгин, Н. А. Склярова, С. Г. Парамонов, Т. А. Пятиизбянцев. – DOI 10.17816/phf18618 // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – №1. – С. 78-83.
6. Винстон, У. Бизнес-моделирование и анализ данных. Решение актуальных задач с помощью Microsoft Excel / У. Винстон. – Санкт-Петербург : Питер, 2006. – 320 с.
7. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В. П. Боровиков. – Москва : ГЛТ, 2013. – 288 с.
8. Горяинова, Е. Р. Прикладные методы анализа статистических данных / Е. Р. Горяинова, А. Р. Панков, Е. Н. Платонов. – Москва : ИД ГУ ВШЭ, 2012. – 310 с.
9. Козлов, А. Статистический анализ данных в MS Excel / А. Козлов. – Москва : Инфра-М, 2012. – 320 с.
10. Соловьева, С. В. Информационные технологии в профессиональной деятельности. Инструментарий бизнес-аналитики / С. В. Соловьева, Ю. П. Александровская, Ю. В. Хайрутдинова. – Казань : Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2017. – 104 с. – URL: <http://www.iprbookshop.ru/79292.html> (дата обращения:). – Текст: электронный.
11. Фрэнкс, Б. Революция в аналитике: как в эпоху Big Data улучшить ваш бизнес с помощью операционной аналитики / Б. Фрэнкс. – Москва : Альпина Паблишер, 2017. –

- 320 с. – URL: <http://www.iprbookshop.ru/58563.html> (дата обращения:). – Текст: электронный.
12. Дайитбегов, Д. М. Компьютерные технологии анализа данных в эконометрике : монография / Д. М. Дайитбегов. – Москва : НИЦ Инфра-М, 2013. – 587 с.
13. Кабаков, Р. Р. в действии. Анализ и визуализация данных в программе R / Р. Кабаков. – Москва : ДМК, 2016. – 588 с.
14. Козлов, А. Ю. Статистический анализ данных в MS Excel / А. Ю. Козлов, В. С. Мхитарян, В. Ф. Шишов. – Москва : Инфра-М, 2018. – 80 с.
15. Кулаичев, А. П. Методы и средства комплексного анализа данных / А. П. Кулаичев. – Москва : Форум, 2018. – 160 с.
16. Крянев, А. В. Метрический анализ и обработка данных / А. В. Крянев, Г. В. Лукин, Д. К. Удумян. – Москва : Физматлит, 2012. – 308 с.
17. Кацко, И. А. Практикум по анализу данных на компьютере / И. А. Кацко, Н. Б. Паклин. – Москва : КолосС, 2009. – 278 с.
18. Петрунин, Ю. Ю. Информационные технологии анализа данных / Ю. Ю. Петрунин. – Москва : КДУ, 2010. – 292 с.
19. Орлов, А. И. Организационно-экономическое моделирование. Статистические методы анализа данных / А. И. Орлов. – Москва : МГТУ им. Баумана, 2012. – Т. 3. – 623 с.
20. Ниворожкина, Л. И. Статистические методы анализа данных / Л. И. Ниворожкина, С. В. Арженовский, А. А. Рудяга. – Москва : Риор, 2018. – 320 с.
21. Чашкин, Ю. Р. Математическая статистика. Анализ и обработка данных / Ю. Р. Чашкин / под редакцией С. Н. Смоленского. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2010. – 236 с.
22. Форман, Д. Много цифр: Анализ больших данных при помощи Excel / Д. Форман. – Москва : Альпина Паблишер, 2017. – 461 с.
23. Резник, Г. А. Методы многомерного анализа статистических данных : учебное пособие / Г. А. Резник. – Москва : Финансы и статистика, 2008. – 400 с.
24. Мастицкий, С. Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R / С. Э. Мастицкий. – Москва : ДМК, 2015. – 496 с.
25. Сирота, А. А. Методы и алгоритмы анализа данных и их моделирование в MATLAB / А. А. Сирота. – Санкт-Петербург : ВNH, 2016. – 384 с.
26. Лесковец, Ю. Анализ больших наборов данных / Ю. Лесковец, А. Раджараман. – Москва : ДМК, 2016. – 498 с.
27. Sholom MW, Indurkha N, Zhang T, Damarau FJ. Text mining. Predictive methods of analyzing unstructured information. 2004.
28. Макшанов, А. В. Технологии интеллектуального анализа данных / А. В. Макшанов, А. Е. Журавлев. – Санкт-Петербург : Лань, 2018. – 212 с.
29. Миркин, Б. Г. Введение в анализ данных / Б. Г. Миркин. – Люберцы : Юрайт, 2016. – 174 с.
30. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : Речь, 2012. – 392 с.
31. Романко, В. К. Статистический анализ данных в психологии / В. К. Романко. – Москва : БИНОМ. ЛЗ, 2013. – 312 с.
32. Тюрин, Ю. Н. Анализ данных на компьютере / Ю. Н. Тюрин, А. А. Макаров. – Москва : МЦНМО, 2016. – 368 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Умаров Сергей Закирджанович, д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergei.umarov@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey Z. Umarov, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Chair of medical and pharmaceutical commodity science, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: sergei.umarov@pharminnotech.com

Processing and evaluation of qualitative data of the pharmaceutical market using economic and statistical methods

©2020. S.Z. Umarov¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: sergei.umarov@pharminnotech.com

Received December 01, 2019;

Revised January 05, 2020;

Accepted March 14, 2020

In competitive conditions of the pharmaceutical market a significant factor is the problem of identifying market trends as well as the need to identify competitors and threats and resources assessment. For this purpose it is necessary to constantly accumulate and generate data on the basis of which an informed decision is developed by the heads of pharmacy organizations. However, a certain category of pharmaceutical management believes that business decision-making should be based solely on intuition and practical experience, which excludes the use of any quantitative information.

In the course of the data study from the retail sector of the pharmaceutical market the possible formats of practical application are considered.

The totality of data characterizing the business processes in the pharmaceutical market was evaluated by the degree of structure. A classification method was used to characterize the sampling based on the primary data processing, methods of cross tabulation and frequency analysis were implemented.

The nature of the data is clearly illustrated, which makes it possible, if necessary, to obtain new quantitative indicators, such as, for example, "Total number of sales by visitor groups", "Average number of sales", etc., characterizing pharmaceutical business processes.

The processing of high-quality data of marketing information about the pharmaceutical market by the methods of frequency analysis and cross tabulation allows one to determine reasonably accurate the preferences of visitors of a particular category, which makes it possible to optimize the assortment policy and effectiveness of the pharmaceutical company as well.

KEYWORDS: pharmaceutical market; pharmaceutical management; pharmaceutical industry; economic and statistical methods; business statistics; business process; management decision; categories of pharmacy customers; pharmaceutical drugs



107023, г. Москва,
Барабанный переулок, д. 4, стр. 4
Телефон/факс: (495) 220-26-58
E-mail: info@goodmedic.ru

Ассоциация заслуженных врачей Российской Федерации 2004-2019



Межрегиональная общественная организация «Ассоциация Заслуженных врачей Российской Федерации» создана в 2004 году. Объединяет на добровольных началах гражданских и военных врачей основных специальностей из всех служб и ведомств большинства регионов страны, удостоенных высшего государственного профессионального звания «Заслуженный врач Российской Федерации». Звание присваивается Указом Президента Российской Федерации.

Цель деятельности Ассоциации – признанная обществом эффективная и безопасная национальная система охраны здоровья, основанная на уважении и защите чести и достоинства граждан.

УДК 615.849.2

Анализ моделей биораспределения ^{223}Ra -дихлорида для оценки доз внутреннего облучения

©2020. Л.А. Чипига^{1,2}, А.В. Водоватов^{1*}, А.Е. Петрова³, А.А. Станжевский²

¹ Научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

* e-mail: vodovatoff@gmail.com

Поступила в редакцию 01.12.2019 г.

После доработки 05.01.2020 г.

Принята к публикации 10.03.2020 г.

Известно, что физические свойства радия (^{223}Ra) обуславливают необходимость проводить оценку его распределения с использованием специально разработанных моделей биораспределения. Это вызвано тем, что проведение прямой радиометрии пациентов с использованием альфа-излучателей чрезвычайно затруднительно. Анализируются существующие подходы биораспределения ^{223}Ra и его лекарственных форм (^{223}Ra -дихлорида) для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях. Представлен математический аппарат для оценки поглощенных доз в различных органах и тканях организма по результатам моделирования.

Рассматриваются различные модели биораспределения ^{223}Ra : две модели Международной комиссии по радиационной защите и модель, основанная на результатах экспериментальной оценки распределения ^{223}Ra в организме пациента. Показано, что последняя модель имеет хорошую сходимость с результатами прямой радиометрии пациентов.

Существенным недостатком всех моделей является представление всего красного костного мозга и поверхности кости в виде единых камер. При терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы ^{223}Ra будет специфически накапливаться в метастазах в костной ткани, а не равномерно распределяться по всему скелету. Таким образом, использование любой из рассмотренных моделей приведет как к значительной переоценке поглощенной дозы в здоровой части поверхности кости и красного костного мозга, так и к недооценке поглощенной дозы в метастазах. На текущий момент в моделях биораспределения ^{223}Ra данная проблема не решена, что требует разработки новых усовершенствованных моделей, учитывающих накопление ^{223}Ra в здоровой части скелета и в скелетных метастазах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радионуклидная терапия; ^{223}Ra -дихлорид; рак предстательной железы; модели биораспределения; оценка поглощенных доз; костные метастазы

DOI: 10.17816/phf20403/2713-153X-2020-1-2-54-69

СОКРАЩЕНИЯ:

РПЖ – рак предстательной железы;

МКРРПЖ – метастазирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы;

РФП – радиофармпрепараты;

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите;

МТ0 – мягкие ткани с интенсивным обменом веществ;

МТ1 – мягкие ткани со средней интенсивностью обмена веществ;

МТ2 – мягкие ткани с быстрой интенсивностью обмена веществ.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации данный вид находится на втором месте после рака легкого, в структуре смертности – на третьем месте. Динамика заболеваемости раком предстательной железы в Российской Федерации представлена на рис. 1 [1].

У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, но часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения. РПЖ метастазирует лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах [2]. У большинства пациентов с диссеминированным опухолевым процессом в предстательной железе после гормональной терапии заболевание постепенно прогрессирует в форме метастазирующего кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). К критериям мКРРПЖ относятся [3]:

- кастрационный уровень тестостерона менее 50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л;
- три последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) с интервалом не менее одной недели, с двумя 50-процентными увеличениями выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл;
- радиологическое прогрессирование: появление двух и более очагов по данным радиоизотопного сканирования скелета или увеличение мягкотканого компонента согласно критериям оценки ответа опухоли на лечение (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST).

В настоящее время существуют следующие эффективные методы лечения мКРРПЖ: блокада выработки андрогенов; химиотерапия препаратами из группы таксанов; иммунотерапия; радионуклидная терапия препаратами радия-223 (²²³Ra) [2, 3].

Использование препаратов ²²³Ra направлено на лечение поражений костной системы в рамках паллиативной терапии. У большинства пациентов, страдающих мКРРПЖ, костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом, возможным разрушением позвонков, деформирующими патологическими переломами и компрессией спинного мозга.

Для лечения метастазов и снижения боли используются различные терапевтические радиофармпрепараты (РФП): ³²P-ортофосфат, ⁸⁹Sr-хлорид и ¹⁵³Sm-EDTMP. Высокая поглощенная доза в красном костном мозге ограничивает использование для терапии бета-излучающих радионуклидов. Радиотерапевтические характеристики альфа-излучающих радионуклидов по своей природе являются более выгодными.

В последние годы для лечения мКРРПЖ начинают использоваться препараты на основе ²²³Ra. Основываясь на результатах различных клинических испытаний [4–7], можно утверждать, что применение препаратов ²²³Ra (альфарадин/ксофиго) существенно увеличивает, по сравнению с бета-излучающими терапевтическими радиофармпрепаратами, общую выживаемость и время до возникновения рецидивов, связанных с повторным появлением метастазов в скелете. Также препараты радия обладают значительно более низкой токсичностью и более выраженными эффектами улучшения качества жизни пациентов [8, 9].

Имея схожие с кальцием характеристики, радий естественным образом воздействует на участки кости, которые подверглись изменениям, вызванным новообразованием или метастазами. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ), губительная для клеток млекопитающих, находящаяся в диапазоне от 1 до 7 [10], и высокая линейная передача энергии альфа-излучения приводят к двунитевым разрывам дезоксирибонуклеиновой кислоты и высокой локализации эффекта в зоне-мишени [11]. Поражение клеток альфа-излучением не зависит от концентрации кислорода в ткани, т. е. клетки в состоянии гипоксии также чувствительны, как и клетки, насыщенные кислородом [12, 13]. Кроме того, короткий пробег альфа-частиц (в пределах 100 мкм в мягких тканях [14]) снижает дозу, получаемую соседними здоровыми тканями, особенно костным мозгом.

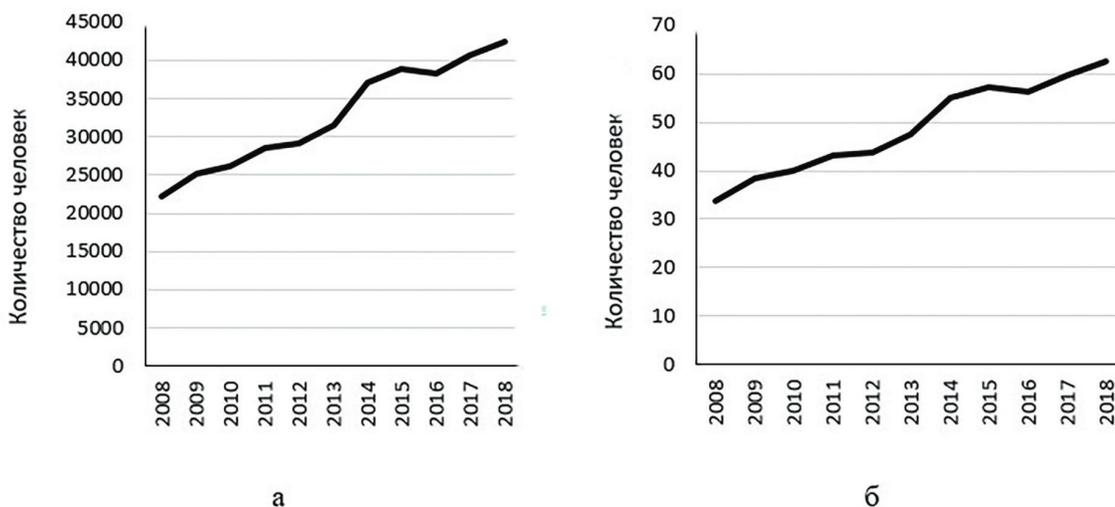


Рис 1. Динамика изменения числа лиц с впервые установленным диагнозом «Рак предстательной железы С61» (а) и заболеваемости раком предстательной железы на 100000 населения (б) в Российской Федерации в 2008 – 2018 гг.
 Fig. 1. Trends of changes in the number of patients diagnosed with prostate cancer C61 for the first time (a) and morbidity with prostate cancer per 100000 persons (b) in the Russian Federation in 2008-2018.

Радионуклид ^{223}Ra с физическим периодом полураспада 11,4 дня распадается в шесть этапов до стабильного ^{207}Pb с испусканием альфа- и бета-частиц. Общее количество испускаемой энергии при распаде ^{223}Ra составляет 28,2 МэВ, из которых 95,3% приходится на альфа-излучение, 3,6% – на бета-излучение и 1,1% – на рентгеновское и гамма-излучение (табл. 1) [15]. Рентгеновское и гамма-излучение позволяют обнаружить и измерить ^{223}Ra с использованием радиометров, приборов радиационного контроля и счетчиков колодезного типа. Рентгеновское и гамма-излучение возникают при распаде ^{223}Ra – 81-84 кэВ (выход 41%) и 269 кэВ (13,6%), 95 кэВ (11,5%), 154 кэВ (5,7%); ^{219}Rn – 271 кэВ (9,9%) и 402 кэВ (6,5%); ^{211}Pb – 405 и 427 кэВ (3,8% и 1,4%); ^{211}Bi – 351 кэВ (13%) [16].

Из табл. 1 следует: низкий выход и низкая энергия рентгеновского и гамма-излучения приводят к тому, что оценивать распределение данного радионуклида в организме по результатам внешней радиометрии (с использованием гамма-камер) чрезвычайно затруднительно. Тем не менее, это необходимо при планировании курса радионуклидной терапии, для информирования пациента о последствиях радионуклидной терапии и прогностической оценки вероятности развития вторичных раков. Целесообразно проводить оценку распределения ^{223}Ra с использованием специально разработанных моделей биораспределения. Однако существующие модели разработаны для ситуаций техногенного и аварийного облучения, преимущественно для ингаляционного поступления ^{223}Ra в организм. Разработка и усовершенствование существующих моделей особенно актуальны в связи с началом разработки отечественных препаратов на основе ^{223}Ra и их доклинических испытаний.

Цель работы: анализ существующих подходов к оценке биораспределения ^{223}Ra и его лекарственных форм (^{223}Ra -дихлорида) для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подходы к оценке биораспределения РФП для оценки органных доз

Процессы распределения РФП в организме описывают с помощью камерных моделей, разработанных с исполь-

зованием доступных данных о физиологических процессах и фармакокинетике препарата. Каждая камера моделирует орган (или часть органа с определенными функциональными особенностями) и форму химической связи радионуклида в организме. Переход РФП из одной камеры в другую моделирует транспортные и метаболические процессы переноса РФП в организме пациента.

В общем случае биокинетику РФП описывают системой из n линейных дифференциальных уравнений первого порядка, где n – число камер, связанных между собой постоянными скоростями переноса радиоактивной метки (коэффициентами переноса k_{ij} , из камеры i в камеру j) [17–19]. Изменения активности в органе/ткани с течением времени обычно описывают с использованием выражения 1:

$$A_s(t) = \sum k_i \cdot \exp[-(\lambda_i + \lambda_p)] \quad (1),$$

где: k_i – вклад процесса переноса с данной скоростью i ; λ_i – постоянная биологического выведения с периодом полувыведения T_i , с^{-1} ; λ_p – постоянная радиоактивного распада с периодом полураспада T_p , с^{-1} .

Параметры данного уравнения устанавливаются с помощью прямых измерений, а суммирование от 1 до n производится по числу видимых и значимых процессов переноса. Для подгонки камерной модели используют экспериментальные данные, полученные при сканировании пациентов через определенные промежутки времени после введения РФП. Определение параметров функции «время – активность» для каждой камеры происходит путем подбора коэффициентов скорости переноса между камерами до тех пор, пока модель не сойдется с данными. Для этого используют специальное программное обеспечение (ПО), например SAAM II [18].

В моделях биораспределения за λ_i принимают долю радиоактивного вещества, которая покидает камеру за единицу времени. Постоянные биологического выведения и радиоактивного распада связаны с периодами полувыведения/распада выражением 2:

Продукты распада ^{223}Ra с видами распада и энергиями на ядерное превращение (nt) [15, 16]
The products of the decay of ^{223}Ra with the decay types and energies of nuclear transformation (nt) [15, 16]

Табл. 1.

Tab. 1.

Нуклид	Период полураспада	Вид распада	Энергия излучения, МэВ nt ⁻¹			
			альфа	электрон	фотон	общая
^{223}Ra	11,4 сут.	Альфа	5,7702	0,0781	0,1413	5,9895
^{219}Rn	3,96 с	Альфа	6,8801	0,0068	0,0586	6,9456
^{215}Po	$1,781 \cdot 10^{-3}$ с	Альфа	7,5261	<10 ⁻⁴	0,0002	7,5263
^{211}Pb	36,1 мин	Бета	–	0,4543	0,0644	0,5187
^{211}Bi	2,14 мин	Альфа/Бета	6,6757	0,0100	0,0473	6,7330
$^{207}\text{Tl}(0.997)$	4,77 мин	Бета	–	0,4952	0,0024	0,4975
$^{211}\text{Po}(0.003)$	0,516 с	Альфа	7,5860	0,0002	0,0082	7,5944
^{207}Pb			Стабильный			

$$\lambda_i = \frac{\ln 2}{T_i} = \frac{0.693}{T_i}, \text{ c}^{-1} \text{ (2)}$$

Периоды физического полураспада и биологического полувыведения формируют эффективный период полувыведения радионуклида из органа согласно выражению 3:

$$T_{эфф} = \frac{T_p \cdot T_b}{(T_p + T_b)}, \text{ c} \text{ (3)}$$

где T_p – период полураспада радионуклида, T_b – биологический период полувыведения, c .

Количество распадов радионуклида в органе рассчитывают интегрированием функции, описывающей изменение активности со временем в органе $A(t)$ после введения РФП.

Поглощенная доза в органах и тканях пациента от поступления в организм РФП определяется:

- активностью РФП, введенного пациенту;
- физическими характеристиками радионуклида;
- кинетикой поведения РФП в организме человека.

Оценка поглощенной дозы в отдельном органе-мишени «Т» должна учитывать излучение радионуклида в самом органе и излучение от всех других органов и тканей-источников «S», куда поступает РФП. Согласно данным комиссии по медицинскому внутреннему облучению [17, 20, 21], поглощенная доза внутреннего облучения органа-мишени от органа-источника определяется с использованием выражения 4 как произведение интегрированной по времени активности и значения параметра S:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S), \text{ Гр} \text{ (4)}$$

где, \tilde{A} – интегрированная по времени активность радионуклида в органе-источнике r_S , Бк*с; S – отношение мощности

поглощенной дозы в органе-мишени r_T к активности радионуклида в органе-источнике, Гр(Бк*с)⁻¹. Значение параметра S определяют согласно выражению 5, которое включает в себя энергию испускаемого излучения E, вероятность Y испускания излучения энергии E, фактор поглощения ϕ и массу ткани-мишени M (r_T). Коэффициент поглощения энергии в органе-мишени находится в пределах от 0 до 1. Он зависит от формы и размера источника и мишени, расстояния и материала источника и мишени, а также от вида и энергии излучения:

$$S = \frac{E \cdot Y \cdot \phi}{M(r_T)}, \text{ Гр} \cdot (\text{Бк} \cdot \text{c})^{-1} \text{ (5)}$$

Полную поглощенную дозу в органе-мишени $D(r_T)$ за время интегрирования T_D определяют как сумму вкладов в поглощенную дозу от каждого органа-источника r_S (7). Поглощенная доза излучения в самом органе-мишени, как правило, вносит максимальный вклад в полную поглощенную дозу органа-мишени.

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt, \text{ мГр} \text{ (6)}$$

где $\dot{D}(r_T, t)$ – мощность поглощенной дозы, мГр/с; T_D – период интегрирования, с.

После построения камерной модели и проведения кинетического анализа (оценки числа распадов, происходящих в каждом органе-источнике) вычисляют органные дозы.

Для вычисления дозы внутреннего облучения используют специальное ПО: OLINDA [22], IDAC [23], DOSAGE [24].

Таким образом, основой расчета поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях является выбор надлежащей камерной модели, позволяющей наиболее точно описать распределение (накопление) РФП в организме человека.

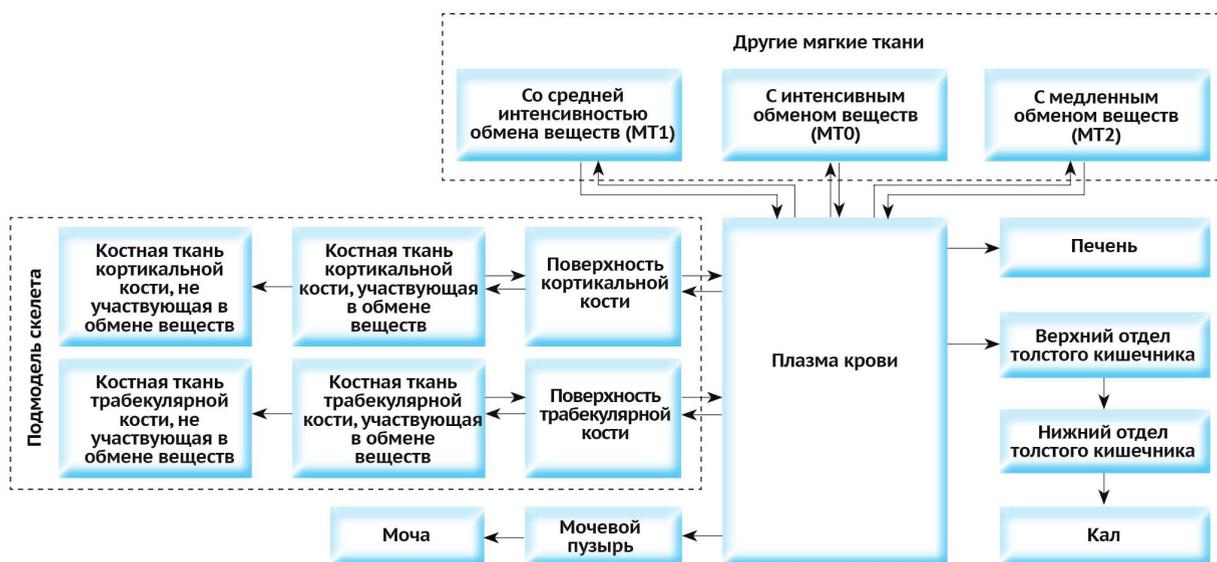


Рис. 2. Модель биораспределения ²²³Ra в органах и тканях здоровых людей (по [27]). Пунктирными стрелками отмечены незначительные переносы для короткоживущего радионуклида ²²³Ra
 Fig. 2. Model of biodistribution of ²²³Ra in organs and tissues of healthy individuals (according to [27]). Dotted lines correspond to the pathways of insignificant transfer of short-lived ²²³Ra nuclide. MT0 – soft tissues with rapid turnover; MT1 – soft tissues with intermediate turnover; MT2 – soft tissues with tenacious turnover

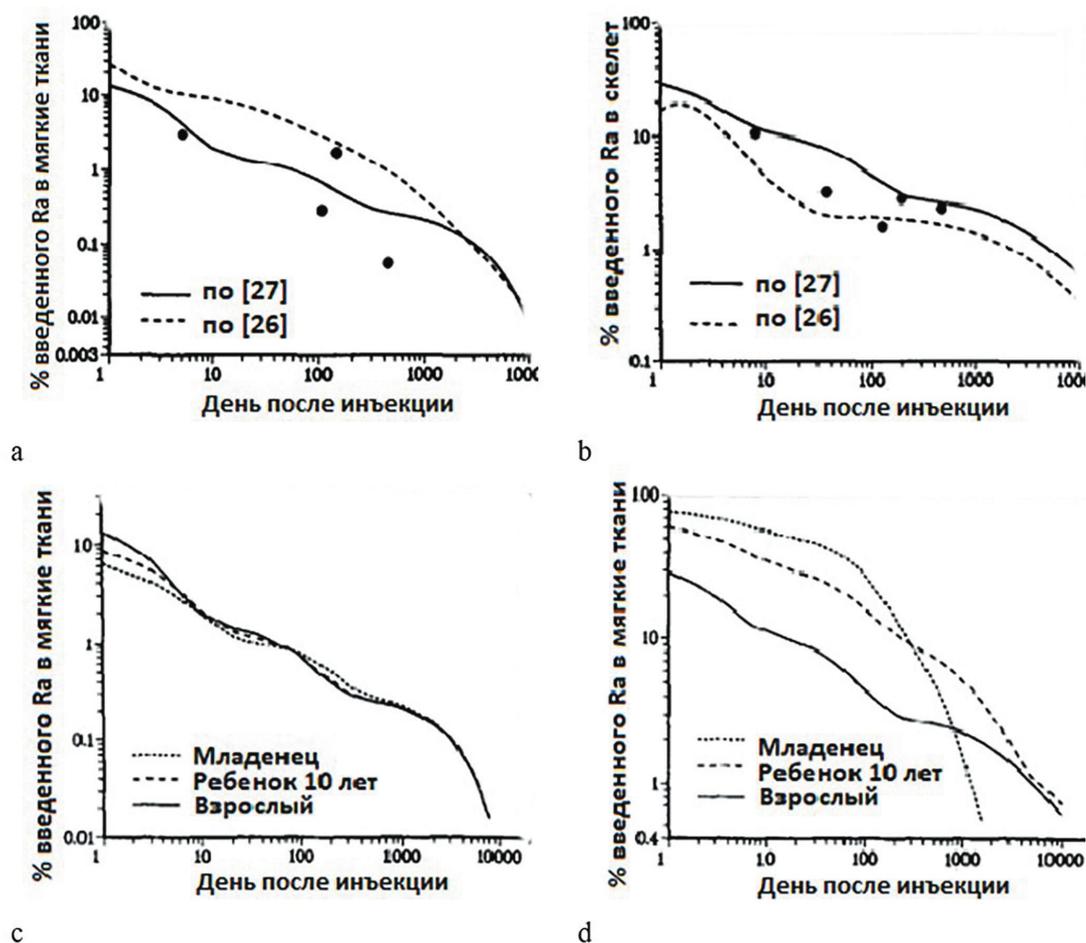


Рис 3. Изменение содержания радия в мягкой и костной тканях со временем: а, б – сравнение моделей биораспределения щелочноземельных металлов (по [26 и 27]) и экспериментальных данных с ^{226}Ra (по [30]); в, г – сравнение моделей для взрослых, подростков и детей (адаптированы по [27]).

Fig. 3. Changes in concentration of radium in soft and bone tissues with time: а, б – comparison of the models of the biodistribution of the alkaline earth metals (according to [26 and 27]) and experimental data on ^{226}Ra [30]; в, г – comparison of the models for adults, adolescents and children (adapted from [27]).

Модели биораспределения ^{223}Ra -дихлорида

На текущий момент разработано несколько моделей биораспределения ^{223}Ra -дихлорида в организме человека, основанных на исследовании здоровых людей или животных. Однако в последнее время появились работы, посвященные изучению биораспределения ^{223}Ra -дихлорида у пациентов МКРПЖ с преимущественным накоплением ^{223}Ra -дихлорида в костной ткани.

Первая модель биораспределения для щелочноземельных металлов, в группу которых входят также Ca, Sr и Ba, была представлена в 1973 году в Публикации МКРЗ 20 [25]. Стандартная модель распределения щелочноземельных металлов представлена уже в 1993 году в Публикации МКРЗ 67 [26]. Специфическая модель распределения ^{223}Ra у здоровых людей, предложенная R. W. Leggett, et al. [27], представлена на рис. 2.

Плазма крови рассматривается как однородная смешанная «камера», которая содержит весь радий в крови, обменивается им с мягкими тканями и поверхностью кости и выводит его с мочой или через желудочно-кишечный тракт. Мягкие ткани делятся на четыре «камеры»: печень и три «камеры», моделирующие остальные мягкие ткани. Костная ткань разделяется на

кортикальную и трабекулярную. Каждый из этих типов подразделяется на поверхность кости, костную ткань, участвующую в обмене веществ, и костную ткань, не участвующую в обмене веществ. Костная ткань, участвующая в обмене веществ, осуществляет переход радия от поверхности кости и обратно в течение нескольких месяцев. Костная ткань, не участвующая в обмене веществ, удаляет радий только в процессе реструктуризации. В течение нескольких дней часть радия с поверхности кости переходит в костную ткань, участвующую в обмене веществ, остальное возвращается в плазму. Радий, удержанный костной тканью, участвующей в обмене веществ, распределяется между поверхностью кости и костной тканью, не участвующей в обмене веществ.

При определении параметров модели были использованы данные о людях, которые подвергались кратковременному воздействию радия, и данные о биораспределении радия у собак, а также данные по барии, химическому и физиологическому аналогу радия [28 – 38].

В соответствии с этой моделью, 25% радия переходит в костную ткань и около 45% – в мягкие ткани, включая печень. В основном радий выводится через желудочно-кишечный тракт. Большая

часть радия из органов быстро поступает в кровь с биологическим периодом полувыведения 0,1–1 день, однако при этом происходит задержка радия в печени (биологический период полувыведения 50 дней) (рис. 3а). Около 17% радия с поверхности кости быстро переходит в костную ткань, 83% – обратно в плазму крови с биологическим периодом полувыведения 1 день. Биологический период полувыведения для костной ткани, участвующей в обмене веществ, 30 дней, после чего 80% радия переходит обратно в поверхность кости, а 20% переходит в костную ткань, не участвующую в обмене веществ, где сохра-

няется годами (рис. 3б). Однако из-за короткого физического периода полураспада ²²³Ra (11,4 дня) эти переходы не вносят значимый вклад в дозу.

Данные, полученные при обследовании людей младших возрастных категорий, показали, что удержание радия у растущих организмов больше, чем у зрелых, особенно в костных тканях (см. рис. 3 с, d). Скорости перехода ²²³Ra между плазмой, органами и тканями при стандартной модели биораспределения радия для разных возрастных категорий приведены в табл. 2.

Скорость перехода ²²³Ra между плазмой крови, органами и тканями для модели его биораспределения для разных возрастов, д⁻¹ [26]

Табл. 2.

The transition rate of ²²³Ra from blood plasma to organs and tissues and back for the model of its biodistribution for different ages, d⁻¹ [26]

Tab. 2.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	3 мес.	1 год	5 лет	10 лет	15 лет	Взрослые
Плазма крови	Мочевой пузырь	0,202	0,444	0,488	0,355	0,210	0,606
	Восходящая ободочная кишка	7,26	16,0	17,43	12,78	7,55	21,79
	Поверхность трабекулярной кости	10,5	6,30	6,22	9,88	14,45	9,72
	Поверхность кортикальной кости	42,0	25,2	21,78	29,32	37,35	7,78
	Печень	0,117	0,257	0,280	0,205	0,121	0,350
	МТ0	7,56	16,63	18,14	13,31	7,86	22,68
	МТ1	2,33	5,13	5,60	4,11	2,43	7,00
Поверхность кости	МТ2	0,0233	0,0513	0,0560	0,0411	0,0243	0,070
	Плазма крови	0,578	0,578	0,578	0,578	0,578	0,578
	Поверхность кортикальной кости	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
	Костная ткань, участвующая в обмене веществ	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185
	Костная ткань, участвующая в обмене веществ	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046
	Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	0,00822	0,00288	0,00181	0,00132	0,000959	0,000493
	Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	0,00822	0,00288	0,00153	0,000904	0,000521	0,0000821
Печень	Плазма крови	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139
МТ0	Плазма крови	2,52	5,54	6,05	4,44	2,62	7,56
МТ1	Плазма крови	0,693	0,693	0,693	0,693	0,693	0,693
МТ2	Плазма крови	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038

В модели МКРЗ [24, 25] биораспределение дочерних продуктов распада радия учитывается независимо от материнского радионуклида. Предполагается, что радон (Rn) из мягких тканей и с поверхности кости переходит в плазму крови с биологическим периодом полувыведения, равным 10 мин, а затем быстро выделяется. Для костной ткани этот процесс происходит медленнее, с периодом полувыведения 0,46–1,9 дня. В результате распада ^{223}Ra образуется радионуклид радон (^{219}Rn) с коротким периодом полураспада, равным 4 с. Поэтому почти весь ^{219}Rn , образующийся в костной ткани, остается с материнским нуклидом ^{223}Ra .

Следующий продукт распада – это полоний (^{215}Po) с очень коротким периодом полураспада $< 0,01$ с. Он распадается в месте образования. Продуктом распада ^{215}Po является свинец (^{211}Pb) с периодом полураспада, равным 36,1 мин, с биораспределением, сходным с радием, но с накоплением главным образом в печени и почках. Конечные радионуклиды цепочки распада ^{223}Ra – это висмут (^{211}Bi), таллий (^{207}Tl) и полоний (^{211}Po). Они имеют период полураспада менее 5 мин, поэтому влияют на биораспределение радионуклидов в организме незначительно.

В 2017 году вышла Публикация МКРЗ 137 [39], в которой представлена обновленная модель биораспределения радия (рис. 4). В ранней версии модели печень была представлена в виде одной «камеры», почки не выделены в отдельную «камеру», а входили в мочевыводящую систему (см. рис. 2). В обновленной модели почки и печень выделены в отдельные «камеры» и моделируются как две «подкамеры» с быстрым и медленным

обменом радия. С этим связаны небольшие изменения в параметрах модели при переходах радия из плазмы крови в мягкие ткани и печень и обратно (табл. 3).

Кинетический анализ кривых выведения радионуклидов кальция (Ca), стронция (Sr), бария (Ba) или радия из плазмы у здоровых людей при внутривенном введении показал, что эти элементы быстро покидают плазму крови. Их концентрация в плазме крови приходит в равновесие с мягкими тканями. Суммарная скорость перехода из плазмы, равная 70 д^{-1} , соответствует кривым выведения радия и бария из плазмы крови через 1–2 ч после инъекции [27]. Быстрое выведение из плазмы не учитывается в этой модели. Мягкие ткани задерживают значительную часть радия в первые дни и недели после его попадания в кровь [29, 40].

Через 18 дней после однократного поступления удержание радия в мягких тканях примерно на 58% выше, чем во всем организме. Потом концентрация стабильно снижается: до 33% на 100-й день и 6% на 1000-й день. Эти оценки основывались на предположениях модели щелочноземельных металлов, представленной в Публикации МКРЗ 67 [25], и являются завышенными. Однако результаты измерений, полученные на людях, которым ^{223}Ra вводили внутривенно, показали, что около четверти вводимого радия удерживается в мягких тканях через 24 ч. У собак мягкие ткани удерживают около 62% радия через 1 ч, 29% через 1 день и 12% через 7 дней [32]. Печень и почки содержат в среднем около трети от общего радия в мягких тканях через 7–1190 дней после внутривенного введения [41].

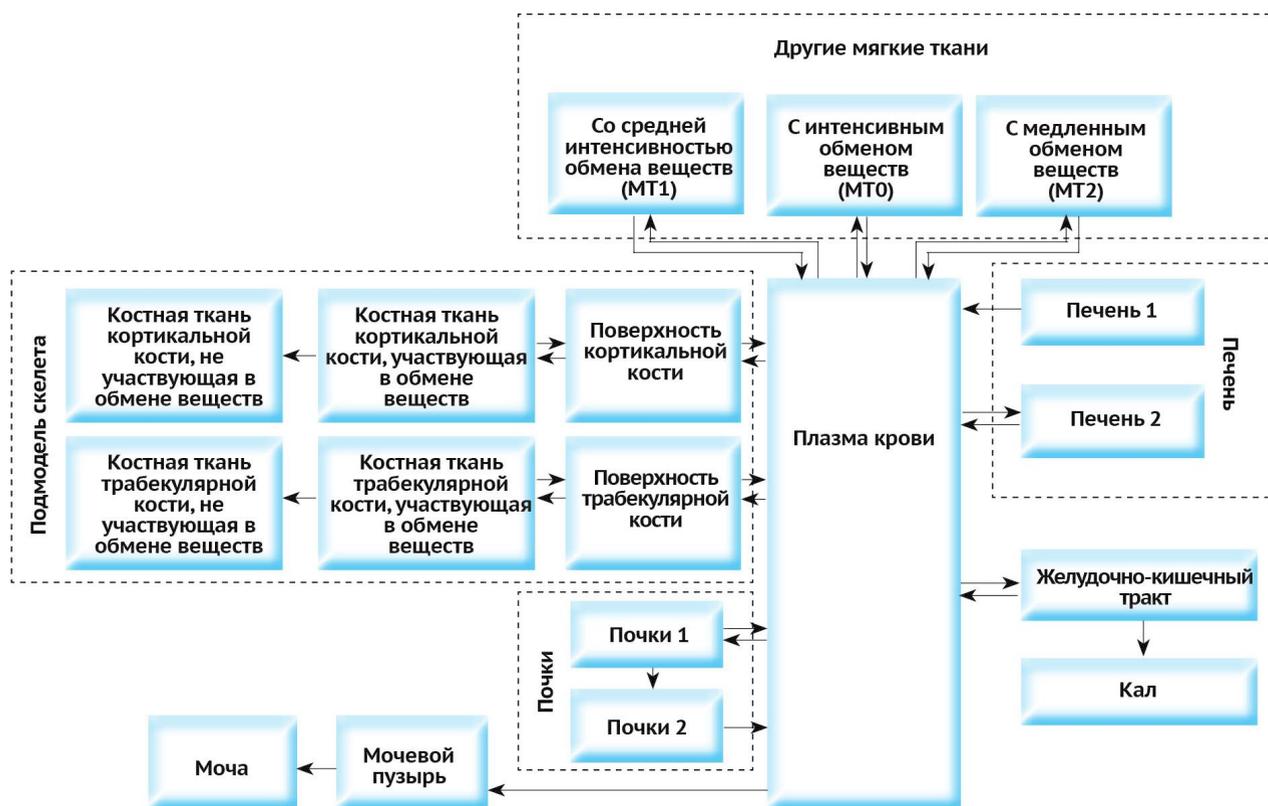


Рис. 4. Модель биораспределения ^{223}Ra в органах и тканях здоровых людей (по [39])
 Fig. 4. Model of biodistribution of ^{223}Ra in organs and tissues of healthy individuals [39]

В обновленной модели захват радия в камере МТ0 производится мягкими тканями с интенсивным обменом веществ и определяется как остаток после определения фракций захвата радия другими «камерами». Фракции захвата составляют 0,25 для костной ткани, 0,05 для МТ1 и 0,001 для МТ2, 0,06 для печени, 0,02 для почек и 0,32 для путей выведения радия, оставляя 0,299 для МТ0. Производная скорость переноса из плазмы в МТ0 составляет $0,299 \times 70 \text{ д}^{-1} = 20,93 \text{ д}^{-1}$. Скорость переноса из МТ0 в плазму соответствует трети скорости перехода из плазмы в МТ0 и равна $6,98 \text{ д}^{-1}$.

Печень состоит из «подкамер» печень 1 и печень 2 с быстрым и медленным обменом соответственно. Радий переходит из плазмы в печень 1 и удаляется из нее с периодом полувыведения 1 день, после чего 99,7% возвращается в плазму и 0,3% переходит в печень 2.

Почки делятся на «подкамеры» почка 1 и почка 2 с быстрым и медленным обменом соответственно. Радий переходит из плазмы в почку 1 и удаляется из почки 1 с периодом полувыведения 8 ч, после чего 99,7% возвращается обратно в плазму и 0,3% переходит в почку 2. Период полувыведения радия из печени 2 и почки 2 в плазму составляет 1 год. Период полувыведения из МТ2 в плазму равен 5 годам, аналогично моделям для Са, Sr и Ва. Предполагается, что 0,1% радия, выходящего из плазмы, попадает в МТ2. Полученная скорость переноса из плазмы в МТ2 равна $0,001 \times 70 \text{ д}^{-1} = 0,07 \text{ д}^{-1}$, а от МТ2 до плазмы $-\ln(2)/5 \text{ г} = 0,00038 \text{ д}^{-1}$.

Данные исследований, проводимых на людях и животных, показали, что скорость выведения щелочноземельных металлов

из костной ткани в течение первых нескольких месяцев после поступления увеличивается на порядок от элемента к элементу $\text{Sr} < \text{Ba} < \text{Ra}$. Однако принято использовать общие параметры, описывающие биокинетика этих элементов в костной ткани: фракция захвата в костной ткани = 0,25; фракция захвата в трабекулярной кости в 1,25 раза выше, чем в кортикальной кости; период полувыведения с поверхности кости – 1 день, $5/6$ переносится в плазму и $1/6$ в костную ткань, участвующую в обмене веществ; скорость выведения из костной ткани, не участвующей в обмене веществ, трабекулярной и кортикальной кости = 18 и 3 г^{-1} соответственно. Скорости перехода радия для костной ткани: из плазмы к поверхности трабекулярной кости $-(1,25/2,25) \times 0,25 \times 70 \text{ д}^{-1} = 9,72 \text{ д}^{-1}$; из плазмы к поверхности кортикальной кости $-(1/2,25) \times 0,25 \times 70 \text{ д}^{-1} = 7,78 \text{ д}^{-1}$; с поверхности трабекулярной или кортикальной кости в соответствующую костную ткань, участвующую в обмене веществ, $-(1/6) \times \ln(2)/1 \text{ д} = 0,116 \text{ д}^{-1}$, с поверхности трабекулярной или кортикальной кости в плазму $-(5/6) \times \ln(2)/1 \text{ д} = 0,578 \text{ д}^{-1}$. Скорости перехода из костной ткани обратно в плазму крови очень низкие и незначительные для короткоживущего ^{223}Ra (см. табл. 3). Фракции переходов между «камерами» костной ткани, установленные в модели, хорошо согласуются с результатами измерения *in vitro* [42, 43].

D. Newton, et al. [38], Cd. Maletsces, et al. [44] показали, что 32% радия из плазмы крови переходит в желудочно-кишечный тракт. Соотношение содержания радия в моче и кале составляет 1:36. Скорость перехода радия из плазмы в мочу составляет $0,606 \text{ д}^{-1}$, а из плазмы в восходящую ободочную кишку – $21,8 \text{ д}^{-1}$. Все скорости перехода обновленной модели биораспределения радия приведены в табл. 3.

Скорость перехода ^{223}Ra из одной «камеры» в другую для модели его биораспределения (по [39])
The transition rate of ^{223}Ra from one “camera” to another for the model of its biodistribution (according to [39])

Табл. 3.
Tab. 3.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	Скорость перехода, д^{-1}
Плазма крови	Мочевой пузырь	0,606
Плазма крови	Правая ободочная кишка	21,79
Плазма крови	Поверхность трабекулярной кости	9,72
Плазма крови	Поверхность кортикальной кости	7,78
Плазма крови	МТ0	20,93
Плазма крови	МТ1	3,5
Плазма крови	МТ2	0,07
Плазма крови	Печень 1	4,2
Плазма крови	Почки 1	1,4
Поверхность трабекулярной кости	Плазма крови	0,578
Поверхность трабекулярной кости	Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	0,116
Поверхность кортикальной кости	Плазма крови	0,578
Поверхность кортикальной кости	Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	0,116
МТ0	Плазма крови	6,98
МТ1	Плазма крови	0,693
МТ2	Плазма крови	0,00038

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

Печень 1	Плазма крови	0,691
Печень 1	Печень 2	0,00208
Печень 2	Плазма крови	0,0019
Почки 1	Плазма крови	2,073
Почки 1	Почки 2	0,00624
Почки 2	Плазма крови	0,0019
Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	Поверхность трабекулярной кости	0,0185
Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	0,0046
Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	Поверхность кортикальной кости	0,0185
Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	0,0046
Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,0000821
Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,000493

В 2019 году J. Taprogge, et al. [45] предложил модель для больных мКРПЖ. Модель получена на основании первой фазы клинических испытаний, посвященных исследованию биораспределения ²²³Ra-дихлорида, в которой пациентам дважды было проведено введение 110 кБк/кг массы тела с периодичностью в 6 недель [46]. Для оценки активности в плазме крови в разные промежутки времени отбирали кровь в течение 6 суток для анализа *in vitro*. Активность в костной ткани, тонком кишечнике, верхнем и нижнем отделах толстого кишечника определяли с помощью количественной визуализации на гамма-камере. Камерную модель моделировали с помощью программного обеспечения SAAM II v2.3.3 [18].

Модель состоит из центральной «камеры» «Плазма крови», подмодели костной ткани и подмодели желудочно-кишечного тракта с выведением ²²³Ra-дихлорида с калом (рис. 5). Остальная часть тела была добавлена в виде «камеры» для моделирования других органов и тканей, не включенных в модель. Мочевыводящая система была исключена из модели в связи с незначительным выведением ²²³Ra-дихлорида с мочой (2±2% за 48 ч).

При разработке модели использовали три подмодели, состоящие из одной, двух и трех «камер» костной ткани (поверхность кости, костная ткань, участвующая в обмене веществ, и костная ткань, не участвующая в обмене веществ), и две подмодели желудочно-кишечного тракта с одной или тремя «подкамерами» (тонкий кишечник, верхний отдел толстого кишечника и нижний отдел толстого кишечника). При формировании окончательной структуры модели для костной ткани и желудочно-кишечного тракта были выбраны оптимальные подмодели. Скорости перехода для остальной части тела были определены путем подгонки после определения параметров модели для остальных камер. При определении параметров использовались данные удержания радия в отдельных органах, усредненные для выборок пациентов. Удержание ²²³Ra-дихлорида всем телом определяли по сумме всех «камер» в модели.

По результатам оценки активности ²²³Ra в органах и тканях пациентов с ²²³Ra-дихлоридом определено, что ²²³Ra быстро вымывается из крови. Через 24 ч остается около 1% РФП [46]. Динамика накопления ²²³Ra-дихлорида во всем теле, скелете и кишечнике, полученная с помощью гамма-камеры, представлена на рис. 6. Большая часть введенного ²²³Ra (>50%) быстро накапливается в костной ткани, что наблюдается уже при первом сканировании через 4 ч после введения. ²²³Ra-дихлорид, быстро переходит в тонкий кишечник (накопление 40% от введенного ²²³Ra через 4 ч) и к 72 ч полностью выходит из него. Максимальное накопление ²²³Ra в верхнем отделе толстого кишечника наблюдается через 24 ч (45%) и снижается до 4% через 1 неделю. Максимальное накопление в нижнем отделе толстого кишечника (17%) наблюдается через 24–72 ч и снижается до 6% через 1 неделю.

При определении оптимальной подмодели скелета было установлено, что подмодель с одной «камерой» недооценивает удержание ²²³Ra в костной ткани по истечении первых суток после инъекции и прогнозирует более быстрое вымывание ²²³Ra из скелета, чем наблюдается у пациентов (см. рис. 6а). Подход с двумя «камерами» (см. рис. 6б) лучше согласуется с экспериментальными данными. Добавление третьей «камеры» не улучшило сходимость модели. В качестве оптимальной подмодели костной ткани была выбрана модель, не учитывающая структуры, которые не участвуют в обмене веществ. Подмодель желудочно-кишечного тракта с тремя отдельными «камерами», моделирующими тонкий кишечник, верхний и нижний отделы толстого кишечника, наилучшим образом описывает экспериментальные данные для всех пациентов.

Полученная модель хорошо описывает удержание ²²³Ra-дихлорида в плазме крови и его выведение с калом у отдельных пациентов. Это указывает на то, что сложность модели достаточна для описания биораспределения ²²³Ra-дихлорида в организме человека. Параметры модели приведены в табл. 4.

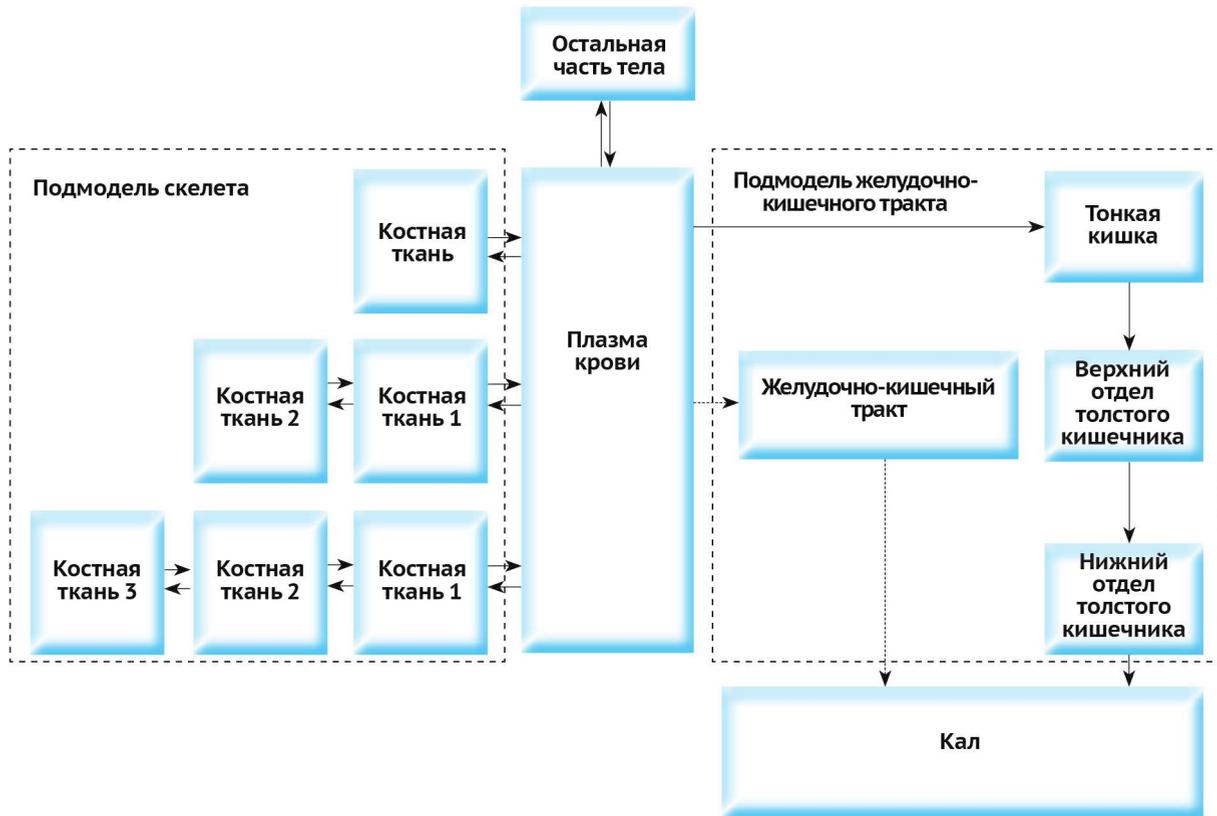


Рис. 5. Модель биораспределения Ra-дихлорида для больных, страдающих мКРРПЖ. Жирными линиями выделены «камеры» оптимальной модели. Адаптировано (по [45])
 Fig. 5. Model of the biodistribution of radium dichloride for the castration-resistant prostate cancer. Thick lines correspond to the chambers for the optimal model. Adopted from [45]

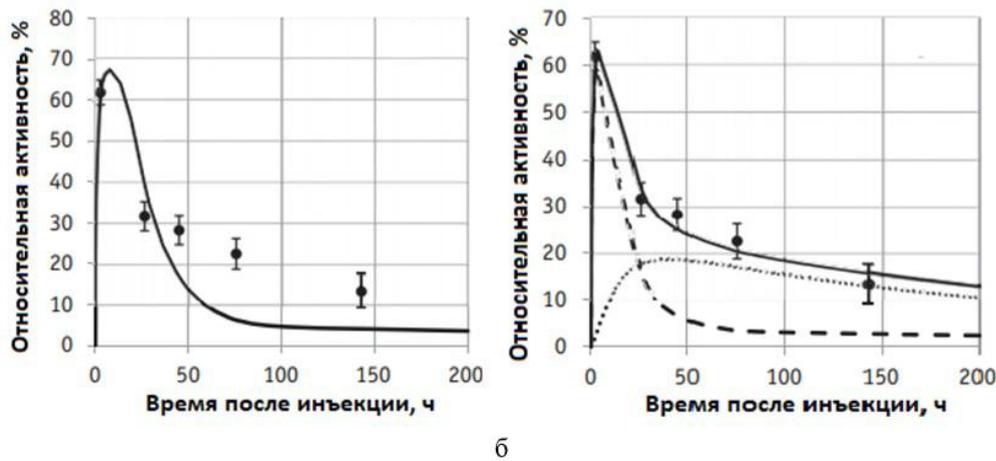


Рис. 6. Изменение содержания ²²³Ra-дихлорида в костной ткани со временем: а – подмодель с одной «камерой»; б – подмодель с двумя «камерами». Сплошной линией показано прогнозируемое изменение содержания ²²³Ra-дихлорида по модели (рис. 5); точками обозначены экспериментальные данные; пунктирными и точечными линиями показано прогнозируемое изменение содержания ²²³Ra-дихлорида в 1-й и 2-й «камерах», соответственно. Адаптировано по [45]
 Fig. 6. Changes in the concentration of ²²³Ra dichloride in the bone tissue with time: а – submodel with one chamber; б – submodel with two chambers. Solid lines correspond to the projected changes in the concentration of ²²³Ra-dichloride according to model (see figure 5); dots correspond to the experimental data; dashed and dotted lines correspond to the projected changes in the concentration of ²²³Ra-dichloride in the first and second chambers, respectively. Adopted from [45]

Скорости перехода ^{223}Ra -дихлорида между «камерами» для модели биораспределения у больных мКРРПЖ [45]
 The transition rate of ^{223}Ra -dichloride between “chambers” for a model of biodistribution in patients with MCRPC [45]

Табл. 4.
 Tab. 4.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	Скорость перехода, ч ⁻¹
Плазма крови	Костная ткань 1	3
Костная ткань 1	Плазма крови	0,16
Костная ткань 1	Костная ткань 2	0,025
Костная ткань 2	Костная ткань 1	0,008
Плазма крови	Тонкий кишечник	1,5
Тонкий кишечник	Верхний отдел толстого кишечника	0,14
Верхний отдел толстого кишечника	Нижний отдел толстого кишечника	0,035
Нижний отдел толстого кишечника	Кал	0,047
Плазма крови	Оставшаяся часть тела	26
Оставшаяся часть тела	Плазма крови	5,1

Сравнение удержания ^{223}Ra в костной ткани, прогнозируемого моделью J. Tarogge, et al. [45] (рис. 7) и моделью МКРЗ для здоровых людей, показало, что модель для больных мКРРПЖ прогнозирует больший захват ^{223}Ra в скелете и его значительное вымывание в течение первых 50 ч после поступления. Модель J. Tarogge et al. [45] для больных мКРРПЖ прогнозирует быстрый захват ^{223}Ra костной тканью – 50% за первые 4 часа после инъекции. Более высокое начальное поглощение по сравнению с моделью МКРЗ является важным отличием биораспределения в организме пациентов, проходящих лечение с использованием ^{223}Ra -дихлорида. Две и три «камеры» для описания скелета, которые описывают поверхность кости и кост-

ную ткань, рассмотрены в обеих моделях. Первая «камера» характеризуется очень быстрым захватом ^{223}Ra и дальнейшим переходом во вторую и третью «камеры», которые отличаются очень низкой скоростью вымывания. Разные скорости переходов этих «камер» означают, что ^{223}Ra распределяется в разных костных структурах.

Механизм действия ^{223}Ra -дихлорида у пациентов, страдающих мКРРПЖ, еще недостаточно изучен. В настоящее время имеется ограниченный набор клинических данных. Доклинические исследования на мышах показали, что радий встраивается в костный матрикс. Это поднимает вопросы о применимости рассмотренных моделей для определения доз в красном костном мозге без учета точного распределения ^{223}Ra в кости. Предложенные модели предполагают равномерное распределение ^{223}Ra в скелете и переоценивают поглощенную дозу в красном костном мозге. R. R. Hobbs, et al. [13]. представили результаты работы, в которой смоделирована костная ткань с полостями, локализованная на поверхностях или в слоях трабекулярной кости. Результаты, полученные с использованием данной модели, существенно отличаются от расчетов, основанных на стандартной фракции удержания. S. J. Chittenden, et al. [46] предположили, что, вследствие короткого пробега альфа-частиц, основной вклад в поглощенную дозу в красном костном мозге вносит ^{223}Ra , циркулирующий в крови, а ^{223}Ra в поверхности кости – существенно меньший. Также предполагается, что поглощенная доза в красном костном мозге от альфа-частиц в костном матриксе ниже, чем от альфа-частиц на поверхности кости. Однако вопрос о влиянии локализации ^{223}Ra на дозу для красного костного мозга еще не до конца изучен.

Показано, что количество введенного ^{223}Ra -дихлорида (50–110 кБк/кг массы тела) не влияет на его биораспределение в организме [27, 45, 46].

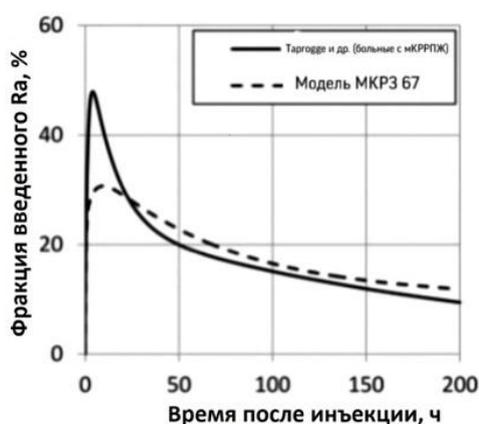


Рис. 7. Сравнение изменения содержания ^{223}Ra в костной ткани со временем для двух моделей: сплошная линия – модель для больных мКРРПЖ (см. рис. 5); пунктирная линия – модель МКРЗ для здоровых людей (см. рис. 1 и 2)

Fig. 7. Comparison of the changes in the concentration of ^{223}Ra in bone tissue with time for two models: solid line – model for the prostate cancer (see figure 5); dashed line – ICRP model for healthy individuals (see figures 1 and 2)

ВЫВОДЫ

Изучение и моделирование биораспределения альфа-излучающих радионуклидов/радиофармпрепаратов в организме пациентов на текущий момент являются одним из основных направлений в радионуклидной терапии. Точная модель биораспределения радионуклидов необходима для адекватной оценки поглощенных доз как в органе-мишени, так и в остальных радиочувствительных органах и тканях.

В первую очередь, оценка поглощенных доз в органе-мишени необходима для планирования курса радионуклидной терапии. Практически все опубликованные данные о результатах применения ^{223}Ra не включают в себя детализацию планов лечения (оценку необходимой поглощенной дозы в костных метастазах). В них представлены сведения о поглощенных дозах, полученные ретроспективно, по результатам радиометрии пациентов, которым уже был введен ^{223}Ra -дихлорид. Поглощенные дозы у различных пациентов отличаются на порядок [45]. Данный подход приемлем для проведения первой фазы клинических испытаний, но для внедрения ^{223}Ra -дихлорида в клиническую практику необходимы более точные оценки.

Сравнение диапазонов поглощенных доз в органах-мишенях (поверхность кости и красный костный мозг) между традиционно применявшимися бета-излучающими РФП (^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re) и препаратами ^{223}Ra показывает, что поглощенные дозы в данных органах при применении препаратов, содержащих ^{223}Ra , до 10–15 раз выше по сравнению с бета-излучателями. Так, поглощенная доза в поверхности кости для бета-излучателей находится в диапазоне 2,6–7,6 Гр, а для препаратов ^{223}Ra – 17,3–303,0 Гр [47]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости тщательного подхода к планированию курса лечения для альфа-излучателей.

Также оценка поглощенных доз необходима для выполнения требований отечественных и зарубежных регулирующих документов в области радиационной безопасности в медицине [48, 49]. Так, согласно Федеральному закону №3 [50], Нормам радиационной безопасности 99/2009, Основным санитарным правилам обеспечения радиационной безопасности 99/2010

и др., все пациенты должны быть проинформированы о предстоящей или уже полученной дозе облучения и о возможных последствиях данного облучения для здоровья. Данное требование в лучевой диагностике выполняется посредством расчета эффективных доз и радиационных рисков развития стохастических и наследственных эффектов. В лучевой и радионуклидной терапии оценка эффективной дозы невозможна в связи с тем, что данная величина используется для оценки последствий облучения в малых (до 200 мГр) дозах [51]. Вместо эффективных доз пациентам должны быть предоставлены величины поглощенных доз в основных радиочувствительных органах и тканях, а также рассчитанные на их основе радиационные риски [52]. Ретроспективная оценка поглощенных доз при радионуклидной терапии по результатам прямой радиометрии пациентов служит основой для контроля качества планирования курса лечения [53, 54, 55].

Рассмотренные в данной работе модели распределения ^{223}Ra -дихлорида обладают одним существенным недостатком: весь красный костный мозг и поверхность кости представлены в виде единых камер. При терапии мКРППЖ радий будет специфически накапливаться в метастазах костной ткани, а не равномерно распределяться по всему скелету. Метастазы, как правило, занимают лишь ограниченный объем скелета. Таким образом, использование любой из рассмотренных моделей приведет как к значительной переоценке поглощенной дозы в здоровой части поверхности кости и красного костного мозга, так и к недооценке поглощенной дозы в метастазах. На текущий момент данная проблема еще не решена, что требует разработки новых усовершенствованных моделей. Данные модели должны быть основаны на модели J. Tarrogge, et al. [45], в которой скелет представлен в виде двух «камер»: поверхность кости и костная ткань, участвующая в обмене веществ. Данная модель обладает наилучшей сходимостью с экспериментальными данными. Однако необходима ее доработка с дополнением подмодели скелета двумя аналогичными «камерами» (поверхность кости и костная ткань, участвующая в обмене веществ) для симуляции костных метастаз. Это позволит адекватно учитывать крайне неравномерное распределение ^{223}Ra и его тропность к метастатическим очагам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприна, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприна, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы / под редакцией Д. А. Носова, Н. А. Воробьева, О. А. Гладкова [и др.] – DOI 10.18027/2224-5057-2016-4s2-343-352 // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4, спецвыпуск 2. – С. 343-352.
- Рак предстательной железы / Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325156 (дата обращения: 10.02.2020). – Текст : электронный.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The Lancet Oncology*. 2007; 8 (7): 587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-x.
- Kerr C. (^{223}Ra) targets skeletal metastases and spares normal tissue. *The Lancet Oncology*. 2002; 3 (8): 453. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00835-5.
- Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 2012; 48 (5): 678–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.

7. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2013; 63: 189–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.
8. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (7): 738–46. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70183-4.
9. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (5): 868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065.
10. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alparticle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (2): 311–28. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/51/2/311>.
11. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature*. 1977; 266 (5603): 653–5. DOI: 10.1038/266653a0.
12. Hall E, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, et al. A bone marrow toxicity model for Ra-223 αemitter radiopharmaceutical therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2012; 57 (10): 3207–22. DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3207.
14. Dauer LT, Mayer D. Applications of systematic error bounds to detection limits for practical counting. *Health Physics*. 1993; 65 (1): 89–91. DOI: 10.1097/00004032-199307000-00011.
15. ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. *Annals of the ICRP*. 2008; 38 (3): 96. DOI: 10.1016/j.icrp.2008.10.004.
16. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, et al. Radiation Safety Considerations for the Use of ²²³RaCl₂ DE in Men with Castration-resistant Prostate Cancer. *Health Physics*. 2014; 106 (4): 494–504. DOI: 10.1097/hp.0b013e3182a82b37.
17. Loevinger R, Loevinger R, Budinger TF, et al. *MIRD Primer for absorbed dose calculations*. Revised Edition. New York. The Society of Nuclear Medicine. 1991.
18. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, et al. SAAM II: simulation, analysis, and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998; 47 (4): 484–92. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90064-6.
19. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Annals of the ICRP*. 2015; 44 (2). DOI: 10.1177/2f0146645314558019.
20. Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students. In: Bailey DL, Humm JL, Todd-Pokropek A, VanAswegen A, editors. Vienna: IAEA; 2014.
21. Bolch WE, Eckerman EF, Sgouros G, et al. MIRD Pamphlet No. 21. A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry – standartization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009; 50 (3): 477–84. DOI: 10.2967/jnumed.108.056036.
22. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005; 46 (6): 1023–27.
23. Andersson M, Johansson L, Minarik D. An internal radiation dosimetry computer program, IDAC 2.0, for estimation of patient dose for radiopharmaceuticals Radiation Protection Dosimetry. 2014; 162 (3): 299–305. DOI: 0.1093/rpd/nct337.
24. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues European Journal of Nuclera Medicine and Molecular Imaging. 2012; 40 (2): 207–12. DOI: 10.1007/s00259-012-2265-y.
25. ICRP, 1973. Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. ICRP Publication 20. Pergamon Press, Oxford.
26. ICRP Publication 67. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 2. Ingestion dose coefficients. *Annals of the ICRP*. 1993; 233 (3–4).
27. Leggett RW. A generic age-specific biokinetic model for calciumlike elements. *Radiation Protection Dosimetry*. 1992; 41 (2–4): 183–98. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081254.
28. Harrison GE. Whole body retention of the alkaline earths in adult man. *Health Physics*. 1981; 40 (1): 95–9.
29. Schlenker RA, Keane T, Holtzman RB. The retention of Ra-226 in human soft tissue and bone; implications for the ICRP 20 alkaline earth model. *Health Physics*. 1982; 42 (5): 671–93. DOI: 10.1097/00004032-198205000-00010.
30. Parks NJ, Keane AT. Consideration of age-dependent radium retention in people on the basis of the beagle model. *Health Physics*. 1983; 44 (1): 103–12. DOI: 10.1097/00004032-198306001-00008.
31. Keane AT. 1987. Long-term loss of radium in 63 subjects exposed at ages 6 to 46. In: Age-related factors in radionuclide metabolism and dosimetry. Gerber GB, Metivier H, Smith H, editors. Proceedings of a workshop in Angers. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers; 1986.
32. Lloyd RD, Mays CW, Taylor GN, et al. Radium-224 retention, distribution, and dosimetry in beagles. *Radiation Research*. 1982; 92 (2): 280–95. DOI: 10.2307/3576005.
33. Lloyd RD, Bruenger FW, Jones CW, et al. Retention in mature beagles injected at 5 years of age. *Radiation Research*. 1982; 94 (1): 210–216. DOI: 10.2307/3575876.
34. Lloyd RD, Bruenger FW, Mays CW, et al. Skeletal radon-to-radium ratios in neonatal, juvenile and mature beagles and in adult St. Bernards. *Health Physics*. 1983; 44 (1): 61–63.

35. Lloyd RD, Jones CW, Bruenger FW, et al. Radium retention and dosimetry in juvenile beagles. *Radiation Research*. 1983; 94 (2): 295-304. DOI: 10.2307/3575964.
36. Lloyd RD, Taylor GN, Jones CW, et al. Radium retention and dosimetry in the St. Bernard. *Radiation Research*. 1983; 95 (1): 150-7. DOI: 10.2307/3576080.
37. Parks NJ, Pool RR, Williams JR, et al. Age and dosage-level dependence of radium retention in beagles. *Radiation Research*. 1978; 75 (3): 617-32. DOI: 10.2307/3574848.
38. Newton D, Harrison GE, Kang C, et al. Metabolism of injected barium in six healthy men. *Health Physics*. 1991; 61 (2): 191-201. DOI: 10.1097/00004032-199108000-00002.
39. ICRP, 2018. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of the ICRP*. 46 (3-4). DOI: 10.1177/0146645317734963.
40. Radium-226: Concentration and distribution in human bone. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*. 1988; 8 (3): 224-5.
41. Atherton DR, Stover BJ, Mays C. Soft tissue retention of Ra-226 in the beagle. *Health Physics*. 1965; 11 (2): 101-8. DOI: 10.1097/00004032-196502000-00004.
42. Stark G. Studies on synthetic hydroxyapatite crystals with regard to metabolism of calcium, strontium, barium and radium in bone. The discrimination against calcium. *Biophysik*. 1968; 5 (1): 42-54. DOI: 10.1007/bf01388131.
43. Neuman WF. Blood-bone exchange. In: *Bone biodynamics*, Frost HM, editor. Boston, Little, Brown and Co.; 1964.
44. Maletskos CJ, Keane AT, Telles NC, et al. Retention and absorption of Ra-224 and Th-234 and some dosimetric considerations of Ra-224 in human beings. In: *Delayed effects of bone-seeking radionuclides*. Mays CW, Jee WSS, Lloyd RD, Stover BJ, Dougherty JH, Taylor GN, editors. Salt Lake City, UT, University of Utah Press; 1969. Taprogge J, Murray I, Gear J, et al. Compartmental model for ²²³Ra-Dichloride in patients with metastatic bone disease from castration-resistant prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2019; 105 (4): 1-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.022.
45. Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ²²³Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56 (9): 1304-9. DOI: 10.2967/jnumed.115.157123.
46. Arsela P, Sara ER, Federica B, et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety in clinical practice. *Oncology Letters*. 2019; 17 (2): 1467-76. DOI: 10.3892/ol.2018.9785.
47. International Atomic Energy Agency. *Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards*. GSR Part 3. Vienna: IAEA; 2015.
48. International Atomic Energy Agency. *Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide № SSG-46*. Vienna: IAEA; 2018.
49. О радиационной безопасности населения. Федеральный закон №3-ФЗ : Принят Государственной Думой 5 декабря 1995 года.
50. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиационной защите от 2007 г. Пер. с англ. / под общей редакцией М. Ф. Киселева, Н. К. Шаңдалы. – Москва: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312 с.
51. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11. – Москва: Роспотребнадзор, 2011. – 40 с.
52. International Commission on Radiological Protection. *Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy*. ICRP Publication 127. *Annals of the ICRP*. 2014; 43 (4): 5-113. DOI: 10.1177/0146645314559144.
53. International Commission on Radiological Protection. *Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies*. ICRP Publication 112. *Annals of the ICRP*. 2009; 39 (4): 1-2. DOI: 10.1016/j.icrp.2009.12.001.
54. Loreti G, Delis H, Healy B, et al. IAEA education and training activities in medical physics. *Medical physics international Journal*. 2015; 3 (2): 81-86. DOI: 10.1016/j.ejmp.2014.07.164.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чипига Лариса Александровна, канд. техн. наук, научный сотрудник лаборатории РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

Водоватов Александр Валерьевич, канд. биол. наук, заведующий лабораторией РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vodovatoff@gmail.com

Петрова Анна Евгеньевна, студентка 5-го курса Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

Станжевский Андрей Алексеевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия e-mail: stanzhevsky@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Larisa A. Chipiga, Ph.D. in Engineering Sciences, Researcher at the laboratory of radiation hygiene of medical organizations, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia; Researcher, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

Alexander V. Vodovатов, Ph.D. in Biological Sciences, Head of radiation hygiene of medical organizations, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vodovatoff@gmail.com

Anna E. Petrova, student, International Sakharov Environmental Institute of Belarussian State University, Minsk, Republic of Belarus; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

Andrey A. Stanzhevsky, Doctor of Medicine (MD), Deputy Director for research, A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: stanzhevsky@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Evaluation of the ^{223}Ra -dichloride biodistribution models for the assessment of doses from internal exposure

©2020. L.A. Chipiga^{1,2}, A.V. Vodovatov¹, A.E. Petrova³, A.A. Stanzhevsky²

¹ Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia

² A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

³ International Sakharov Environmental Institute of Belarussian State University, Minsk, Republic of Belarus

* e-mail: irh@niirg.ru

Received December 01, 2019;

Revised January 05, 2020;

Accepted March 10, 2020

Prostate cancer is the most common men urogenital tumor. For most patients with the disseminated neoplastic process in the prostate following hormonal therapy, the disease gradually progresses in the form of castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The use of ^{223}Ra agents is aimed at the treatment of bone lesions as part of palliative therapy. Physical properties of ^{223}Ra significantly complicate the require direct radiometry for patients with alpha emitters. Hence, the distribution of ^{223}Ra in the body should be evaluated based on the dedicated biodistribution models. The aim of this study was to review and analyze the existing approaches to the evaluation of the biodistribution of ^{223}Ra and its pharmaceutical forms (^{223}Ra -dichloride) for the further assessment of absorbed doses in radiosensitive organs and tissues. The study includes the mathematical models for the estimation of the absorbed doses in various organs and tissues of the body. A review of three different ^{223}Ra biodistribution models is presented: two ICRP models for occupational exposure and a model based on the results of an experimental assessment of ^{223}Ra distribution in patients with mCRPC. It was indicated that the latter model is in precision with the results of direct radiometry of patients. A significant drawback of all models is the simulation of the red bone marrow and bone surface as single chambers. During the radionuclide therapy ^{223}Ra will specifically accumulate in bone metastases instead of being evenly distributed in the skeleton. Hence, the use of any of the reviewed models will lead both to a significant overestimation of the absorbed dose in a healthy part of the bone surface and red bone marrow, and to an underestimation of the absorbed dose in bone metastases. Currently this problem has not been solved. It requires the development of new improved models that consider the accumulation of ^{223}Ra in a healthy part of the skeleton and in skeletal metastases.

KEYWORDS: radionuclide therapy; ^{223}Ra -dichloride; prostate cancer; biodistribution models; evaluation of absorbed doses; bone metastases

Патогенетическое обоснование применения модифицированных форм и пептидных аналогов эритропоэтина как цитопротекторов

©2020. И.М. Иванов¹, А.С. Никифоров¹, Н.Г. Венгерович^{1, 2*}, В.В. Перелыгин², Ю.А. Прошина¹

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 01.12.2019 г.

После доработки 05.01.2020 г.

Принята к публикации 04.03.2020 г

Представлен обзор данных экспериментальных и клинических исследований о кроветворных и некроветворных тканезащитных эффектах эритропоэтина. Обобщена информация о его побочном действии (стимуляция опухолевого роста, аутоиммунные реакции, артериальная гипертензия и др.), ограничивающем клиническое применение в качестве цитопротектора. Рассмотрены известные модификации молекулы эритропоэтина, обладающие тканезащитным эффектом. В частности, десалирированный, карбоксилированный и глутаральдегидный аналоги цитокина.

Приведены результаты медико-биологических исследований, описывающих тканезащитные эффекты данных соединений, а также возможные механизмы их рецепторного действия. Рассмотрены основные короткоцепочечные миметики эритропоэтина, воспроизводящие отдельные активные участки аминокислотной последовательности цитокина (11–25 аминокислот): Helix B, ARA290, Eportis, Eropetide-ab, МК-Х, Erobis, NL100. Также описаны биохимические механизмы цитопротективного действия эритропоэтина и его производных, включающие связывание с гетеродимерным рецептором некроветворных тканей и активацию внутриклеточных сигнальных молекул, обладающих свойствами ингибиторов апоптоза.

Отмечено, что тканезащитное действие эритропоэтина *in vivo* наблюдается в гемостимулирующих дозах и сопровождается побочными эффектами. При этом применение модифицированных форм эритропоэтина и его короткоцепочечных пептидных аналогов, имеющих высокое сродство к изоформе эритропоэтинового рецептора некроветворных тканей и не обладающих при этом гемопоэтическими свойствами, позволяет избежать развития побочных явлений и снизить эффективные дозы в 10–20 раз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эритропоэтин; короткоцепочечные пептиды; цитокин; ишемия; цитопротекция; алкилирующие агенты; радиомиметический синдром; свободные радикалы

DOI: 10.17816/phf21382/2713-153X-2020-1-2-70-81

СОКРАЩЕНИЯ:

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ);

ИЛ – интерлейкин;

Эпо – эритропоэтин;

asialoEPO – десалирированное производное эритропоэтина;

CEPO – карбоксилированное производное эритропоэтина;

EPOR – гемопоэтический рецептор;

GEPO – глутаральдегидное производное эритропоэтина.

ВВЕДЕНИЕ

Экстремальные факторы химической и радиационной этиологии вызывают структурные и функциональные изменения в клетках, приводящие к их гибели. Причем механизм поврежденный в обоих случаях имеет сходный характер. В результате воздействия ионизирующего излучения образуются свободные радикалы, которые способствуют повреждению ДНК и запуску процесса апоптоза. Изменения в пуле размножающихся элементов (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) обусловлены интерфазной гибелью клеток.

Большинство синтетических противоопухолевых препаратов (антибиотики антрациклинового ряда, соединения алкилирующего типа действия, антиметаболиты) также оказывают влияние на активно пролиферирующие клетки и индуцируют апоптоз. Например, алкилирующие агенты (циклофосфан, циклофосфамид, сарколизин) способны ковалентно присоединять алкильные радикалы к активным группам нуклеотидов. Алкилированию подвергаются азотистые (пуриновые и пиримидиновые) основания, фосфатные группы молекулы ДНК. В результате нарушаются процессы репликации и транскрипции ДНК, возникают митотические блоки, подавляется синтез РНК и белка, что приводит к несбалансированному росту и гибели клеток.

Алкилирующие агенты поражают активно пролиферирующие клетки костного мозга, что приводит к миелосупрессии. В результате снижаются показатели лейко- и тромбоцитопоза, абсолютное число Т- и В-лимфоцитов, подавляется пролиферация лимфоцитов, ингибируется синтез антител. Кроме того, в результате гидролитического расщепления некоторых алкилирующих агентов могут образовываться ониевые соединения, обладающие высокой реакционной способностью. При ионизации воды формируются активные свободные радикалы и перекисные соединения, воздействие которых на клетки сходно с эффектом ионизирующих излучений («радиомиметический синдром»). Нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга, развивается атрофия лимфоидной ткани. В селезенке и лимфатических узлах отмечают резко выраженный склероз. Супрессивное действие алкили-

рующих агентов подавляет как клеточный, так и гуморальный компонент иммунной системы организма. Снижение иммунных свойств вследствие лейкопении и истощения организма повышает вероятность инфекционных осложнений.

В настоящее время в качестве лечебно-профилактических средств, предназначенных для терапии осложнений лучевой терапии и воздействия алкилирующих веществ, рассматриваются биополимеры микробного происхождения, антиоксиданты, стероиды и цитокиновые факторы роста. При этом наибольший практический интерес представляют колониестимулирующие факторы, которые действуют на относительно дифференцированные клетки – предшественники гемопоэза: эритропоэтин (Эпо), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить и систематизировать фактическую информацию об эффектах Эпо и его пептидных аналогов в качестве цитопротекторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эритропоэтин, входящий в суперсемейство цитокинов 1-го типа, играет ключевую роль в продукции эритроцитов. Структурно Эпо состоит из 4 α-спиралей (А–D), соединенных петлями. Одна молекула Эпо взаимодействует с предварительно димеризованным Эпо-рецептором через два отдельных сайта связывания: сайт-1, который локализован в области спиралей А, В, и D и части АВ-петли, и сайт-2, локализованный в области петель А и С (рис. 1).

Эпо оказывает действие через гемопоэтический рецептор (EPOR), представляющий собой гомодимер, состоящий из двух идентичных субъединиц и поддерживающий гемопоэз в ответ на уровень циркулирующего Эпо порядка 1–10 пМ [1]

В настоящее время применение Эпо рекомендовано при комбинированных или сочетанных радиационных поражениях, сопровождающихся длительно персистирующей анемией, а также для ускорения восстановления уровня тромбоцитов в крови. При однократном введении в дозе 7 Гр через 24 ч после облучения крыс радиозащитный эффект Эпо проявлялся в увеличении выживаемости, ослаблении выраженности миелосупрессии и панцитопении, увеличении числа лимфоцитов и лейкоцитов в периферической крови и клеточного состава костного мозга и селезенки. На фоне применения Эпо, за счет повышающей регуляции противовоспалительного подтипа α-7 Н холинорецепторов (α-7 nAChR), активации антиапоптозного внутриклеточного сигнального пути через фермент Янус-киназа-2 (JAK-2), передатчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT-3), уменьшаются показатели индуцированного облучением оксидативного стресса. Также активируется ядерный фактор, связанный с ядерным эритроидным фактором-2 (Nrf-2), участвующим в цитопротекции. Таким образом, каскад внеклеточных и внутриклеточных сигнальных молекул α-7 nAChR-JAK-2/STAT-3-Nrf-2 вовлечен в реализацию лечебного эффекта Эпо при облучении.

Применение Эпо в качестве гемопоэтического фактора при облучении, а также при воздействии алкилирующими веществами представляет практический интерес. В последнее время все больше внимания в научной литературе уделяют

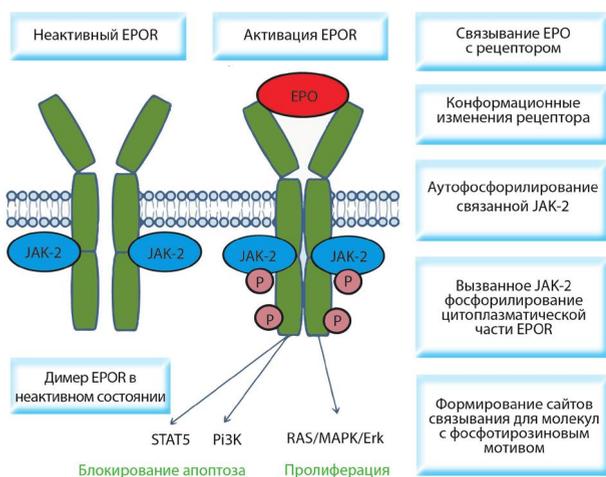


Рис. 1. Схема взаимодействия Эпо с EPOR и каскад внутриклеточных событий

Fig. 1. Scheme of interaction of Epo with EPOR and the cascade of intracellular events

некроветворным эффектам Эпо. В частности, его трофическому, нейропротекторному и тканезащитному действию в различных моделях повреждения клеток.

1. Негемопоэтические эффекты Эпо

В последние годы стало очевидным, что Эпо обладает рядом биологических эффектов, которые могут быть обозначены как антагонистическое действие в отношении провоспалительных цитокинов и их негативного влияния при повреждении тканей [2]. Эти эффекты проявляются трофическим и нейропротективным действием [3].

При реализации негемопоэтического эффекта Эпо продуцируется локально, в непосредственной близости от места повреждения. Перекрестное взаимодействие между циркулирующим и локальным тканезащитным пулами Эпо не происходит из-за наличия изоформ Эпо-рецептора, значительно различающихся по своему сродству к цитокину. В противоположность этому рецептор тканезащитного эффекта Эпо постулирован как гетеромер, состоящий из EPOR в комплексе с субъединицей CD131 (так называемый общий β рецептор), входящий в состав рецепторов цитокинов 1-го типа (GM-CSF, интерлейкин-3 (ИЛ-3), ИЛ-5, и др.) [4].

Рецептор тканезащитного эффекта обладает меньшим сродством к Эпо (2 20 нМ) и поэтому не отвечает на концентрации Эпо, присутствующие в плазме крови, а только на относительно высокие уровни локально вырабатываемого Эпо. Важное функциональное разделение между гематopoэтической и тканезащитной системой проистекает из различий в базальной экспрессии соответствующих рецепторов. Участвующий в гемопоэзе гомодимер продолжительно экспрессируется популяциями клеток-предшественников кроветворения, которые для своего выживания требуют постоянной концентрации циркулирующего Эпо. В противоположность этому тканезащитный рецептор обычно экспрессируется только в случае повреждения или выраженного метаболического стресса и требует кратковременного воздействия Эпо для запуска пролонгированного биологического эффекта [2].

Цитопротективный эффект Эпо показан на различных моделях повреждения тканей: ишемизированных кожных лоскутах [5], ишемия-реперфузии в кожно-мышечных лоскутах [6], операционных ранах и кишечных анастомозах, а также на моделях неишемизированных, инфицированных ран [7], при ишемическом поражении головного мозга и компрессионных поражениях спинного мозга. В других моделях

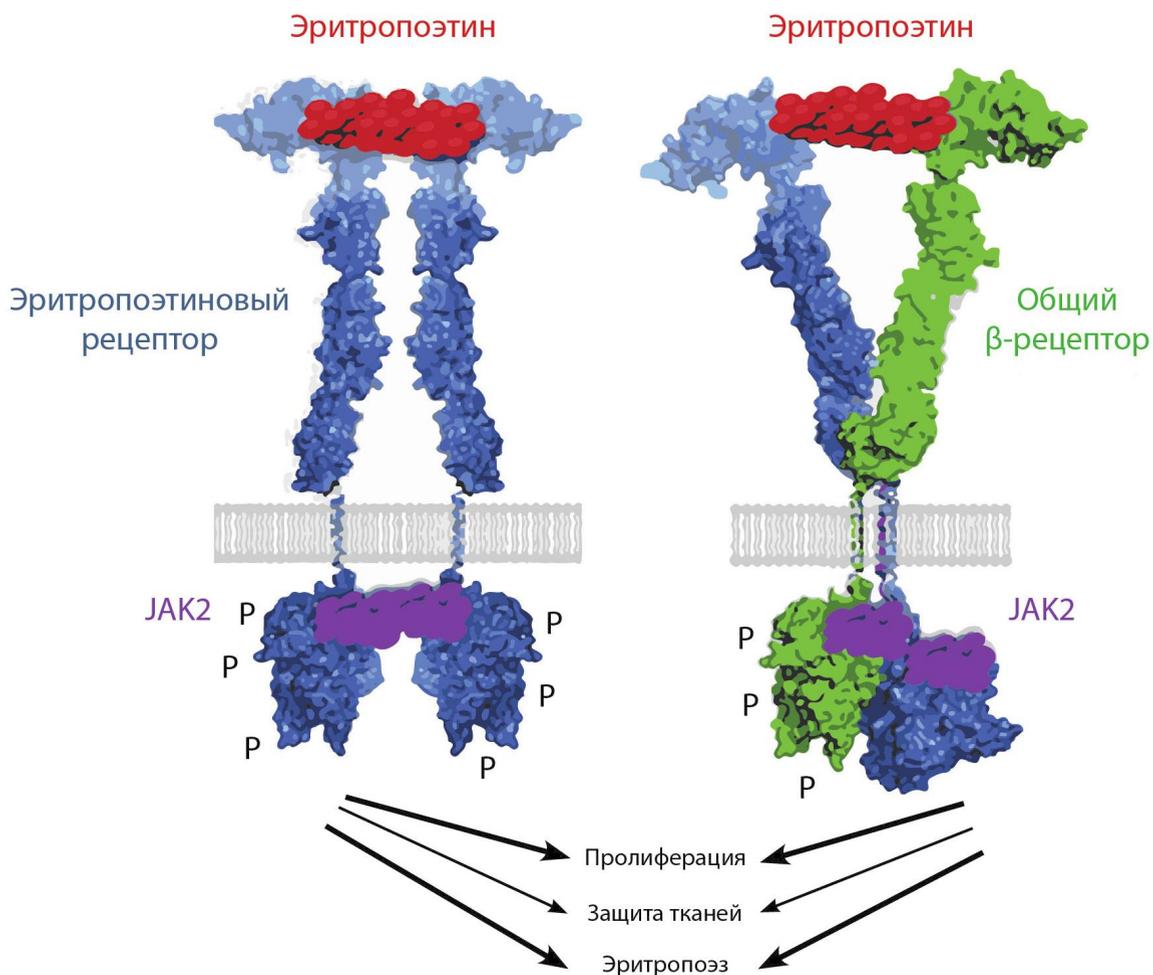


Рис. 2. Схема взаимодействия Эпо с EPOR*EPOR кроветворных тканей и с гетеродимерным EPOR βcR некроветворных тканей
 Fig. 2. Scheme of interaction of Epo with EPOR of hematopoietic tissues and with heterodimeric EPOR βcR of non-blood-forming tissues

Эпо увеличивает формирование и качество грануляционной ткани [8]. Активация Эпо-рецепторов ЦНС (ЕpoRs) предотвращает апоптоз, вызванный NMDA или NO посредством активации Jak-2, NF-κB-опосредованную транскрипцию нейрорепрессивных генов, а также фосфорилирование ингибитора NF-κB (IκB) с последующей транслокацией фактора транскрипции NF-κB в ядро [9].

В экспериментах на культурах клеток и моделях неврологических заболеваний животных продемонстрирован нейрорепрессивный эффект Эпо [10]. На модели внутричерепного кровотечения у мышей введение рекомбинантного Эпо приводило к уменьшению повреждения посредством двух механизмов. Во-первых, цитокин уменьшал гибель клеток путем апоптоза через угнетение экспрессии TNF-α, Fas и мРНК Fas-L и ингибирование активности каспазы-8, -9 и -3. Во-вторых, Эпо увеличивал экспрессию эндотелиальной NO-синтазы [9] и сигнальных молекул р-eNOS, pAkt, pSTAT3 и pERK, которые считаются факторами регенерации и выживания нейронов [11].

Доступной информации о безопасности и эффективности Эпо в терапии инсульта немного, и она противоречива. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Германии в 2009 году, было отменено из-за влияния вмешивающегося фактора – рекомбинантного активатора плазминогена, который применялся совместно с Эпо у большинства пациентов [12].

2. Побочные эффекты эритропоэтина, ограничивающие его применение

Влияние эритропоэтина на неопластические процессы. Стимуляция эритропоэза связана с воздействием Эпо на соответствующие рецепторы клеток – предшественников эритропоэза с запуском последовательности сигнальных событий (ингибирование апоптоза, стимуляция пролиферации и дифференцировки). В то же время обнаружение Эпо-рецепторов в клетках опухолей позволяет выдвинуть предположение о возможной стимуляции роста опухолевой ткани при экзогенном введении Эпо [13].

Установлено, что множество типов опухолевых клеток экспрессирует Эпо-рецепторы, и показано, что Эпо-миметики пептидной природы EMP-1, EMP-9 способствуют выживанию трансплантированных мышам опухолевых клеток, тогда как антагонисты Эпо-рецептора блокируют их пролиферацию [14]. Также показано, что Эпо является митогеном для ряда опухолевых клеток [15].

Таким образом, применение Эпо потенциально может провоцировать развитие неопластического процесса или на фоне существующего процесса способствовать его прогрессированию.

Аутоиммунные реакции, потенциально связанные с применением эритропоэтина. Аутоиммунная истинная эритроцитарная аплазия является редким осложнением терапии препаратами Эпо и его производными, в частности конденсированными димерами с другими ростовыми факторами. Пик возникновения подобных случаев приходится на начало 2000-х годов и мог быть обусловлен появлением на рынке новых дженериков Эпо низкого качества. Эритроцитарная аплазия характеризуется тяжелой анемией (требующей

гемотрансфузии), ретикулоцитопенией, пониженным содержанием либо отсутствием эритробластов в красном костном мозге, циркуляцией антиЭпо антител. Подход к терапии данной патологии заключается в применении пептидных Эпо-миметиков, не обладающих кросс-реактивностью с антиЭпо антителами [16].

Одной из возможных причин формирования представлений об аутоиммунных осложнениях при применении Эпо являются результаты экспериментов на животных, которым вводили человеческий Эпо. Было установлено, что после введения коммерческих препаратов рекомбинантного Эпо животным у них возникали соответствующие антитела, которые нейтрализовали эффект препаратов, угнетали эндогенный Эпо и приводили к тяжелой аутоиммунной анемии, которая осложняла интерпретацию результатов исследования хронической токсичности рекомбинантного Эпо у животных [17]. По сообщению Т. Меппini, et al., у мышей 3–4-недельное дозирование Эпо (СЕРО) приводило к формированию антител к эндогенному Эпо и снижению гематологических показателей [18].

Несмотря на то, что аутоиммунные реакции являются редкими при терапии человеческим Эпо в клинике, потенциальная тяжесть этих осложнений требует повышенного внимания к данному вопросу и определяет жесткие требования к технологии получения препарата, направленные на снижение его иммуногенности.

Влияние эритропоэтина на уровень артериального давления. Обзор сведений о воздействии препаратов Эпо на артериальную гипертензию, мозг и некоторые психофизиологические показатели, сексуальную функцию и общую продолжительность жизни представлены в работе A.R. Nissenon [19].

3. Модификации эритропоэтина с селективным тканезащитным эффектом

Применение Эпо в тканезащитных дозах сопровождается отмеченными выше побочными эффектами, увеличением вязкости крови и повышением тромбообразования [20]. Для преодоления развития нежелательных явлений были разработаны препараты, обладающие более высокой специфичностью к тканезащитному подтипу Эпо-рецептора и лишённые эффектов, связанных со стимуляцией системы гемопоэза. Изменения структуры Эпо, включая замену аминокислотных остатков или их химическую модификацию, приводят к снижению его аффинности к гомодимерной изоформе рецептора кровяных тканей (EPOR*EPOR) при сохранении возможности связываться с гетеродимерным рецептором некровяных тканей, опосредующим его тканезащитное действие [4].

К числу таких препаратов относятся asialoEPO – десалированное производное Эпо, СЕРО – карбоксилированное производное Эпо [21], GEPO – глутаральдегидное производное Эпо, и пептиды, воспроизводящие отдельные участки аминокислотной последовательности цитокина. Исследования препаратов привели к пониманию еще больших различий в биологической роли эритропоэтического и тканезащитного рецептора. Гематopoэтические Эпо-рецепторы трансформируют эндотелий в протромботическое состояние, увеличивают количество и реактивность тромбоцитов,

увеличивают системное артериальное давление вследствие спазма гладкой мускулатуры сосудов. Активация тканезащитного Эпо-рецептора не приводит к этим эффектам [22].

3.1. Тканезащитные эффекты модифицированного Эпо (asialoEPO, CEPO и GEPO). Модифицированный эритропоэтин (asialoEPO), лишенный сиаловых кислот, при введении в организм быстро разрушается в крови, не оказывает влияния на эритроцитарное звено гемопоеза, но обладает тканезащитным действием.

Цитопротективное действие asialoEPO продемонстрировано на модели повреждения кардиомиоцитов, вызванного цитостатиком [23], на модели пневмосклероза, вызванного блеомицином [24], на модели бокового амиотрофического склероза при ишемических и компрессионных повреждениях головного и спинного мозга, на модели ишемии-реперфузии миокарда [25] и почек [26], на модели ишемии-реперфузии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии [27] и двусторонней окклюзией сонных артерий [28], на модели токсической кардиомиопатии, вызванной доксорубицином [29], а также на модели генетически обусловленной кардиомиопатии [29].

Кроме того, препарат стимулирует дифференцировку клеток – предшественников олигодендроцитов в головном мозге крыс после перинатальной гипоксии-ишемии, обладает нейротропным, тканезащитным и противоапоптотическим эффектами за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 на модели грыжи поясничного отдела позвоночника [30] и ишемии-реперфузии тонкой кишки [31].

В отношении CEPO показан нейротропный эффект в ряде моделей нейротоксичности у животных, включая ишемический инсульт, сдавление седалищного нерва, сдавление спинного мозга, периферическую нейропатию [21]. В исследованиях на крысах и мышах показано отсутствие влияния препарата на эритропоэз даже после длительного применения в высоких дозах [21].

В дальнейшем на различных моделях поражений головного и спинного мозга было подтверждено, что нейротропное действие CEPO также связано с его противовоспалительным и противоапоптотическим эффектом: травматическое повреждение мозга [32], множественный ишемический инсульт, частичная перерезка спинного мозга [33], повреждение спинного мозга при ишемии/реперфузии [34] и фокальная ишемия головного мозга [33, 35]. В относительно недавних исследованиях показан нейротропный эффект CEPO на моделях таких заболеваний ЦНС, как болезнь Альцгеймера [36], болезнь Паркинсона [37] и перивентрикулярная лейкомаляция [38].

Тканезащитный эффект CEPO продемонстрирован при терапии инфицированных ран, язвенных пролежней (рекуррентная ишемия-реперфузия) и перитонита [7]. Цитопротективный эффект CEPO, связанный с активацией сигнального пути PI3-K/Akt, показан на модели хронической сердечной недостаточности у крыс, вызванной введением изопроterenолола [39], и на модели ишемии-реперфузии почек у крыс [40]. Нейротропный эффект CEPO установлен на модели нарушений обучения и памяти у крыс, вызванных интрагиппокампальным введением амилоидного пептида. Ней-

ротропные механизмы CEPO связаны с модуляцией активности факторов P38, ERK, MMP-2 и восстановлением активности сигнального пути Akt/GSK-3 β [41].

На модели кардиомиопатии у крыс, вызванной богатой углеводами и жирами пищей и введением стрептозоцина, CEPO уменьшал выраженность апоптоза миокарда и сохранял целостность внутриклеточных структур. Отмечено ингибирование экспрессии каспазы-3 и белка Bcl-xl (маркеры апоптоза), а также увеличение уровня экспрессии PI3K (p85) и Akt1 на уровне РНК и белка [42]. На модели диабетической ретинопатии, вызванной введением стрептозоцина, CEPO уменьшал величину отека, число микроаневризм сосудов сетчатки, а также снижал экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF-A) [43].

На модели диффузного повреждения мозга у крыс (модель ускорения при ударе) CEPO снижал выраженность отека мозга, повышал порог открытия митохондриальной поры переменной проницаемости (mPTP), снижал выраженность морфологических признаков разрушения митохондрий в астроцитах и уменьшал экспрессию каспазы-3 (маркер апоптоза) [44].

Профилактическое введение крысам CEPO приводит к ингибированию экспрессии про-апоптотического белка CC3 в мозге и регулирует соотношение Bcl-2/Bax, что в конечном счете ограничивает апоптоз нейронов и характеризуется защитным эффектом на модели внутриматочной гипоксии-ишемии [45].

CEPO обладает и радиозащитным действием. В дозе 50 мкг/кг при курсовом внутрибрюшинном введении в течение 10 дней цитокин улучшал функциональное состояние крыс, в том числе функции высшей нервной деятельности, и ограничивал область некроза мозга после облучения отдельных областей головы животных в дозах до 100 Гр [46]. В то же время применение CEPO после облучения мозга крыс в дозе 6 Гр не способствовало улучшению показателей, характеризующих интенсивность нейрогенеза [47], но достоверно снижало число клеток с апоптозом с 25 до 15% по сравнению с контролем [48].

Несмотря на достаточный массив экспериментальных данных, подтверждающий нейротропный и тканезащитный эффекты CEPO на различных моделях повреждения головного и спинного мозга, механизмы этого эффекта остаются во многом неизученными. При изучении механизмов нейротропного действия CEPO на модели *in vitro* депривации глюкозы и кислорода культуры клеток первичных нейронов и на модели *in vitro* гипоксии-реоксигенации у мышей было показано, что цитокин активирует протеинкиназу B (AKT) посредством глиального нейротрофического фактора (GDNF).

Рецептором CEPO в тканях головного мозга является гетеродимерный комплекс, состоящий из субъединицы общего β -рецептора (CD131) и субъединицы Эпо-рецептора. Фармакологическая блокада CD131-рецептора и/или продукции GDNF или рецептора GDNF нивелирует нейротропное действие CEPO. Таким образом, цитопротективный эффект CEPO в нейрональной ткани реализуется через сигнальный путь CD131/GDNF/AKT [49]. Кроме того, эффекты Эпо и CEPO

в некроветворных тканях опосредуются гетеродимерным рецептором, состоящим из Эпо-субъединицы и общей β -субъединицы цитокиновых рецепторов (EPOR* β cR). Эта субъединица входит также в состав рецепторов цитокинов 1-го типа ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-5 [50].

Эпо опосредует антиапоптозный эффект в дифференцированных клеточных линиях SH-SY5Y и PC-12 за счет связывания с классическим гомодимерным Эпо-рецептором [51], в которых не экспрессируется β cR. Прямое подтверждение участия тех или иных подтипов рецепторов в реализации нейропротективного эффекта Эпо получено методами фармакологического зондирования. Эффекты Эпо полностью блокировались введением антител к EPOR и ослаблялись в присутствии антител к β cR [52].

Предполагается, что как гомодимерные EPOR*EPOR, так и гетеродимерные EPOR* β cR могут быть вовлечены в реализацию нейропротективной активности Эпо в различных типах нервных клеток. Установлено, что CEPO не связывается с классическим EPOR и может связываться только с гетеродимером EPOR* β cR [52].

В исследованиях *in vitro* B. Sturm, et al. [53] показал, что CEPO увеличивает экспрессию белка фратаксина, играющего важную роль в работе митохондрий и связанного с развитием болезни наследственной атаксии Фридрейха, в культуре эритролейкемических клеток K562 и в не экспрессирующей EPOR-линии клеток моноцитарной лейкемии ТНР-1. Это указывает на то, что, во-первых, эффект CEPO на уровень экспрессии фратаксина не зависит от участия классических EPOR и, во-вторых, на клетках моноцитарно-лейкоцитарного звена может присутствовать тканезащитная изоформа EPOR* β cR, с которой связывается CEPO.

Показано, что CEPO увеличивает уровень пролиферации клеток в культуре первичных эмбриональных нейронов мыши после депривации кислорода и глюкозы, но не обладает таким же эффектом в линии клеток Neuro-2a, в которых не экспрессируются β cR. Эти данные подтверждают участие β cR в реализации эффектов CEPO в клетках, не относящихся к эритроцитарному звену гемопоэза.

В аспекте нейропротекции CEPO, по-видимому, активирует те же антиапоптотические сигнальные пути, что и Эпо. В клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y показаны сходные механизмы, опосредованные Jak-2 и PI3K, в реализации антиапоптотического действия как Эпо, так и CEPO [52].

Действие CEPO по усилению роста аксонов и формированию дендритных шипиков сопровождается повышением экспрессии двух известных постсинаптических белков Shank2 и Shank3 за счет повышающей регуляции CREB-связывающего белка (CBP) и E1A-связанного белка (p300), гистоновой ацетилтрансферазы, которая ацетирует гистоны и, таким образом, регулирует функции нейрона. Сигнальный путь от CEPO к CBP/p300 включает фосфорилирование STAT-3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), Erk (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа) и AKT [54], тогда как в клетках линий UT-7 и TF-1 CEPO вызывает фосфорилирование Jak-2, но не вызывает активации сигналов запуска пролиферации клеток, таких как Erk1/2, ядерный фактор-кВ и STAT-5.

Отмечается, что различия в эффектах CEPO и Эпо могут быть связаны с некоторыми критическими точками во внутриклеточных сигнальных путях. М. Е. Chamorro, et al. [52] показано, что CEPO блокирует фосфорилирование транскрипционного фактора семейства Forkhead FOXp3 и не вызывает последующей понижающей регуляции p27kip1 в клетках линий UT-7 и TF-1. В противоположность этому активация пролиферации клеток Эпо сопровождается увеличением фосфорилирования FOXO3a и снижением регуляции его мишени на пути распространения внутриклеточного сигнала p27kip1.

Все вышеперечисленные механизмы действия CEPO указывают на вовлеченность множества сигнальных путей в реализацию биологических эффектов, хотя полностью их не раскрывают.

Помимо CEPO, цитопротективным и антиапоптозным действием обладает GEPO. Разработанная модифицированная форма Эпо лишена эритропоэтической активности, но оказывает выраженное тканезащитное действие. Эффективность GEPO показана *in vitro* в культуре клеток линий P19 и HEK293. GEPO связывается с гетеродимерным рецептором IL3RB*EPOR, который в последующем запускает сигнальный путь Bcl-2 (маркер антиапоптозной активности). Кроме того, в реализацию эффектов GEPO может быть вовлечена сигнальная молекула Jak-2, поскольку применение ее ингибитора AG490 подавляло активацию Bcl-2.

Цитопротективное действие GEPO, которое проявлялось на гистологическом и функциональном уровне [55], а также на модели цитотоксического действия наночастиц серебра в культуре клеток почки HEK293, показано на модели повреждения почек в результате ишемии-реперфузии. GEPO увеличивает число выживших клеток, предотвращает развитие выраженных альтераций морфологии клеток и сохраняет их пролиферативную активность и, кроме того, снижает выраженность процессов оксидативного стресса (генерации реактивных форм кислорода) и повышает экспрессию антиапоптотического белка Bcl2 [56].

3.2 Пептидные производные эритропоэтина, обладающие тканезащитными свойствами.

Наибольший интерес представляют пептидные производные Эпо, объединяющие две большие группы – Эпо-миметики и пептиды с тканезащитным действием. Первая группа пептидов не воспроизводит участков последовательности аминокислот исходного белка, однако связывается с кровяным Эпо-рецептором и запускает каскад процессов, приводящих к стимуляции гемопоэза. Пептиды второй группы частично повторяют последовательность аминокислот участка Эпо, ответственного за связывание с тканезащитными рецепторами, и оказывают защитное действие на моделях повреждения тканей.

В настоящее время разработан и активно исследуется пептид Helix-B, представляющий собой аминокислотную последовательность участка 58–82 молекулы Эпо (QQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLV). Пептид Helix-B обладает свойствами нейропротектора *in vitro* и тканепротектора *in vivo* в различных моделях, включая ишемический инсульт, диабетический отек сетчатки, травму перифе-

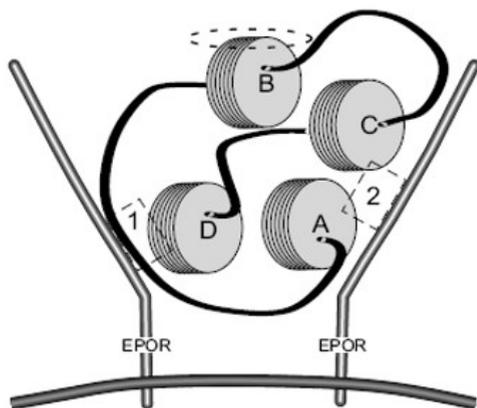


Рис. 3. Схема взаимодействия Эпо и Эпо-рецептора кроветворных тканей: А, В, С, D – «глобулы» белка; области 1 и 2 – критические области для взаимодействия с рецептором кроветворных тканей (по [4])

Fig.3. Scheme of interaction of Epo and Epo-receptor of blood-forming tissues: A – A, B, C, D – “globules” of the protein; areas 1 and 2 are critical areas for interaction with the hematopoietic tissue receptor (according to [4])

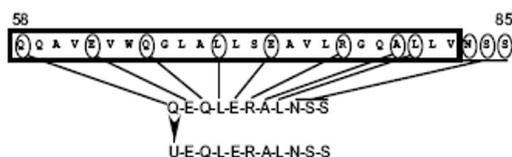


Рис. 4. Участок аминокислотной последовательности Helix-B, не участвующий во взаимодействии с рецептором, а также логика разработки пептида HBSP. Нижний ряд – производное с пироглутаматом вместо глутаминовой кислоты (pHBSP)
Fig.4. A portion of Helix-B protein acid that is not involved in interaction with the receptor, and also the development logic of the HBSP peptide, the bottom row is the derivative with pyroglutamate instead of glutamic acid (pHBSP) (according to [4])

рических нервов. Вероятно, пептид может выступать в качестве факторов роста. По своему нейропротективному действию на каинатной модели эффективность Helix-B была схожа с Эпо (в опытах *in vitro* в концентрации 5 нг/мл эффект равен 100 нг/мл Эпо). В опытах *in vivo* пептид в дозе 4,4 мкг/кг оказывал эффект по ограничению объема инсульта, аналогичный СЕРО в дозе 44 мкг/кг, и улучшал функцию нерва при диабетической нейропатии [4].

На основе Helix-B синтезированы короткоцепочечные пептиды, состоящие из смежных аминокислот. Наибольшая активность среди производных Helix-B отмечена у препарата HBSP (peptide G). Схема взаимодействия Эпо с рецептором кроветворных тканей, объясняющая теоретические предпосылки для разработки тканезащитных пептидов, представлена на рис. 3, 4.

Эффективность HBSP и его аналога pHBSP показана на моделях повреждения седалищного нерва, при заживлении ран, для усиления когнитивной функции у грызунов, в модели ренальной ишемии-реперфузии, моделях инсульта. В опытах *in vitro* и *in vivo* показано кардиопротективное действие. В то же время HBSP и pHBSP не обладали эритропоэтической активностью *in vivo* или *in vitro*.

Пептидный дериват Эпо pHBSP (ARA290) исследован в опытах на мышах:

- при костномозговой форме острой лучевой болезни (ОЛБ) – общее равномерное гамма-облучение в дозе 8 Гр;
- при кишечной форме ОЛБ – общее облучение в дозе 13 Гр или неполное облучение только желудочно-кишечного тракта в дозе 15 Гр [57].

В опытах на модели костномозговой формы ОЛБ препарат вводили однократно, курсом 10 сут или 29 сут, в дозах 30 мкг/кг или 60 мкг/кг. Лечение начинали через 24 ч после облучения. Выявлено, что только 29-дневное введение препарата оказало заметное влияние на выживаемость животных. Так, 30-дневная выживаемость мышей возросла с 8,6 в контроле до 35,7% в опытной группе. ARA290 при введении в дозе 60 мкг/кг курсом 10 сут либо однократно оказался неэффективен.

В опытах на модели кишечной формы ОЛБ препарат вводился подкожно, однократно, а также курсом в течение 10 или 20 дней, в дозах 30, 60, 120 мкг/кг. По сравнению с контрольными экземплярами, после введения ARA290 снижение смертности наблюдалось во всех диапазонах доз. При однократном введении наибольшая выживаемость отмечена после введения ARA290 в дозе 60 мкг/кг. Увеличение курса введения до 10 дней не способствовало повышению эффективности препарата. Однако введение в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней оказалось высокоэффективным [57, 58].

При изучении механизмов радиозащитного действия ARA290 показано, что препарат в дозе 30 мкг/кг не влияет на регенерацию кишечного эпителия, однако в дозах 60–120 мкг/кг способствует понижению уровня циркуляции TNF α, вызванного облучением.

На основе данных о третичной/четвертичной кристаллической структуре комплекса эритропоэтина с его рецептором разработан неэритрогенный нейропротектор пептидной природы Eprotis (последовательность QLHVHDHAVSLRLSLTLLRA), который по химической структуре соответствует С-концевому участку региона альфа-спирали (последовательность аминокислот 92–111) Эпо человека. Взаимодействие пептида с Эпо-рецептором кроветворных тканей в 1000 раз меньше, чем у целого белка. Как и Эпо, Eprotis проникает через ГЭБ, ослабляет нейротоксические эффекты каината, однако не стимулирует эритропоэз.

В литературе присутствует информация об исследованиях пептидного аналога Эпо Epor peptide-ab, представляющего собой последовательность из 17 аминокислот (AEHCSLNENITVPDTKV), соответствующую области АВ-петли Эпо (последовательность аминокислот 30–47), который обладает активностью, сходной с целым белком. Нейропротективный эффект Epor peptide-ab подтвержден в опытах *in vivo* на модели ишемического повреждения нейронов [59]. Пептид вызывает дифференцировку и предотвращает клеточную гибель в клеточных линиях нейробластомы мышей и человека. При этом Epor peptide-ab не вызывает пролиферации кроветворных клеток в препарате клеток селезенки мышей.

Биологическая активность в нервных клетках блокируется в присутствии антител к внеклеточному домену Эпо-рецептора, что указывает на опосредование биологического эффекта Epopropeptide-ab в нервных клетках через Эпо-рецептор. При локальном введении мышам Epopropeptide-ab отмечается увеличение спрутинга концевых пластинок мотонейронов в иннервируемых ими мышцах. Этот эффект сходен с действием цилиарного нейротрофического фактора. Таким образом, нервная и другие некроветворные ткани отвечают на сигнальное влияние пептидной последовательности из Эпо, что предполагает различия в рецепторах нейротрофического и гематопозитического действия Эпо.

Разработан короткоцепочечный пептид МК-X (ISGLRSLTLLRALGAQKELM), воспроизводящий участок Эпо с низкой афинностью связывания с рецептором и обладающий тканезащитным эффектом. Показано, что пептид МК-X ослабляет выраженность гибели нейронов в ответ на воздействие реактивных форм кислорода в условиях оксидативного стресса, аналогично Эпо. Пептид вызывает длительную активацию ERK1/2 (внеклеточная сигнал-регулирующая протеинкиназа) и АКТ. Введение ингибиторов ERK1/2 и АКТ нивелирует нейропротективный эффект МК-X. В отличие от Эпо, МК-X не вызывает пролиферацию нейрональных клеток [60].

В сравнительном исследовании пептида МК-X и Эпо на модели ишемического инсульта с реперфузией, вызванного у крыс окклюзией средней мозговой артерии, показан нейропротективный эффект пептида, который проявляется в ограничении области инсульта. В подтверждающих исследованиях *in vitro* пептид ослаблял выраженность митохондриальной дисфункции и последующей гибели нейронов в культуре клеток в условиях глутамат-индуцированного оксидативного стресса наравне с Эпо. На биохимическом уровне отмечено, что МК-X значительно снижает расщепление каспазы-3 и транслокацию в ядро апоптоз-индуцирующего фактора. Эффект пептида полностью соответствует Эпо по выраженности активации JAK-2 и PI3K/АКТ и ERK1/2 [61].

Пептид на основе последовательности сайта-1 Эпо (остатки 36–53 в структурной модели комплекса Эпо с рецептором) Erobis приводит к росту аксонов в первичной культуре гиппокампа и нейронов мозжечка. Erobis обладает свойствами цитопротектора для нейронов *in vitro* и вызывает активацию фактора транскрипции STAT5 [62]. Также установлено, что Erobis *in vitro* стимулирует аксоногенез в культуре клеток первичных мотонейронов и обладает противовоспалительными свойствами, что проявляется в снижении выброса TNF- α из активированных альвеолярных макрофагов мыши в клеточной линии AMJ2-C8 и в первичной культуре микроглии крыс. При системном введении Erobis иденти-

фицируется в плазме и в цереброспинальной жидкости, что указывает на проникновение пептида через ГЭБ. Erobis не обладает эритропоэтической активностью. При системном введении Erobis крысам на модели аутоиммунного энцефалита пептид задерживает наступление признаков поражения. Также отмечен долговременный эффект пептида на рабочую и социальную память крыс [63].

На основе структуры Erobis разработан пептид NL100 – производное консервативного участка «C-helix» молекулы Эпо. Показано, что NL100 связывается с Эпо-рецептором, вызывает рост дендритов (нейритогенез), защищает нейроны гиппокампа от оксидативного повреждения и воздействия β -амилоида *in vitro*. При этом продолжительное введение NL100 не вызывает увеличение гемопоза, в отличие от Эпо. В экспериментальных исследованиях выявлен эффект улучшения функции кратковременной памяти как у здоровых крыс, так и после центрального введения β -амилоидного пептида, а также улучшение пространственной памяти [64].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день не вызывает сомнений наличие цитопротекторного эффекта Эпо и его модифицированных форм. При этом к физиологически активным веществам, характеризующимся наибольшей биологической эффективностью, из числа модифицированных форм Эпо следует отнести asialoEPO, SEPO и GEPO. Из числа короткоцепочечных пептидов-миметиков – Helix B, ARA290, Eoportis, Epopropeptide-ab, МК-X, Erobis, NL100.

Результаты экспериментальных исследований позволяют рассматривать данные препараты не только как эффективные средства противовоспалительного и антиапоптозного действия, но и как радиозащитные и противоалкилирующие соединения. В реализацию тканезащитного действия Эпо и его производных вовлечены внутриклеточные сигнальные системы JAK-2/STAT-3, PI3K/АКТ и ERK1/2, активность которых в условиях радиационного поражения оказывается скомпрометированной [65].

Применение модифицированных форм Эпо в острый период развития патологических процессов представляется сомнительным из-за высоких доз и необходимости курсового введения, в то время как использование короткоцепочечных тканезащитных пептидов позволяет избежать развития побочных явлений и снизить эффективные дозы в 10–20 раз. Это делает их перспективными для исследований в остром периоде поражений с целью предотвращения каскада патологических реакций, усиливающих тяжесть поражения и приводящих к формированию отдаленных последствий.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 67: 39–61. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.03.006.
2. Brines M, Cerami A. Erythropoietin mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *J. Intern. Med.* 2008; 264: 405–32.
3. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R. Role of erythropoietin in the brain. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007; 64 (2): 159–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.03.001.
4. Brines M. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101: 14907–12.
5. Buemi M, Galeano M, Sturiale A, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock.* 2004; 22: 169-73. DOI: 10.1097/01.shk.0000133591.47776.bd.
6. Harder Y, Amon M, Schramm R. Erythropoietin reduces necrosis in critically ischemic myocutaneous tissue by protecting nutritive perfusion in a dose-dependent manner. *Surgery.* 2009; 145: 372–83. DOI:10.1016/j.surg.2008.12.001.
7. Erbayraktar Z, Erbayraktar S, Yilmaz O, et al. Nonerythropoietic Tissue-Protective Compounds Are Highly Effective Facilitators of Wound Healing. *Mol. Med.* 2009; 15 (7–8): 235-41. DOI: 10.2119/molmed.2009.00051.
8. Haroon ZA, Amin K, Jiang X. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 993–1000. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63459-1.
9. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature.* 2001; 412: 641–7. DOI: 10.1038/35088074.
10. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain research.* 2004; 1000 (1–2): 19–31. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.12.037.
11. Lee ST, Chu K, Sinn DI, et al. Erythropoietin reduces perihematomal inflammation and cell death with eNOS and STAT3 activations in experimental intracerebral hemorrhage. *Journal of neurochemistry.* 2006; 96 (6): 1728–39. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03697.x.
12. Souvenir R, Doycheva D, Zhang J, Tang J. Erythropoietin in Stroke Therapy: Friend or Foe. *Current Medicinal Chemistry.* 2015; 22:10.
13. Sytkowski AJ. Does erythropoietin have a dark side? Epo signaling and cancer cells. *Sci. STKE.* 2007; 395: 38. DOI: 10.1126/stke.3952007pe38
14. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. *Carcinogenesis.* 2003; 6: 1009–21. DOI: 10.1093/carcin/bgg060.
15. Ikeda Y, Taveira-Dasilva AM, Pacheco-Rodríguez G, et al. Erythropoietin-driven proliferation of cells with mutations in the tumor suppressor gene TSC2. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2010; 300: 64–72. DOI: 10.1152/ajplung.00095.2010.
16. Macdougall IC. Epoetin-induced pure red cell aplasia: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 6: 585–8. DOI: 10.1097/MNH.0bo13e3282foc4bf.
17. Woodburn KW, Schatz PJ, Fong KL. Erythropoiesis equivalence, pharmacokinetics and immune response following repeat hematide administration in cynomolgus monkeys. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 1: 121–9. DOI: 10.1177/039463201002300111.
18. Mennini T, De Paola M, Bigini P. Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration In Vitro and In Vivo. *Mol. Med.* 2006; 12 (7–8): 153–60. DOI: 10.2119/2006-00045.Mennini.
19. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (5): 402–16. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-402.
20. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008; 299: 914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914.
21. Leist M, Ghezzi P, Grasso G, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue-protective but not erythropoietic. *Science.* 2004; 305 (5681): 239–42.
22. Coleman TR, Westenfelder C, Tögel FE, et al. Cytoprotective doses of erythropoietin or carbamylated erythropoietin have markedly different procoagulant and vasoactive activities. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103: 5965–70. DOI: 10.1073/pnas.0601377103.
23. Kittur FS, Lin Y, Arthur E, et al. Recombinant asialoerythropoietin protects HL-1 cardiomyocytes from injury via suppression of Mst1 activation. *Biochem. Biophys. Rep.* 2019; 17: 157-68. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.01.004.
24. Sonoda A, Nitta N, Tsuchiya K, et al. Asialoerythropoietin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in rabbits by reducing inflammation. *Exp. Ther. Med.* 2014; 8 (5): 1443–46. DOI: 10.3892/etm.2014.1960.
25. Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102 (6): 2046-51. DOI: 10.1073/pnas.0409329102.
26. Nakazawa J, Isshiki K, Sugimoto T, et al. Renoprotective effects of asialoerythropoietin in diabetic mice against ischaemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15 (1): 93–101. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01170.x.
27. Ishii T, Asai T, Fukuta T. A single injection of liposomal asialoerythropoietin improves motor function deficit caused by cerebral ischemia/reperfusion. *Int. J. Pharm.* 2012; 15 (439): 269–74. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.026.
28. Yamashita T, Nonoguchi N, Ikemoto T, et al. Asialoerythropoietin attenuates neuronal cell death in the hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia in a gerbil model. *Neurol Res.* 2010; 32 (9): 957–62. DOI: 10.1179/016164110X12700393823336.
29. Takeyama T, Takemura G, Kanamori H, et al. Asialoerythropoietin, a nonerythropoietic derivative of erythropoietin, displays broad

- anti-heart failure activity. *Circ. Heart Fail.* 2012; 1 (5): 274–85. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965061.
30. Sasaki N, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. Effects of asialo-erythropoietin on pain-related behavior and expression of phosphorylated-p38 map kinase and tumor necrosis factor-alpha induced by application of autologous nucleus pulposus on nerve root in rat. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 15 (36): 86–94. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181f137a8.
31. Mori S, Sawada T, Okada T, et al. Erythropoietin and its derivative protect the intestine from severe ischemia/reperfusion injury in the rat. *Surgery*. 2008; 143 (4): 556–65. DOI: 10.1016/j.surg.2007.12.013.
32. Adembri C, Massagrande A, Tani A. Carbamylated erythropoietin is neuroprotective in an experimental model of traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008. 36 (3): 975–8. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181644343.
33. King VR, Averill SA, Hewazy D, et al. Erythropoietin and carbamylated erythropoietin are neuroprotective following spinal cord hemisection in the rat. *Eur J Neurosci.* 2007; 26 (1): 90–100. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05635.x.
34. Simon F, Scheuerle A, Gröger M, et al. Comparison of carbamylated erythropoietin-FC fusion protein and recombinant human erythropoietin during porcine aortic balloon occlusion-induced spinal cord ischemia/reperfusion injury. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (9): 1525–33. DOI: 10.1007/s00134-011-2303-4.
35. Lapchak PA, Kirkeby A, Zivin JA, et al. Therapeutic window for nonerythropoietic carbamylated-erythropoietin to improve motor function following multiple infarct ischemic strokes in New Zealand white rabbits. *Brain Res.* 2008; 1238: 208–14. DOI: 10.4137/BCI.S30753.
36. Armand-Ugon M, Aso E, Moreno J, et al. Memory improvement in the AbetaPP/PS1 mouse model of familial Alzheimer's disease induced by carbamylated-erythropoietin is accompanied by modulation of synaptic genes. *J. Alzheimers. Dis.* 2015; 45 (2): 407–21. DOI: 10.3233/JAD-150002.
37. Thomas Tayra J, Kameda M, Yasuhara T, et al. The neuroprotective and neurorescue effects of carbamylated erythropoietin Fc fusion protein (CEPO-Fc) in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2013; 1502: 55–70. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.042.
38. Liu W, Shen Y, Plane JM, et al. Neuroprotective potential of erythropoietin and its derivative carbamylated erythropoietin in periventricular leukomalacia. *Exp Neurol.* 2011; 230 (2): 227–39. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.021.
39. Huang Z, Xu W, Wu J, et al. The role of PI3-K/Akt signal pathway in the antagonist effect of CEPO on CHF rats. *Exp Ther Med.* 2018; 16 (6): 5161–5. DOI: 10.3892/etm.2018.6822.
40. Tögel FE, Ahlstrom JD, Yang Y, et al. Carbamylated Erythropoietin Outperforms Erythropoietin in the Treatment of AKI-on-CKD and Other AKI Models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (11): 3394–404.
41. Hooshmandi E, Motamedi F, Moosavi M, et al. CEPO-Fc (An EPO Derivative) Protects Hippocampus Against Aβ-induced Memory Deterioration: A Behavioral and Molecular Study in a Rat Model of Aβ Toxicity. *Neuroscience.* 2018; 15 (388): 405–417. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.001.
42. He H, Qiao X, Wu S, et al. Carbamylated erythropoietin attenuates cardiomyopathy via PI3K/Akt activation in rats with diabetic cardiomyopathy. *Exp Ther Med.* 2013; 6 (2): 567–73. DOI: 10.3892/etm.2013.1134.
43. Liu X, Zhu B, Zou H, et al. Carbamylated erythropoietin mediates retinal neuroprotection in streptozotocin-induced early-stage diabetic rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253 (8): 1263–72. DOI: 10.1007/s00417-015-2969-3.
44. Millet A, Bouzat P, Trouve-Buisson T, et al. Erythropoietin and Its Derivates Modulate Mitochondrial Dysfunction after Diffuse Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (17): 1625–33. DOI: 10.1089/neu.2015.4160.
45. Diao M, Qu Y, Liu H, et al. Effect of carbamylated erythropoietin on neuronal apoptosis in fetal rats during intrauterine hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biol Res.* 2019; 13 (52): 28. DOI: 10.1186/s40659-019-0234-7.
46. Woodburn KW, Schatz PJ, Fong KL. Erythropoiesis equivalence, pharmacokinetics and immune response following repeat hematide administration in cynomolgus monkeys. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 1: 121–9. DOI: 10.1177/039463201002300111.
47. Osato K, Sato Y, Osato A, et al. Carbamylated Erythropoietin Decreased Proliferation and Neurogenesis in the Subventricular Zone, but Not the Dentate Gyrus, After Irradiation to the Developing Rat Brain. *Front Neurol.* 2018; 9: 738. DOI: 10.3389/fneur.2018.00738.
48. Gomez-De la Riva Á, Isla-Guerrero A, García-Grande A. Erythropoietin as a protective factor in rat CNS cells receiving radiotherapy -an in vitro study. *Rev. Neurol.* 2014; 58 (5): 199–206.
49. Ding J, Wang J, Li WY, et al. Neuroprotection and CD131/GDNF/AKT Pathway of Carbamylated Erythropoietin in Hypoxic Neurons. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (7): 5051–60. DOI: 10.1007/s12035-016-0022-0.
50. Murphy JM, Young IG. IL-3, IL-5, and GM-CSF signaling: crystal structure of the human beta-common receptor. *Vitam Horm.* 2006; 74: 1–30. DOI: 10.1016/S0083-6729(06)74001-8.
51. Um MA, Gross AW, Lodish HF. “Classical” homodimeric erythropoietin receptor is essential for the antiapoptotic effects of erythropoietin on differentiated neuroblastoma SH-SY5Y and pheochromocytoma PC-12 cells. *Cell Signal.* 2007; 19 (3): 634–45. DOI: 10.1016/j.celsig.2006.08.014.
52. Chamorro ME, Wenker SD, Vota DM, et al. Signaling pathways of cell proliferation are involved in the differential effect of erythropoietin and its carbamylated derivative. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1833 (8): 1960–8. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.04.006.
53. Sturm B, Helminger M, Steinkellner H, et al. Carbamylated erythropoietin increases frataxin independent from the erythropoietin receptor. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (6): 561-5. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02292.x.
54. Choi M, Ko SY, Lee IY, et al. Carbamylated erythropoietin promotes neurite outgrowth and neuronal spine formation in association with CBP/p300. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 446 (1): 79–84.
55. Chattong S, Tanamai J, Kiatsomchai P, et al. Glutaraldehyde erythropoietin protects kidney in ischaemia/reperfusion injury

without increasing red blood cell production. *Br J Pharmacol.* 2013; 168 (1): 189–99. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02123.x

56. Sooklert K, S. Chattong S, Manotham K, et al. Cytoprotective effect of glutaraldehyde erythropoietin on HEK293 kidney cells after silver nanoparticle exposure. *Int. J. Nanomedicine.* 2016; 11: 597–605. DOI: 10.2147/IJN.S95654.

57. Orschell C, Plett A, M. Yamin M, et al. ARA 290 is an efficacious radiomitigator of both the hematopoietic and gastrointestinal syndromes of the acute radiation syndrome. Abstracts of the 55th Annual Meeting of the Radiation Research Society. 2009: 143.

58. Collino M, Thiemermann C, Cerami A, et al. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacol Ther.* 2015; 151: 32–40.

59. Nagao M, Wen TC, Okamoto M. In vivo neuroprotective activity of epeptide ab against ischemic damage. *Cytotechnology.* 2005; (1-3): 139–44. DOI: 10.1007/s10616-005-3758-3.

60. Yoo SJ, Cho B, Moon C. Neuroprotective Effects of an Erythropoietin-Derived Peptide in PC1 2 Cells under Oxidative Stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016; 15 (8): 927–34.

61. Yoo SJ, Cho B, Lee D, et al. The erythropoietin-derived peptide MK-X and erythropoietin have neuroprotective effects against ischemic brain damage. *Cell Death Dis.* 2017; 17 (8): 3003. DOI: 10.1038/cddis.2017.381.

62. Pankratova S, Gu B, Kiryushko D, et al. A new agonist of the erythropoietin receptor, Epobis, induces neurite outgrowth and promotes neuronal survival. *J Neurochem.* 2012; 121 (6): 915-23. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07751.x.

63. Dmytriyeva O, Pankratova S, Korshunova I, et al. Epobis is a Nonerythropoietic and Neuroprotective Agonist of the Erythropoietin Receptor with Anti-Inflammatory and Memory Enhancing Effects. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 1346390. DOI: 10.1155/2016/1346390.

64. Dmytriyeva O, Belmeguenai A, Bezin L, et al. Short erythropoietin-derived peptide enhances memory, improves long-term potentiation, and counteracts amyloid beta-induced pathology. *Neurobiol Aging.* 2019; 81: 88-101. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.003.

65. Fu Z, Huang D, Cai J, et al. Expression changes of ERK1/2, STAT3 and SHP-2 in bone marrow cells from gamma-ray induced leukemia mice. *J Radiat Res.* 2006; 47 (2): 121-30. DOI: 10.1269/jrr.47.121.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Игорь Михайлович, канд. мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Никифоров Александр Сергеевич, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Венгерович Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Перелыгин Владимир Вениаминович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Прошина Юлия Александровна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor M. Ivanov, Ph.D. in Medicine, Deputy Head of Department State Research Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Aleksandr S. Nikiforov, D.Sc. in Biology, Leading Researcher State Research Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Nikolai G. Vengerovich, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; Deputy Head of Department State Research Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Vladimir V. Perelygin, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint-Petersburg, Russia State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Ylia A. Proshina, Researcher, State Research Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Pathogenic substantiation of application of erythropoietin modified forms and peptide analogues as cytotprotectors

©2020. I.M. Ivanov¹, A.S. Nikiforov¹, N.G. Vengerovich^{1,2*}, V.V. Perelygin², Y.A. Proshina¹

¹ Institute of Military Medicine, Russian Federation of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received December 01, 2019;

Revised January 05, 2020;

Accepted March 04, 2020

The article provides a review of the evidence from experimental and clinical studies on the blood-forming and non-blood-forming tissue-protective effects of erythropoietin. Information on its side effects (stimulation of tumor growth, autoimmune reactions, arterial hypertension, etc.), limiting the clinical use as a cytoprotector, is summarized. Well-known modifications of the erythropoietin molecule with a tissue-protective effect are considered, in particular, desialylated (asialoEPO), carboxylated (CEPO) and glutaraldehyde (GEPO) cytokine analogues.

The results of biomedical studies describing the tissue-protective effects of these compounds, as well as possible mechanisms of their receptor action, are presented. The article discusses the main short-chain erythropoietin mimetics that reproduce individual active regions of cytokine amino acid sequence and contain from 11 to 25 amino acids: Helix B, ARA290, Eportis, Epopeptide-ab, MK-X, Epobis, NL100.

The biochemical mechanisms of cytoprotective action of erythropoietin and its derivatives are considered, including binding to the heterodimeric receptor of non-blood-forming tissues and activation of intracellular signaling molecules possessing properties of apoptosis inhibitors.

It was noted that the tissue-protective effect of erythropoietin in vivo is observed in hemostimulating doses and is accompanied by side effects. At the same time, the use of modified forms of erythropoietin and its short-chain peptide analogues, which have a high affinity for the isoform of the erythropoietin receptor of non-blood-forming tissues and do not have hematopoietic properties allows avoiding the development of side effects and reducing effective doses by 10-20 times.

KEYWORDS: erythropoietin; short-chain peptides; cytokine; ischemia; cytoprotection; alkylating agents; radiomimetic syndrome; free radicals

Аспекты применения пестицидов и агрохимикатов в сфере пчеловодства

©2020. С.Г. Парамонов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 15.01.2020 г.

Принята к публикации 28.02.2020 г.

DOI: 10.17816/phf21225/2713-153X-2020-1-2-82-84

Проблема бесконтрольного применения пестицидов и агрохимикатов в настоящее время приобретает широкие масштабы. Их использование называют второй по значимости причиной гибели биомассы насекомых по всему земному шару. С пестицидами связана крупнейшая в истории по числу жертв техногенная катастрофа, произошедшая 3 декабря 1984 года в индийском городе Бхопал на заводе по производству инсектицидов Union Carbide [1]. Анализом наличия пестицидов в пищевых продуктах заняты лаборатории контроля качества всех стран мира.

В связи с этим проблема использования химических средств защиты растений и борьбы с нежелательной растительностью становится все более актуальной. Плохо изучены последствия их воздействия на природу, пути миграции и химические превращения этих веществ в природных и антропогенных экосистемах. Не изучен комплексный эффект влияния на здоровье человека остаточных доз нескольких видов пестицидов, получаемых с пищей, в случае, если действующие нормативы [2] по каждому из них в отдельности не нарушены.

Не менее важной является проблема слабой культуры применения химических средств защиты растений и борьбы с сорной растительностью среди частных лиц и организаций. Осложняет обеспечение экологической безопасности отсутствие государственного надзора за безопасным обращением с пестицидами и агрохимикатами при производстве сельскохозяйственной продукции. Требуется совершенствование путем расширения

отечественной методической базы мониторинга пестицидов работа лабораторий контрольно-надзорных органов [3].

Тринадцатого января этого года на собрании пчеловодов в Доме садовода в Санкт-Петербурге начальником отдела отраслевого контроля Ленинградского агентства по пчеловодству Верой Ивановной Миськовой был сделан доклад об одной из проблем, с которой столкнулись летом 2019 года многие пчеловоды. Тогда в российских СМИ появилась масса сообщений о гибели пчел в ряде регионов страны из-за нарушений регламента обработки сельскохозяйственных полей пестицидами и нормативно-правовых требований [3].

В докладе отмечалось массовое нарушение правил применения пестицидов, прописанных в нормативах. Не осуществляется оповещение населения о предстоящих обработках пестицидами в срок, установленный законодательством (за пять дней до обработки). Зачастую отсутствуют предупредительные знаки безопасности «Обработано пестицидами», которые, согласно нормам [4, 5], должны быть расставлены по границе обработанной территории и не убираться до окончания сроков ожидания.

По результатам обследования, проведенного в 2018 году в 38 регионах РФ, доля почв, в которых количество наиболее опасных пестицидов (исследовались 19 наименований из 1500 зарегистрированных и более 200 действующих веществ [6]) превышает допустимые гигиенические нормативы, составляет 1,6% весной и 1,0% осенью.

Динамика площади сельскохозяйственных угодий РФ, обработанных пестицидами [1]

The dynamics of the agricultural area in the Russian Federation treated with pesticides [1]

Табл. 1.

Tab 1.

Год	2016	2017	2018
Площадь сельскохозяйственных угодий, обработанных пестицидами (в пересчете на однократную обработку), тыс. га	87020	97211	94731
Доля сельскохозяйственных угодий, обработанных пестицидами, в общей площади сельскохозяйственных угодий, %	39,2	43,8	42,7

Отмечаются также неумелое использование пестицидов владельцами садово-огородных участков, несоблюдение сроков, концентраций, мер безопасности, прописанных в регламентах.

Пестициды используются для обработки лесных угодий, линий электропередачи, газопроводов, земель вдоль автомагистралей и железных дорог для борьбы с нежелательной растительностью. Это также является неконтролируемым источником поступления вредных веществ в продукты пчеловодства, в съедобные и лекарственные растения и грибы и т. д. При этом площадь сельскохозяйственных угодий, обработанных пестицидами (в пересчете на однократную обработку) в 2018 году, составила 947731 тыс. га. Это 42,7%

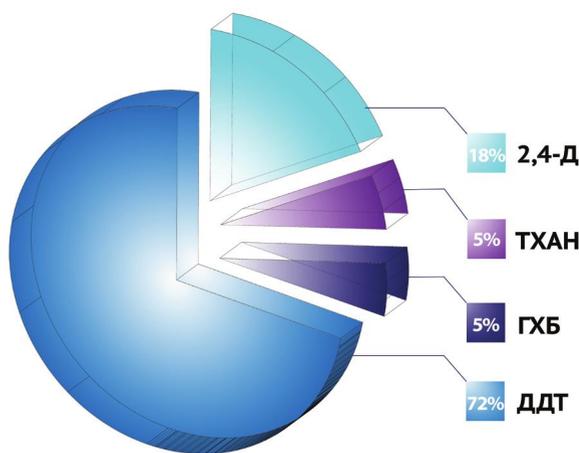


Рис. 1. Доля пестицидов относительно загрязненной площади в 2018 году
 Fig 1. The amount of pesticides in the polluted area in 2018

2,4-Д 18% – дихлорфеноксиуксусная кислота; ТХАН 5% – трихлорацетат натрия; ГХБ 5% – гексахлорбензол, или перхлорбензол; ДДТ 72% – дихлордифенилтрихлорметилметан

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Broughton E. The Bhopal disaster and its aftermath: a review. Environmental Health: A Global Access Science Source. 2005; 4: 6. DOI: 10.1186/1476-069X-4-6.
2. Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень): ГН 1.2.3539-18: утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10 мая 2018 года №33.
3. Маркелов, Р. Гибель пчел коснулась 30 российских регионов / Р. Маркелов // Российская газета: [сайт]. – 2019. – 1 авг. – URL: <https://rg.ru/2019/08/01/gibel-pchel-kosnulas-30-rossijskih-regionov.html> (дата обращения: 23.01.2020).
4. Инструкция о мероприятиях по предупреждению и ликвидации болезней, отравлений и основных вредителей пчел: утверждена Минсельхозпродом РФ 17 августа 1998 года №13-4-2/1362.

всех сельскохозяйственных угодий. Несельскохозяйственные земли не учитывались, равно как и личные подсобные хозяйства [3].

Пчеловоды в числе первых столкнулись с проблемой загрязнения сельскохозяйственных площадей пестицидами. Пчелы «работают» на расстоянии до 4 км от пасеки, и любое локальное загрязнение в этом радиусе сказывается на здоровье пчелиной семьи. При этом многие сельскохозяйственные растения опыляются насекомыми, и их урожайность напрямую зависит от наличия и здоровья пчел с близлежащих пастек. Необходимость взаимодействия растениеводов и пчеловодов становится не только экологической, но и экономической проблемой.

На собрании 13 января 2020 года была представлена брошюра «Территория вашей ответственности» [7]. Это методические рекомендации по применению химических средств защиты растений от болезней и борьбе с сорной растительностью, а также по защите пчел от отравления. В брошюре описана опасность, связанная с применением пестицидов в сельском хозяйстве, и предлагаются конкретные, разработанные на научной основе пути ее уменьшения. Представлены основные характеристики наиболее распространенных препаратов, их влияние на жизнь пчел.

Данные рекомендации предназначены для широкого круга лиц: владельцев сельхозпредприятий; администрации муниципальных образований; руководителей организаций и предприятий, имеющих закрепленные охранные зоны линий электропередачи и просек, трасс газо- и нефтепроводов, насыпи и полосы отчуждения железных и шоссейных дорог, аэродромов; владельцев садовых участков и личных подсобных хозяйств. Всех, кто применяет средства защиты растений и химические средства борьбы с сорной растительностью. Предназначены они также для владельцев пастек, сборщиков дикорастущих лекарственных растений, грибов и ягод. Все эти категории граждан и юридических лиц прямо или косвенно могут столкнуться с применением пестицидов.

5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 02.03.2010 №17 (ред. от 10.06.2016) «Об утверждении СанПиН 1.2.2584-10» Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов. Санитарные правила и нормативы.
6. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. – Москва: Минсельхоз России, 2018.
7. Аршавский, С. А. Территория вашей ответственности. Методические рекомендации по применению химических средств защиты растений от вредителей и болезней, химических средств борьбы с сорной растительностью и охраны пчел от отравления / С. А. Аршавский, В. И. Миськова // Санкт-Петербург, 2019. – 40 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Парамонов Сергей Геннадьевич, канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey G. Paramonov, PhD of Biological Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Aspects of pesticide and agrochemical application in the field of beekeeping

©2020. S. G. Paramonov¹*

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: nickolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted February 28, 2020

СИСТЕМА ИОНИЗАЦИИ ВОДЫ


TYENT
УМНАЯ ВОДА

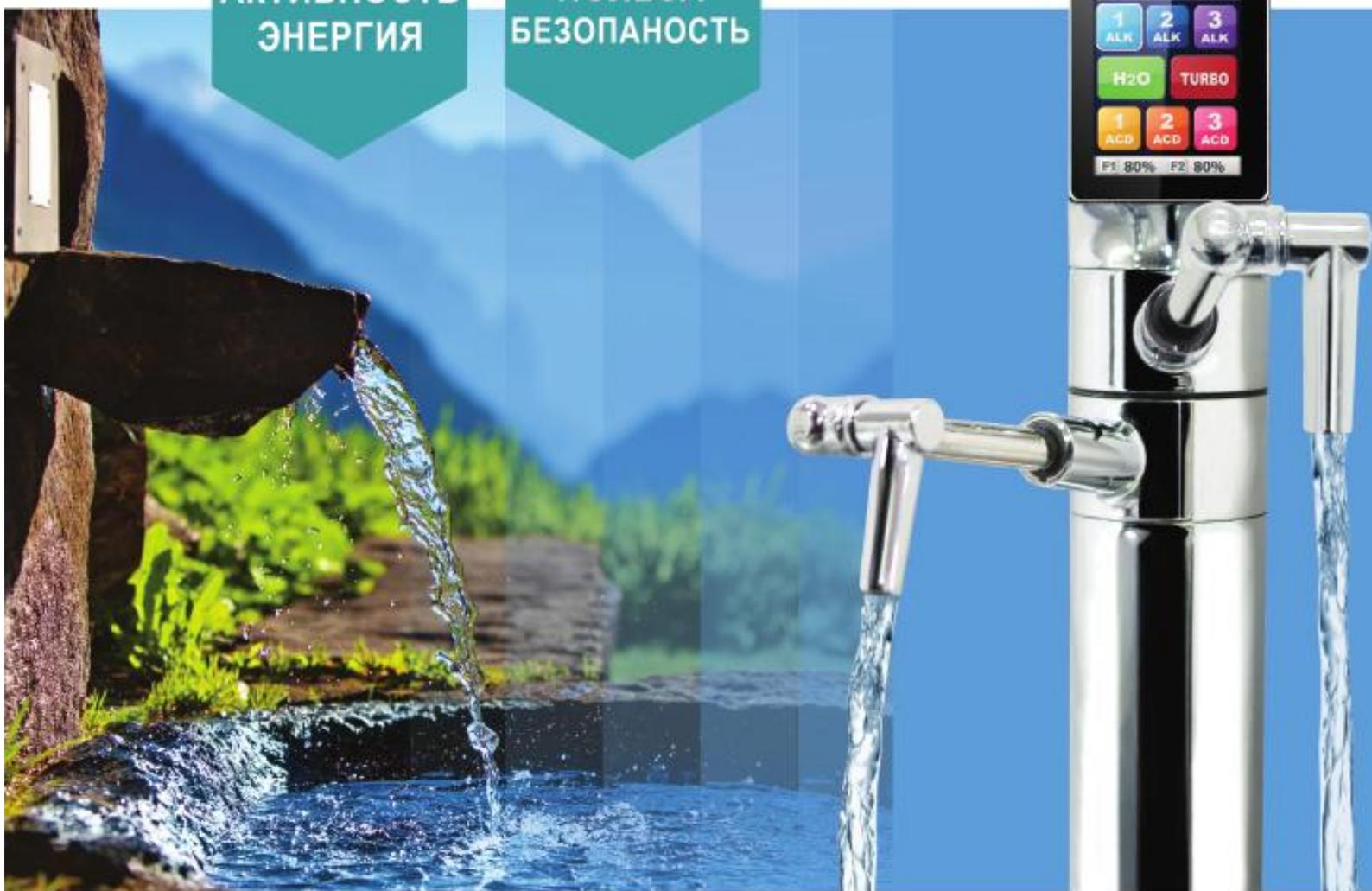
ЗДОРОВЬЕ
ИММУНИТЕТ

ПРОДЛЕНИЕ
МОЛОДОСТИ

НАСЫЩЕНИЕ
КЛЕТОК
КИСЛОРОДОМ

АКТИВНОСТЬ
ЭНЕРГИЯ

ПОЛЬЗА
БЕЗОПАСНОСТЬ





КАК РАБОТАЕТ ИОНИЗАТОР ВОДЫ

- 1.** Фильтры удерживают содержащиеся загрязнения, хлор, уничтожают бактерии и микробы, а также очищают воду, делая её чистой.
- 2.** Чистая вода поступает в специальную камеру, которая находится внутри ионизатора, где находятся титановые пластины покрытые платиной и под воздействием слабого электрического тока, разделяет воду на щелочную и кислотную.

ЧТО ЖЕ ДАЁТ ИОНИЗИРОВАННАЯ ВОДА И ЧЕМ ОНА ПОЛЕЗНА:

- 1.** УВЕЛИЧИВАЕТ эффективность работы иммунной системы
- 2.** ЗАМЕДЛЯЕТ процесс старения. Имеет омолаживающие свойства
- 3.** ОБОГАЩЕННАЯ вода богатая микроэлементами, не выходя из дома.
- 4.** НЕЙТРАЛЕЗУЕТ свободные радикалы и останавливают разрушительную реакцию окисления.
- 5.** РАЗЖИЖАЕТ кровь и препятствует образованию тромбов.
- 6.** Вода полезная для ЗДОРОВЬЯ и ДОЛГОЛЕТИЯ!

ЧТО ВЫ ПОЛУЧИТЕ:

- У вас дома горная родниковая вода, чистая, вкусная, полезная, дающая здоровье и энергию.
- Стильный дизайн, который идеально считается с кухней.

ХОТИТЕ СТАТЬ НАШИМ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕМ В СВОЁМ ГОРОДЕ
ИЛИ РЕГИОНЕ, СВЯЖИТЕСЬ С НАМИ.

Посетите
наш сайт: www.tyent-cis.ru

8 (800) 505-92-44
(звонок по России бесплатный)

ЛАХТА-МИЛОН™

МЕДИЦИНСКИЙ ДИОДНЫЙ ЛАЗЕР



λ , нм

635

662

675

810

970

1060

1260

1470

1560

ХИРУРГИЯ ■ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Аппарат ЛАХТА-МИЛОН™

- Одна или две длины волны в аппарате
- Надежность, компактность, комфорт в работе
- Стабильность мощности лазерного излучения при длительной экспозиции
- Широкий выбор волоконных инструментов, а также совместимость со световодами отечественного и импортного производства
- Совместимость с эндоскопами, гистероскопами, бронхоскопами
- Высокий уровень технической реализации
- Низкие эксплуатационные расходы
- Наилучшее соотношение цена-качество. Гибкая система оплаты
- Обучение специалистов с выдачей свидетельства гос. образца

www.milon.ru

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Тип лазерного воздействия на ткань	ФДТ, коагуляция, рассечение, вапоризация, лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ), септопластика
Длина волны излучения, нм	635, 662, 675, 810, 970, 1060, 1260, 1470, 1560
Длина волны прицельного лазера, нм	532 (зеленый) или 665 (красный) на выбор
Режим работы	непрерывный, импульсный
Допустимый диаметр световодного инструмента	от 170 мкм
Оптический разъем	SMA-905
Питание/потребляемая мощность, В/Вт	~ 100 - 240 В, 50 Гц/ 200 Вт
Габаритные размеры, мм	240 x 170 x 280
Масса, кг	6

В ДВУХВОЛНОВОМ АППАРАТЕ ЛАХТА-МИЛОН: Раздельная регулировка параметров излучения каналов (свое меню для каждого канала). Каждый канал снабжен оптическим разъемом для подключения световодных инструментов, прицельным лазером. Для удобства работы экраны каналов имеют разные цвета.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

- Фотодинамическая терапия (ФДТ)
- Общая эндоскопическая, торакальная хирургия
- Дерматология, косметология, сосудистые патологии
- ЛИТТ (объемный прогрев тканей при лечении опухолей, кист)
- Стоматология, челюстно-лицевая хирургия
- Оториноларингология
- Гинекология, урология, проктология
- Нейрохирургия (лечение межпозвонковых грыж)
- Флебология (лечение варикозных вен методом ЭВЛК)
- Офтальмология (заболевания переднего и заднего отрезков глаза, лазеркоагуляция внутренних структур глаза, роговицы глаза)
- Лазерная остеоперфорация в лечении остеомиелитов, лазерная артроскопия



Группа компаний МИЛОН
разработка, производство, обучение

тел. +7 (812) 9-700-900 info@milon.ru

ООО «Квалитек», Москва

■ ООО «МИЛОН лазер», Санкт-Петербург



ЭЛИТНЫЙ РОДДОМ GENESIS DNEPR

Максимальная безопасность для матери и ребенка:

- Роддом рассчитан на небольшие потоки пациентов, что дает возможность создать эксклюзивные условия для каждого пациента - в условиях, приближенных к домашним
- Забор пуповинной крови в сертифицированный биобанк Future Health (Великобритания) - с передачей образца в любую точку мира без дополнительной оплаты
- Количество персонала на 1 роженицу - не менее 15 человек
- Личная детская медсестра
- Обследование организма новорожденного, генетический скриннинг
- Опыт проведения всех видов родов: в воду, лотосовые, в мусульманской традиции...
- Одноместные просторные палаты повышенной комфортности
- Система безопасности пациентов с ограниченным доступом, круглосуточной охраной и парковкой

Наш адрес:

Украина, г. Днепр, ул. Рыбинская, 119-120

 +38 (067) 627 19 05

 ivf-genesis-dnepr.ua

ORGANIC
СОКИ И НЕКТАРЫ



малина
raspberries



клюква
cranberry



персик
peach



чёрная смородина
black currant



черника
blueberries



черноплодная рябина
chokeberry



брусника
lingonberry



облепиха
sea buckthorn



виноград
grape

EAT CLEAN – THINK GREEN



В лучших национальных традициях



Малина

Кроме отменного вкуса, малина имеет ряд полезных свойств, благодаря которым широко используется в лечении и для профилактики многих болезней.



Клюква

Одна из самых полезных лечебных ягод. Она имеет свойство противостоять инфекциям за счет высокой концентрации танина, а также усиливать действие лекарств.



Черника

Употребление черники улучшает кровоснабжение сетчатки глаза, как следствие, ускоряется регенерация ткани сетчатки.



ЗАО «Глобус», Торговая марка «24 вкуса» — производитель натуральных соков, морсов и нектаров.



182330, Псковская обл., г. Опочка. ул. Романенко, д.38а



info@globusspb.ru



+7 (812) 230-65-23





Моисей Хаимович Бергольц: первый ректор Возрожденного института

©2020. И.А. Наркевич¹, С.В. Степанов^{1*}, Ю.Ю. Звягин², С.А. Воробьева¹, В.В. Перелыгин¹, Д.О. Доброва²

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 15.01.2020 г.

Принята к публикации 02.03.2020 г.

Настал 1937 год, и руководством страны было принято решение о необходимости возрождения самостоятельного Химико-фармацевтического института [1]. Первым директором (так тогда называлась должность руководителя вуза) стал выдающийся ученый М.Х. Бергольц. В данной статье на основании ранее не введенных в оборот архивных документов и малоизвестных печатных изданий мы предприняли попытку проследить его жизненный путь, непосредственно связанный с фармацевтической наукой и образованием.

Моисей Хаимович (Ефимович) Бергольц родился в семье банкирского конторщика в городе Ромны Полтавской губернии. Дата его рождения в опубликованных до сих пор источниках названа ошибочно – 1891 год. Настоящая – 1890 год – приводится нами по его собственноручной анкете, хранящейся в архиве [2, л. 1].

В 1896 году умер его отец, и мать вместе с четырьмя малолетними детьми переехала в г. Гадяч Полтавской губернии. Здесь Моисей окончил уездное училище, затем торговую школу [3, л. 1].

С 16 лет он начал самостоятельную жизнь, сначала пойдя по пути отца – конторщиком в Полтавском частном банке

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический институт прошел в своем развитии несколько периодов. После сложного, но славного становления Петроградского химико-фармацевтического института в 1919–1924 годах наступило время его существования на правах факультета в составе Ленинградского университета, а с 1925 года – 1-го Ленинградского медицинского института.

DOI: 10.17816/phf21265/2713-153X-2020-1-2-92-97

(1906–1907), но вскоре переменял сферу деятельности. Интерес к химии, привитый в училище, привел его сначала в качестве ученика, а затем аптекарского помощника в полтавскую аптеку С.Г. Финна (1907–1910). Затем он работал аптекарским учеником в Старо-Роменской аптеке в г. Ромны Полтавской губернии (1910–1912) [3, л. 1-1 об., 3 об.]. В 1912 году он переехал в Москву, где трудился в аптеках. Затем работал в Клину в аптеке Иоихеса (1912–1913) [4, с. 94].

В 1913 года в возрасте 23 лет Моисей Хаимович был призван на военную службу в императорскую армию рядовым. Стал участником военных действий во время Первой мировой войны.

Довоенный фармацевтический опыт был учтен в революционном 1917 году. Бергольц получил чин зауряд-фармацевта и был назначен управляющим аптекой при 136-й пехотной дивизии, где состоял на службе до 1918 года [3, л. 1-1 об.].

В том же 1917 году он экстерном сдал экзамен при Петроградском учебном округе на звание «фармацевт», стал слушателем медицинских, химических, фармацевтических курсов при Петроградском психоневрологическом институте, где с 1915 года было открыто химико-фармацевтическое отделение, возглавляемое профессором А.С. Гинзбергом [5].

Отделение было призвано ликвидировать в условиях Первой мировой войны зависимость отечественной фармации от немецкой как в подготовке российских фармацевтов, так и в изготовлении медикаментов. Учеба здесь, лекции А.С. Гинзберга, В.М. Бехтерева и других [6] увлекли 27-летнего молодого человека. Он решил посвятить свою жизнь не только практической фармацевтической работе, но и теоретическим разработкам в области фармации.

В начале 1918 года Моисей Хаимович поступил в Красную армию: сначала рецептариусом аптеки Центрального Красноармейского военного госпиталя, а после лаборантом клинической лаборатории этого госпиталя. Здесь он прослужил до 1920 года, когда на основании декрета Совнаркома смог демобилизоваться на третий курс Петроградского химико-фармацевтического института (ПХФИ) для получения высшего образования [2, л. 1-1 об.].

В этот период студенты, согласно имеющимся знаниям, зачислялись не только на первый курс, но и на два последующих (в вузе было трехлетнее образование). Таким образом, в условиях Гражданской войны быстро решалась проблема подготовки кадров. Во время обучения, как человека, имевшего практический опыт работы как в гражданской, так и военной фармации, Бергольца привлекли ассистентом кафедры ПХФИ, что позволило ему получать преподавательский паек в условиях дефицита продовольствия в Петрограде.

В июле 1922 года студент Берголец защитил свой дипломный проект «К вопросу физиологической стандартизации наперстянки при помощи эритрофлеина на хладнокровных и теплокровных животных». Защита дипломов проходила при участии оппонентов – ведущих преподавателей и ученых города профессоров А.А. Лихачева, А.С. Гинзберга и Б.И. Словцова [7, с. 141–142]. Студенты, окончившие курс ПХФИ и защитившие проект, были по дореволюционному университетскому правилу удостоены звания кандидата химико-фармацевтических наук (звания химик-фармацевт) [3, л. 3].

Во время обучения в вузе, помимо естественнонаучной подготовки, студенты получали гуманитарные знания в области иностранных языков. Моисей Хаимович освоил немецкий и английский языки. В 1926 году он был отправлен Ленгорздравотделом на два месяца в научную командировку в Германию с целью ознакомления с химическим и биологическим контролем медикаментов [3, л. 3].

Последующие почти 20 лет его жизни были связаны со становлением и утверждением в СССР фармацевтического образования и деятельностью Петроградского (Ленинградско-

го) химико-фармацевтического института: и как отдельного вуза, и в составе других высших учебных заведений на правах факультета.

С 1922 года Берголец стал работать ассистентом, затем доцентом кафедры фармакологии ПХФИ еще до его объединения сначала с Ленинградским университетом, затем с 1-м Ленинградским медицинским институтом (ЛМИ). Вместе с вузом вошел в состав коллектива этих учебных заведений. В ЛМИ он занимал должность заведующего кафедрой органической химии и по совместительству заведовал кафедрой фармацевтической химии. С 1936 года Моисей Хаимович руководил кафедрой технологии лекарственных форм фармацевтического факультета ЛМИ [3, л. 3]. Параллельно с руководством кафедрами М.Х. Берголец окончил лечебный факультет ЛМИ и получил звание врача-фармаколога.

Кроме преподавательской деятельности доцента Бергольца тянуло к практической работе. В августе 1922 года он создал Центральную фармако-химическую лабораторию (впоследствии Ленинградский научно-исследовательский фармацевтический институт), где до 1936 года был заведующим [8, л. 1-1 об.].

Помимо административной работы Берголец, как признанный специалист и организатор науки, занимался общественной работой. В 1924–1937 годах он состоял последовательно казначеем, секретарем и председателем Ленинградского научного фармацевтического общества [8, л. 1-1 об.]. В 1938 году поддержал создание советского специального журнала «Фармация» (1938–1941), где являлся членом редакционной коллегии.

Во время работы в ЛМИ в мае 1930 года М.Х. Берголец стал кандидатом в члены ВКП(б), а в 1932 году членом ВКП(б) [3, л. 1-1 об.]. С 1931 года руководил политическим кружком в ЛМИ.

В 1931 году в ЛМИ был основан фармацевтический факультет с четырехлетним сроком обучения, который осуществил два выпуска студентов со специальностью «фармацевт высшей квалификации»: в 1935 году (68 чел.) и в 1936 году (93 чел.) [9, л. 2]. Инициатором создания факультета и возрождения высшего фармацевтического образования был Берголец, получивший опыт административной работы в вузе, так, с 1929 года он был заместителем декана одного из факультетов. С 1931 года Моисей Хаимович был избран деканом фармацевтического факультета [3, л. 3 об.].

К середине 1930-х годов заканчиваются реформы в высшей школе, возвращаются многие дореволюционные формы работы и идеи первых пореволюционных лет. 23 июня 1936 года выходит постановление СНК СССР и ЦК ВКП(б) «О работе высших учебных заведений и о руководстве высшей школой». В нем речь шла об общих правилах деятельности вузов. Введены единые сроки начала и окончания занятий, летние каникулы, приоритет учебного расписания. Установлены формы учебной работы: лекции, практические занятия в лабораториях и клиниках, производственная практика. Постановление ввело порядок замещения преподавательских должностей лицами, имеющими ученое звание или ученую степень.

Следующее постановление №1649 СНК ССР и ЦК ВКП(б) от 8 сентября 1936 года унифицировало фармацевтическое образование в СССР. Были утверждены девять самостоятельных институтов, приравненных к медицинским вузам, установлено обязательное высшее образование для руководителей аптек с четырехлетним курсом и присвоением



Выпуск ПХФИ 1922 г. Третий слева – М.Х. Берголец

звания «провизор» с 1 января 1937 года. В 1937 году были утверждены ученые степени по всем отраслям науки, в том числе и кандидат фармацевтических наук.

В этом году фармацевтический факультет ЛМИ, деканом которого был М.Х. Берголец, вновь стал самостоятельным вузом. В то время он назывался Ленинградским фармацевтическим институтом [10, с. 4–7].

Благодаря научному авторитету и административно-организационному опыту Моисей Хаимович был назначен директором. Ему предстояло вместе с коллегами по ЛМИ, перешедшими в ЛФИ, разработать учебную программу вуза.

За то время, пока Берголец управлял, помимо учебной работы, была налажена научно-исследовательская деятельность преподавателей и студентов. Написаны и изданы фундаментальные учебники преподавателей института: «матери отечественной фармакогнозии» А.Ф. Гаммерман – по фармакогнозии, Ф.А. Сацыперова – по ботанике, Г.Я. Когана – курс технологии галеновых препаратов, будущего лауреата Государственных премий П.Н. Кашкина – курс микробиологии [7, с. 145–146]. Преподаватели кафедры технологии лекарственных форм писали статьи для Государственной Фармакопеи. Кафедра ботаники проводила работы по стандартизации лекарственного сырья. Кафедра аналитической химии – работы в области анализа минеральных вод, солей и технологии получения фармацевтических препаратов, в частности брома и йода [7, с. 145–146].

В должности директора ЛФИ Берголец работал два года. В один из самых сложных периодов в истории нашей страны, 1937–1938 годы, ему удалось высоко поднять авторитет вуза и специальности не только среди коллег, но и у руководства Наркомата здравоохранения. Общее собрание института,

провожая его на работу в Москву 13 июля 1938 года, отмечало, что он является «организатором Ленинградского фармацевтического института» [4, с. 94].

В 1939–1940 годах М.Х. Берголец возглавлял Московский фармацевтический институт (создан в 1936 году, с 1958 года – в составе 1-го Московского медицинского института на правах фармацевтического факультета, ныне ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)). В этом вузе с 1950 года до конца своей жизни он заведовал кафедрой технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (создана в 1936 году) [11, с. 331].

В своей научной деятельности Моисей Хаимович Берголец активно продвигал разработку и внедрение дюрантных (длительно действующих) лекарственных препаратов. Занимался изучением наперстянки и других гликозидсодержащих растений, разрабатывал стандарты медикаментов и готовил рациональные концентрированные препараты и таблетки из важнейших сердечных средств. В 1938 году он был утвержден в ученой степени кандидата медицинских наук и стал интенсивно готовиться к защите докторской диссертации по фармакологии.

По материалам его исследований была подготовлена диссертация, которую он успешно защитил 9 декабря 1940 года в 1-м Ленинградском медицинском институте на степень доктора фармацевтических наук. Тема докторской диссертации – «Унитарные экстракты сердечной группы и фармакологическое исследование ржавой и шерстистой наперстянки (*Digitalis ferruginea* L. et *D. lanata* Ehr.) флоры СССР».

Официальными оппонентами выступили профессор А.А. Лихачев, профессор Г.Ф. Ланг и профессор В.М. Карасик. Оппоненты высоко оценили работу Бергольца. Так В.М. Карасик, выступая на заседании, отмечал: «Вы уже более 15 лет работаете в обла-

Первый выпуск провизоров, прошедший уже в возобновленном институте. В центре верхнего ряда – директор института М.Х. Берголец



сти изучения препаратов, содержащих сердечные гликозиды, и ваша работа в этом отношении оказалась весьма продуктивной». Из недостатков оппоненты отмечали лишь язык научной работы, трудность его понимания для неподготовленного читателя [12, л. 3]. В 1942 году Бергольц был утвержден президиумом ВАК в звании профессора кафедры фармацевтической химии.

В довоенный период помимо изучения фармакологических свойств ржавой и шерстистой наперстянок он занимался созданием практического пособия «Врачебный рецептурный справочник» [12], который оказался незаменимым рецептурным справочным изданием и выдержал три переиздания.

В годы Великой Отечественной войны 52-летний ученый не прерывал научной деятельности на благо страны. Из Москвы он был эвакуирован в Молотов (название г. Пермь в 1940–1957 годах), где работал профессором Молотовского фармацевтического института. В институте совместно с профессором М.Я. Брейтманом при участии заслуженного деятеля науки профессора Г.Н. Сперанского опубликовал практическое пособие «Клиническая фармакотерапия и врачебная рецептура: Руководство для врачей, фармацевтов и студентов мед., стоматол. и фармацевт. ин-тов» [13].

С 1944-го по 1950 год руководил лабораторией лекарственных форм и сектором научной информации Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИХФИ) имени С. Орджоникидзе, где занимался написанием научных работ по новым лекарственным формам – пеницилину и пентахлорину (ДД) [4, с. 94].

Им было опубликовано свыше 70 научных и производственно-практических работ, среди которых три врачебных справочника по лекарственным препаратам и руководство по клинической фармакотерапии. Сочетание фармацевтического и медицинского образования позволило Моисею Хаимовичу создать обобщающие труды в области технологии и фарма-

кологии растений вида наперстянок. Среди его публикаций наиболее известен «Врачебный рецептурный справочник», выдержавший четыре издания. Бергольц являлся ответственным редактором дополнения к VII изданию Государственной фармакопеи СССР.

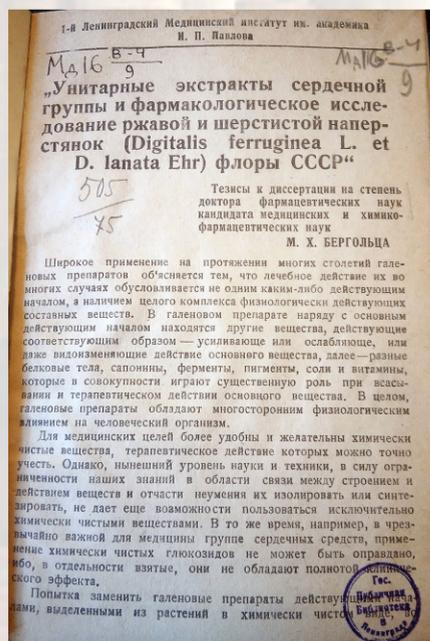
Моисей Хаимович Бергольц был председателем Фармакопейного комитета Наркомздрава СССР (1936–1938), членом правления Всесоюзного научного фармацевтического общества (1946–1951). В 1940–1950-е годы неоднократно был награжден грамотами, премиями, отмечался в приказах Всесоюзного комитета по делам высшей школы СССР, Президиума Академии медицинских наук СССР, министра медицинской промышленности СССР [4, с. 94].

О семейной жизни М.Х. Бергольца нет подробных сведений. Известно, что в 1921 году во время обучения в ПХФИ у него родился сын Вильям (1921–1981), впоследствии ставший известным ученым, доктором медицинских наук, первооткрывателем и исследователем явления функционального антагонизма антител при лейкозах человека, автором нескольких книг по этой теме.

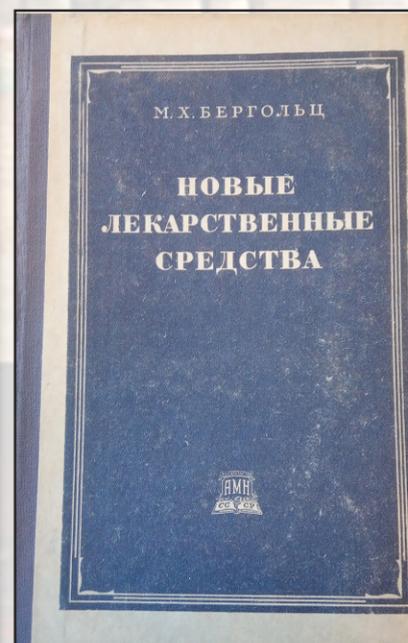
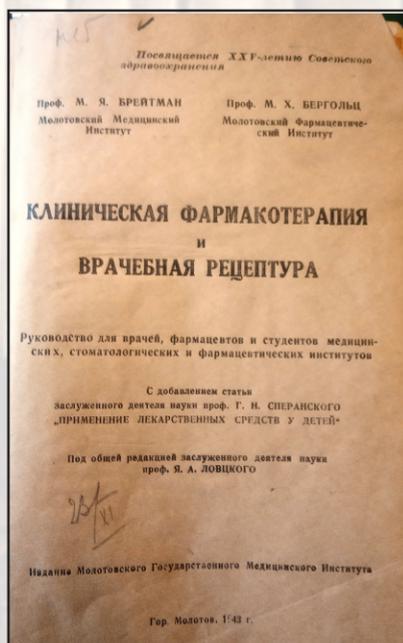
Пример жизненного пути М.Х. Бергольца – служение избранному в юности делу, когда желание послужить на благо Отечеству, утверждению собственных взглядов на теорию и практику избранной специальности при кропотливой и настойчивой работе – послужил созданию и утверждению фармацевтической науки и образования в нашей стране. Умение блестяще сочетать научную и административную деятельность – одна из характерных черт этого поколения ученых-интеллигентов.

Деятельность Моисея Хаимовича Бергольца в качестве директора Ленинградского химико-фармацевтического института по возрождению вуза в нелегком 1937 году нельзя недооценивать, а его вклад в развитие фармации бесспорно должен войти в анналы истории.

Первая страница тезисов диссертации М.Х. Бергольца



Наиболее известные труды М.Х. Бергольца



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / И.А. Наркевич, С.А. Воробьева, Ю.А. Васягина, А.Ю. Комарков. СПб.: Петербургский модный базар, 2019. 448 с.
2. Бергольц Моисей Ефимович // Центральный государственный архив историко-политических документов г. Санкт-Петербурга (далее – ЦГАИПД СПб). Ф. Р-9088. Оп. 1. Д. 298.
3. Бергольц М.Х. (автобиография и характеристика), 1933 // ЦГАИПД СПб. Ф. Р-1721. Оп. 1. Д. 803645.
4. Памяти профессора М.Х. Бергольца // Аптечное дело. 1961. Т. X. Вып. 5 : сентябрь – октябрь.
5. Наркевич И.А., Звягин Ю.Ю., Воробьева С.А., Перельгин В.В., Доброва Д.О. Он создал современного фармаколога // Формула Фармации. 2019. Т. 1, №1. С. 95–102.
6. Акименко М.А., Шерешевский А.М. История Института имени В.М. Бехтерева : На докум. материалах. СПб. : С-Петербург. н.-и. психоневрол. ин-т, 1999. Ч. 1. 219 с.
7. Ильинский В.П., Раскин Н.М. История подготовки фармацевтических кадров в Петербурге-Петрограде-Ленинграде // Труды Ленинградского химико-фармацевтического института. Т. 10.
8. Бергольц Моисей Ефимович, 1931 // ЦГАИПД СПб. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 131484.
9. Паспорт института // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 7а.
10. Наркевич И.А., Кириллова Е.Н., Воробьева С.А., Васягина Ю.А. Санкт-петербургская государственная химико-фармацевтическая академия: 95 лет служения отечественной фармации // Фармация. 2014. №6.
11. 225 лет Первому московскому медицинскому институту им. И.М. Сеченова, 1765–1990 / [редкол.: Пальцев М.А. (отв. ред.) и др.]. М. : НПО «Мед. энцикл.», 1990.
12. Стенографический отчет заседания Ученого совета по защите диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук доцентом М. Е. Бергольцем на тему «Унитарные экстракты сердечной группы и фармакологическое исследование ржавой и шерстистой наперстянки флоры СССР», 9 декабря 1940 // Центральный государственный архив г. Санкт-Петербурга (далее – ЦГА СПб) Ф. 3132. Оп. 4. Д. 125.
13. Бергольц М.Х. Врачебный рецептурный справочник / М.Х. Бергольц; Под общей ред. заслуж. деятеля науки проф. М.П. Кончаловского. – Москва; Ленинград : Медгиз, 1941. – 192 с.
14. Клиническая фармакотерапия и врачебная рецептура: Руководство для врачей, фармацевтов и студентов мед., стоматол. и фармацевт. ин-тов : С доб. статьи заслуж. деятеля науки проф. Г.Н. Сперанского «Применение лекарств. средств у детей» / Проф. М.Я. Брейтман, проф. М.Х. Бергольц; Под общ. ред. заслуж. деятеля науки проф. Я.А. Ловцкого. – Молотов : Молотов. гос. мед. ин-т, 1943. – 432 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Анатольевич Наркевич, д-р фармацевт. наук, профессор, ректор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Станислав Вячеславович Степанов, кандидат филологических наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Юрий Юрьевич Звягин, выпускающий редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: zwjagin@yandex.ru

Светлана Александровна Воробьева, д-р филос. наук, доцент, заведующая кафедрой социально-гуманитарных наук Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Владимир Вениаминович Перельгин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Дарья Олеговна Доброва, художественный редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: rinashevchen@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor A. Narkevich, D.Sc. of Pharmaceutical Sciences, Professor, rector, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Stanislav V. Stepanov, Ph.D. of Philology, Associate Professor, head of the Department of social and humanitarian disciplines, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Yuri Yu. Zvyagin, editor-in-chief, Publishing house North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: zvjagin@yandex.ru

Svetlana A. Vorobeva, D.Sc. of Philology, Associate Professor, head of the Department of social and humanitarian disciplines, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.voro-bieva@pharminnotech.com

Vladimir V. Perelygin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharmin-notech.com

Daria O. Dobrova, designer, layout maker, Publishing house North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: rinashevchen@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Moses Efimovich Bergolts: first rector of the revived institute

©2020. I.A. Narkevich¹, S.V. Stepanov¹, Yu.Yu. Zvyagin², S.A. Vorobeva¹, V.V. Perelygin¹, D.O. Dobrova²

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

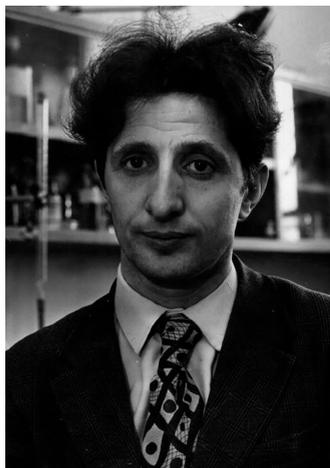
² Publishing house North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted March 02, 2020



Валерий Галынкин: «Ученому нужно быть еще и практиком»

©2020. Ю.Ю. Звягин¹

¹ Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: zwjagin@yandex.ru

Галынкин Валерий Абрамович. Профессор кафедры технологии микробиологического синтеза Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и заместитель генерального директора по науке НИИ «РОСБИО». Председатель государственной экзаменационной комиссии Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики по направлениям «Ферментативные процессы в биотехнологии» и «Микробиологические процессы в пищевых технологиях». Академик Российской академии естествознания. Автор более чем 300 публикаций. В том числе 51 авторского свидетельства и патента, 25 монографий и учебных пособий. Подготовил в качестве научного руководителя 14 кандидатов наук.

Валерий Галынкин родился 9 января 1940 года в Витебске. Жизнь у младшего сына третьего секретаря обкома партии должна была, в общем-то, сложиться достаточно безоблачно, если бы... через полтора года не грянула война.

Всеобщая мобилизация в Витебске была объявлена 23 июня. Отец, как партийный, был призван сразу. Перед уходом на фронт он успел посадить жену с тремя сыновьями (старшему не было еще и двенадцати) на поезд, идущий на восток.

В январе 2020 года друзья и коллеги торжественно отметили восьмидесятилетие одного из ведущих специалистов в области фармацевтической и пищевой биотехнологии в России Валерия Абрамовича Галынкина. О нем наш сегодняшний рассказ.

Самой поездки полуторагодовалый Валерик, конечно, не запомнил. Только по рассказам брата знает, что эшелон постоянно бомбили. Мама сперва каждый раз выскакивала на улицу из вагона. Младший – на руках, двое других – своими ногами, сзади. Потом настигли усталость и безразличие: от судьбы не уйдешь. Когда объявляли воздушную тревогу, просто прятали голову под подушку. Не помогло бы, конечно, но как-то спокойнее было. И все же эти бомбежки явно откладывались в подсознании маленького мальчика, нанося ему ущерб. По крайней мере, Валера до четырех лет потом не говорил.

Семья оказалась в кишлаке в Анджане под Ташкентом. Жили по две–три семьи в одной комнате. Мама, до войны домохозяйка, профессии не имела, а семью нужно было кормить. Пошла на швейную фабрику. Работал и старший брат – на заводе по консервированию фруктов. Двух младших, между которыми было два года, отдали в круглосуточные ясли. Домой забирали только на выходные. От тех дней осталось ощущение постоянного голода.

Отец погиб под Можайском в январе 1942 года. В похоронке было сказано: под дер. Иванки Можайского района. Но когда семья пыталась потом разыскать его могилу, той под Иванками, в месте, носящем теперь название Долина славы (а в войну называвшемся Долиной смерти), не оказалось. И лишь лет десять назад выяснилось: старший политрук Абрам Самуилович Галынкин числится среди захоро-

ненных на Соборной горе Можайска. Его имя есть на гранитной плите среди других. Счастье, что сведения о его захоронении сохранились. Ведь всего на Соборной горе захоронены почти полторы тысячи человек, а фамилии известны только для трех с половиной десятков.

– А ведь мы в Можайске-то, когда ездили искать могилу, просто не останавливались, – вспоминает Валерий Абрамович, – сразу ехали дальше. Видимо, отец все же умер в госпитале в Можайске. По крайней мере, считается, что на Соборной горе хоронили именно таких людей.

Но это все было потом. А тогда получили похоронку и поняли: нужно жить дальше, рассчитывая только на свои силы. После войны попытались вернуться в родной Витебск, но там все было в руинах. Мать решила поехать к сестре в Ленинград. Прописаться там было нелегко, но ей, как вдове воина, все же разрешили.

Мать стала работать уборщицей в школе. Комнатку дали в общежитии, в подвале. Что такое подвал в городе на Неве? Два-три раза в год, в наводнения, его обязательно заливали воды великой реки. Бывало, входить и выходить приходилось через окна. Огромные крысы («как они нас не съели, до сих пор удивляюсь»). И все тот же постоянный голод.

– Наверное, именно из-за голода я до четвертого класса учился плохо, – рассуждает Валерий Абрамович, – ведь когда на уме все время еда, тут не до знаний. Да и школа наша (мужская четырехлетняя школа №201, находившаяся по адресу: наб. р. Мойки, 26) была специфическая, при детском доме. Вместе с нами учились некоторые ребята, которые были года на три старше: последствия войны. Да и среди нас-то – сплошная безотцовщина. Так что та еще среда. Еще и учителя были странные. Если что-то натворил (а что я такого мог натворить?),

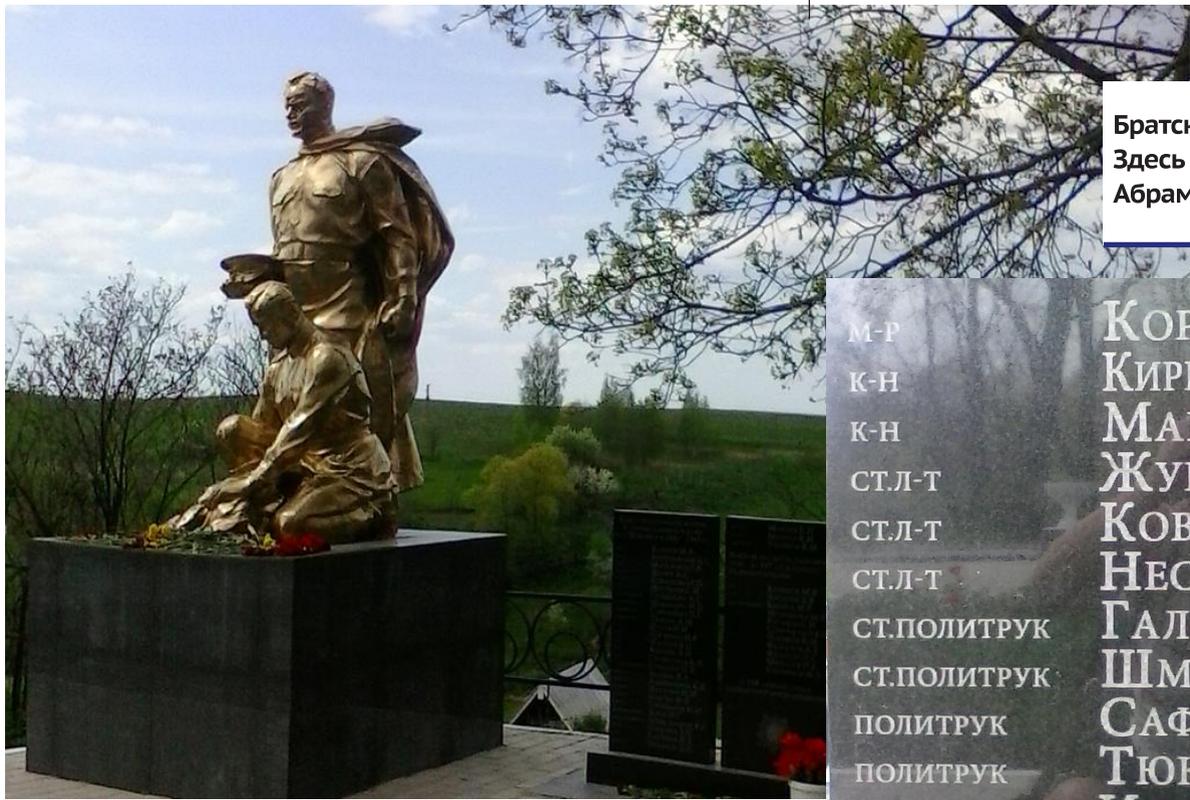
выгоняли не только из класса, но иногда и на несколько дней – из школы. Куда мне пойти, когда мать на работе? Старший брат (тот, который на два года старше), который учился тут же, прятал меня к себе под парту.

Но к окончанию младшей школы Валерий повзрослел, что ли. Учиться стал лучше и восемь классов окончил уже без троек. Может быть, помогло то, что рядом находился Дом пионеров, а в нем – масса бесплатных кружков. Ходил всюду. Успел позаниматься в самых разных кружках: от киномеханики до шахмат. По шахматам получил 2-й разряд. В 10 лет играл на сеансе одновременной игры с самим Спасским.

В старших классах перешел в школу №204 на ул. Халтурина (ныне – Миллионная). Там уже учился на «отлично». Учеба уже давалась довольно легко. Любил читать. Если мама давала копеечку на мороженое, они с братом часто покупали книжку. Особенно любил математику, участвовал в олимпиадах. Решал задачи из сборника задач повышенной сложности для поступающих в вузы. Хотя... хотел быть врачом. При этом «зубрилой» не был. Играл в сборной школы по футболу, баскетболу, шахматам...

Закончил школу в 1957 году с золотой медалью. Это давало возможность выбирать вуз.

Впервые в СССР золотые и серебряные школьные медали были введены, начиная с 1944/1945 учебного года постановлением Совнаркома СССР от 21 июня 1944 года «О мероприятиях по улучшению качества обучения в школе». 30 мая 1945 года вступило в силу «Положение о золотой и серебряной медалях «ЗА ОТЛИЧНЫЕ УСПЕХИ И ПРИМЕРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ», утвердившее образцы и описание самих медалей, а также образцы бланков аттестатов к ним. Со-



Братская могила в Можайске. Здесь похоронен отец Валерия Абрамовича



гласно этому положению, золотой медалью награждались лица, показавшие при сдаче экзаменов на аттестат зрелости выдающиеся успехи, имеющие примерное поведение и оценку «отлично» по всем основным предметам средней школы. Медалисты имели право поступления в высшие учебные заведения СССР без вступительных экзаменов.

Как уже говорилось, хотел быть врачом. Но тут вмешался случай.

– Пошел на День открытых дверей в Первый медицинский, – вспоминает Валерий Абрамович, – а к этим мероприятиям в институтах, по-моему, относятся не слишком серьезно. Сопровождавший нас преподаватель показал нам несколько кафедр, а потом завел на кафедру судебной медицины. Причем впустил нас в темный кабинет и зажег свет... А на столах – трупы. Это произвело на меня такое отрицательное впечатление, что быть врачом я раздумал. Вот так, из-за одного неосторожного действия можно отратить абитуриента от профессии.

Стал думать об университете. И опять случайность. Сосед-студент, учившийся там, спросил: «Ты что, хочешь быть учителем в школе?» Эта перспектива как-то не прельщала.

Стал изучать другие вузы. В Химико-фармацевтическом институте, про который до этого ничего не знал, наткнулся на кафедру технологии производства антибиотиков. По тем временам это очень инновационная профессия. Она вдохновила несостоявшегося врача и математика.

В институте учился легко. Получал повышенную стипендию. Очень много читал по биохимии, микробиологии. С первого курса занялся научной работой. В Студенческом научном обществе попал к Георгию Васильевичу Самсонову, одному из крупнейших советских специалистов по сорбционным процессам. Занимался под его руководством исследованиями процессов очистки эритромицина. Этот антибиотик тогда выделяли органическими растворителями, а Самсонов поставил задачу разработки ионообменного способа очистки. По тем временам технология ионообменной очистки была самой передовой. Этому вопросу и была посвящена первая научная статья, в написании которой Валерий Галынкин принял участие.

– Когда она вышла, я почувствовал гордость за то, что студент, а печатаюсь. Пришла уверенность в своих знаниях.

В 1962 году, по окончании института, молодому, подающему надежды исследователю предлагали остаться в аспирантуре. Но... жизнь и начальство распорядились иначе. Нужны были грамотные специалисты на предприятиях, и Валерий попал на красноярский завод «Медпрепараты». Как теперь считает, к счастью. На предприятии как раз внедрялась технология ионообменной очистки стрептомицина, разработанная Георгием Самсоновым. Молодой специалист оказался занят хорошо знакомой работой. Не пришлось, как нередко говорили в советское время, «забыть все, чему учили в институте, как страшный сон».

Другое дело – реалии советского производства в Сибири. На заводе, для производственных нужд, было очень мно-

го спирта. И много, так сказать, «сложных» работников, в том числе бывших зеков. Все это накладывалось на тяжелую работу, особенно в ночную смену. Была пятидневка. Представляете: пять ночей работы подряд?

– Я по молодости думал: что тут такого, днем выспаться можно! Оказалось, организм никак не хочет перестраиваться. Некоторые аппаратчики часам к трем ночи засыпали, а мне нужно ходить по участку и следить, чтобы вся аппаратура работала.

Понятно, что в ночную смену рабочие чувствовали себя вольготно. Молодому начальнику смены (а выглядел он в свои 22 года чуть не на 18) пришлось схлестнуться с местным электриком, который на смену выходил пьяным. Сказал: ты появляешься в таком состоянии последний раз. Тот не послушался. Пришлось обращаться к начальнику цеха. В итоге электрика понизили. Тот пригрозил: я тебе это припомню! Но принципиальный молодой специалист не мог допустить такой опасной для завода ситуации, ведь это могло закончиться катастрофой. Хорошо, рабочие в цеху были примерно такого же возраста, как и он. Сошлись хорошо, вместе ездили в тайгу шишковать. В общем, рабочие поддержали.

– Считаю, что именно три года в Красноярске заложили основу для моей как научной, так и педагогической работы в дальнейшем, – говорит Валерий Галынкин, – потому что я на деле изучил все оборудование, весь процесс производства. Работал на всех операциях на стрептомицине. Потом перевели на пенициллин, попросили разработать ионообменную очистку этого препарата. В итоге я мог сам выполнять любые технологические процессы и студентам тоже рассказывал не голую теорию, а и то, как это выглядит на практике.

Валерий Абрамович уверен: огромным недостатком современного образования является то, что ни студенты, ни (что, может быть, даже важнее) преподаватели не проходят практику на предприятиях.

– Сегодня путь преподавателя: детский сад – школа – институт – аспирантура – преподавание. Реальной технологии они не знают, а потому не могут дать достаточно знаний студентам. Это – беда! Мы с ректором Химфарма Игорем Анатольевичем Наркевичем год назад написали статью о системе образования и там четко об этом сказали.

Валерий Галынкин всегда считал себя, в первую очередь, ученым. В Красноярске, параллельно с работой, закончил Институт марксизма-ленинизма и сдал экзамен по философии. Там же, при Институте стали и сплавов, сдал иностранный язык. В 1965 году решил вернуться в Ленинград, чтобы поступить в аспирантуру, имея уже сданными два экзамена. Тянуло его в генетику, которая тогда только-только возрождалась после периода гонений. Потому и приехал Валерий Галынкин в ЛГУ, где кафедру генетики возглавлял в тот момент один из ведущих советских генетиков М.Е. Лобашев.

– Говорю: я микробиолог, поэтому работать с микробным препаратом умею. И два года изучал вашу книгу по генетике. Так что освоиться смогу легко. Но он мне сказал, что я не выдержу конкуренции с выпускниками ЛГУ. Отвечаю: выдержал

бы, но раз ко мне такое отношение, то я и сам не хочу у вас учиться. Хотя, честно, сейчас жалею, что не прошел.

Вернулся в Ленинградский химико-фармацевтический институт. Тот же Г.А. Самсонов взял ученика на кафедру. На следующий год Валерий Галынкин поступил в аспирантуру на биохимию. За полгода до окончания аспирантуры заведующий кафедрой микробиологии Николай Петрович Елинов отозвал его из аспирантуры и взял на кафедру. Но Валерий Абрамович все же защитил диссертацию в 1968 году.

После аспирантуры остался на кафедре. Но... начались сокращения и самому молодому предложили уйти.

Без работы не остался, перешел в 1972 году старшим научным сотрудником в лабораторию биотехнологии в Научно-исследовательский институт антибиотиков и ферментов. Занимался серьезными разработками, курируемыми даже на уровне ЦК КПСС.

В 1979 году к директору ВНИТИАФ, члену-корреспонденту Академии медицинских наук Игорю Михайловичу Терешину обратился заведующий кафедрой Ленинградского технологического института Владимир Иванович Яковлев. Попросил выделить несколько молодых старших научных сотрудников, чтобы те прочли студентам лекции по различным темам, связанным с биотехнологиями. Пошли три выпускника ЛХФИ, в том числе Валерий Галынкин.

– Это было в марте-апреле, – вспоминает он, – а в августе вызывает меня Игорь Михайлович и говорит: «Яковлев сказал, что они записали все ваши лекции, дали послушать специалистам, расспросили студентов... Из всех лекций наиболее интересными признаны ваши. Они предлагают вам перейти к ним читать лекции. У них складывается но-

вое отделение – технологии микробиологических препаратов, а кадров нет».

Так Валерий Абрамович оказался в Техноложке, доцентом кафедры технологии продуктов микробиологического синтеза. И ничуть сегодня об этом не жалеет.

– Владимир Иванович сказал: «Я разрешаю тебе брать аспирантов. Выполняйте работы по темам, которыми занимается кафедра». И у меня защитились 12 человек. Проводил совместно с Валерием Алексеевичем Быковым, тогда директором Киришского биохимзавода, а в 1985–1991 годы – министром медицинской промышленности СССР, исследования по совершенствованию процесса получения паприана.

В 1994 году Валерия Абрамовича пригласили работать в альма-матер, теперь – Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет. Он стал проректором по научной работе и заведующим кафедрой микробиологии.

– Ректор, Геннадий Павлович Яковлев, спросил, что я могу предложить для академии. Я подумал две недели и сказал: «А почему в нашем вузе, единственном таком учреждении в стране, нет лаборатории по контролю качества лекарств»? Такая лаборатория, на самом деле, в то время была одна, общегородская. В институте некоторые сомневались, что моя затея удастся, но Геннадий Павлович ее поддержал. И через полгода Центр контроля качества лекарственных средств был сертифицирован. С тех пор он работает и занимает одно из ведущих положений в стране.

Кроме этого Валерий Абрамович предложил проводить работы по изучению микроорганизмов почвы, в которой растут лекарственные растения. Это стало для него одной из основных тем. В 1998 году он защитил диссертацию на звание доктора технических наук («Научные основы

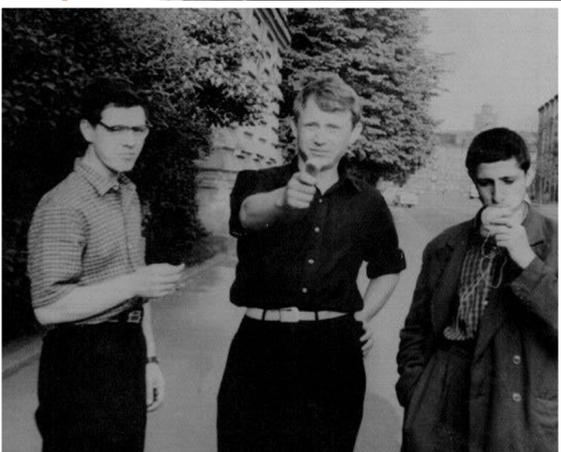


Фото слева направо:

- Студенты 2-го курса ЛХФИ Г. Гусев, Г. Камший и В. Галынкин (справа) около института
- Молодой специалист на производстве
- Молодой кандидат биологических наук проходит военную переподготовку в ВМА

управления ростом микроорганизмов на гидрофобном субстрате») и получил звание профессора. Совместно с В.И. Кочеровцом и А.Э. Габидовой написал книгу «Фармацевтическая микробиология».

– Раньше провизоры изучали курс, основанный на медицинской микробиологии. Мне было непонятно: зачем это им, если они с теми заболеваниями, с которыми имеют дело медики, не работают? Мы стали основывать изложение именно на тех группах микроорганизмов, с которыми сталкиваются провизоры. Из медицинской микробиологии они знакомятся только с группой условно патогенных микроорганизмов. Такой подход был нами применен впервые.

Еще Валерий Галынкин попал в США на курсы переподготовки для российских медиков и провизоров. И там услышал такое понятие, как риск в фармацевтической промышленности. В нашей стране в то время об этом как-то не думали. Валерия Абрамовича эта тема тоже заинтересовала. Сегодня он читает в Техноложке курс по фармацевтическому риску. Под его научной редакцией вышла книга «Анализ микробиологического риска в производстве пищевых продуктов и лекарственных препаратов». Сейчас в издательстве находится другая – «Возникновение резистентности микроорганизмов». Валерий Абрамович разработал понятие каскадного механизма возникновения резистентности. Еще он с группой сотрудников ООО «РОСБИО» создал новый комплексный антисептический препарат Гексонал – С, который обладает туберкулоцидным действием и проходит предклинические испытания.

Резистентность – устойчивость микроорганизмов, их невосприимчивость к каким-либо факторам внешнего воздействия, к антибиотикам и лекарственным препаратам.

В 2018 году Валерий Абрамович Галынкин стал академиком Российской академии естествознания. И продолжает активную научную и педагогическую деятельность.

– Валерий Абрамович, – спрашиваю я, – в чем вам видится проблема современного образования?

– Их несколько. Про первую я говорил уже – это отсутствие у студентов и преподавателей практики работы на предприятиях. Это наша вина: тех, кто работает в этой сфере сейчас. Мы обязаны были отстоять необходимость практических навыков. Сегодня все студенты проходят практику на кафедрах. Реальных технологических процессов они не знают.

Вторая беда – в институтах нет современного лабораторного оборудования. Получается, что студенты недополучают не только практические, но и лабораторные знания. Это серьезно снижает стимул к учебе.

Приведу несколько примеров из тех вузов, где работал и работаю. В Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете удалось привлечь частные деньги и на них сделать ряд компьютерных лабораторий. В Техноложке такого нет. Сегодняшние студенты обязаны работать с компьютерами! Если они этой возможности лишены, им не только неинтересно, они еще и лишены возможности использовать компьютеры для получения знаний! Как бы мы иногда ни ругали Интернет, в качестве источника самой современной информации он сегодня незаменим.

Я возглавляю государственную экзаменационную комиссию по двум направлениям в ИТМО. В 2015 году в состав вуза на правах двух факультетов (один из них



- Это лишь часть печатных трудов, в создании которых принимал участие В.А. Галынкин
- Звания академика В.А. Галынкин был удостоен в 2018 году
- Праздник Нового года в СПХФА. Валерий Галынкин – Дед Мороз



МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ УЧЕНЫХ, ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ И СПЕЦИАЛИСТОВ

ДИПЛОМ

ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО ЧЛЕНА
АКАДЕМИИ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

9673
23 мая 2018 г.
МОСКВА

РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

Галынкину Валерию Абрамовичу

присвоено ученое звание

АКАДЕМИКА

Президент /Ледванов М.Ю./
Главный ученый секретарь /Ступова Н.Ю./

– пищевых технологий и биоинженерии) вошел бывший Санкт-Петербургский государственный университет низкотемпературных и пищевых технологий. И тогда там появился доступ к современному оборудованию, которым хорошо оснащен ИТМО. Так вот, я могу сказать, что качество дипломных работ резко улучшилось!

Третья проблема – качество преподавания иностранных языков. Заниматься этим в вузах должны специалисты высокой квалификации. Потому что современ-

ный ученый без возможности свободного общения на иностранных языках полноценно развиваться не может! Он выпадает из международной научной среды.

Наконец, бедой является низкая стипендия студентов и аспирантов, не позволяющая им жить на эти деньги. Ребята вынуждены идти работать. Причем туда, куда берут людей без профессии, т. е. в торговлю. Но при этом они отрывают время от учебы! В наше время на стипендию тоже прожить было тяжело, но все же можно.

В конце нашей беседы Валерий Абрамович Галынкин попросил передать свою благодарность коллективу Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, которому он отдал лучшие годы своей научной и педагогической деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрий Юрьевич Звягин, выпускающий редактор Издательства «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: zwjagin@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yuri Yu. Zvyagin, editor-in-chief, Publishing house North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection, Saint-Petersburg, Russia; e-mail zwjagtin@yandex.ru

Valery Galynkin: “A Scientist should also be a practitioner”

©2020. Yu.Yu. Zvyagin¹

¹ Publishing house North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: zwjagin@yandex.ru

Глубокоуважаемые авторы!

В данном разделе печатного издания журнала «Формулы Фармации» мы приводим основные аспекты, касающиеся правил приема статей. Подробная информация об отправке статей, правилах для авторов, авторских правах и конфиденциальности изложена на страницах нашего сайта в рубрике «О журнале».

Для обеспечения большей прозрачности индивидуального вклада авторов (автора) предлагаем воспользоваться одним из вариантов токсономической таблицы, принятой рядом зарубежных издательств, которую авторы используют

в ходе подготовки материалов научной статьи. В результате такого подхода автором могут быть выбраны те или иные направления работы, которые соответствуют вкладу автора в подготовку статьи и международному стандарту авторства.

Токсономическая таблица

Вклад автора	Содержание направления работы
Разработка концепции	Идеи; формулирование или разработка общих исследовательских целей и задач.
Обработка данных	Управленческая деятельность по аннотированию (созданию метаданных), исправлению и ведению исследовательских данных (включая создание системных программ, где это необходимо для интерпретации самих данных) для предварительного и повторного использования.
Аналитика	Применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа или синтеза данных исследования.
Поиск источников финансирования	Получение финансовой поддержки для проекта, ставшего результатом этой публикации.
Исследование	Экспериментальное исследование или сбор данных/доказательств.
Методология	Разработка методов исследования или проектирование моделей.
Руководство проектом	Управление и распределение обязанностей во время планирования и выполнения научно-исследовательской деятельности.
Материальное обеспечение	Предоставление исследовательских материалов, реактивов, веществ, пациентов, лабораторных образцов, животных, контрольно-измерительных приборов, вычислительных ресурсов или других средств анализа.
Программное обеспечение	Программирование, разработка программного обеспечения; проектирование компьютерных программ; разработка компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода.
Сопровождение проекта	Контроль и ответственность руководства за планирование и выполнение научно-исследовательской деятельности, включая наставничество по отношению к основной группе исследователей.
Проверка достоверности результатов исследования	Проверка, в рамках деятельности или отдельно, общей репликации/воспроизводимости результатов/экспериментов и других результатов исследований.
Визуализация данных	Разработка презентаций опубликованной работы или материалов исследования; отдельных таблиц, графиков, рисунков и фотографий.
Первоначальный проект	Подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы, в частности написание первоначального проекта (включая перевод по существу).
Переработка первоначального текста на основе рецензий и редактирования	Подготовка, создание и/или презентация доработанной работы представителями первоначальной исследовательской группы. Ответы на вопросы рецензентов, в том числе до и после публикации.

Авторские права

Авторское соглашение (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «Формулы Фармации» (Извлечение)

Издательство (далее — Издатель), с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц (далее — Автор), с другой стороны, заключить настоящее соглашение (далее — Соглашение) о публикации научных материалов (далее — Статья) в научном журнале «Формулы Фармации» (далее — Журнал) на нижеуказанных условиях.

1. Общие положения

1.1. Настоящее Соглашение в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса РФ является публичной офертой (далее — Оферта), полным и безоговорочным принятием (акцептом) которой в соответствии со ст. 438 Гражданского кодекса РФ считается отправка Автором своих материалов путем загрузки в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее — Интернет) или на электронную почту редакции.

1.2. В соответствии с действующим законодательством РФ в части соблюдения авторского права на электронные информационные ресурсы, материалы сайта, электронного журнала или проекта не могут быть воспроизведены полностью или частично в любой форме (электронной или печатной) без предварительного согласия авторов и редакции журнала, которое может быть выражено путем размещения соответствующего разрешения (открытой лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY) в соответствующем разделе сайта Журнала (по месту размещения публикуемых материалов) в сети Интернет. При использовании опубликованных материалов в контексте других документов необходима ссылка на первоисточник.

1.3. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

[...]

4. Общие условия оказания услуг

4.1. Издатель оказывает услуги Автору только при выполнении следующих условий:

- Автор предоставил путем загрузки статьи все материалы, соответствующие требованиям Оферты;
- Автор осуществил Акцепт Оферты.

4.2. Услуги предоставляются Автору на безвозмездной основе.

4.3. В случае если материалы предоставлены Автором с нарушением правил и требований настоящей Оферты, Издатель вправе отказать в их размещении.

4.4. Издатель в течение срока действия Договора не несет ответственность за несанкционированное использование третьими лицами данных, предоставленных Автором.

5. Права и обязанности Сторон

5.1. Автор гарантирует:

- что он является действительным правообладателем исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации Статьи Издателем в Журнале;

- что Статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);

- что Автором получены все необходимые разрешения на используемые в Статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Автор не является;

- что Статья не содержит материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати в соответствии с действующими законодательными актами РФ, и ее опубликование и распространение не приведет к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.

- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;

- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и приняты Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;

- читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;

- вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

- передавать третьим лицам электронную копию опубликованной Статьи, предоставленную ему Издателем согласно п. 5.4 настоящего Соглашения, целиком или частично для включения Статьи в базы данных и репозитории научной информации с целью продвижения академических или научных исследований или для информационных и образовательных целей при условии обеспечения ссылок на Автора, Журнал и Издателя.

5.4. Издатель обязуется:

- опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;

- по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

- предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;

– соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

- осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);
- проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;
- при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;
- размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;
- устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлекцией Журнала не вступает;
- временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;
- вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[...]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Автора, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

- по соглашению Сторон в любое время;
- по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

- а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;
- б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы компьютерной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[...]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

- фамилия, имя, отчество;
- индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);

- дата и место рождения;
- сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;
- адреса места регистрации и фактического места жительства;
- адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;
- номера контактных телефонов; номера факсов;
- сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

Выходные данные

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77 - 76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10. 2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation foreign countries
Языки	русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«Eco-Vector» LLC «North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection»
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection»
Главный редактор	Владимир Перельгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – выпускающий редактор	Юрий Звягин Тел.: + 7(911) 938-36-79 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Yuriy Zvyagin
Технический редактор	Михаил Жариков	Mikhail Zharikov
Технический редактор	Людмила Склярова	Ludmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Корректор	Лариса Торопова	Larisa Toropova
Администратор сайта	Иван Перельгин	Ivan Perelygin
Сайт издательства	simedен.ru	
Электронная версия журнала	journals.eco-vector.com/PharmForm	
Адрес редакции	191028, г. Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 37, литер Б, пом. 14	191028 St. Petersburg, ul. Mokhovaya, d. 37, Lit B, room 14
Тираж	500 экз.	
Отпечатано	ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 197376, СПб, Аптекарский пр., д.6 www.levshaprint.ru	Подписано в печать 03.2020 Заказ 92

Используйте Litoria для оформления электронных больничных листов!

Litoria Desktop 2 — полный отказ от бумажного документооборота. Переход к электронному юридически значимому и конфиденциальному взаимодействию.

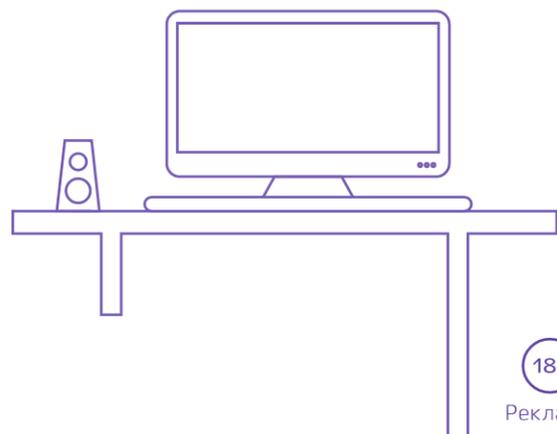
Litoria DVCS — сервис корректной проверки электронной подписи в соответствии с требованиями Федерального закона от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» с учетом поправок, внесенных в декабре 2019 года.

Litoria Crypto Platform — реализует весь спектр возможностей инфраструктуры открытых ключей: от формирования электронной подписи и шифрования данных до функций доверенной третьей стороны и архивного штампа времени.

Проверка электронной подписи.

Cito^{*}

*С лат. «Cito» — «срочно», «безотлагательно»



18+
Реклама

Litoria уже используется в решениях для ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Узнайте подробнее о линейке Litoria:



СПХФУ
100 лет на службе
фармации



СПХФУ

Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

8 (812) 499-39-00

spcru.ru