



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

2

№
Number

2

2020

О ЖУРНАЛЕ ABOUT THE JOURNAL

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, качественное 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



Предоставленный вашему вниманию выпуск журнала «Формулы Фармации» подготовлен в условиях комбинированной дистанционной работы членов редколлегии и редакции.

Для нашего молодого издания подобная работа стала новым вызовом, на который нужно было дать адекватный ответ. Внутренняя и внешняя коммуникации имеют важное значение для надлежащего функционирования издания. Поддержание их в условиях распространения новой коронавирусной инфекции представляет определенные сложности. Однако, как показала работа, это стало полезной и эффективной тренировкой для коллектива издания, ставящего перед собой задачу постоянно находиться на переднем крае развития научной и издательской деятельности.

Коммуникационная стратегия является для нас важной частью общей стратегии издательской деятельности. За прошедшее время сформировался работоспособный коллектив редколлегии. Члены его активно участвуют в рецензировании проектов статей, корректно и методически грамотно представляют пожелания и рекомендации по совершенствованию содержательной и оформительской частей материалов. Постоянный обмен мнениями между членами редколлегии обеспечивает рабочую обстановку для проведения научных дискуссий по всем группам научных специальностей, представленных в издании. Редакция проводит большую работу по поиску и привлечению в редколлегию новых членов, которые могут внести свой вклад в развитие рубрик журнала.

Подготовка компетентных членов редакции, в частности редакторов, является неотъемлемой частью деятельности издательства. Сотрудники редакции принимают активное участие в семинарах и экспертных видеоконференциях, посвященных вопросам издательской деятельности и повышению качества научных публикаций. Мы участвовали в вебинарах по темам: этика научных публикаций и инструментов повышения их качества; методика корректного использования системы «Антиплагиат» в вузах; elibrary.ru-РИНЦ-RSCI; публикация статей в международных научных журналах; ресурсы ВАК, WoS и Scopus... Благодаря акценту на постоянное обучение издательство может эффективнее выполнять свою миссию.

Наша команда постоянно анализирует каждый этап работы по созданию журнала. Мы обсуждаем

предложения и рекомендации по тому, как улучшить структуру и функционирование издательства, постоянно совершенствуем стратегию и политику развития журнала, ищем новых партнеров для сотрудничества и новые проекты.

В ходе работы над текущим номером журнала редакция и редколлегия признали необходимым повысить уровень подготовки представляемых к публикации материалов. Это касается как содержания обязательных разделов, от заголовка статьи до списка литературы на русском и английском языке, так и их оформления. Информации, размещенной на сайте издательства в разделе «Для авторов», недостаточно. Возможно, некоторые иные научные издания по ряду причин индивидуально подходят к требованиям для авторов. Последние представляют в наш журнал проекты статей, исходя из своего опыта. Однако «Формулы Фармации» ведет постоянный мониторинг правил и стилей оформления статей в современных журналах, выпускаемых ведущими зарубежными издательскими домами и содержащих статьи по профилю нашего издания, и учитывает эти тенденции, а также требования ВАК. Нам всем предстоит работа по приведению предоставляемых материалов в более полное соответствие с данными требованиями.

Редакция стремится содействовать развитию публикационной активности студентов, аспирантов, магистрантов и преподавателей Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета и других вузов ЕАЭС. Мы готовы на безвозмездной основе оказывать содействие сотрудникам и обучающимся Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, занимающимся научной деятельностью, а также тем, кто защищается в Диссертационном совете университета, в предварительном рецензировании и оформлении статей по профилю нашего издания. Даже если эти материалы не будут поданы для размещения в выпусках журнала.

Команда издательства сосредотачивает свои усилия на создании условий, способствующих сотрудничеству заинтересованных сторон, поощряющих обмен информацией о перспективах развития публикационной активности всех категорий лиц, занимающихся наукой в фармацевтической отрасли и здравоохранении нашей страны.

Верим, что наш скромный вклад в развитие науки позволит хоть немного снизить негативные последствия современных болезней для здоровья населения.

С надеждой и оптимизмом смотрим в будущее журнала «Формулы Фармации».

**Владимир Перелыгин,
Главный редактор**

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

Chairman:

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



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



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



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



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



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



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.Н. Баурова , канд. психол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Ш.И. Левит , д-р мед. наук, проф.
(Хадера, Израиль) |
| ○ 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 , д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ А.В. Водоватов , канд. биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ О.Д. Немятых , д-р фармацевт. наук,
доцент (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.В. Смирнов , д-р хим. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.В. Доровских , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А.Г. Софронов , чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.В. Змитрович , д-р биол. наук
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И.И. Тернинко , д-р фармацевт. наук,
доцент (Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н.В. Ефимов , д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Е.В. Флисюк , д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ И.Е. Каухова , д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ С.В. Холодкевич , д-р техн. наук
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Е.С. Курасов , д-р мед. наук, доцент
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Г.П. Яковлев , д-р биол. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Н.Н. Карева , д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ И.П. Яковлев , д-р хим. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL BOARD

- | | | | |
|---|--|---|--|
| ○ | Natalia N. Baurova,
Ph.D. in Psychological Sciences
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Levit Shmuel,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Hadera, Israel) |
| ○ | Nikolai G. Vengerovich,
Doctor of Medicine (MD)
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Valery M. Lyft, Doctor of
Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Svetlana A. Vorobeva
D.Sc. in 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,
Associate Professor (St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Valery A. Galynkin,
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. PereLygin,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Vladislav K. Donchenko,
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Alexey V. Smirnov,
D.Sc. in Chemistry (St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Igor V. Dorovsky
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Moscow, Russia) | ○ | Alexander G. Sofronov, Corr. Member
of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Ivan V. Zmitrovich,
D.Sc. in Biology (St. Petersburg, Russia) | ○ | Inna I. Terninko, D.Sc. in Pharmaceutical
Sciences, Associate Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Nikolai V. Efimov,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Elena V. Flisyuk, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Irina E. Kauhova,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St. Petersburg, Russia) | ○ | Sergey V. Kholodkevich,
D.Sc. in Engineering (St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Nina N. Kareva, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Gennady P. Yakovlev, D.Sc. in Biology,
Professor (St. Petersburg, Russia) |
| ○ | Evgeniy S. Kurasov, Doctor of
Medicine (MD), Associate Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ | Igor P. Yakovlev, D.Sc. in Chemistry,
Professor (St. Petersburg, Russia) |

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств
А.В. Басевич, И.Е. Каухова, А.А. Кодаш, Т.А. Биткина, Е.М. Смирнова, В.И. Степченко

8

Implementation and maintenance of harmonized GMP standards of the sterile drugs manufacturing quality by PIC/S and EAEU inspections
A.V. Basevich, I.E. Kaukhova, A.A. Kodash, T.A. Bitkina, E.M. Smirnova, V.I. Stepchenkov

Структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями
И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, В.Н. Тимченко, Д.Д. Сиукаева, Т.М. Тернинко, В.А. Алексеева

20

Structural analysis of drugs assortment for etiopathogenetic therapy of children with acute viral infections
I.A. Narkevich, O.D. Nemyatykh, V.N. Timchenko, D.D. Siukaeva, T.M. Terninko, V.A. Alekseeva

Экспериментальное исследование липосомальной формы фенотерола после совершенствования методики ее получения
Т.М. Устинова, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин

30

Experimental study of the liposomal form of fenoterol following improvement of the method to obtain it
T.M. Ustinova, N.G. Vengerovich, M.A. Yudin

Определение маркерных соединений для стандартизации лекарственных растительных сборов «Грудной сбор №1» и «Проктофитол»
И.И. Тернинко, Е.В. Вишняков, М.А. Романова, Ю.Э. Генералова

38

Assessment of approaches to standardization of herbal teas
I.I. Terninko, E.V. Vishnyakov, M.A. Romanova, Yu.E. Generalova

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Гравицентрический подход к лечению диабета второго типа. Прогнозирование успеха. Подтверждение концепции
Шмуэль Левит, Наум Торбан, Мона Боаз, Мария Вейхман, Иосиф Азури, Йоси Манистерский, Евгений Мерзон, Дариан Райдер, Гидеон Гиноссар, Тали Гавра, Вячеслав Левит, Иван Панчев Домушиев, Ильдар Наильевич Мусин, Хен Ханна Райдер

48

Gravicentric approach to Type 2 Diabetes therapy. The success prediction. A proof-of-concept
S. Levit, N. Torban, M. Boaz, M. Weichman, J. Azuri, Y. Manisterski, E. Merzon, D. Ryder, G. Ginossar, T. Gavra, V. Levit, I. Domuschiev, I. Musin, C. Ryder

Пиктополиграфический метод в диагностике расстройств адаптации
В.К. Шамрей, Н.Н. Баурова, Е.С. Курасов, Д.В. Свечников, Ю.И. Медведева

62

The possibility of using pictopolygraphy in the objective diagnosis of affective disorders
V.K. Shamrey, N.N. Baurova, E.S. Kurasov, D.V. Svechnikov, Yu.I. Medvedeva

**Патогенетические механизмы
антиноцицептивной активности
антидепрессантов**

Ю.М. Шайдеггер, И.В. Доровских, Т.А. Павлова



**Pathogenetic mechanisms of
antinociceptive activity of antidepressants**

J.M. Scheidegger, I.V. Dorovskikh,
T.A. Pavlova

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

**Чага и ее биоактивные комплексы:
история и перспективы**

И.В. Змитрович, Н.П. Денисова,
М.Э. Баландайкин, Н.В. Белова,
М.А. Бондарцева, Л.Г. Переведенцева,
В.В. Перельгин, Г.П. Яковлев



**Chaga and its bioactive complexes:
history and perspectives**

I.V. Zmitrovich, N.P. Denisova, M.E. Balandaikin,
N.V. Belova, M.A. Bondartseva,
L.G. Perevedentseva, V.V. Perelygin,
G.P. Yakovlev

СООБЩЕНИЕ О РЕТРАКЦИИ

RETRACTION NOTICE

**Анализ рисков в производстве
лекарственных препаратов //**
Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. –
№1. – С. 32-37. doi: 10.17816/phf18552
А.Э. Габидова, В.А. Галынкин



**Risk Analysis in the Production
of Medicines, Pharmacy Formulas,**
2019;1(1):32-37, DOI: 10/17816/phf18552
A.E. Gabidova V.A. Galynkin

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

**Электронный документооборот
для здравоохранения**
С.А. Кирюшкин



**Electronic document management
system for healthcare**
S.A. Kiryushkin

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

**Григорий Яковлевич Коган: директор
Ленинградского фармацевтического
института в 1938 – 1941 годах**
И.А. Наркевич, С.В. Степанов, Ю.Ю. Звягин,
С.А. Воробьева, В.В. Перельгин, Д.О. Добрава



**Grigory Yakovlevich Kogan:
Director of the Leningrad Pharmaceutical
Institute in 1938-1941**

I. A. Narkevich, S.V. Stepanov, Yu.Yu. Zvyagin,
S.A. Vorobeva, V.V. Perelygin, D.O. Dobrova

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

**Сергей Холодкевич: «Мне довольно
часто в голову приходили
оригинальные мысли, которые потом
оказывались востребованными»**
Ю.Ю. Звягин



**Sergey Kholodkevich: «Unique thoughts
had often crossed my mind and then it
turned out to be in demand»**
Yu.Yu. Zvyagin

УДК: 615.456

Внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств

©2020. А.В. Басевич¹, И.Е. Каухова¹, А.А. Кодаш¹, Т.А. Биткина¹,
Е.М. Смирнова¹, В.И. Степченков²

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

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

* e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 02.05.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В работе проведен анализ соответствия правилам GMP требований в двух руководящих документах в категории «для промышленности»: действующего Приложения №1 к Правилам надлежащей практики Евразийского экономического союза и обсуждаемого в настоящее время проекта Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)). Сравнительная оценка проводилась на основе анализа выявленных рисков CCS. Проведена их качественная оценка.

При анализе изменений относительно действующей версии, вносимых проектом нового Приложения 1 PIC/S GMP, было выявлено наличие существенных различий во всех разделах документа. Введены общие принципы применительно к производству стерильных продуктов. Выделены специфические требования к стерильным продуктам. Имеются изменения, касающиеся производства, отмечены специфические технологии и так далее. Обсуждаются подходы, которые должны быть приняты для гармонизации действующих требований правилам GMP к качеству производства стерильных лекарственных средств.

Исследование подтвердило, что расхождение в требованиях документов неминуемо приведет к рискам для качества. Отсюда возникает потребность гармонизации стандартов, изложенных в документах, что позволит реализовать требования к производству.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: GMP; PIC/S; производство лекарственных средств; оснащение производства; чистые помещения; анализ рисков; управление рисками для качества; сравнительная оценка; метод наблюдений; метод сравнительной оценки; идентифицированные различия; контроль контаминаций

DOI: 10.17816/phf33976/2713-153X-2020-2-2-08-19

СОКРАЩЕНИЯ:

ЕС – Европейский союз;

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (схема сотрудничества в области фармацевтических инспекций);

GMP – good manufacturing practice (надлежащая производственная практика);

ЕАЭС – Евразийский экономический союз;

ГИЛС и НП – Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик;

QRM – Quality Risk Management (управление рисками качества);

CCS – Contamination Control Strategy (Стратегии контроля контаминации);

K/D/C/B/A – уровни классов чистоты помещений;

ISO – International Organization for Standardization (Международная организация по стандартизации);

ГОСТ ИСО – государственный стандарт Международной организации по стандартизации;

SIP – система безразборной стерилизации;

Правила – Приложение №1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в странах ЕС и PIC/S после активного обсуждения проекта новой редакции Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)) [1–4] проводятся мероприятия по анализу рисков для качества, возникающих на предприятиях – производителях лекарственных средств в случае введения данной версии документа в действие.

Россия входит в единое интегрированное экономическое пространство в рамках ЕАЭС, на котором с 2021 года будут действовать только Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [5]. При этом еще в 2017 году Министерство промышленности и торговли РФ подало заявку на вступление страны в PIC/S по процедуре pre-accession (предварительной оценки возможности вступления). Это подразумевает принятие и согласие с требованиями GMP PIC/S [6–8]. Такие же заявки были поданы Киргизией, Казахстаном, Республикой Беларусь, Арменией в период с 2016 по 2019 год.

13 ноября 2019 года в Японии состоялось заседание комитета PIC/S, в котором приняли участие представители Минпромторга России, ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России и ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. На нем была дана положительная оценка предварительной заявки [9]. В настоящий момент при Минпромторге сформирована рабочая группа, готовящая заявку на полноценное членство.

Необходимость внесения изменений в действующее Приложение 1 PIC/S была обоснована внедрением в практику подготовки производственных помещений новых стратегий по очистке и дезинфекции помещений, требований к персоналу, мониторингу производственной зоны [3, 4]. Использование новых подходов носило рекомендательный характер, что не устраивало регулятора.

Ключевые изменения в Приложении 1 PIC/S направлены на введение новых разделов, принципов QRM. Добавлена детализация ряда предыдущих разделов, что станет поводом для пересмотра текущей системы качества на каждом предприятии, занятом производством стерильных лекарственных средств [10–18].

В связи с тем, что близится окончательное присоединение РФ к PIC/S, важно предпринять превентивные действия по выявлению несоответствий текущих практик и системы организации производства тем требованиям, которые изложены в проекте приложения [19–21].

Важность управления рисками качества (Quality Risk Management, QRM) особенно подчеркивается в изучаемом документе. Повсеместное применение руководств ICH Q9 и Q10, разработка Стратегии контроля контаминации (Contamination Control Strategy, CCS) в рамках QRM – эти элементы системы обеспечения качества впервые находят отражение в проекте нового приложения [22].

Проект содержит 269 положений, из которых, по крайней мере, 100 являются новыми [23]. Изучение новой редакции Приложения 1 PIC/S GMP и последствий его введения

продолжается с момента опубликования проекта на официальных сайтах PIC/S и ЕМА [24–26].

Фармацевтическая промышленность государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) поддерживает высокие стандарты управления качеством при разработке, производстве и контроле лекарственных средств, что отражено в Правилах надлежащей практики Евразийского экономического союза. Часть 1 Правил содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов. В общих чертах излагается фундаментальная концепция управления качеством. В дополнение к основному содержанию, изложенному в части 1, Правила включают ряд приложений, детализирующих требования к отдельным видам деятельности.

В нашем исследовании сравниваются требования четырех разделов двух руководящих документов: Приложения №1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (требования к производству лекарственных средств) и проекта Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)).

Показана критичность расхождений для внедрения документов на фармацевтических производствах. Даны пояснения о характере требуемых изменений.

Также мы учитывали, что Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза не устанавливают детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и т. п. по микроорганизмам и частицам. Дополнительную информацию можно получить из других нормативных и технических документов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа содержания приложений нами использован метод наблюдений и метод сравнительной оценки требований изучаемых документов [27]. Проводилось сравнение требований проекта Приложения 1 PIC/S GMP с аналогичными требованиями действующего Приложения 1 PIC/S GMP и Приложения №1 Правил.

Разработана качественная оценка идентифицированных различий:

- Negligible // Незначительное изменение – пункт проекта является полной копией аналогичного пункта текущей версии или его перефразированным вариантом; действия по обеспечению соответствия данному требованию не потребуются для большинства производственных площадок, выполняющих требования актуального Приложения 1.
- Minor // Небольшое изменение – пункту проекта соответствует большинство производственных площадок, выполняющих требования актуального Приложения 1, или усилия для приведения производства в соответствие являются минимальными.
- Moderate // Умеренное изменение – большему числу производственных площадок необходимо приложить усилия (от средних до существенных) для обеспечения соответствия данному пункту проекта Приложения 1.

- Significant // Существенное изменение – абсолютному большинству производителей необходимо приложить значительные усилия для обеспечения соответствия данному пункту Приложения 1.

Для применения классификации вводится допущение, что абсолютное большинство производителей стерильных лекарственных средств имеют высокую степень соответствия стандартам GMP и полностью соответствуют требованиям актуальной версии Приложения 1.

При проведении оценки критичности изменений для организации производственного процесса вводится следующая классификация количества затрачиваемых усилий:

- Минимальные усилия – необходимость обновления, актуализации или разработки документации.

- Средние и существенные усилия – необходимость разработки систем (например, система мониторинга и формирования трендов по отказам в работе оборудования) и/или приобретения/модернизации оборудования и производственной площадки в целом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения требований Приложения №1 Правил и проекта Приложения 1 PIC/S GMP составлены таблицы сопоставления. Принцип отнесения пункта проекта к той или иной категории основывается на том, насколько сильное влияние оно оказывает на соответствие производства стандартам GMP.

Новая редакция Приложения 1 PIC/S GMP в разделе «Фармацевтическая система» [28] рекомендует рассматривать все изменения в производстве лекарственных средств в соответствии с разрабатываемой на основе анализа рисков CCS.

Далее приводится сравнение материалов разделов Приложения 1 PIC/S (раздел 4 «Помещения»; раздел 5 «Оборудование»; раздел 6 «Коммунальные услуги» и раздел 7 «Персонал») соответствующим разделам Приложения №1 Правил в виде таблиц с пояснениями.

Раздел 4 «Помещения»

Пункт 4.1 (табл. 1.1) устанавливает более конкретные требования к обслуживанию стоков в помещениях, чистоты ниже, чем классы А и В. Следует регулярно очищать

и дезинфицировать сифоны и гидрозатворы, служащие средствами предотвращения контаминации помещения обратным потоком.

Пункты 4.9 и 4.10 (табл. 1.2) содержат множество новых требований к дизайну, обслуживанию и эксплуатации грузовых шлюзов и шлюзов для персонала. Основные отличия от аналогичного пункта (п. 58) действующей версии заключаются в следующем:

1. Должно отдаваться предпочтение отдельным шлюзам для входа и выхода.

2. Акцент делается на соблюдении принципа «каскадности» шлюзов для персонала – K/D/C/B/A.

3. Только материалы и оборудование, участвовавшие в первоначальной квалификации помещений класса чистоты В и А, должны использоваться в этих помещениях. Использование других материалов и оборудования должно сводиться к минимуму и осуществляться по разработанной для этих случаев процедуре.

4. Содержится требование применения системы блокировки второй двери в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты В и А, и, по крайней мере, системы звукового и визуального оповещения в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты D и С.

Введение данного пункта приведет не только к переработке стандартных операционных процедур по подготовке персонала и допуску его в чистые помещения, но и повлечет модернизацию грузовых и пассажирских шлюзов. А для большинства предприятий необходимой будет реорганизация шлюзов для персонала.

В соответствии с п. 4.13 (табл. 1.3) новой версии, аварийное оповещение должно срабатывать не только в случае выхода из строя системы вентиляции, но и в случае снижения перепада давления ниже установленного предела.

В совокупности п. 4.19 и п. 4.20 (табл. 1.4) проекта устанавливают необходимость определения класса чистоты среды, окружающей изолятор, на основании вида изолятора, режима его деконтаминации и типа производственного процесса, осуществляемого в изоляторе. Таким образом, класс чистоты D не может быть выбран в качестве окружающей среды изолятора по умолчанию, как это позволяет актуальная версия Приложения 1. Данный пункт вносит ясность и однозначность в действующие требования.

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 1

Табл. 1.1.

Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 1

Table 1.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.1	Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты необходимо обеспечить сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока, а также регулярно чистить и дезинфицировать. (Здесь и далее перевод с англ. – редакции)	Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В, используемых для асептического производства. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.	Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 2
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 2

Табл. 1.2.
Table 1.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.9	<p>Комнаты для переодевания должны быть оснащены воздушными шлюзами с целью предотвращения смешения воздуха разных рабочих зон и контаминации перемещаемых объектов при переходе персонала между зонами с разными классами чистоты. Как правило, используются отдельные воздушные шлюзы для персонала и материалов, выходящих из контролируемой среды. При этом происходит обработка поверхностей сильным потоком предварительно очищенного воздуха. Зона перед выходом из помещения для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания.</p> <p>а) Воздушные шлюзы для персонала. Следует соблюдать каскадность классов чистоты (D/C/B/A). Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.</p> <p>б) Воздушные шлюзы для материалов (используются для обработки материалов и оборудования). Не следует выходить из комнаты для переодевания без обработки потоком очищенного воздуха.</p> <p>Необходимо предусмотреть все возможные риски загрязнения (поступающим воздухом или материалом) и соответствующие действия при их обнаружении.</p> <p>При переходе персонала через воздушные шлюзы в зоны классов А и В допускается пронос материалов и оборудования, включенных в перечень допустимых для данных классов. Материалы и оборудование иных классов недопустимы.</p> <p>Следует регистрировать все случаи переноса материалов или оборудования из помещения класса А в помещение класса В для поддержания целостности асептического ядра воздушного шлюза класса А.</p> <p>Пронос незарегистрированных предметов должен происходить только в исключительных случаях. Производителю следует провести анализ факторов риска и выстроить стратегию их снижения, включая режим непрерывного мониторинга среды и системы контроля стерилизации в соответствии со стандартами обеспечения качества.</p> <p>Перемещение материалов и объектов из неклассифицированных чистых помещений в помещения класса С следует выполнять в соответствии с принципом «качество, надежность, ремонтпригодность», при этом очистка и дезинфекция должны проходить с учетом всех рисков.</p>	<p>Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно обтекаться отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.</p>	<p>Significant // Существенное изменение</p>
4.10	<p>Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. В воздушных шлюзах, ведущих в помещения классов чистоты А и В, следует устанавливать систему блокировки второй двери; в помещениях классов С и D – по крайней мере, системы звукового и визуального оповещения. Система задержки открывания дверей должна быть использована в местах поддержания разделения зон разных классов чистоты.</p>	<p>Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.</p>	<p>Moderate // Умеренное изменение</p>

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 3
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 3

Табл. 1.3.
Table 1.3.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.13	Система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции должна быть установлена. Для контроля перепадов давления следует установить датчики. Все случаи перепадов давления должны быть зарегистрированы или оформлены документально.	Должна быть предусмотрена система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.	Moderate // Умеренное изменение

Пункт 4.21 (табл. 1.5) проекта конкретизирует частоту проверки системы «перчатка-рукав» и других частей изолятора и, вместо неопределенной формулировки «частые испытания герметичности», предписывает установить и задокументировать частоту проверок. Кроме того, в п. 5.21 приведены минимальный интервал осуществления проверок (как минимум, на начало и конец каждой партии) и требование проверять целостность системы после каждого вмешательства, которое могло вызвать ее нарушение.

Период проведения повторной квалификации чистых помещений (п. 4.29, табл. 1.6) на данный момент уже принят большинством предприятий ввиду внесения изменений в требования к чистым помещениям в системе ISO и, как следствие, в ГОСТ ИСО 14644 [29–33] (внесение изменений в требования национальных стандартов осуществляется в настоящее время). Однако в данном документе частота устанавливается лишь для контроля концентрации аэрозольных частиц. В соответствии с пунктом проекта, частота реквалификации

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 4
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 4

Табл. 1.4.
Table 1.4.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.19	Среда, окружающая открытые изоляторы с положительным давлением и закрытые изоляторы, дезинфицируемые спoricidным средством, должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D. Санитарную обработку этой среды следует учитывать при оценке рисков загрязнения и создания стратегии контроля за ней.	Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды необходимо контролировать, и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D.	Moderate // Умеренное изменение
4.20	Класс чистоты окружающей изолятор среды зависит от его вида, режима деконтаминации и типа производственного процесса.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 5
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 5

Табл. 1.5.
Table 1.5.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.21	Система «перчатка-рукав» и другие части изолятора изготовлены из материалов, устойчивых к проколам и протеканиям. Используемые материалы должны обладать хорошей механической и химической стойкостью. Проверки герметичности изолятора и его частей следует выполнять визуальными, механическими и физическими методами. Проверки должны осуществляться в определенные периоды, как минимум на начало и конец каждой партии и после каждого вмешательства, которое могло повлиять на целостность системы.	Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов «перчатки-рукава».	Significant // Существенное изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 6
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 6

Табл. 1.6.
Table 1.6.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.29	Чистые помещения подлежат повторной квалификации при внесении изменений в оборудование или процессы производства в соответствии с принципом «качество, надежность, ремонтпригодность». В помещениях класса чистоты А и В максимальный интервал реквалификации составляет 6 месяцев. В помещениях класса чистоты С и D – 12 месяцев.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

должна быть обоснована с точки зрения анализа рисков качества, а минимальный интервал проведения квалификации составляет 6 и 12 месяцев для помещений классов чистоты В/А и D/С соответственно.

Раздел 5 «Оборудование»

Пунктом 5.2 (табл. 2.1) вводятся требования к мониторингу работы оборудования. Нештатные ситуации должны быть формально рассмотрены и оценены, следует формировать тренды по неполадкам в работе оборудования.

В п. 5.9 (табл. 2.2) проекта содержится важное требование к применяемым для квалификации чистых помещений счетчикам частиц: данные приборы должны пройти квалификацию. Удалено избыточное пояснение, почему не следует применять дистанционные системы отбора проб.

Раздел 6 «Коммунальные услуги»

Пункт 6.4 (табл. 3.1) вводит требование регулярной оценки состояния инженерных систем производственной площадки. Данная оценка должна быть основана на сформированной в тренды информации о критических параметрах инженерных систем.

Пункт 6.7 (табл. 3.2) актуальной версии Приложения 1 PIC/S GMP разделен в проекте приложения на два пункта, акцентирующих внимание на разные аспекты водоподготовки.

Основные дополнения содержатся в пункте 6.8. Здесь даны конкретные указания по производству воды для инъекций:

1. Вода для инъекций (ВДИ) должна производиться из воды очищенной (ВО).

Таблица сравнений, раздел 5 «Оборудование», фрагмент 1
Table of comparison, section 5 “Equipment”, fragment 1

Табл. 2.1.
Table 2.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
5.2	Во время квалификации следует определить требования к мониторингу работы оборудования. Нештатные ситуации должны быть формально рассмотрены и оценены, следует формировать тренды по неполадкам в работе оборудования.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 5 «Оборудование», фрагмент 2
Table of comparison, section 5 “Equipment”, fragment 2

Табл. 2.2.
Table 2.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
5.9	Счетчики частиц следует квалифицировать (в том числе пробоотборные трубки). Портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора следует применять в процедуре квалификации. В системах однонаправленного потока необходимо использовать изокINETические насадки для отбора проб.	Для подтверждения класса необходимо использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером * мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха должны использоваться изокINETические насадки для отбора проб.	Negligible // Незначительное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 1

Табл. 3.1.

Table 3.1.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 1

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.4	Анализ критических параметров технических систем повышенной опасности проводится с учетом регулярной оценки их состояния на основе сформированной в тренды информации.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение/Moderate // Умеренное изменение

2. Если вода для инъекций производится методом обратного осмоса, то последующей ступенью очистки должны быть нано- или ультрафильтрация.

В соответствии с пунктом 6.16 (табл. 3.4), система водоподготовки должна быть оборудована датчиками непрерывного мониторинга: датчиком содержания общего органического углерода (ТОС) и датчиком электропроводности.

Пункт 6.13 (табл. 3.3) вводит ряд требований к эксплуатации системы водоподготовки:

В пункте 6.18 (табл. 3.5) Проекта Приложения 1 приведены примеры конкретных параметров, по которым должен производиться контроль чистого пара, используемого для финишной стерилизации и для системы SIP. В пункте 103 актуальной версии Приложения 1 лишь обозначена необходимость применения пара надлежащего качества, без акцента на конкретные показатели качества.

1. Стерилизация и дезинфекция должны проводиться по установленному графику или в случае, если число микроорганизмов превысит уровень угрозы и/или уровень действия.

2. После дезинфекции системы водоподготовки химическими агентами должна следовать валидированная процедура очистки оборудования от них.

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 2

Табл. 3.2.

Table 3.2.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 2

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.7	Системы водоподготовки и распределения воды необходимо проектировать, устанавливать и эксплуатировать таким образом, чтобы минимизировать риски микробной контаминации и обеспечить стабильное и постоянное производство воды соответствующего качества. При этом оно должно соответствовать требованиям Фармакопеи.	Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С.	Minor // Небольшое изменение
6.8	Воду для инъекций (ВДИ) необходимо производить из воды очищенной (ВО), хранить и распределять так, чтобы предотвратить микробное загрязнение – при условии постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С. Если ВДИ получена не методом дистилляции, а мембранами обратного осмоса, следует ввести этапы очистки методами нано- или ультрафильтрации.		Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 3

Табл. 3.3.

Table 3.3.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 3

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.13	Для предотвращения образования биопленок в трубах системы водоподготовки необходимо проводить стерилизацию и дезинфекцию по установленному графику или в случае, если число микроорганизмов превысит уровень угрозы и/или уровень действия. После дезинфекции системы водоподготовки химическими агентами должна следовать валидация процедур очистки оборудования. После проведения дезинфекции/регенерации необходимо провести анализ воды; результаты должны быть получены до начала повторного использования системы.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 4
Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 4

Табл. 3.4.
Table 3.4.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.16	Систему водоподготовки необходимо оснастить датчиками непрерывного мониторинга: датчиком содержания общего органического углерода (ТОС) и датчиком электропроводности.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 5
Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 5

Табл. 3.5.
Table 3.5.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.18	Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий посторонних включений в таком количестве, при котором может произойти загрязнение продукта или оборудования. Качество пара, используемого для стерилизации пористых материалов или систем SIP, необходимо регулярно контролировать в соответствии с параметрами валидации. В перечень этих параметров должны быть включены неконденсируемые газы, значение сухости, перегрев и качество конденсата пара.	Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.	Moderate // Умеренное изменение

Раздел 7 «Персонал»

Пункт 7.5 содержит (табл. 4.1) указания к введению процедуры запрета на работу в чистых помещениях для персонала на основании непрерывного мониторинга за его действиями. Данный пункт также устанавливает необходимость повторной квалификации работников перед возобновлением работы в чистых помещениях и разработке соответствующих стандартных операционных процедур и правил аттестации персонала.

Несмотря на отсутствие п. 7.6 (табл. 4.2) в версии Приложения №1 Правил, особая процедура, в соответствии с которой осуществляется допуск в помещения высоких классов чистоты (класс В и класс А) работников и служащих, не участвовавших в первичной квалификации данных помещений, уже разработана на большинстве предприятий ввиду особой критичности для производственного процесса.

Пункты 7.13 и 7.14 (табл. 4.3) расширяют и дополняют п. 51 актуальной версии Приложения 1. Решение об использовании

специальных носков как части одежды для чистых помещений, на данный момент, принимается на каждом предприятии самостоятельно, и их использование не является обязательным.

Пункт 7.13 устанавливает необходимость обязательного использования носков для чистых помещений до входа в зоны переобувания помещений классов С и В соответственно. Комплект одежды, которую работники надевают в пропускниках класса D, дополняется носками.

Пункт 7.14, по сравнению с соответствующим пунктом актуальной версии Приложения 1, указывает на необходимость применения только стерильной спецодежды для работы в помещениях класса В и А. Соответствующая санитарная обработка, о которой говорится в этом пункте, больше не является достаточной для обеспечения стерильности. Также вводится уточнение относительно необходимости использования в помещениях класса чистоты В и А элементов одежды, закрывающих глаза (например, очки), и маски для лица. Данное изме-

Таблица сравнений, раздел 7 «Персонал», фрагмент 1
Table of comparison, section 7. “Personnel”, fragment 1

Табл. 4.1.
Table 4.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
7.5	В чистых зонах необходимо вести непрерывный мониторинг действий персонала и/или, в случае выявления нарушений, отстранять работников от работы. Для возобновления работы работнику будет необходимо пройти переподготовку или переквалификацию. Это включает в себя прохождение теста с моделированием процесса асептической обработки.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 7. «Персонал», фрагмент 2
Table of comparison, section 7. “Personnel”, fragment 2

Табл. 4.2.
Table 4.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
7.6	Производителям необходимо ввести письменную процедуру допуска неквалифицированного персонала (например, строителей или подрядчиков по техобслуживанию) в помещения высоких классов чистоты (класс В и класс А). Допуск должен предоставляться при наличии исключительных обстоятельств, регистрироваться и оцениваться в соответствии со стандартами уровня классификации персонала.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение

нение приведет к необходимости реорганизации помещений по подготовке стерильной одежды, закупке нового оборудования.

Нами приведены материалы сравнения только четырех разделов, и уже из этого скромного анализа очевидна необходимость широкого сравнительного анализа всех разделов проекта Приложения 1 PIC/S путем создания ра-

бочей группы при согласовании с регуляторными органами Евразийского экономического союза по соблюдению требований надлежащей производственной практики. Цель этой масштабной работы – внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств и других лекарственных препаратов в странах ЕАЭС.

Таблица сравнений, раздел 7 «Персонал», фрагмент 3
Table of comparison, section 7 “Personnel”, fragment 3

Табл. 4.3.
Table 4.3.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение 1 к Правилам	Критичность и влияние
7.13	Запрещается входить в верхней одежде в зоны переодевания, ведущие в помещения классов В и С; предварительно рекомендуется надевать защитную одежду, в том числе специальные носки. В случае повторного использования одежды необходимо провести визуальный контроль ее целостности.	Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый работник в зоне класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.	Moderate // Умеренное изменение
7.14	Следует обеспечить всех работников в помещениях класса В и А стерильной спецодеждой (в том числе очками и масками для лица) подходящего размера на каждую рабочую смену. Во время работы необходимо регулярно дезинфицировать перчатки. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.		Moderate // Умеренное изменение

ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что введение в действие проекта Приложения 1 PIC/S GMP и имплементация его в требования к производству стерильных лекарственных средств Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза приведет к возникновению на предприятиях-производителях лекарственных средств фармацевтической промышленности несоответствий. По нашему мнению, могут возникнуть предпосылки рисков для качества.

Существенные изменения потребуются для соответствия 14 пунктам проекта. В данной статье показано наличие таких несоответствий пунктам 5.9, 5.21, 8.7, 8.16, 8.29, 9.17, 9.33. Это связано с тем, что большинство указанных требований отсутствует в актуальных действующих нормативных актах стран ЕАЭС.

Все это является основанием для проведения фармацевтическими предприятиями внутренних аудитов на соответствие требованиям проекта Приложения 1 PIC/S GMP в целях своевременного выявления несоответствий и разработки плана мероприятий по их устранению [21].

Несомненно необходимость включения стран ЕАЭС в международные организации, участвующие в регулировании производства и обращения лекарственных средств на основе качественного анализа.

Возможность совместно участвовать регуляторным органам надлежащей практики ЕАЭС и PIC/S в обмене информацией и в дальнейшей гармонизации стандартов GMP в руководящих документах позволит, на примере настоящего исследования, при производстве стерильных препаратов строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. News. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [Internet]. Geneva: PIC/S Secretariat; 2020 [updated 2020 February 20th; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
2. Проект Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств). Документы для промышленности. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
3. Ashley. New Draft Annex 1. PIC/S and EU finally arrives [Internet]. PharmOut; 2017 [updated 2017 December 21st; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.pharmout.net/new-annex-1-eu-pic-s>.
4. GMP PIC/S. PE 009-9, Part 3. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products [Internet]. Geneva: PIC/S Secretariat; 2009 [updated 2009; cited 2020 March 20th]. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=home;rnd=0.881414099729063>
6. Revision of Annex 1 «Manufacture of Sterile Medicinal Products» published for Comments. Heidelberg: ECA Academy; 2017 [updated 2017; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/revision-of-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products-published-for-comments>.
7. Мешковский, А. Еще одна попытка. Россия подала предварительную заявку на вступление в авторитетную глобальную организацию / А. Мешковский // Российская газета: [сайт]. – 2017. – 13 окт. – URL: <https://rg.ru/2017/10/13/rf-podala-zaiavku-na-vstuplenie-v-shemu-sotrudnichestva-farminspekcij.html> (дата обращения: 20.03.2020).
8. Пресс-служба ФБУ «ГИЛС и НП». Российский фармрынок ждет вступления страны в PIC/S / Пресс-служба ФБУ «ГИЛС и НП» // Новости GMP: [сайт]. – 2019. – март. – URL: <https://gmpnews.ru/2019/03/rossijskij-farmrynok-zhdet-vstupleniya-strany-v-pic-s/> (дата обращения: 20.03.2020).
9. Россия сможет присоединиться к PIC/S и выйти на новые фармацевтические рынки // Минпромторг России : [сайт]. – 2019. – ноябрь. – URL: http://minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/#rossiya_smozhet_prisoedinitnya_k_pics_i_vyyti_na_novye_farmaceuticheskie_rynki (дата обращения: 16.06.2020). Текст: электронный.
10. Саттон, С. Контроль загрязнений. Всесторонний обзор стратегий контроля микробной загрязненности / С. Саттон // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №3 (59). – С. 50–56.
11. Семинюта, С. Н. Аспекты асептической технологии. Персонал / С. Н. Семинюта // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №3 (59). – С. 57–61.
12. Балаханов, М. В. Новое в стандартизации чистоты помещений / М. В. Балаханов // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №2 (58). – С. 12–17.
13. Эйшфорд, Х. Производство с использованием изоляционных технологий / Х. Эйшфорд // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №2 (58). – С. 61–64.
14. Рекомендации PIC/S «Приложение 1 к GMP в редакции 2008 г. Интерпретация наиболее важных изменений по производству стерильных лекарственных средств» // Чистые помещения и технологические среды. – 2014. – №3 (51). – С. 36–40.
15. Проектирование промышленных предприятий. Часть 1. Нормативная база и основные системы сертификации для «Зеленого строительства» / В. В. Емжина, М. Г. Каверина, А. Б. Фадеева, А. В. Господинов // Чистые помещения и технологические среды. – 2013. – №3 (58). – С. 74–80.
16. Осмоловская, И. А. Вектор изменений / И. А. Осмоловская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), спецвыпуск. – С. 12–18.
17. Фролкин, В.А. Общие требования к чистым помещениям при производстве лекарственных препаратов и рекомендации по выбору конструкций для строительства чистых помещений / В.А. Фролкин, Е.А. Шмаков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), Спецвыпуск. – С. 20–25.
18. Фролкин, В. А. Принципы организации современного производственного склада в соответствии с правилами GMP / В. А. Фролкин, Е.А. Шмаков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), Спецвыпуск. – С. 32–41.
19. Kodash A, Basevich A, Bitkina T, Smirnova E, Kaukhova I. Audit of the Production of Sterile Medicines for Compliance with the Requirements of the Draft EU GMP Annex 1 with Risk Analysis. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019; 7: 153-5.
20. Кодаш, А. А. Влияние изменений в Приложении №1 к GMP ЕС и GMP PIC/S на оснащение производственного процесса в технологии асептического производства / А. А. Кодаш, А. В. Басевич // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2018. – С. 165.
21. Кодаш, А. А. Роль внешнего аудита в построении плана развития предприятия / А. А. Кодаш, А. В. Басевич // Сборник статей XXVI международной научно-практической конференции «EurasiaScience», часть I. – 2019. – С. 78.
22. Sandle, Tim. (2020). EU GMP Annex 1: What The 'Final' Draft Reveals. 24. 1-15. – 2020. – апрель. – URL: https://www.researchgate.net/publication/340565418_EU_GMP_Annex_1_What_The_'Final'_Draft_Reveals (дата обращения: 16.06.2020).
23. История // Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик: [сайт]. – URL: https://gilsinp.ru/?page_id=42 (дата обращения: 20.03.2020).
24. Проект новой версии приложения №1 GMP (ЕС). // Чистые помещения и технологические среды. – 2018. – №3 (67). – С. 24–35.

25. Такер, Дж. Руководство GMP ЕС. Приложение 1: Что нового в области очистки и дезинфекции / Дж. Такер // Чистые помещения и технологические среды. – 2019. – №2 (70). – С. 9–14.
26. Бейсман, Х. Пересмотр подходов к асептическим производственным процессам – что требуется изменить? / Х. Бейсман // Чистые помещения и технологические среды. – 2019. – №2 (70). – С. 16–23.
27. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 декабря 2011 г. № 680-ст; дата введения 2012-12-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200090083> (дата обращения: 20.03.2020). – Текст: электронный.
28. ICH Q10 (2008) Pharmaceutical Quality System // ICH – [сайт]. – URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (дата обращения: 16.06.2020). Текст: электронный.
29. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 1. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 октября 2017 г. № 1442-ст; дата введения 2018-12-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200157235> (дата обращения: 20.03.2020). – Текст: электронный.
30. ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 25 декабря 2001 г. № 590-ст; дата введения 2003-01-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-14644-2-2001> (дата обращения: 03.04.2020). – Текст: электронный.
31. ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний (с Поправкой): утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. № 616-ст; дата введения 2008-10-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200062542> (дата обращения: 03.04.20).
32. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 3 апреля 2002 г. № 125-ст; дата введения 2003-04-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200029943> (дата обращения: 03.04.20).
33. ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 марта 2005 г. № 48-ст; дата введения 2006-01-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200039099> (дата обращения: 03.04.20).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна Викторовна Басевич, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Ирина Евгеньевна Каухова, д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

Артемий Алексеевич Кодаш, магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: artemij.kodash@spcru.ru

Татьяна Александровна Биткина, ассистент Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: tania3602@mail.ru

Елена Михайловна Смирнова, ассистент Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: e.smirnova@pharmdesign.ru

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna V. Basevich, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Industrial technology of medicines Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Irina E. Kaukhova, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Industrial technology of medicines Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

Artemii A. Kodash, master student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: artemij.kodash@spcpu.ru

Tatiana A. Bitkina, Assistant, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: tania3602@mail.ru

Elena M. Smirnova, Assistant, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: e.smirnova@pharmdesign.ru

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

Implementation and maintenance of harmonized GMP standards of the sterile drugs manufacturing quality by PIC/S and EAEU inspections

©2020. A.V. Basevich¹, I.E. Kaukhova¹, A.A. Kodash¹, T.A. Bitkina¹, E.M. Smirnova¹, V.I. Stepchenkov²

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

* e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Received May 02, 2020;

Revised June 20, 2020;

Accepted June 29, 2020

The article presents the analysis of the compliance with the requirements of GMP rules in two guidance documents for industry: the valid EAEU document Annex 1 to the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 77 "On the approval of the Rules of Good Manufacturing Practices of the Eurasian Economic Union" and the GMP PIC/S Draft Annex 1, which is currently under discussion. It is the 2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products). A comparative assessment based on CCS risk analysis was carried out, emerging quality risks were identified and their qualitative assessment was carried out.

When analyzing the changes in the GMP PIC/S Draft Annex 1 regarding the current version, the documents have shown significant differences in all sections of the document: the scope of application includes additional areas in which the general principles of the Annex can be applied; general principles for the sterile products manufacturing; highlighting specific requirements for sterile products; manufacturing and specific technologies, etc. The approaches to be taken in relation to harmonization of requirements with the GMP rules for the sterile drugs manufacturing quality are being discussed.

The research confirmed that discrepancies in the documents requirements would inevitably lead to quality risks. Hence the need for harmonization of the standards set forth in the documents to realize production requirements.

KEYWORDS: GMP; PIC/S; drug manufacturing; manufacturing equipment; cleanrooms; risk analysis; risk management for quality assurance; comparative assessment; observation method; comparative assessment method; identified differences; contamination control

УДК: 615.238:616.921.5-053

Структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями

©2020. И.А. Наркевич¹, О.Д. Немятых¹, В.Н. Тимченко², Д.Д. Сиукаева^{1*},
Т.М. Тернинко¹, В.А. Алексеева¹

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 18.05.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В работе проведена оценка ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями. Использованы методы контент-анализа, агрегирования данных, сравнительного анализа. Информационную базу исследования составили данные ГРЛС и РЛС по состоянию на 26 ноября 2019 года, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов. Показано, что в Российской Федерации зарегистрировано 201 торговое наименование лекарственных препаратов (35 МНН) и 57 субстанций. Лидирующие позиции в структуре предложения препаратов и субстанций занимают российские производители (76% и 70% соответственно). При этом структуризация по лекарственным формам позволяет выделить таблетки и порошки (39% и 78% для готовых лекарственных форм и субстанций соответственно). В структуре ассортимента лекарственных препаратов превалирует ацикловир (25% и 19% по международным непатентованным и торговым наименованиям соответственно). Наибольшую долю в структуре ассортимента субстанций занимает интерферон альфа-2b (17,5%). Результаты проведенного анализа демонстрируют, что для большинства препаратов производитель осуществляет все стадии производства, включая выпускающий контроль качества (67%). За 2015–2019 годы индекс обновления ассортимента исследуемой группы составил 22,38%. В условиях неконтролируемого роста заболеваемости представленный ассортимент противовирусных и иммуномодулирующих средств достаточен для удовлетворения потребностей российской педиатрии. Одним из перспективных направлений развития фармацевтической индустрии в части лекарственного обеспечения детей, больных острыми вирусными инфекциями, является разработка препаратов в виде детских скорректированных форм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРЛС; РЛС; фармацевтический рынок; маркетинговое исследование; острые вирусные инфекции; противовирусные препараты; дети

DOI: 10.17816/phf34093/2713-153X-2020-2-2-20-28

СОКРАЩЕНИЯ:

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств;

РЛС – Регистр лекарственных средств;

МНН – международное непатентованное наименование.

ВВЕДЕНИЕ

Острые вирусные инфекции (включая герпес-вирусы и острые респираторные вирусные инфекции) являются одной из самых распространенных патологий инфекционного генеза в педиатрической практике [1–4]. Несмотря на то, что на сегодняшний день выявлено более 300 видов различных возбудителей острых вирусных инфекций, обладающих высокой тропностью к тканям респираторного тракта, вопросы повышения эффективности профилактики и лечения вирусных инфекций до сих пор остаются актуальными [5–13]. Проблема выбора эффективной стратегии терапии острых вирусных инфекций является особенно важной для детской практики, поскольку инфекции с рецидивирующим, тяжелым течением могут привести к нарушению нервно-психологического и физического развития, а также ослаблению общих механизмов функциональной защиты развивающегося организма [14–29].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводился в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR. В работе использовались методы контент-анализа, агрегирования данных, сравнительно-

го анализа. Информационную базу исследования составили данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) и Регистра лекарственных средств (РЛС) по состоянию на 26 ноября 2019 года, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов [30–32].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ассортимента внесенных в ГРЛС по состоянию на 26 ноября 2019 года лекарственных препаратов, применяемых для терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями, позволяет утверждать, что в обращении на российском фармацевтическом рынке находится 201 торговое наименование (35 МНН). Результаты структурного анализа предложения демонстрируют, что наибольший удельный вес среди международных непатентованных наименований в выборке занимают ацикловир (25%), ремантадин (11%), валацикловир (5,5%) (табл. 1).

Сравнительный анализ структуры ассортимента по торговым наименованиям демонстрирует, что весомый вклад вносят препараты на основе ацикловира (19%), ремантадина (9%) и оксолина (5%) (табл. 2).

Показано, что 76% препаратов для терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями, репрезентованы российскими производителями. В структуру импорта существенный вклад вносят Германия (15%), Индия (11%) и Республика Беларусь (11%) (рис. 1).

Топ-15 международных непатентованных наименований
TOP-15 international non-proprietary names

Табл. 1.

Table 1.

№	МНН	Количество зарегистрированных позиций, абс.	Удельный вес в номенклатуре, %
1.	Ацикловир	50	25
2.	Ремантадин	22	11
3.	Валацикловир	11	5,5
4.	Осельтамивир	10	5
5.	Диоксотетрагидрокситетрагидрона фталиин	9	5
6.	Интерферон альфа-2b	8	4
7.	Инозин пранобекс	7	3,5
8.	Умифеновир	7	3,5
9.	Азоксимера бромид	5	2,5
10.	Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол	3	1,5
11.	Аминодигидрофталазиндион натрия	3	1,5
12.	Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин	3	1,5
13.	Интерферон альфа-2b + Таурин	3	1,5
14.	Альфа-глутамил-триптофан	2	1
15.	Дезоксирибонуклеат натрия	2	1

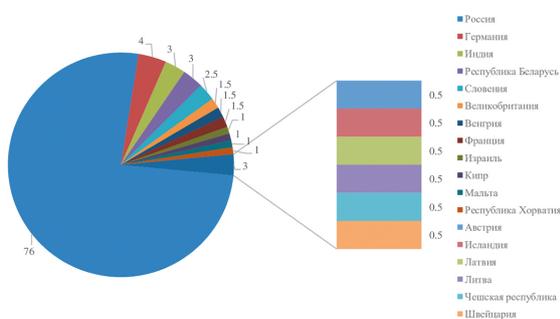


Рис. 1. Структуризация предложения лекарственных препаратов по странам-производителям
Fig. 1. Structuring the supply of drugs by manufacturing country

Данные ГРЛС демонстрируют, что выпуск исследуемого ассортимента лекарственных препаратов обеспечивают 110 производителей (юридические лица, держатели регистрационных удостоверений). Среди лидеров по количеству препаратов в портфеле компаний (2,5% общей структуры предложения) стоит отметить «Сандоз д.д.» (Словения), ООО «НПО «Материя Медика холдинг» (Россия), ООО «НПО Петровак Фарм» (Россия), ОАО «Синтез» (Россия), ЗАО «МБНПК «Цитомед» (Россия), АО «Татхимфармпрепараты» (Россия) (табл. 3).

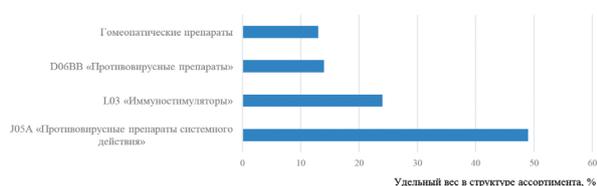


Рис. 2. Структуризация предложения лекарственных препаратов по фармакотерапевтическим группам
Fig. 2. Structuring the supply of drugs by pharmacotherapeutic groups

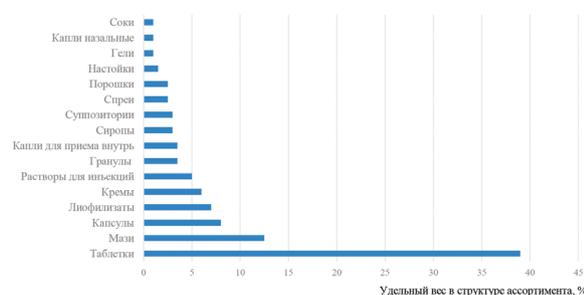


Рис. 3. Структуризация предложения лекарственных препаратов по формам выпуска
Fig. 3. Structuring proposals drugs used by release forms

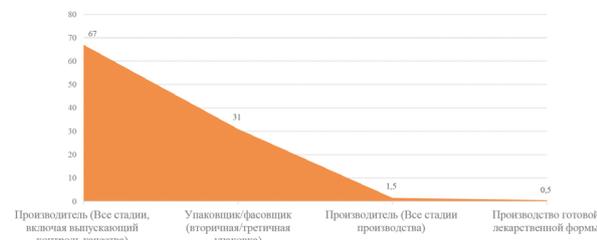


Рис. 4. Структуризация предложения лекарственных препаратов по стадиям производства
Fig. 4. Structuring the supply of drugs by stages of production

Топ-17 торговых наименований
TOP-17 invented names

Табл. 2.
 Table 2.

№	Торговое наименование	Количество зарегистрированных позиций, абс.	Удельный вес в номенклатуре, %
1.	Ацикловир	38	19,00
2.	Ремантадин	18	9,00
3.	Оксолин	9	5,00
4.	Валацикловир	7	3,50
5.	Арбидол	5	2,50
6.	Зовиракс	5	2,50
7.	Осельтамивир	5	2,50
8.	Полиоксидоний	5	2,50
9.	Алфубин	4	2,00
10.	Иммунал	3	1,50
11.	Виферон	3	1,50
12.	Галавит	3	1,50
13.	Гронприносин	3	1,50
14.	Генферон	3	1,50
15.	Цитовир	3	1,50
16.	Ремантадин	3	1,50
17.	Иммунофан	3	1,50

Структуризация предложения по фармакотерапевтическим группам показывает, что категория J05A «Противовирусные препараты системного действия» охватывает 49% ассортимента, группа L03 «Иммуностимуляторы» составляет 24%, группа D06BB «Противовирусные препараты» – 14%. Гомеопатические препараты занимают 13% ассортиментной матрицы (рис. 2).

Сравнительная оценка вклада отдельных форм выпуска в общую структуру ассортимента лекарственных препаратов для терапии острых вирусных инфекций у детей указывает на тот факт, что наибольший удельный вес имеют таблетированные формы (39%), мази (12,5%) и капсулы (8%) (рис. 3).

Примечательно, что для большинства (67%) лекарственных препаратов, применяемых для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями, производитель осуществляет все стадии производства на территории Российской Федерации, включая выпускающий контроль качества. Стадия «упаковка/фасовка» реализуется для 31% анализируемого ассортимента (рис. 4).

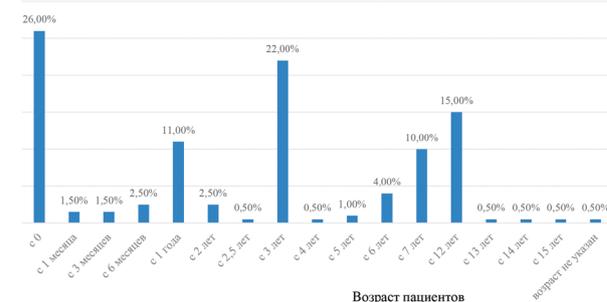


Рис. 5. Структуризация предложения лекарственных препаратов по особенностям применения в педиатрической практике
Fig. 5. Structuring the supply of drugs by the features of use in pediatric practice

Топ-25 производителей лекарственных препаратов
TOP-25 drug manufacturers

Табл. 3.
Table 3.

№	Компания-производитель	Количество зарегистрированных наименований, абс.	Удельный вес в номенклатуре, %
1.	Сандоз д.д.	5	2,50
2.	ООО «НПФ+Материя медика холдинг»	5	2,50
3.	ООО «НПО Петровакс Фарм»	5	2,50
4.	ОАО «Синтез»	5	2,50
5.	ЗАО «МБНПК «Цитомед»	5	2,50
6.	АО «Татхимфармпрепараты»	5	2,50
7.	РУП «Белмедпрепараты»	4	2,00
8.	ООО «Атолл»	4	2,00
9.	АО «Отисифарм»	4	2,00
10.	ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России	3	1,50
11.	ООО НПП «Бионокс»	3	1,50
12.	ООО «ЭДАС»	3	1,50
13.	ООО «Фирн М»	3	1,50
14.	ООО «Ферон»	3	1,50
15.	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»	3	1,50
16.	ООО «Сэлвим»	3	1,50
17.	ООО «Озон»	3	1,50
18.	ОАО «Гедеон Рихтер»	3	1,50
19.	ОАО «Авексима»	3	1,50
20.	ЗАО «Канонфарма продакшн»	3	1,50
21.	ЗАО «Биокад»	3	1,50
22.	Дойче Хомеопати-Унион ДХУ- Арцнаймиттель ГмБХ & Ко.КГ	3	1,50
23.	АО «ФП «Оболенское»	3	1,50
24.	АО «Валента Фарм»	3	1,50
25.	АО «Акрихин»	3	1,50

Выявлено, что 52 позиции противовирусных и иммуномодулирующих препаратов разрешены к применению у детей, больных острыми вирусными инфекциями, с рождения (рис. 5).

Систематизация регистрационных номеров лекарственных препаратов за последние пять лет позволила установить,

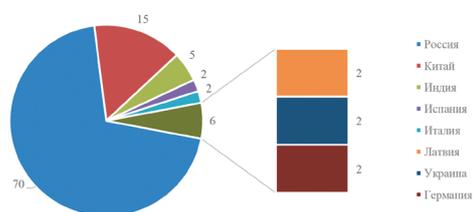


Рис. 6. Структуризация предложения фармацевтических субстанций по странам-производителям
Fig. 6. Structuring the supply of pharmaceutical substances by manufacturing country

что максимальное количество новых позиций (8%) было зарегистрировано в 2018 году и составляло 18 наименований. При этом индекс обновления ассортимента (I_о), рассчитываемый как отношение количества наименований новых лекарственных препаратов за исследуемый период к общему количеству позиций, разрешенных к применению в Российской Федерации, составил 22,38% (табл. 4).

Оценка индекса Вышковского, как опережающего индикатора рынка, определяемого отношением количества запросов определенного бренда к общему числу запросов в системе RLSNET® за определенный период, показала, что наибольшим информационным спросом пользуются генферон (0,2562), изопринозин (0,2401) и виферон (0,1977) (табл. 5).

Анализ ассортимента субстанций с противовирусным и иммуномодулирующим действием позволил установить, что на фармацевтическом рынке России зарегистрировано 57 наименований, среди которых 70% отечественного и 30%

Анализ обновления ассортимента
Assortment update analysis

Табл. 4.
Table 4.

Год регистрации	Количество зарегистрированных новых ЛП, абс.	Количество зарегистрированных новых ЛП, %	I ₀ , %
2015	6	3,00	22,38
2016	9	5,00	
2017	3	1,50	
2018	18	8,00	
2019	9	4,50	

зарубежного производства. При этом существенный вклад в структуру импорта вносят Китай и Индия (53% и 18% соответственно) (рис. 6).

Структурный анализ ассортимента фармацевтических субстанций позволяет утверждать, что на российском рынке преобладают три позиции: интерферон альфа-2b (17,5%), ацикловир (14%) и тиролон (12%) (табл. 6).

Сравнительный анализ структуры предложения показал, что среди производителей фармацевтических субстанций наибольший (5%) вклад вносит китайская компания Чжецзян Чериотир Фармасьютикал Ко. (табл. 7).

Сравнительная оценка вклада отдельных форм выпуска в общую структуру ассортимента субстанций позволяет выделить порошки, удельный вес которых достигает 78%. Остальные формы представлены растворами и лиофилизатами.

В результате систематизации полученных в исследовании данных построен макроконтур российского фармацевтического рынка.

Основные параметры ассортимента и характеристики рынка демонстрируют, что формирование последнего осуществляется преимущественно (76%) российскими компаниями полного цикла (67%). За счет позиций на основе ацикловирсодержащих лекарственных средств преобладают препараты категории J05A «Противовирусные препараты системного действия» (49%). В ассортиментной матрице наиболее широко представлены препараты в форме таблеток, охватывающие 39% предложения. Это подчеркивает актуальность изменения вектора традиционных фармацевтических разработок в сторону формирования номенклатуры

лекарственных препаратов в виде детских скорректированных форм. Максимальное число позиций (26%) разрешены к применению у детей с рождения. Индекс обновления ассортимента составляет 22,38%.

В сегменте фармацевтических субстанций преобладают (70%) позиции российских производителей, репрезентативные преимущественно в форме порошков (78%). Лидером по количеству производителей субстанций (17,5%) является интерферон альфа-2b (рис. 7).

Топ-10 лекарственных препаратов по значению индекса Вышковского
TOP-10 drugs by the value of the Vyshkovsky index

№	Наименование ЛП	Значение индекса Вышковского
1.	Генферон	0,2562
2.	Изопринозин	0,2401
3.	Виферон	0,1977
4.	Тамифлю	0,1397
5.	Кагоцел	0,1390
6.	Полиоксидоний	0,1378
7.	Гроприносин	0,1026
8.	Иммунал	0,0975
9.	Генферон лайт	0,0875
10.	Имунофан	0,0857

Топ-5 наименований фармацевтических субстанций
TOP-5 names of pharmaceutical substances

№	Наименование субстанции	Количество зарегистрированных позиций, абс.	Удельный вес в номенклатуре, %
1.	Интерферон альфа-2b	10	17,50
2.	Ацикловир	8	14,00
3.	Тиролон	7	12,00
4.	Ремантадин	5	9,00
5.	Умифеновир	4	7,00



Рис. 7. Ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка
Fig. 7. Assorted macro-contours of the pharmaceutical market
Примечание: * показатели макроконтура для фармацевтических субстанций, ** индекс генферона.

Топ-10 фармацевтических субстанций по компаниям-производителям

Табл. 7.

Table 7.

TOP-10 pharmaceutical substances by manufacturing companies

№	Компания-производитель	Количество зарегистрированных позиций, абс.	Удельный вес в номенклатуре, %
1.	Чжецзян Чериотир Фармасьютикал Ко.Лтд	3	5,00
2.	ЗАО «Биологические исследования и системы»	2	3,50
3.	ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон»	2	3,50
4.	ООО «Фармстандарт»	2	3,50
5.	ООО «Научно-производственная фирма «КЕМ»	2	3,50
6.	ООО «НПО Петровакс Фарм»	2	3,50
7.	ООО «Фармапарк»	2	3,50
8.	Хонор Лаб Лимитед	2	3,50
9.	Хубей Максфарм Индастриз Ко.Лтд	2	3,50
10.	Чжецзян Жебей Фармасьютикал Ко.Лтд	2	3,50

Выводы

1. Полученные результаты дают основание полагать, что заполнение российского фармацевтического рынка противовирусными и иммуномодулирующими препаратами осуществляется преимущественно (76%) российскими производителями полного цикла (67%). При этом структурный анализ ассортимента препаратов и субстанций позволяет говорить об отсутствии зависимости российского производителя от поставок сырья из-за рубежа.

2. Все периоды детства обеспечены соответствующим возрасту ребенка ассортиментом противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

3. В условиях неконтролируемого роста заболеваемости представленный ассортимент противовирусных и иммуномодулирующих средств достаточен для удовлетворения потребностей национальной системы здравоохранения в части лекарственного обеспечения детей, больных острыми вирусными инфекциями.

4. Высокий удельный вес лекарственных препаратов в форме таблеток (39%) ограничивает вариабельность фармакотерапии в условиях нарастающей инфекционной и вирусной нагрузки на детский организм и обуславливает актуальность разработки и производства препаратов, обладающих более высокой биодоступностью и соответствующих концепциям современной педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара / В.Н. Тимченко, В. Ф. Суховещкая, Т.М. Чернова [и др.] – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106 // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 1. – С. 100–106.

2. Спичак, И.В. Анализ ассортимента российского рынка лекарственных препаратов для лечения ОРВИ / И.В. Спичак, Ю.И. Мурашко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2016. – № 19 (240). – С. 148–155.

3. Исаков, В.А. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых / В.А. Исаков, Т.В. Беляева, О.И. Афанасьева // Вопросы современной педиатрии. – № 12 (1). – 2013. – С. 136–140.

4. Тимченко, В.Н. Диагностика и лечение детских инфекций: справочник / В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, И.Б. Михайлов [и др.] // Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2020. – С. 476.

5. Наркевич, И.А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Е.В. Куддыркаева [и др.] // Фармация. – 2016. – № 7. – Т. 65. – С. 3–7.

6. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф.

В.Н. Тимченко. – 4-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2012. – 623 с.

7. Наркевич, И.А. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева [и др.] – DOI 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43 // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 31–43.

8. Наркевич, И.А. Актуальные аспекты лекарственного обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 2 (69). – С. 138–143.

9. Бардаханова, М.С. Анализ ассортимента противовирусных препаратов для лечения респираторных инфекций на фармацевтическом рынке Забайкальского края / М.С. Бардаханова // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2017. – Вып. 2. – С. 26–28.

10. Немятых, О.Д. Фармакоэпидемиологические основы терапии инфекционных патологий дыхательной системы в педиатрической практике / О.Д. Немятых, Д.Д. Сиукаева, Н.А. Кузьмина // Сборник «Инновации в здоровье нации». – 2016. – С. 447–451.

11. Nair H. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 9807 (378): 1917-30.
12. Сальникова, А.Г. Некоторые аспекты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств / А.Г. Сальникова, Е.Г. Балахонова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 6 (13). – С. 60–63.
13. Наркевич, И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 16 (3). – С. 194–201.
14. Наркевич, И.А. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева. – DOI 10.21518/1561-5936-2019-10-52-57 // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2019. – № 10. – С. 52–56.
15. Сиукаева, Д.Д. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией / Д.Д. Сиукаева, И.А. Наркевич, В.Н. Тимченко. – DOI 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012 // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – № 11 (3). – С. 8–12.
16. Немятых, О.Д. Анализ структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с ОРВИ / О.Д. Немятых, Д.Д. Сиукаева, Т.М. Тернинко [и др.] // Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург: Изд-во СПбФУ, 2020. – 860 с.
17. Наркевич, И.А. Изучение затрат на фармакотерапию пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрической практике с использованием математико-статистических методов анализа / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.Д. Сиукаева [и др.] – DOI 10.17749/2070-4909.2018.11.4.028-037 // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – № 11 (4). – С. 28–37.
18. Сиукаева, Д.Д. Интегрированный ABC/FMR-анализ в исследовании затрат на фармакотерапию внебольничной пневмонии в педиатрии / Д.Д. Сиукаева, О.Д. Немятых // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 2. – № 66. – С. 43–48.
19. Ковалева, К.А. Анализ государственных закупок в сегменте льготного лекарственного обеспечения пациентов со стабильной стенокардией (на примере Санкт-Петербурга) / К.А. Ковалева, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 1. – С. 83–88.
20. Наркевич, И.А. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для оказания паллиативной помощи детям в Российской Федерации / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева [и др.] – DOI 10.21518/1561-5936-2019-7-8-28-32 // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2019. – № 7–8. – С. 28–32.
21. Сиукаева, Д.Д. Комплексная маркетинговая оценка рынка лекарственных средств для лечения пневмоний у детей / Д.Д. Сиукаева, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. Научно-производительный журнал. – 2017. – № 4 (21). – С. 292–296.
22. Акамова, А.В. Немятых, О.Д., Наркевич, И.А. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов / А.В. Акамова, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4 (21). – С. 276–280.
23. Ковалева, К.А. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией в Российской Федерации / К.А. Ковалева, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14 – № 5 (83). – С. 43–47.
24. Наркевич, И.А. Анализ структуры ассортимента вакцин на российском фармацевтическом рынке / И.А. Наркевич, В.П. Трухин, И.И. Басакина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 4. – С. 94–100.
25. Сиукаева, Д.Д. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики / Д.Д. Сиукаева, О.Д. Немятых // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 66 (6). – С. 114–118.
26. Белоусова, О.В. Анализ ассортимента лекарственных препаратов на локальном фармацевтическом рынке, применяемых при простудных заболеваниях / О.В. Белоусова, Е.П. Петухова, Е.А. Белоусов // Медицинское образование сегодня. – 2020. – № 1. – С. 90–98.
27. Сиукаева, Д.Д. Анализ госпитальных закупок противомикробных препаратов системного действия на фармацевтическом рынке Северо-Западного федерального округа / Д.Д. Сиукаева, И.А. Наркевич, О.Д. Немятых [и др.] – DOI 2075-4728-2018-41-4-672-686 // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41. – № 4. – С. 672–686.
28. Сальникова, А.Г. Некоторые аспекты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств / А.Г. Сальникова, Е.Г. Балахонова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 6 (13). – С. 60–63.
29. Немятых, О.Д. Исследование структуры потребления антибактериальных препаратов в рамках фармакотерапии пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрии / О.Д. Немятых, Д.Д. Сиукаева // Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций: Всерос. науч.-практ. конф., Саратов, 25–26 окт. 2018 г.: сб. материалов / Саратов. гос. мед. ун-т. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2018. – С. 150–151.
30. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (дата обращения: 26.11.2019).
31. Регистр лекарственных средств. – URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 26.11.2019).
32. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 26.11.2019).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Немятых Оксана Дмитриевна, д-р фармацевт. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

Тимченко Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Сиукаева Дина Динорьевна, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Тернинко Таисия Михайловна, студентка 4-го курса фармацевтического факультета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: terninko.taisiya@pharminnotech.com

Алексева Василина Александровна, студентка 5-го курса фармацевтического факультета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vasilina.alekseeva@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor A. Narkevich, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, Rector Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Oksana D. Nemyatykh, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

Vladimir N. Timchenko, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Infectious diseases in children named after Professor M.G. Danilevich, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Dina D. Siukaeva, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com; <https://orcid.org/0000-0002-8736-3298>

Taisia M. Terninko, 4th year student Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: terninko.taisiya@pharminnotech.com

Vasilina A. Alekseeva, 5th year student Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vasilina.alekseeva@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Structural analysis of drugs assortment for etiopathogenetic therapy of children with acute viral infections

©2020. I.A. Narkevich¹, O.D. Nemyatykh¹, V.N. Timchenko², D.D. Siukaeva¹, T.M. Terninko¹, V.A. Alekseeva¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

* e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Received May 18, 2020;

Revised June 20, 2020;

Accepted June 29, 2020

The purpose of the study is to evaluate the range of drugs for the etiopathogenetic treatment of children with acute viral infections. The methods of content analysis, data aggregation, comparative analysis were used. The research information base was made up of State Register of Medicines (SRM) and National Registry of Medicines (NRM) data as of 26 November 2019, as well as instructions for the medical use of drugs. It has been shown that in the Russian Federation 201 trade names of drugs (35 INN) and 57 substances are registered. The leading positions in the structure of the supply of drugs and substances are held by Russian manufacturers (76% and 70%, respectively).

At the same time, structuring by dosage forms allows one to isolate tablets and powders (39% and 78% for finished dosage forms and substances, respectively). Acyclovir prevails in the structure of the range of medicines (25% and 19% for international non-proprietary and trade names, respectively). The largest share in the structure of the assortment of substances is covered by interferon alfa-2b (17,5%). The results of the analysis demonstrate that for most drugs, the manufacturer carries out all stages of production, including issuing quality control (67%). For 2015-2019, the renewal index of the assortment of the study group was 22,38%.

Given the uncontrolled increase in the incidence rate, the presented assortment of antiviral and immunomodulating agents is sufficient to satisfy the needs of Russian pediatrics. One of the promising vectors for the development of the pharmaceutical industry in terms of providing medicines for children with acute viral infections is the development of drugs in the form of children's corrected forms.

KEYWORDS: SRM; NRM; pharmaceutical market; marketing study; acute viral infections; antiviral drugs; pediatrics



АССОЦИАЦИЯ
ЗАСЛУЖЕННЫХ ВРАЧЕЙ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глубокоуважаемые читатели!

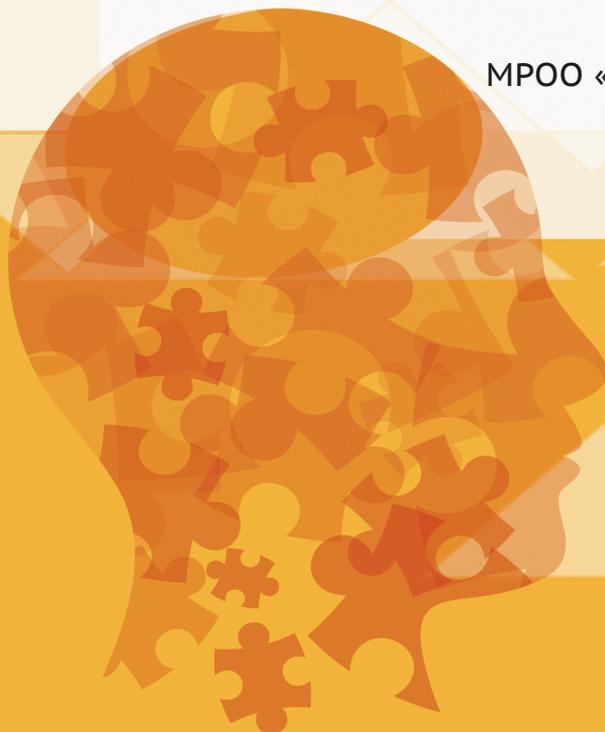


При инициативе Ассоциации заслуженных врачей Российской Федерации в федеральных округах периодически проводятся межрегиональные стратегические сессии ассоциации, в ходе которых участники – работники медицинских организаций, региональных и муниципальных органов управления здравоохранения; представители органов законодательной и исполнительной власти всех уровней; менеджмент субъектов фармацевтической деятельности и предприятий фармацевтической промышленности – принимают участие в выработке экспертных предложений Министерству здравоохранения Российской Федерации, которые должны способствовать эффективной реализации его решений.

В ходе работы нашей ассоциации сформировались тематические группы, такие как «Наставничество в медицинской среде», «Экспертная деятельность», «Доступ инноваций в медицину», «Здоровые дети – здоровая Россия», «Обращение с медицинскими отходами» и другие, работающие по актуальным направлениям развития здравоохранения.

На страницах издания «Формулы Фармации» мы будем информировать вас о миссии тематических групп и их проектных темах.

Председатель правления
МРОО «АССОЦИАЦИЯ ЗАСЛУЖЕННЫХ ВРАЧЕЙ РФ»
Леонид Викторович Архипенко



УДК: 615.23/458

Экспериментальное исследование липосомальной формы фенотерола после совершенствования методики ее получения

©2020. Т.М. Устинова¹, Н.Г. Венгерович^{1,2}, М.А. Юдин^{1,3}

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Поступила в редакцию 20.05.2020 г.

После доработки 02.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

Проведено исследование влияния различной концентрации криопротектора (сахарозы) на показатель эффективности включения фенотерола в липидную матрицу в процессе лиофилизации. Показано, что липосомальная форма с содержанием криопротектора во внутренней среде липосом, равным 2,5%, а во внешней – 2%, обеспечивает длительное сохранение препарата в полости липосом. При данных условиях удается достичь монодисперсного распределения частиц с медианным диаметром $4,28 \pm 1,62$ мкм. Предположительный количественный состав криопротектора обеспечивает технологичность процесса получения липосом, позволяет повысить стабильность структуры лиофилизата и предотвратить слипание частиц, обеспечивая их однородность.

В условиях *in vitro* показан профиль двухэтапного высвобождения фенотерола из липосомальной формы. Первый этап быстрого высвобождения характеризовался переходом в свободную форму до 42% инкапсулированного фенотерола в течение 15 минут. На втором в течение 480 минут высвобождение активного начала происходило медленнее.

На модели бронхоспазма, индуцированного 1%-м гистамином, показано преимущество липосомальной формы фенотерола по сравнению с его свободной формой в виде водного раствора. Интратрахеальное введение липосомальной формы фенотерола в дозе 17 мкг/кг обеспечивало в течение 360 минут сохранение функции внешнего дыхания на уровне исходных значений, несмотря на ингаляцию гистамином, тогда как длительность действия фенотерола не превышала 120 минут.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липосомы; криопротектор; лиофилизация; pH-градиент; бронхоконстрикция; гистамин; β_2 -агонисты; фенотерол; внешнее дыхание

DOI: 10.17816/phf34272/2713-153X-2020-2-2-30-37

СОКРАЩЕНИЯ:

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ФВД – функции внешнего дыхания;

ДО – дыхательный объем;

МОД – минутный объем дыхания.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день подходы в лечении синдрома бронхиальной обструкции включают фармакологическое воздействие на бронхоспазм, воспаление и отек слизистой оболочки бронхов. В качестве препаратов купирования бронхоспазма используют ингаляционные β_2 -агонисты короткого и длительного действия. По рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» пациентам предлагается использовать короткодействующие бронходилататоры (фенотерол, сальбутамол) по потребности [1]. В случае ХОБЛ средней тяжести используют сочетание короткодействующих бронходилататоров с антибиотиками/пероральными глюкокортикостероидами [2–5]. Одним из способов коррекции таких случаев может выступать липосомальная форма фенотерола, которая позволит увеличить длительность циркуляции короткодействующего β_2 -агониста и обеспечит противовоспалительный эффект.

Эти обстоятельства послужили причиной разработки пролонгированной формы фенотерола на основе липидных матриц [6]. Показано, что включение его в липосомы улучшает проникновение в ткань легких и пролонгирует бронходилатирующее действие. Однако разработка таких матриц предполагает усложнение технологического процесса.

Создание композиций на основе липосом и их модификаций следует считать перспективным средством доставки, обеспечивающим пролонгированное и контролируемое высвобождение лекарственных средств в ткань легких при ингаляционной терапии [7]. В литературе показаны преимущества использования липосомальных форм лекарственных средств по сравнению с их свободной формой, а также возможность моделировать профиль их высвобождения за счет изменения состава липидных матриц [8]. Физико-химические свойства, контролируемый размер частиц, морфологические характеристики, мембранотропность и биосовместимость позволяют выделить липосомы как отдельную форму инертного носителя лекарственных средств. Липосомальная система представляет собой коллоидную дисперсную среду, которая характеризуется слабой термодинамической устойчивостью, что определяет необходимость подбора способов для ее стабилизации. К одному из таких способов следует отнести лиофилизацию [9, 10].

Лиофилизация представляет собой мягкий процесс высушивания липосомальной дисперсии путем возгонки растворителя и позволяет предотвратить процессы гидролиза фосфолипидов. При этом может произойти разрушение бислойной мембраны частиц, в связи с чем подбор условий и режимов лиофилизации с добавлением криопротектора приобретает особую значимость [11, 12].

Показано, что введение сахарозы как криопротектора на стадиях получения липосом позволяет минимизировать слипание и агрегацию частиц, снизить утечку включенного препарата, позволяет сохранить способность полученных частиц к регидратации, а также профиль их распределения.

К криопротекторам, разрешенным к клиническому использованию, относят следующие группы соединений: спирты (этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин),

амиды (диметилацетамид), оксиды (диметилсульфоксид), синтетические полимеры (поливинилпирролидон, крахмал, полиэтиленгликоль), углеводы (сахароза, маннит, лактоза, трегалоза) [13–15]. При этом только дисахариды (сахароза и трегалоза) благодаря относительно высокой температуре стеклования сохраняют проницаемость мембраны и минимизируют процесс «утечки» препарата из липосомы [16, 17].

Цель исследования – исследовать влияние криопротектора сахарозы на физико-химические показатели качества липосом для ингаляционного введения фенотерола и оценить их эффективность на модели бронхоспазма индуцированного гистамином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для приготовления липосом использовали L-а-фосфатидилхолин яичный 95% (Avanti Polar Lipids), холестерол 99% (Sigma Aldrich), янтарную кислоту 99% (Bioxta, Sigma Aldrich), D(+)-сахарозу 99% HPLC (Fluka), Сефадекс LH-60 (Pharmacia Fine Chemicals), Hepes буфер 1 М (Lonza), сульфат аммония ХЧ («Нева реактив»). В качестве растворителей применяли хлороформ ХЧ («Экос-1») и метанол ХЧ («Экос-1»).

Загрузку фенотерола в липосомы осуществляли при трансмембранном градиенте против сульфата аммония [18, 19]. Фенотерол (субстанция, Sigma-Aldrich) включали в липосомы (фосфолипид : холестерин – 7:3) в соотношении препарат/липид – 0,12/1.

Для получения липидной матрицы состава фосфолипид и холестерин в мольном соотношении 7:3 использовали «пленочный» метод. Для этого липидные компоненты растворяли в смеси хлороформ : метанол в соотношении 1:1 (об./об.). Полученный раствор упаривали на ротаторном испарителе HEI-VAP Value DIGITAL G3B при температуре выше температуры фазового перехода яичного фосфатидилхолина (38 ± 2 °С) до формирования однородной полупрозрачной липидной пленки. Пленку высушивали под вакуумом в течение 2 часов для удаления остатков растворителей. Для создания первичного рН-градиента полученную пленку гидратировали в 6 мл 125 мМ стерильного раствора сульфата аммония, содержащего 2,5% сахарозы, при 45 °С в течение 30 мин. В результате формировалась дисперсия больших многослойных липосом, из которых посредством последовательной экстракции (10 циклов) получали малые однослойные липосомы. Экстракцию проводили с использованием поликарбонатных мембранных фильтров Nuclepore с диаметром пор 400 нм с помощью ручного мини-экструдера Avanti Mini-Extruder при нагревании до 45 °С. Очистку липосомальной дисперсии от свободного сульфата аммония осуществляли с использованием гель-фильтрации на колонке, заполненной Сефадексом LH-60.

Очищенные липосомы смешивали с 4 мл буфера 10 мМ HEPES и 145 мМ хлорида натрия (рН 8,2–8,4), содержащего навеску фенотерола, рассчитанного согласно коэффициенту загрузки препарат/суммарные липиды, равному 0,12/1. Далее рН дисперсии доводили до значения 9,0 и инкубировали на водяной бане в течение 1,5 часа при температуре 45 °С.

Для очистки липосомальной формы от не включившегося в везикулы фенотерола использовали колоночную хроматографию. В хроматографическую колонку С 10/20, заполненную сефадексом LH-60 и предварительно уравновешенную 0,15 М раствором натрия хлорида, вносили 1 мл липосомальной формы и элюировали 0,15 М раствором натрия хлорида. Детекцию проводили при длине волны $\lambda=223,5$ нм с помощью спектрофотометра HITACHI U-2900. Эффективность включения фенотерола рассчитывали по формуле:

$$\text{Эффективность включения} = \frac{\text{Количество фенотерола в липосомах, мкг}}{\text{Общее количество фенотерола, мкг}} \times 100\%$$

Свежеприготовленную дисперсию липосом дозировали по 2 мл во флаконы из темного стекла вместимостью 7,5 мл. Далее препарат подвергали быстрой заморозке до -45 °С и выдерживали в течение 12 час. Замороженные липосомы помещали на охлажденную до -40 °С полку сублимационной камеры FreeZone Triad (Labconco), выдерживали в течение 3 час. и подвергали лиофилизации.

После включения вакуумного насоса и выравнивания вакуума осуществляли:

- нагрев полки от -40 до -25 °С со скоростью 5 °С/ч с последующим выдерживанием при этой температуре в течение 30 час.;

- нагрев полки от -25 до 0 °С со скоростью 5 °С/ч с последующим выдерживанием при этой температуре в течение 5 час.;

- нагрев полки от 0 до $+20$ °С со скоростью 5 °С/ч с последующим выдерживанием при этой температуре в течение 5 час.

После достижения температуры 20 °С (при неизменности остаточного давления паров в сублимационной камере) образец выдерживали в течение 3 час. (досушивание).

Содержимое флакона регидратировали 2 мл деионизированной водой, встряхивали и проводили измерения распределения везикул по размеру, определяли содержание фенотерола в липосомах. Анализ распределения липосом по размерам проводили с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц Mastersizer 3000 с модулем диспергирования серии Hydro MV.

Оценку высвобождения инкапсулированного фенотерола из липосом методом *in vitro* осуществляли с помощью диализа. Для этого 1 мл липосомальной дисперсии вносили для диализа в мешочек, концы которого были закреплены. Диализный мешочек помещали в 20 мл буфера PBS (рН=7,4), устанавливали на магнитную мешалку при 37 °С и перемешивали со скоростью 50 об./мин. Через определенные промежутки времени (0, 15, 30, 60, 90, 120, 360, 480, 720 мин) из среды отбирали пробы по 1 мл, которые анализировали на спектрофотометре HITACHI U-2900. Степень высвобождения фенотерола из липосомальной формы препарата сравнивали с высвобождением его свободной формы в эквивалентном количестве.

Экспериментальные исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животные были получены из сертифицированного питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.) и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабора-

торными грызунами и кроликами». Все работы с животными выполняли по общепринятым этическим нормам обращения с животными, соответствующим правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Эффективность липосомальной формы фенотерола исследовали на модели бронхоспазма, вызываемого у ненаркотизированных крыс с помощью бронхоконстриктора. Бронхоспазм индуцировали аэрозольным воздействием 1%-ного раствора гистамина посредством ультразвукового небулайзера. Крысу помещали в камеру плетизмографа (Emka Technologies), к которой подсоединяли небулайзер. Время экспозиции составляло 45 сек.

Бронхоконстрикцию оценивали по изменениям функции внешнего дыхания (дыхательный объем, мл; минутный объем дыхания, мл/мин; частота дыхания, ед./мин; интегральный показатель бронхоконстрикции). Интегральный показатель (penh) зависит от отношения времени эластичного сокращения легких к общему времени выдоха и от отношения максимального экспираторного потока к максимальному инспираторному потоку (формула 1).

$$\text{Penh} = \left(\frac{TE}{RT} - 1 \right) \times \frac{PEF}{PIF}$$

где TE – время выдоха, мс;

RT – время релаксации, мс;

PEF – максимальное время выдоха, мл/с;

PIF – максимальное время вдоха, мл/с.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 2010. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Проверку на нормальность распределения количественных данных осуществляли по критерию нормальности Колмогорова – Смирнова и критерию Шапиро – Уилка. Равенство дисперсий определяли в тесте Левена. При сравнении двух независимых групп и определении статистической значимости использовали непараметрический метод не связанных выборок U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения нескольких независимых групп и определения значимости межгрупповых различий в исследуемых показателях использовали критерий Краскела – Уоллиса. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей подбора оптимальных условий лиофилизации является оптимизация температурных процессов сублимации и необходимого количества криопротектора. Определение данных условий позволяет предотвратить коллапс аморфной структуры, который может возникнуть в ходе лиофилизации.

В липосомальной системе криопротектор может находиться во внутренней среде липосомы, во внешней среде или как во внешней, так и во внутренней. Исходя из этого, на разных стадиях получения липосом в систему вводится криопротектор. Выбор необходимого количества криопротектора основывается на результатах качественного и количественного анализа так, чтобы происходила минимальная потеря

фенотерола и сохранность липосомальной дисперсии в ходе лиофилизации. В качестве криопротектора использовали сахарозу, концентрация которой во внутреннем пространстве липосом была постоянна и составляла 2,5%, а ее концентрация во внешней среде находилась в диапазоне от 0 до 8%. Данные о распределении размера частиц и эффективности включения фенотерола в липосомы представлены в табл. 1.

Установлено, что в процессе лиофилизации утечка препарата происходила независимо от количества криопротектора во внешнем пространстве. Увеличение концентрации сахарозы снижало концентрацию фенотерола в липосоме. Так, при содержании сахарозы 2% регистрировали снижение с $31,1 \pm 4,15$ до $19,1 \pm 4,98$ %. При 8% эффективность включения была минимальной и после лиофилизации составляла $4,64 \pm 1,37$ %. В образцах с содержанием сахарозы 4 и 8% регистрировали коллапс. Лيوфилизат при этом представлял собой неоднородную массу с расслоением пористой структуры по поверхности флакона. Коллапс был связан с тем, что в ходе сублимационной сушки образовывавшаяся структура липосомальной дисперсии разрушалась при прохождении границы сублимационного раздела фаз.

Введение сахарозы (от 2 до 8%) во внешнюю среду готовых липосомальных частиц приводило к увеличению медианного объемного диаметра частиц. При этом для эффективного ингаляционного введения лекарственных средств необходимо поддержание масс-медианного аэродинамического диаметра частиц в диапазоне 2–5 мкм, что обеспечивает поступление липосомальной формы в терминальные отделы трахеобронхиального дерева.

Так, липосомальная дисперсия, не содержащая во внешней среде сахарозу, склонна к увеличению размера липосом после лиофилизации примерно в 20 раз выше по сравнению с размером липосом до процесса лиофилизации. При использовании криопротектора в максимальных концентрациях прирост составляет 10 раз. Количественное содержание криопротектора также оказывает влияние на профиль распределения частиц липосом по объему (рис. 1).

Из представленных графиков видно, что сахароза в долевом содержании 0–2% обеспечивала монодисперсное распределение частиц с одним узким и симметричным пиком с медианным размером 4,28–5,94 мкм. Увеличение концентрации сахарозы до 4–8% способствовало агрегации частиц в диа-

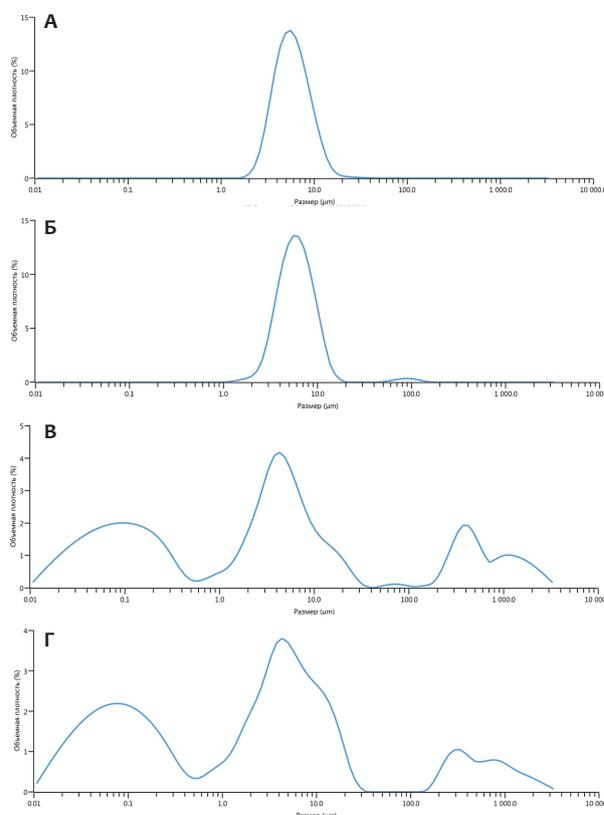


Рис. 1. Распределение липосом фенотерола по объему при различном содержании сахарозы А – 0%, Б – 2%, В – 4%, Г – 8%

Fig. 1. Distribution of fenoterol liposomes by volume with different sucrose content

пазоне от 0 до 1 мкм и от 100 до 1000 мкм и характеризовалось полимодальным распределением. Основной пик с медианным распределением по размеру частиц имел асимметричный вид с широкой площадью под кривой распределения, размер полученных частиц составил от 2,69 до 3,78 мкм.

Концентрация криопротектора 2,5% во внутреннем пространстве липосомы и 2% во внешней фазе дисперсии позволяет сохранить концентрацию фенотерола, предотвращает агрегацию частиц и обеспечивает получение монодисперсных частиц с размером 4,28±1,62 мкм.

Влияние содержания криопротектора на качество лиофилизированной формы фенотерола (n=8, M±SE)

Табл. 1.

Influence of cryoprotector content on the quality of the lyophilized form of fenoterol (n=8, M±SE)

Table 1.

Криопротектор, %	Эффективность включения, %		Распределение размера частиц по объему, мкм			
	До лиофилизации	После лиофилизации	Dv ₅₀ до лиофилизации	Dv ₁₀	Dv ₅₀	Dv ₉₀
Внешняя фаза						
0	29,9±2,90	16,0±2,73	0,26±0,127	3,62±1,81	5,94±0,025	10,4±3,22
2	31,1±4,50	19,06±4,98		0,087±0,025	4,28±1,62	12,4±2,39
4	26,7±4,15	7,92±2,71		0,052±0,014	3,78±1,78	579±177,7
8	32,7±2,32	4,64±1,37		0,033±0,018	2,69±1,01	396±120,9

Примечания:

1. Dv₁₀ – размер, меньше которого оказывалось 10% частиц образца;
2. Dv₅₀ – медианный диаметр;
3. Dv₉₀ – размер, меньше которого оказывалось 90% частиц образца.

В экспериментах *in vitro* с имитацией физиологической среды для контроля качества липосомальной формы оценивали профиль высвобождения действующего вещества из полости липосом. Результаты высвобождения фенотерола из липосомальной формы с концентрацией криопротектора во внутреннем пространстве 2,5% и во внешней фазе 2% представлены на рис. 2.

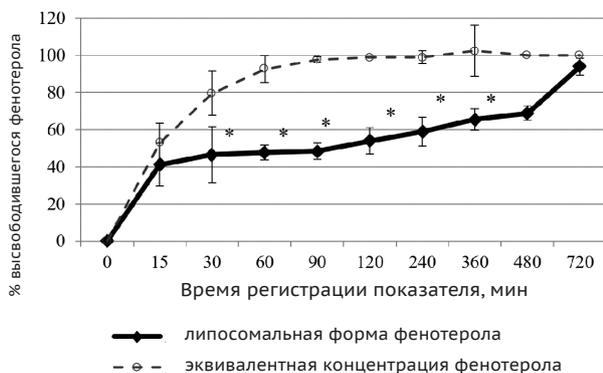


Рис. 2. Высвобождение из липосомальной формы фенотерола в сравнении с его свободной формой в эквивалентном количестве методом *in vitro* в фосфатно-солевом буфере pH = 7,4, n=8, M±SD
Fig. 2. Release from the liposomal form of fenoterol in comparison with its free form in an equivalent amount by the *in vitro* method in phosphate buffered saline pH = 7.4, n = 8, M±SD

Примечание – * – значения статистически значимы по сравнению со значениями свободной формы фенотерола при $p < 0,05$.

Динамика высвобождения липосомальной формы фенотерола свидетельствовала о том, что по сравнению с его свободной формой выход действующего начала замедляется. В течение первых 15 минут эксперимента высвобождение фенотерола из липосом было сопоставимо с группой контроля. В опытной группе регистрировали высвобождение 41,1±11,7% активного начала, в группе контроля данный показатель был равен 52,7±10,6%. Далее регистрировали, что выход фенотерола замедлялся. К 480-й минуте из полости липосом высвободилось 68,9±3,8% препарата, в то время как в группе контроля показатель был равен 100%. Завершение выхода фенотерола из липосомальной формы регистрировали через 720 минут после начала эксперимента.

Изучение длительности фармакологической активности липосомальной формы фенотерола оценивали по функции внешнего дыхания у крыс на модели бронхоспазма, индуцированного ингаляционным воздействием 1% гистамина. Свободную

ВЫВОДЫ

1. Введение сахарозы как во внешнюю, так и во внутреннюю среду обеспечивает более эффективную защиту липосом в процессе лиофилизации.

2. Содержание сахарозы во внешней среде липосомальной формы фенотерола, равное 2%, обеспечивает минимальную утечку препарата из полости липосом. Данные частицы характеризуются медианным диаметром, равным 4,28±1,62 мкм, что обеспечивает проникновение в дистальные отделы трахеобронхиального дерева.

и липосомальную форму фенотерола вводили крысам интратрахеально в дозе 17 мкг/кг (соответствует разовой дозе при межвидовом переносе с человека) через одну минуту после ингаляции гистамина. Полученные данные изменения функции внешнего дыхания крыс представлены в табл. 2.

В течение первых 90 минут ингаляции гистамином у крыс регистрировали развитие бронхоспазма, что проявлялось снижением дыхательного объема и частоты дыхания до 0,9±0,2 мл и 103,41±12,34 ед./мин соответственно и увеличением показателя ренh до 0,92±0,2. Длительность нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) сохранялась в течение 360 минут после введения гистамина.

Интратрахеальное введение фенотерола в свободной форме на модели бронхоспазма, индуцированного гистамином, позволяло сохранить показатели функции внешнего дыхания на уровне исходных показателей в течение первого часа. В более поздние сроки, на фоне сниженного показателя ДО, фиксировали статистически значимо более высокие значения МОД в сравнении с группой контроля за счет роста ЧД. Установлено, что показатель бронхоконстрикции через 15 минут после интратрахеального введения фенотерола в свободной форме находился на уровне 0,81±0,22, что свидетельствовало о сохранении бронхоспазма у животных. В остальные сроки отмечали снижение ренh, однако уровня исходных значений показатель не достигал. Эти особенности могли быть связаны с быстрым периодом полувыведения фенотерола.

Введение липосомальной формы фенотерола обеспечивало сохранение регистрируемых показателей ФВД у животных на уровне исходных значений на протяжении 360 минут после ингаляции гистамина. Установлено статистически значимое снижение показателя бронхоконстрикции через 30 минут после введения липосомальной формы фенотерола по сравнению с контрольной группой и группой, которой его вводили в свободной форме. Через 240 минут интегральный показатель достигал уровня исходных значений, тогда как в группах сравнения данный показатель был выше (0,48±0,07 против 0,71±0,11 в контрольной группе и 0,55±0,09 – в группе введения фенотерола в свободной форме). Полученные результаты подтверждают данные *in vitro* об увеличении длительности действия и высвобождения фенотерола из липидной матрицы и позволяют рекомендовать использование методики получения лиофилизированной липосомальной формы для получения ретардных форм ингаляционных β₂-агонистов. Отдельно следует отметить, что липосомальные формы за счет собственного противовоспалительного действия могут способствовать снижению дозы глюкокортикостероидов в составе комплексной терапии.

3. Содержание сахарозы во внешней фазе – 2,5% и внутренней фазе – 2% позволяет избежать коллапса структуры лиофилизата, предотвращает агрегацию частиц и обеспечивает их однородное монодисперсное распределение по размеру.

4. Профиль высвобождения липосомальной формы фенотерола характеризуется выходом 42% активного начала в первые 15 минут и замедленным высвобождением оставшейся части до 720 минут.

5. Применение липосомальной формы β₂-адреномиметика пролонгирует бронходилатацию с одного часа (для фенотерола в свободной форме) до не менее чем шести часов.

Изменение показателей функции внешнего дыхания у крыс после интратрахеального введения липосомальной формы фенотерола в дозе 17 мкг/кг на модели бронхоспазма, индуцированного 1%-м гистамином, n=6, M±SD
 Changes in respiratory function of rats following intratracheal administration of the liposomal form of fenoterol at a dose of 17 ug/kg on a model of bronchospasm induced by 1% histamine, n=6, M±SD

Табл. 2.
Table 2.

Срок регистрации, мин	Дыхательный объем, мл	Минутный объем дыхания, мл/мин	Частота дыхания, ед./мин	Интегральный показатель бронхоконстрикции (penh)
Контроль (гистамин)				
Исходные значения	1,4±0,32	197,6±43,9	138,4±16,31	0,52±0,07
15	1,1±0,15*	167,0±55,93	123,8±10,81	0,92±0,23*
30	1,1±0,27	120,8±32,56	103,7±14,14*	0,85±0,19*
60	1,2±0,51	134,8±39,25*	105,6±12,58*	0,89±0,21*
90	0,9±0,20*	93,7±23,15*	103,41±12,34*	0,84±0,18*
120	0,9±0,24*	89,6±29,19*	94,83±12,60*	0,73±0,13
240	1,03±0,32*	109,8±21,99*	104,29±12,58	0,71±0,09
360	0,94±0,29*	126,5±11,35*	142,3±14,28	0,66±0,11
Свободная форма фенотерола				
Исходные значения	1,4±0,35	186,1±25,52	133,6±15,8	0,47±0,06
15	1,6±0,21	193,9±24,12	119,2±22,59	0,81±0,22*
30	1,4±0,35	238,6±78,91	169,4±36,38#	0,69±0,07*
60	1,4±0,29	214,8±42,29	148,8±9,17*	0,69±0,16
90	1,0±0,15*	194,0±34,3#	149,8±29,25	0,69±0,10
120	1,1±0,12*	214,2±43,45#	142,7±27,24	0,58±0,18
240	0,9±0,26*	205,5±31,77#	143,6±41,89	0,55±0,09
360	1,1±0,14*	204,4±44,01	151,2±36,44	0,60±0,08
Липосомальная форма фенотерола				
Исходные значения	1,1±0,34	172,8±26,63	156,5±31,02	0,40±0,11
15	1,6±0,24	244,3±12,48	156,5±28,68	0,87±0,34*
30	1,7±0,32	261,2±24,78	151,4±20,48#	0,54±0,11#0
60	1,5±0,43	219,9±38,99	149,2±26,77#	0,51±0,11#
90	1,4±0,25	161,3±32,04	141,2±17,54	0,53±0,16
120	1,3±0,24	183,8±35,53	136,5±26,29	0,51±0,16
240	1,3±0,27	200,5±33,8	163,2±28,25#	0,48±0,07
360	1,4±0,37	195,9±50,7	128,7±24,02	0,47±0,09#0

Примечания:

- 1 – * – значения статистически значимы по сравнению с исходными значениями, p < 0,05;
- 2 – # – значения статистически значимы по сравнению с группой введения контроля, p < 0,05;
- 3 – 0 – значения статистически значимы по сравнению с группой введения свободной формы фенотерола, p < 0,05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая обструктивная болезнь легких / Российское респираторное общество // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2018. – 76 с.
2. Лебедева, М.В. Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ / М.В. Лебедева, М.Ю. Бровка, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 50–56.
3. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по

- диагностике и лечению хронической обструкции болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2014. – Т. 3. – С. 15–36.
4. Janjua S, Schmidt S, Ferrer M, Cates CJ. Inhaled Steroids With and Without Regular Formoterol for Asthma: Serious Adverse Events Full text links. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 25 (9): 9.
 5. Kopsaftis ZA, Sulaiman NS, Mountain OD, et al. Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: systematic review. *Systematic Reviews.* 2018; 7: 13.
 6. Ong HX, Young P. Liposomes for Inhalation. *The ISAM Textbook of Aerosol Medicine.* 2015; 303–29.
 7. Hamedinasab H, Rezayan AH, Mellat M. Development of chitosancoated liposomalfor pulmonary delivery of N-acetylcysteine. *Int J Biol Macromol.* 2019; 19: S0141–8130.
 8. Dogbe MG, Mafilaza AY, Eleuterio CV. Pharmaceutical Benefits of Fluticasone Propionate Association to Delivery Systems: In Vitro and In Vivo Evolution. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (10): 521.
 9. Pomin VN. Main non-glycosaminoglycan sulfated glycans as potential pharmaceuticals. *Pharm.* 2015; 8 (4): 848–64.
 10. Franzé S, Selmin F, Samaritani E, et al. Lyophilization of Liposomal Formulations: Still Necessary, Still Challenging. *Pharmaceutics.* 2018; 10 (3): 139.
 11. Аршинова, О.Ю. Особенности лиофилизации липосомальных лекарственных препаратов (Обзор) / О.Ю. Аршинова, Е.В. Санарова, А.В. Ланцова // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 4. – С. 29–34.
 12. Wang Y, Grainger DW. Lyophilized liposome-based parenteral drug development: Reviewing complex product design strategies and current regulatory environments. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2019; 151–152: 56–71.
 13. Краснопольский, Ю.М. Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине: учеб. пособие / Ю.М. Краснопольский, А.С. Дудниченко, В.И. Швец. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2011. – 228 с.
 14. Блынская, Е.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов / Е.В. Блынская, С.В. Тишко, К.В. Алексеев // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – С. 6–11.
 15. Wolfe J, Bryant G. Freezing, drying, and/or vitrification of membrane-solute-water systems. *Cryobiology.* 1999; 39: 103–29.
 16. Чан, Иен Тхи Хай. Липосомальная лекарственная форма фотодитазина / Чан Тхи Хай Иен, В.И. Поздеев, Г.А. Меерович // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 2. – № 9. – С. 105–107.
 17. Mulyadi, N. A. Physical Characterization of Liposomes Formulation Lyophilized in the Presence of Disaccharide and HPMC as Dispersed Matrix / N. A. Mulyadi, N. Rosita, H. Yusuf // *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering.* – 2017. – V.33. – P. 88–94.
 18. Fritze A, Hens F, Kimpfler A, et al. Remote loading of doxorubicin into liposomes driven by a transmembrane phosphate gradient. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006; 1758: 1633–40.
 19. Ju R-J, Li X-T. Preparation and Characterization of Drug Liposomes by Ammonium Sulfate Gradient. *Liposome-Based Drug Delivery Systems.* 2017; 1–19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Татьяна Михайловна Устинова, канд. биол. наук, 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

Николай Григорьевич Венгерович, 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@phaminnotech.com

Михаил Анатольевич Юдин, д-р мед. наук, доцент кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Северо-Западного государственного университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; начальник научно-исследовательского управления Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tatiana M. Ustinova, Ph.D. in Biology, Scientific Researcher at 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 and 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

Mikhail A. Yudin, Doctor of Medicine (MD), Assisting professor of Toxicology and Experimental Medicine Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; Chief of Department, 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

Experimental study of the liposomal form of fenoterol following improvement of the method to obtain it

©2020. T.M. Ustinova¹, N.G. Vengerovich^{1,2}, M.A. Yudin^{1,3}

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

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

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Received May 20, 2020;

Revised June 02, 2020;

Accepted June 29, 2020

The effect of different concentrations of cryoprotector (sucrose) on the efficiency of fenoterol inclusion in the lipid matrix during lyophilization has been studied. It has been shown that the liposomal form with the content of cryoprotector in the internal environment of liposomes – 2.5% and in the external environment equal to 2% provides long-term preservation of the drug in the liposome cavity. Under these conditions, it is possible to achieve a monodisperse distribution of particles with a median diameter of $4.28 \pm 1.62 \mu\text{m}$. The assumed quantitative composition of the cryoprotector ensures the manufacturability of the liposome production process, increases the stability of the lyophilizate structure and prevents the particles from sticking together, ensuring their uniformity.

The profile of two-stage release of fenoterol from the liposomal form has been shown in vitro. The first stage of rapid release was characterized by a transition to free form within 15 minutes to 42% of the encapsulated fenoterol. At the second stage the active principle was released more slowly during 480 minutes.

The model of bronchospasm induced by 1% histamine has shown the advantage of the liposomal form of fenoterol in comparison with its free form in the form of an aqueous solution. Intra-tracheal administration of the liposomal form of fenoterol at a dose of $17 \mu\text{g}/\text{kg}$ provided for 360 minutes the preservation of external respiratory function at the level of initial values, despite histamine inhalation, while the duration of action of fenoterol did not exceed 120 minutes.

KEYWORDS: liposomes; cryoprotector; lyophilization; pH gradient; bronchoconstriction; histamine; β_2 -agonists; fenoterol; external respiration

УДК: 615.322: 615.11: 615.071: 615.074

Определение маркерных соединений для стандартизации лекарственных растительных сборов «Грудной сбор №1» и «Проктофитол»

©2020. И.И. Тернинко¹, Е.В. Вишняков¹, М.А. Романова¹, Ю.Э. Генералова¹

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

* e-mail: inna.terninko@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 03.06. 2020 г.

После доработки 18.06. 2020 г.

Принята к публикации 29.06. 2020 г.

Общепринятый фармакопейный подход предусматривает стандартизацию лекарственных сборов по методикам, представленным в фармакопейных статьях для отдельных компонентов, что, ввиду многокомпонентности данной лекарственной формы, не всегда является рациональным.

Целью исследования было провести оценку качества «Грудной сбор №1» и «Проктофитол» хроматографическими и спектрофотометрическими методами, исходя из методик, рекомендованных ГФ РФ XIV для отдельных компонентов, и предложить альтернативные подходы к выбору маркерных соединений комплексных растительных препаратов.

Качественный анализ осуществлялся хроматографическими методами (ТСХ и ВЭЖХ), путем сравнения основных хроматографических характеристик компонентов сборов со стандартами БАВ. Количественный анализ проводили спектрофотометрическим и хроматографическим методами.

Установлено, что в извлечениях из «Грудного сбора №1» содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид превалирует над аналогичным показателем, определенным в пересчете на лютеолин. Содержание гидроксикоричных кислот в том же сборе в пересчете на розмариновую кислоту превалирует над аналогичным показателем в пересчете на хлорогеновую кислоту. Следовательно, в качестве маркерных соединений для стандартизации «Грудного сбора №1» целесообразно рекомендовать гиперозид и розмариновую кислоту.

Анализ антраценпроизводных в «Проктофитоле» показал, что максимум адсорбции раствора фенолятов антраценпроизводных (523 нм) совпадает с максимумом, при котором рассчитан удельный показатель поглощения сеннозида В (523 нм) (для хризофановой кислоты $\lambda=515$ нм). Максимум адсорбции извлечения из сбора со спиртовым раствором магния ацетата (515 нм) совпадает с максимумом, при котором рассчитан удельный показатель поглощения глюкофрангулина А. Предварительная очистка «Проктофитола» от антраценпроизводных позволила более полно оценить содержание глицирризиновой кислоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сборы лекарственные; стандартизация; спектрофотометрия; тонкослойная хроматография; высокоэффективная жидкостная хроматография; маркерные вещества; лекарственное растительное сырье

DOI: 10.17816/phf34611/2713-153X-2020-2-2-38-47

СОКРАЩЕНИЯ:

ГФ РФ XIV – Государственная Фармакопея 14-го издания;

ФС – фармакопейная статья;

ОФС – общая фармакопейная статья;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

СО – стандартный образец;

ГСО – государственный стандартный образец;

ИЛ (ЦКЛСС) – Испытательная лаборатория (Центр контроля качества лекарственных средств);

БАВ – биологически активные вещества;

ГКК – гидроксикоричные кислоты.

ВВЕДЕНИЕ

Сборы лекарственных, а также растительные чаи (в терминологии европейской фармакопеи) являются неотъемлемой традиционной частью аптечного ассортимента. Они пользуются доверием у различных групп пациентов, так как для них характерен низкий риск возникновения побочных реакций, обусловленный отсутствием у входящих в их состав растительных компонентов ксенобиотического эффекта [1–5].

Многокомпонентность предполагает наличие в сборах разнообразных групп БАВ, которые определяют плейотропное фармакологическое действие [6, 7]. Государственная Фармакопея РФ 14-го издания в ОФС.1.4.1.0020.15 [8] дает такое определение данной лекарственной формы: «Сборы – это смеси двух и более видов измельченного растительного сырья, возможно с добавлением веществ минерального, растительного и животного происхождения».

Общепринятый подход к стандартизации данной лекарственной формы подразумевает комплексную оценку суммы соединений (или индивидуальных веществ) отдельных групп БАВ, входящих в состав растительных компонентов сбора и обуславливающих его фармакологическое действие. Такой подход не дает возможности провести целенаправленную идентификацию отдельных химических маркеров.

При разработке подходов к стандартизации данной лекарственной формы необходимо принимать во внимание комплексность химического состава, так как различные группы БАВ способны как потенцировать, так и нивелировать действие друг друга, а также вступать во взаимодействие, образуя новые соединения [9], что существенно усложняет стандартизацию сборов. Исходя из этого, персонализированная оценка качества сборов лекарственных является актуальной задачей [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования – оценка качества лекарственных сборов, исходя из методик, рекомендованных ГФ РФ XIV для ЛРС – отдельных компонентов сборов, и поиск альтернативных подходов к стандартизации комплексных растительных препаратов за счет выбора специфичных маркеров.

МАТЕРИАЛЫ

В качестве объектов исследования использованы лекарственные сборы, приобретенные в аптечных сетях Санкт-Петербурга. Выбор объекта обусловлен изучением ассортиментных запасов сборов в аптечных сетях, по которым опосредованно можно судить о спросе на данную единицу товара [11–14]. По результатам исследования были выбраны следующие объекты:

- «Грудной сбор №1», состоящий из трех компонентов: душицы обыкновенной (трава), мать-и-мачехи обыкновенной (листья), алтея (корни).
- Сбор «Проктофитол», включающий листья сенны, кору крушины ольховидной, плоды кориандра посевного, траву тысячелистника обыкновенного, корни солодки.

Для целей качественного анализа (ТСХ-скрининг) получали водные и спиртовые извлечения («Грудной сбор №1»), а также этилацетатные извлечения с использованием УЗ-бани («Проктофитол») [15]. Методики получения спир-

товых и этилацетатных извлечений на отдельные компоненты растительных сборов приведены в ГФ РФ XIV [8]. Водные извлечения для моделирования условий получения конкретной лекарственной формы и оценки экстракции отдельных групп БАВ получали в соответствии с рекомендациями, приведенными на упаковке сбора.

ТСХ-анализ соединений проводили на пластинках «Sorbfil UV254» (ПТСХ-П-В-УФ 100*100 мм, зернение 5–17 мкм, толщина слоя 90–120 мкм). Пятна веществ идентифицировали по значениям факторов удерживания (Rf). Для этого просматривали хроматограммы в видимом и фильтрованном УФ-свете (при 254 нм и 365 нм) до и после обработки специфическими хромогенными реактивами и сравнивали их со значениями Rf соответствующих стандартных образцов (СО) [16, 17]. Развитие хроматограмм проходило в общих системах растворителей, рекомендованных для конкретных групп БАВ, и в индивидуальных системах, характерных для компонентов сборов. В качестве стандартных образцов использовали:

- 0,1%-е спиртовые растворы флавоноидов (рутин, лютеолин, кверцетин, апигенин, гиперозид) и гидроксикоричных кислот (хлорогеновая, п-кумаровая, феруловая кислоты) EP CRS (SigmaAldrich);
- 0,5%-е спиртовые растворы СО камфоры, ментола, тимолола (ГСО), судана III;
- 0,1%-й спиртовой раствор СО цинеола (ГСО).

Системы растворителей и проявляющие реактивы указаны в таблицах 2–5.

Исследование компонентного состава флавоноидов и ГКК в спиртовом (экстрагент – 70%-й спирт) и водном извлечениях «Грудного сбора №1» проводилось методом ВЭЖХ. Разделение и идентификацию компонентов осуществляли с использованием системы высокоэффективного жидкостного хроматографа LC20AB (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором SPDМ20А. Испытание проводили на базе ИЛ (ЦККЛС) ФГБОУ ВПО СПбХФУ. Условия хроматографирования приведены в табл. 1.

Табл. 1. Условия хроматографического анализа «Грудного сбора №1» методом ВЭЖХ
Table 1. Conditions for chromatographic analysis of Pectorales species №1 by HPLC method

Условия хроматографического анализа методом ВЭЖХ	
Капиллярная колонка	Zorbax Eclipse XDB C18 250 × 4,6 мм
Объем пробы	20 мкл
Скорость потока подвижной фазы	1 мл/мин
Температура термостата колонки	40 °С
Подвижная фаза	Смесь 0,03% водного раствора трифторуксусной кислоты (элюент А) и ацетонитрила (элюент Б).
Элюирование в градиентном режиме	0–12 мин 90% элюента А, 12–28 мин 90–80% элюента А, 28–30 мин 80% элюента А, 30–40 мин 80–65% элюента А, 40–60 мин 65% элюента А.

В качестве стандартных образцов применяли спиртовые растворы СО EP CRS (SigmaAldrich) ГКК (хлорогеновая, феруловая, п-кумаровая, розмариновая, коричная) с концентрацией 5 мкг/мл и спиртовые растворы СО EP CRS (SigmaAldrich) гиперозида, цинарозида и лютеолина с концентрацией 10 мкг/мл, а также кверцетина и рутина с концентрацией 100 мкг/мл.

Количественный анализ суммы флавоноидов в «Грудном сборе №1» осуществляли по методике ФС 2.5.0012.15 [8]. Проводили пересчет суммы флавоноидов на лютеолин (так как он рекомендован ГФ РФ в качестве маркера для сырья душицы) и на гиперозид (так как ТСХ-скрининг показал его наличие в сборе) [18]. Для анализа использовали спиртовые 0,02%-е растворы СО гиперозида и лютеолина, водное извлечение из сбора, полученное настаиванием в горячей воде, и извлечение, полученное нагреванием с 70%-м спиртом на водяной бане с использованием обратного холодильника [19, 20].

Количественный анализ суммы ГКК в водных и спиртовых извлечениях из «Грудного сбора №1» проводили спектрофотометрически, в пересчете на розмариновую и хлорогеновую кислоты. Выбор целевых веществ обусловлен тем, что в ходе ТСХ и ВЭЖХ [18, 21] анализа в извлечениях были идентифицированы данные соединения, и содержание их превалировало над другими ГКК. Методика количественного анализа представлена в ФС 2.5.0019.15 [8].

Количественный анализ суммы полисахаридов в «Грудном сборе №1» проводили по методике ФС 2.5.0027.15 «Мать-и-мачехи обыкновенной листья» ГФ РФ XIV [8, 22, 23].

Количественный анализ антраценпроизводных в водном извлечении из сбора «Проктофитол» проводили спектрофотометрически, с учетом особенностей методик анализа индивидуальных антраценсодержащих компонентов сбора: листьев сенны и коры крушины (методики по ФС 2.5.0038.15 и ФС 2.5.0021.15 ГФ РФ XIV соответственно) [8, 24, 25].

Количественный анализ глицирризиновой кислоты в сборе «Проктофитол» проводили спектрофотометрически. Извлечение из сбора получали по методике ФС 2.5.0040.15 путем экстрагирования ацетоновым раствором азотной кислоты и добавления к ацетоновому извлечению концентрированного раствора аммиака до pH 8,6. В дальнейшем проводилось отделение образующегося осадка, растворение его в воде и определение оптической плотности [8, 26].

В результате реакции с аммиаком образовывались феноляты (аммиакаты) антраценпроизводных, входящих в состав сбора. Они сорбируются на осадке аммиачной соли глицирризиновой кислоты и мешают дальнейшему исследованию, изменяя окраску осадка и занижая содержание глицирризиновой кислоты. Поэтому было решено предварительно очистить сбор от данной группы БАВ. Для этого 8,0 г сбора помещали в колбу объемом 250 мл и добавляли 20 мл щелочно-аммиачного раствора [27]. Затем раствор фильтровали через пять слоев марли. Остатки сырья с марли собирали обратно в колбу и проводили очистку тем же способом до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Сбор промывали водой и

высушивали досуха при комнатной температуре. Далее в очищенном от антраценпроизводных сборе определяли содержание глицирризиновой кислоты.

Количественный анализ суммы экстрактивных веществ в «Грудном сборе №1» проводили по методике, представленной в ОФС 1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», метод 1. Извлечение готовили по методике ОФС 1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» для алтея (экстрагент – вода) [8].

Определение влажности сборов для целей количественного анализа проводилось по методике ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья» с помощью инфракрасного анализатора влажности Sartorius MA 35 (режим анализа автоматический, заданная температура 105 °С).

Статистическая обработка результатов проводилась по методике, представленной в ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Объем выборки для каждого эксперимента равен 5.

Для целей количественного анализа также использовались:

- Аналитические весы Sartorius Secura 224-10RU (Германия);

- Однолучевой спектрофотометр «СФ-56». Измерения проводили в кварцевых кюветках толщиной 1 см.

- pH-метр Mettler Toledo Five Easy 20 с универсальным комбинированным электродом LE438 IP67 с термодатчиком при температуре 20±2 °С. Перед началом работы прибор калибровали с использованием буферных растворов с pH 9,21, 7,00 и 4,01.

Оборудование проверено в соответствии с требованиями к использованию средств измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ТСХ-анализ «Грудного сбора №1» в системах №1 и №2 показал наличие в сборе рутина и хлорогеновой кислоты. Требования по окраске, расположению и количеству дополнительных зон адсорбции, представленные в ФС для душицы, не выполняются для «Грудной сбор №1», но соответствуют зонам адсорбции, представленным в ФС на мать-и-мачеху (табл. 2 и 3).

При хроматографировании сбора в уксусной кислоте 15% (система №3), специфической для ГКК [28], была обнаружена хлорогеновая кислота (табл. 4).

При ТСХ-анализе в системе №4 было установлено наличие рутина, гиперозида и лютеолина (табл. 5). Причем интенсивность окраски пятна значительно выше у гиперозида, что говорит о большем его содержании в сборе.

При спектральном анализе «Грудного сбора №1» совпадение максимумов УФ-спектров СО флавоноидов и собственного поглощения извлечения наблюдалось только для гиперозида (табл. 6).

После добавления к растворам СО лютеолина и гиперозида и извлечения спиртового раствора алюминия хлорида 3% для оценки батохромного смещения было обнаружено совпадение двух максимумов адсорбции, характерных для

Результаты ТСХ-анализа «Грудного сбора №1» в системе №1
The results of TLC-analysis of Pectorales species №1 in the system №1

Табл. 2.
Table 2.

Стандартные образцы	Rf	Грудной сбор №1	Трава душицы
Рутин	0,24	0,24	0,24
Кверцетин	0,80	-	-
Феруловая кислота	0,84	-	-
Хлорогеновая кислота	0,47	0,47	0,47
п-Кумаровая кислота	0,78	-	0,77
Дополнительные зоны абсорбции	-	0,31; 0,36; 0,52; 0,72	0,33; 0,43; 0,67

Примечания: Система №1: толуол – этилацетат – муравьиная кислота (безводная) – вода (10:20:5:2); проявитель: УФ-свет (365 нм)

Результаты ТСХ-анализа «Грудного сбора №1» в системе №2
The results of TLC-analysis of Pectorales species №1 in the system №2

Табл. 3.
Table 3.

Стандартные образцы	Rf	Грудной сбор №1	Листья мать-и-мачехи
Рутин	0,35	0,35	-
Кверцетин	0,97	-	-
Феруловая кислота	0,97	-	-
Хлорогеновая кислота	0,46	0,46	0,46
п-Кумаровая кислота	0,97	-	-
Дополнительные зоны абсорбции	-	0,69; 0,76	0,69; 0,76

Примечания: Система №2: этилацетат – муравьиная кислота (безводная) – вода (40:4:6); проявитель: УФ-свет (254 нм)

Результаты ТСХ-анализа «Грудного сбора №1» в системе №3
The results of TLC-analysis of Pectorales species №1 in the system №3

Табл. 4.
Table 4.

Стандартные образцы	Rf	Грудной сбор №1	Трава душицы	Листья мать-и-мачехи
Феруловая кислота	0,93	-	-	-
Хлорогеновая кислота	0,97	0,97	0,97	0,97
п-Кумаровая кислота	0,90	-	0,89	-
Дополнительные зоны абсорбции	-	0,20	0,20	0,20

Примечания: Система №3: 15% уксусная кислота; проявитель: УФ-свет (365 нм)

Результаты ТСХ-анализа «Грудного сбора №1» в системе №4
The results of TLC-analysis of Pectorales species №1 in the system №4

Табл. 5.
Table 5.

Стандартные образцы	Rf	Грудной сбор №1	Трава душицы	Листья мать-и-мачехи
Кверцетин	0,85	-	-	-
Рутин	0,61	0,60	0,61	-
Апигенин	0,95	-	-	-
Лютеолин	0,89	0,89	0,89	0,89
Гиперозид	0,74	0,74	0,74	0,74

Примечания: Система №4: н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:2); проявители: УФ-свет (254 нм); 3%-й спиртовой раствор алюминия хлорида

Результаты качественного анализа БАВ в «Грудной сбор №1»

Табл. 6.

The results of a qualitative analysis of biologically active substances in Pectorales species №1

Table 6.

Сбор/Стандартные образцы флавоноидов	Максимумы адсорбции, нм	Сбор/Стандартные образцы гидроксикоричных кислот	Максимумы, нм
«Грудной сбор №1»	301, 329	«Грудной сбор №1»	301, 329
Лютеолин	351	Хлорогеновая кислота	301, 330
Гиперозид	301, 360	п-Кумаровая кислота	310
Апигенин	270, 339	Феруловая кислота	325
Рутин	256, 361		
Кверцетин	256, 373		

СО гиперозида со спектром извлечения при 276 нм и 410 нм (рис. 1). При этом для СО лютеолина, который рекомендуется в качестве маркера для количественного определения флавоноидов согласно ФС для травы душицы, было зафиксировано совпадение лишь одного максимума (при 276 нм).

Количественный анализ флавоноидов в спиртовом извлечении показал, что сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид выше аналогичного показателя в пересчете на лютеолин (0,97% против 0,75% соответственно) (табл. 7). При этом содержание гиперозида в водном извлечении, которое рекомендовано в качестве лекарственной формы (отвар) для «Грудного сбора №1», в десять раз выше содержания лютеолина (0,34% против 0,035% соответственно), что связано с различной растворимостью двух соединений в воде [29].

Таким образом, именно гиперозид, а не лютеолин можно рекомендовать в качестве маркера для количественного определения флавоноидов в данном сборе [30].

При количественном анализе сбора методом ВЭЖХ в спиртовом и водном извлечениях были также идентифицированы гиперозид и цинарозид. Однако только пик цинарозида полностью разделился в водном извлечении в данных хроматографических условиях (рис. 2 и 3, табл. 8).

Спектрофотометрический анализ ГКК в «Грудном сборе №1» в сравнении со спектрами стандартов ГКК показал полное совпадение спектра хлорогеновой кислоты со спектром извлечения (рис. 4, табл. 6).

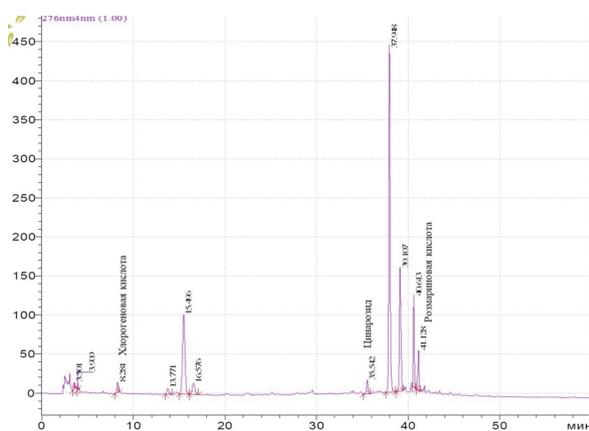


Рис. 2. Хроматограмма водного извлечения из «Грудного сбора №1»
Fig. 2. Chromatogram of water extraction from Pectorales species №1

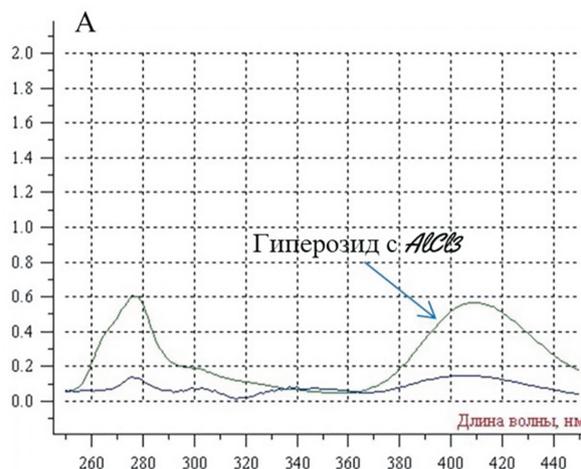


Рис. 1. УФ-спектры комплексов гиперозида и извлечения из «Грудного сбора №1» после добавления AlCl₃
Fig. 2. UV spectra of complexes of hyperoside and extraction from Pectorales species №1 after the addition of AlCl₃

Табл. 7.

Результаты количественного анализа флавоноидов в «Грудном сборе №1»

Table 7.

The results of a quantitative analysis of flavonoids in Pectorales species №1

Сумма флавоноидов (в %) в пересчете на (n=5):

Гиперозид	Лютеолин	Гиперозид	Лютеолин
В спиртовом извлечении		В водном извлечении	
0,97 ± 0,02	0,75 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,035 ± 0,01

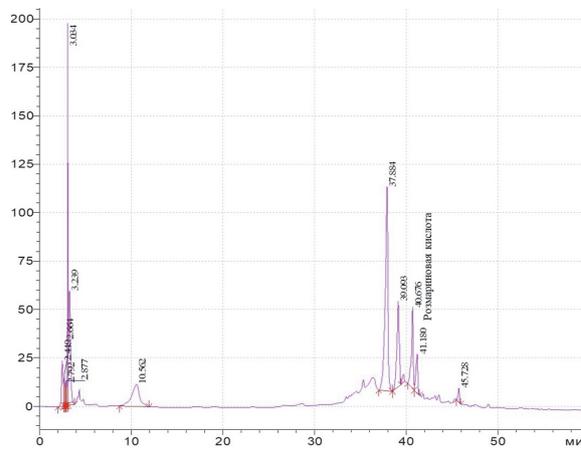


Рис. 3. Хроматограмма спиртового (Б) извлечения из «Грудного сбора №1»
Fig. 3. Chromatogram alcohol (B) extraction from Pectorales species №1

Результаты хроматографического анализа «Грудного сбора №1» методом ВЭЖХ
The results of chromatographic analysis of Pectorales species №1 by HPLC method

Табл. 8.
Table 8.

Наименование вещества	Время удерживания, мин		Площадь пика		Содержание, %
	СО	извлечение	СО	извлечение	
Хлорогеновая кислота (5 мкг/мл)	8.427	8.281 (В)	132234	135387	0,0026
Розмариновая кислота (5 мкг/мл)	41.373	41.180 (С) 41.128 (В)	88337	293307 491451	С – 0,017 В – 0,014
Цинарозид (10 кг/мл)	35.251	35.542 (В, С?)	85475	В – 213114	В – 0,012
Гиперозид (10 кг/мл)	34.647	Не разделился с цинарозидом	109794	Не разделился с близлежащими пиками	-

Примечания: С – спиртовое извлечение; В – водное извлечение

Результаты количественного анализа ГКК в «Грудном сборе №1»
The results of a quantitative analysis of hydroxycinnamic acids in Pectorales species №1

Табл. 9.
Table 9.

Сумма гидроксикоричных кислот (в %) в пересчете на (n=5):			
Хлорогеновую кислоту (n=5)	Розмариновую кислоту (n=5)	Хлорогеновую кислоту (n=5)	Розмариновую кислоту (n=5)
В спиртовом извлечении		В водном извлечении	
4,81 ± 0,12	5,25 ± 0,24	0,79 ± 0,05	0,90 ± 0,06

ВЭЖХ-анализ, кроме хлорогеновой, показал также наличие розмариновой кислоты (рис. 2, табл. 8). Причем содержание последней в десять раз превышает содержание хлорогеновой кислоты (0,015% против 0,0026% в спиртовом извлечении) [31].

Сравнение результатов определения суммы ГКК методом спектрофотометрии показал, что в качестве маркера лучше использовать розмариновую кислоту, поскольку содержание ГКК в пересчете на нее превалирует над аналогичным показателем в пересчете на хлорогеновую кислоту в водном и спиртовом извлечениях (табл. 9).

В ходе количественного анализа полисахаридов спектральным методом в пересчете на глюкозу установлено, что, несмотря на наличие в сборе растений с высоким содержанием полисахаридов (алтей и мать-и-мачеха), содержание последних незначительно (табл. 10). Это можно объяснить возможными потерями в ходе анализа «кислых» слизей, компонентами которых являются уроновые кислоты, а также тем фактом, что нам неизвестно соотношение компонентов в анализируемом сборе [32, 33].

Результаты, полученные при определении суммы экстрактивных веществ, показывают, что в ходе однократной экстракции в водное извлечение переходит большое количество балластных веществ и БАВ (табл. 10).

При исследовании терпенов методом ТСХ в сборе «Проктофитол» по методикам, рекомендованным ГФ РФ XI для кориандра и тысячелистника, было установлено, что окраска и расположение зон адсорбции в сборе соответствуют требованиям, которые представлены в ФС на соответствующее сырье. Следовательно, рекомендованные условия можно использовать для качественного анализа сбора. Однако ни одна из зон адсорбции не соответствует имеющимся в наличии СО по значениям удерживания и окраске пятен (табл. 11).

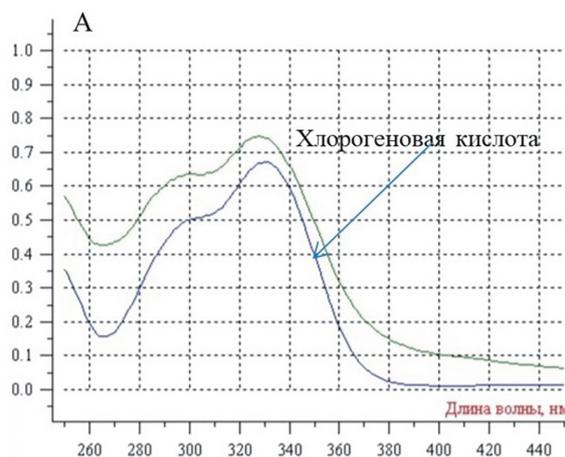


Рис. 4. УФ-спектры СО хлорогеновой кислоты 0,001% и извлечения из «Грудного сбора №1»
Fig. 4. UV spectra of CO chlorogenic acid 0.001% and recovery from Pectorales species №1

Табл. 10.
Результаты количественного анализа полисахаридов и экстрактивных веществ в «Грудном сборе №1»
Table 10.
The results of a quantitative analysis of polysaccharides and extractive substances in Pectorales species №1

Содержание суммы полисахаридов в пересчете на глюкозу (в %), (n=5)	Содержание суммы экстрактивных веществ (в %), (n=5)
9,13 ± 0,47	18,98 ± 0,54

Результаты ТСХ-анализа «Проктофитола»
The results of TLC analysis of Proctofitol®

Табл. 11.
Table 11.

Стандартные образцы	Rf	Сбор «Проктофитол»	Тысячелистника трава	Кориандра плоды
Ментол	0,37	-	-	-
Тимол	0,75	-	-	-
Судан III	0,83	-	-	-
Камфора	0,28	-	-	-

Примечания: Система №3: толуол – этилацетат (95:5); проявитель: анисового альдегида раствор спиртовой серноокислый

Результаты количественного анализа антраценпроизводных и глицирризиновой кислоты в «Проктофитоле»
The results of quantitative analysis of anthracene derivatives and glycyrrhizic acid in Proctofitol®

Табл. 12.
Table 12.

Антраценпроизводные (%)			Глицирризиновая кислота (%)	
Методика по ФС «Сенны листья»	Методика по ФС «Крушины кора»		До очистки (n=5)	После очистки (n=5)
Пересчет суммы антраценпроизводных на:	Пересчет суммы антраценпроизводных на:			
Хризофановую кислоту (n=5)	Сеннозид В (n=5)	Глюкофрангулин А (n=5)		
0,54 ± 0,03	0,95 ± 0,04	1,88 ± 0,11	0,59 ± 0,04	1,10 ± 0,09

Количественный анализ антраценпроизводных в «Проктофитоле» спектральными методами был проведен по методикам из ФС.2.5.0038.15 «Сенны листья» и ФС 2.5.0014.15 «Крушины ольховидной кора» в сравнении. Также определена сумма антраценпроизводных в пересчете на сеннозид В, рекомендованный в качестве СО в Европейской Фармакопее для сенны [34]. Данные представлены в табл. 12.

Результаты показывают рациональность использования в качестве стандарта сеннозида В, что согласуется со спектром извлечения из сбора. Максимум адсорбции раствора фенолятов антраценпроизводных (523 нм) совпадает с максимумом, при котором рассчитан удельный показатель поглощения для сеннозида В (523 нм). При этом для хризофановой кислоты максимум наблюдается при $\lambda=515$ нм. [35].

Кроме того, максимум поглощения извлечения из сбора, выполненного по методике для крушины в комплексе со спиртовым раствором магния ацетата (515 нм), совпадает с максимумом, при котором рассчитан удельный показатель поглощения глюкофрангулина А (515 нм). Поэтому в качестве маркера для расчета суммы антраценпроизводных в сборе «Проктофитол» можно также рекомендовать глюкофрангулин А.

Количественный анализ глицирризиновой кислоты проводили по методике ФС.2.5.0040.15 «Солодки корни» до и после очистки сбора от антраценпроизводных. Исходя из данных табл. 12, видно, что предварительная очистка способствует более точному определению глицирризиновой кислоты, повышая возможность оценки ее содержания в сборе почти в два раза (0,59% против 1,1%).

ВЫВОДЫ

1. Проведен ТСХ-скрининг «Грудного сбора №1» и «Проктофитол» и их отдельных компонентов. При этом в основу были положены методики, представленные в ГФ РФ XIV. Были определены как основные группы БАВ, так и конкретные соединения для дальнейшего качественного и количественного анализа.
2. Проведена количественная оценка основных групп БАВ в сборах, исходя из методик, приведенных в ГФ РФ XIV. Показано, что не все маркерные соединения, регламентируемые фармакопеей для конкретных видов ЛРС, пригодны для их оценки в сборах. Показана корреляция данных ТСХ- и ВЭЖХ-анализа с данными количественного анализа.
3. Показано, что очистка сбора «Проктофитол» от антраценпроизводных путем модификации методики позволяет более полно оценить содержание глицирризиновой кислоты.
3. Определено содержание альтернативных групп (гидроксикоричных кислот) для «Грудного сбора №1», которое составило 5,25% в пересчете на розмариновую кислоту. Показана целесообразность оценки данной группы БАВ с учетом ее фармакологической активности.
4. Предложены альтернативные способы стандартизации сборов. Для «Грудного сбора №1» в качестве маркера флавоноидов был предложен гиперозид, в качестве стандарта гидроксикоричных кислот – розмариновая кислота. Для «Проктофитола» в качестве альтернативного стандарта при оценке содержания антраценпроизводных был предложен сеннозид В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богоявленский, А.П. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства / А.П. Богоявленский, П.Г. Алексюк, А.С. Турмагамбетова, В.Э. Березин // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – С. 1184–1187.
2. Сумароков, А.Б. Препараты лекарственных трав с позиции доказательной медицины / А.Б. Сумароков // *Атмосфера. Кардиология*. – 2003. – №4. – С. 11–15.
3. Афанасьева, Т.Г. Основные маркетинговые тенденции формирования ассортимента лекарственных средств растительного происхождения на российском фармацевтическом рынке / Т.Г. Афанасьева, Н.Б. Дремова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – Т. 18. – №10. – С. 129.
4. Евдокимова, О.В. Сборы лекарственные. Современный взгляд на стандартизацию / О.В. Евдокимова // *Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине: сборник научных трудов международной конференции*. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2016. – С. 464–467.
5. Широкова, И. Рынок растительных фитопрепаратов – тенденции, проблемы, прогнозы / И. Широкова // *Ремедиум*. – 2013. – №4. – С. 26–32.
6. Самылина, И.А. Лекарственные растительные сборы / И.А. Самылина, А.А. Сорокина, Н.В. Пятигорская // *Фарматека*. – 2010. – №10. – С. 80–82.
7. Сакаева, И.В. Современное состояние вопроса классификации и стандартизации лекарственных форм в Российской Федерации // И.В. Сакаев, А.Н. Васильев, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, Л.А. Колганов // *Ведомости научного центра экспертизы лекарственных средств*. – 2012. – №2. – С. 52–55.
8. 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: 07.06.2020).
9. Корсун, В.Ф. Фитотерапия. Традиции российского травничества / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун // Москва: Эксмо, 2010. – 897 с.
10. Разживин, Р.В. Возможность применения специфических маркеров определенных видов лекарственного растительного сырья при анализе многокомпонентных растительных сборов и фиточаев / Р.В. Разживин, В.Ю. Решетняк, А.Н. Кузьменко, О.В. Нестерова, В.А. Попков // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 2009. – Т. 50. – №2. – С. 129–132.
11. Тернинко, И.И. Ассортиментная оценка и подходы к контролю качества растительных сборов / И.И. Тернинко, Е.В. Вишняков, М.А. Романова // *Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации»*. – Санкт-Петербург: Издательство СПбХФА, 2018. – С. 381–385.
12. Скляревский, Л.Я. Лекарственные растения в быту / Л.Я. Скляревский, И.А. Губанов // Москва: Рипол Классик, 2013. – 347 с.
13. Русакова, О.А. Изучение аптечного ассортимента фитопрепаратов / О.А. Русакова, И.В. Ральченко, И.Я. Герберт, С.И. Вердиева // *Фармация и фармакология*. – 2015. – №6 (13). – С. 54–59.
14. Пустовалов, А.В. Возможности новых медиа в освещении проблемы использования лекарственного растительного сырья / А.В. Пустовалов, З.В. Касьянов // *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии: научно-практический журнал*. – 2012. – №9. – С. 201–203.
15. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев // Москва: Медицина, 1976. – 203 с.
16. Евдокимова, О.В. ТСХ-анализ как способ оценки подлинности лекарственных растительных сборов / О.В. Евдокимова // *Традиционная медицина*. – 2011. – №2 (25). – С. 58–61.
17. Евдокимова, О.В. TLC method for identification of Proctophytol® (Antihemorrhoidal tea). Method development and validation / О.В. Евдокимова, В.В. Обухова // *Материалы XIV Международного съезда «Фитофарм 2010»*, Санкт-Петербург, 1–3 июля 2010 г. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 36.
18. Вишняков, Е.В. Фитохимический скрининг компонентов лекарственных растительных сборов / Е.В. Вишняков, М.А. Романова // *Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»*. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2019. – №9. – С. 718–724.
19. Рабинович, В.А. Краткий химический справочник / В.А. Рабинович, З.Я. Хавин // Ленинград: Химия, 1977. – 367 с.
20. Евдокимова, О.В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в траве тысячелистника / О.В. Евдокимова // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2007. – №2. – С. 155–160.
21. Моисеев, Д.В. Определение фенольных кислот в растениях методом ВЭЖХ / Д.В. Моисеев // *Химия растительного сырья*. – 2014. – №4. – С. 171–174.
22. Никулин, А.В. Определение суммы восстанавливающих сахаров и водорастворимых полисахаридов в субстанциях растительного происхождения / А.В. Никулин, С.И. Ямщикова, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович // *Биофармацевтический Журнал*. – 2018. – Т. 10. – №5. – С. 42–49.
23. Корж, А.П. Исследование структуры полисахаридов мать-и-мачехи обыкновенной и разработка параметров их стандартизации: специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / А. П. Корж; ГОУВПО «Самарский государственный медицинский университет». – Самара, 2012. – 158 с.
24. Куркин, В.А. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, А.В. Куркина, О.Е. Правдивцева, В.Б. Браславский [и др.] // *I Межвузовская студенческая научно-прак-*

- тическая конференция «Современные проблемы фармакогнозии», Самара, 21 октября 2016 г. – Самара, 2016. – С. 163–180.
25. Куркин, В.А. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего антраценпроизводные, слабительных препаратов на их основе / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, И.К. Петрухина, А.А. Шмыгарева, А.И. Агапов [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – №2. – С. 1424–1431.
26. Куркин, В.А. Стандартизация корней солодки голой и лекарственного препарата «солодки экстракт жидкий» / В.А. Куркин, М.В. Егоров // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №6 (часть 6). – С. 1232–1236.
27. Еремина, А.А. Химические методы обнаружения и количественного определения антраценпроизводных в растительном сырье / А.А. Еремина, Н.А. Романенко // *Оренбургские горизонты: прошлое настоящее, будущее*. – 2019. – С. 308–311.
28. Хортецкая, Т.В. Определение содержания гидроксикоричных кислот в листьях подорожников большого (*Plantago major* L.) и среднего (*Plantago media* L.) / Т.В. Хортецкая, Г.П. Смойловская, А.В. Мазулин, Г.В. Мазулин // *Химия растительного сырья*. – 2014. – №2. – С. 177–180.
29. Сорокина, О.Н. Спектрофотометрическое определение суммарного содержания флавоноидов в лекарственных препаратах растительного происхождения / О.Н. Сорокина, Е.Г. Сумина, А.В. Петракова, С.В. Барышева // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология*. – 2013. – Т. 13. – №3. – С. 10.
30. Хусаинова, А.И. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в сборе «Фитогепатол №3» / А.И. Хусаинова // *Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине»*, Самара, 23 октября 2013 г. Самара: ООО «ЦПР», 2013. – С. 307–311.
31. Wang H, Provan GJ, Helliwell K. Determination of rosmarinic acid and caffeic acid in aromatic herbs by HPLC. *Food Chem.* 2004; 87 (2): 307-11.
32. Музычкина, Р.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах / Р.А. Музычкина, Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов // *Алматы: Қазақ университеті*. – 2004. – С. 188.
33. Никулин, А.В. Определение суммы полисахаридов и свободных сахаров в листьях мать-и-мачехи методом УФ-спектрофотометрии / А.В. Никулин, Г.С. Терещенко, О.Г. Потанина // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2016. – Т. 19. – №2. – С. 3.
34. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe; 2014.
35. Куркин, В.А. Новые подходы к стандартизации листьев сенны / В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева. – DOI: 10.14258/jcrptm.201601421 // *Химия растительного сырья*. – 2016. – №1. – С. 71–77.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Инна Ивановна Тернинко, доктор фармацевтических наук, доцент, начальник испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств), профессор кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: inna.teminko@pharminnotech.com

Евгений Владимирович Вишняков, аспирант 1-го года обучения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: evgeniy.vishnyakov@pharminnotech.com

Маргарита Алексеевна Романова, студентка 5-го курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: romanova.margarita@pharminnotech.com

Юлия Эдуардовна Генералова, химик-аналитик испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств) Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: generalova.yuliya@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Inna I. Terninko, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Testing Laboratory of the Center for Drug Quality Control, Professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: inna.terninko@pharminnotech.com

Evgeny V. Vishnyakov, the 1st year graduate student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: evgeniy.vishnyakov@pharminnotech.com

Margarita A. Romanova, 5th year student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: romanova.margarita@pharminnotech.com

Yulia E. Generalova, analyst chemist at the testing laboratory of the Center for Quality Control of Medicines of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: generalova.yuliya@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Assessment of approaches to standardization of herbal teas

©2020. I.I. Terninko¹, E.V. Vishnyakov¹, M.A. Romanova¹, Yu.E. Generalova¹

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

* e-mail: inna.terninko@pharminnotech.com

Received June 03, 2020;

Revised June 18, 2020;

Accepted June,29 2020

The State Pharmacopoeia of the Russian Federation 14th ed. suggests to standardize herbal teas using the procedures presented in the pharmacopoeia monographs but this approach is not always relevant due to complexity of this dosage form composition.

The purpose of investigation is to estimate quality of herbal teas utilizing monographs recommended by the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 14th ed. for the individual components of teas and suggest feasible alternative approaches to standardization of multicomponent herbal drugs.

The objects of investigation – Pectorales species № 1 and Proctofitol®. Detection of substances was carried out using chromatographic (TLC and HPLC) and spectrophotometric methods recommended by the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 14th ed. for individual components measured in term of marker biological active substances or substances found in the course of quality analysis.

It has been found out that the content of flavonoids measured in terms of giperosid surpasses over the equivalent figure in terms of luteolin in the extractions from Pectorales species №1. The content of hydroxycinnamic acids in the same tea measured in terms of rosmarinic acid surpasses over the equivalent figure in terms of chlorogenic acid. Analysis of anthracene derivates in the Proctofitol® has shown that the adsorption maximum of phenolate solution of anthracene derivates (523 nm) coincides with maximum by which was calculated the mass attenuation coefficient of sennoside B (523 nm) (for chrysophanic acid $\lambda=515$ nm) and the maximum of adsorption of extraction from the tea with using alcohol solution of magnesium acetate (515 nm) coincides with maximum by which was calculated the mass attenuation coefficient of glucofrangulin A. Preliminary cleaning Proctofitol® off anthracene derivates allowed to estimate the content of glycyrrhizic acid more completely.

The giperosid was suggested as a marker substance for determination of flavonoids, rosmarinic acid was suggested as a standard for hydroxycinnamic acids in Pectorales species № 1. The sennoside B was suggested as a marker for estimating of content of anthracene derivates in the Proctofitol® and the necessity of cleaning this tea off anthracene derivates when defining glycyrrhizic acid was proven.

KEYWORDS: herbal teas; standardization; spectrophotometry; thin-layer chromatography; high performance liquid chromatography; marker substances; medicinal plant materials

УДК 615.036.8

Gravicentric approach to Type 2 Diabetes therapy. The success prediction. A proof-of-concept

©2020. Shmuel Levit^{1,2*}, Naum Torban¹, Mona Boaz^{3,4}, Maria Weichman⁵, Joseph Azuri^{5,6}, Yossi Manisterski⁵, Eugene Merzon^{7,8}, Darian Ryder¹, Gideon Ginossar⁹, Tali Gavra¹⁰, Vyacheslav Levit¹¹, Ivan Panchev Domuschiev¹², Ildar Musin², Chen Hanna Ryder^{13,14}

¹ Endocrinology and Diabetology Institute, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel

² Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

³ School of Health Sciences, Ariel University, Ariel,

⁴ Epidemiology and Research Unit, E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel

⁵ Maccabi Health Foundation, Petah – Tiqwa, Israel

⁶ Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv,

⁷ Leumit Health Foundation, Tel Aviv, Israel

⁸ Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel

⁹ Royal London Hospital, A&E and Urgent Care Centre, London, United Kingdom

¹⁰ Assuta Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

¹¹ City Clinical Hospital N^o8, Chelyabinsk, Russia

¹² Multiprofile Hospital for active treatment “St. Panteleimont”, Sofia, Bulgaria

¹³ Department of Neurology, Ziv Medical Center, Safed, Israel

¹⁴ Department of Criminology, Western Galilee College, Acre, Israel

* e-mail: prof@levitsh.co.il

Received June 11, 2020;

Revised June 15, 2020;

Accepted June 29, 2020

This study is the proof-of-concept of our “Gravicentric” theory. This concept is based on several fundamental points: obesity as the main foe; rapid reversibility of the disease; as well as a new perspective on the roles different pharmacological classes play in general, and the role of insulin and GLP-1 analogs, in particular. The paper presents and discusses our experience of the implementation of insulin and GLP-1 analogs. The possibility of “insulin weaning”, the therapeutic approach for over-treated patients, and physiological dosing of insulin are all discussed therein.

OBJECTIVES

Primary To evaluate the long-term efficacy of GLP-1 analogs in insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patients.

Secondary To analyze which patient would most likely benefit from this combined treatment.

METHODS

In 54 T2DM patients with a mean disease duration of 17.5 years and a mean extent of insulin therapy of 4.5 years, additional GLP-1 analogs therapy was prescribed. Mean duration of GLP-1 treatment was 25.8 months (2.15 years).

During the intervention, clinical, biochemical, and anthropometric parameters were analyzed. Compliance, Hypoglycemia and Metabolic Index (MI) assessments were implemented.

ABBREVIATIONS:

GLP-1 – Glucagon-like peptide-1

T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus;

MI – Metabolic Index;

BMI – Body Mass Index;

TDI – Total Daily dose of Insulin;

IBT – Incretin-Based Therapies;

CGMS – Continuous Glucose Monitoring Systems;

SU – Sulfonylurea;

OAD – Oral Antidiabetic Drug;

BG – Blood Glucose;

SMBG – Self-monitoring of Blood Glucose;

CVD – Cardiovascular Disease

RESULTS

Mean Glycated hemoglobin (HbA1C) decreased from 9.28 ± 1.43 to $8.54 \pm 1.4\%$ on GLP-1 analogs, $p < 0.01$. Total Daily dose of Insulin (TDI) showed considerable reduction: 80.6 ± 42.7 U/day before starting GLP-1 vs. 41.0 ± 30.7 U/day on GLP-1, $p < 0.01$. These changes were directly linked to weight loss: BMI has dropped from 35.1 ± 4.8 kg/cm² before, to 32.8 ± 5.0 kg/cm² on GLP-1 analogs, with patients losing 6.7 kg on average. Moreover, 13 (24%) participants discontinued at least one kind of insulin, while 7 (13%) stopped taking insulin completely, with simultaneous improvement in diabetes control. No clinically significant hypoglycemia was observed.

Post-hoc, the participants were categorized according to each patient's ability to reduce TDI by more than 20 U/day, and then split into two groups. Group A – 34 patients (64.2%) who successfully reduced TDI; Group B – 19 patients (35.8%) who failed to do so. The comparison of the two groups showed the following:

1. Significantly larger – virtually twice as large – baseline TDI in Group A (97.4 ± 40.4 U/day vs. 52.2 ± 31.0 U/day), $p < 0.001$.

2. Very effective BMI reduction (Δ BMI 3.3 ± 2.4 kg/cm² vs. 0.9 ± 1.2 kg/cm²; $p < 0.001$) and much better compliance (1.4 ± 1.1 vs. 2.2 ± 1.0 , $p < 0.02$) in Group A.

3. A considerable decline of insulin requirements in group A, on GLP-1 therapy (Δ TDI on GLP-1 was -62.4 ± 31.9 U/day) with no TDI reduction in Group "B" (Δ TDI on GLP-1 was $+0.03 \pm 14.1$ U/day, $p < 0.001$).

Thus, in spite of the fact that on GLP1 therapy HbA1C has declined to the same levels in both groups, patients from group A became much leaner and metabolically healthier.

We suggest overtreatment as the critical factor of obesity in Group A.

CONCLUSIONS

Adding GLP-1 analogs to insulin in poorly controlled, insulin-treated T2DM patients resulted in an impressive weight (BMI) reduction with significant improvements in glucose control. This provided for a further decline in insulin resistance and insulin requirements. We suggest that the best candidate for successful GLP-1 analogs therapy is an obese, overtreated and compliant T2DM patient. Changes in Metabolic Index (MI) rather than surrogate glycemic parameters (HbA1C) are better predictors of a successful T2DM therapy. Neither the duration of diabetes nor the length of insulin therapy in the past is likely to have a critical role in predicting success. These findings are proof-of-concept of our Gravicentric theory in T2DM.

KEYWORDS: GLP-1 analogs; Insulin; Type 2 diabetes; Metabolic index; Gravicentric; Remission of diabetes

DOI: 10.17816/phf34728/2713-153X-2020-2-2-48-60

INTRODUCTION

We live in a fascinating era, where a real revolution in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is being observed. This revolution involves three new players. Namely, these are Incretin-Based Therapies (IBT), latest modifications of Bariatric Surgery techniques and finally, extensive use of CGMS (Continuous Glucose Monitoring Systems) in a wide clinical practice [1]. These three events provided us with entirely new insights into the T2DM pathogenesis, therapeutic approaches and curability of the disease.

Thus, in the light of the great success of Bariatric Surgery, rapid reversibility of T2DM became a routine [2–7].

Although different theories attempt to explain this success, most investigators lack a complete understanding of the underlying pathophysiological processes active in T2DM reversibility. Instead, they try to clarify this phenomenon in other ways, such as accentuating some known and unknown insulin-stimulating factors, like incretins, and even changes in intestinal microbiota which are presumed to occur after Bariatric Surgeries.

However, the problem lies in the fact that T2DM remission is frequently observed at the very early stages of intervention,

usually even before the patient has lost his first 10 pounds, and very often at the point of preparation to the surgical procedure, when a very low-calorie diet is commonly prescribed. The fact that such dramatic changes occur in such a narrow time frame, contradicts the theories about the “magic touch” of the surgeon, microbial changes, and other intriguing explanations [8–10].

We have recently proposed an energetic (Gravicentric) concept of T2DM pathogenesis and therapy [11, 12]. This concept is key to a better understanding of the underlying processes in T2DM and allows us to revise the traditional (Glucocentric) approach to the perception and therapy of the disease. The fundamental points of this concept are: obesity as the primary foe; rapid reversibility of the disease; energy surplus as the main player and trigger of insulin resistance, which in turn, is rapidly reversible with energy balance restoration; preference for anti-energetic drugs implementation (such as Metformin, Incretin-based therapies (IBT) etc.); avoidance of pro-energetic medications such as Sulfonylurea (SU), Glinides, TZD's and supra-pharmacological doses of insulin, whereas reversal of overnutrition, lessening adipose tissue mass, and healing the β cells become our treatment priorities. Moreover, we view insulin resistance as a defensive mechanism against rapid body destruction by chronic energy surplus [13, 14].

IBT and specifically, GLP-1 agonists, appear as an almost ideal solution to the problem. Indeed, GLP-1 agonists affect main pathogenetic mechanisms of T2DM in several ways which include: decreasing calorie intake and promoting weight loss; slowing down the gastric emptying; while assisting in Glucagon suppression; reversing insulin resistance; stimulating insulin secretion; and even β -cell recovery. The beneficial cardiovascular effect of these drugs is well established today [15–17].

We, therefore, asked: if our concept is true, can we revert T2DM without any surgical intervention? Moreover, if true, can we do it in patients who were unambiguously defined as “failures” due to their long-standing uncontrolled T2DM and extended (years) insulin therapy?

MATERIALS AND METHODS

Study design and methods

The study involved all 54 T2DM patients from Diabetes Institute, Maccabi health fund, Petah-Tiqwa, Israel, suffering from long-standing (mean duration of 17.1 years) and uncontrolled diabetes (mean HbA1C, before new therapies were added, was $9.28 \pm 1.43\%$) whose therapy included the concomitant application of insulin and GLP-1 analogs. The study was conducted during 2007-2014. In August 2014, the study was closed, and patient’s files were analyzed.

All these patients were previously treated according to the standard “Treat to failure” Glucocentric schemes [18] and reached a “failure” state where multiple and combined therapies were unable to control their long-lasting disease. Afterwards, all of them were on insulin, receiving one to several injections per day, combined with other oral antidiabetic drugs (OADs).

Most of these diabetic persons were previously informed by medical staff that their pancreas had stopped working and could no longer produce sufficient insulin. This “ β -cell atrophy and destruction” was presented by diabetes educators as “irreversible”. Thus, patients were treated for years (mean duration of insulin therapy was 4.7 years) with different types of insulin.

With such an intensive therapy background, patients were severely obese (mean BMI = 35.1 ± 4.8), while most of them have continued gaining weight.

Objectives

Primary: To evaluate the long-term efficacy of GLP-1 in insulin-treated T2DM patients.

Secondary: To analyze which patient would most likely benefit from this combined treatment.

Methods

Fifty-four T2DM patients who already were on insulin therapy, were prescribed an additional treatment with GLP-1 analog – Liraglutide. Patients continued their follow-up in Diabetes Institute, Maccabi health fund, Petah-Tiqwa, Israel. Therapeutic changes, in accordance

to our Gravicentric algorithm [11, 12], included not only a simple addition of GLP-1 but also stopping all pro-energetic (hypoglycemic) oral drugs and TZDs. Insulin was combined with Metformin in all participants, while most of them were also treated at baseline with other Oral Anti-Diabetes therapies (OADs), such as Sulfonylurea (SU), Glinides, Acarbose (Alpha-Glycosidase Inhibitors), TZDs, and DPP-4 inhibitors. Metformin therapy remained at the maximal allowed doses (usually 2500mg/day) until contraindicated. In parallel, energy-sparing medications (SU, TZDs, and Glinides) were stopped immediately after GLP-1 administration. Voluntary insulin dose elevation and “titration” was strictly prohibited.

Insulin doses were adjusted to reduce the probability of hypoglycemia. This provided the patients with the unique opportunity of “Hypoglycemia-free” life, facilitating their ability to lose weight, all the while they were allowed to eat only when they felt hungry (see “Dietary and lifestyle recommendations” below).

As long as the patient had a very low probability of hypoglycemia due to insulin dose adjustments, the absence of “titrations” and avoidance of concomitant energy-sparing medications, some unique diet and lifestyle guidelines were implemented.

The patients were permitted to skip meal while not hungry.

All participants received an explanation regarding their disease from an energetic point of view, strongly emphasizing the goal of overcoming obesity. The theoretical possibility of diabetes remission and “insulin weaning” was discussed, albeit no promises were given.

The follow-up included regular (about once in three months) visits to the doctor, a diabetes nurse, and a dietitian. Once switched to combined therapy (GLP-1 and insulin), patients were asked to strive towards reducing their weight. This included patients weighing themselves regularly at home while adhering to a low carbohydrate (CHO) diet.

As for the investigated measures, in each parameter, the mean value of the three last measurements just before switching to GLP-1 was compared to the mean value of the three last measurements on GLP-1 therapy.

Dietary and lifestyle recommendations

All patients were explained that their body mass (and not specific glucose levels) – is the primary target. So as to avoid old habits of defensive eating, all instructions were made under the motto: “There is only one reason to eat: the feeling of hunger”. The main principles of this approach are summarized as follows:

1. Personalized instructions. During each patient’s first visit, the dietitian performed a thorough personal data collection, including a psychological portrait, detailed eating anamnesis, and habits, as well as the patient’s lifestyle and the nature of his/her occupation.

2. Preference for a low CHO menu. As opposed to regular low CHO diets, which count vegetables as CHO, our guidelines did not do so. In fact, one of the instructions specifically said: “the more vegetables – the better!”. Patients were guided to

have vegetables of five different colors on their plate at each meal – three times per day on average.

3. In cases where the patient’s habits at baseline had a CHO ingestion of almost 100%: gradual changes were made to minimize CHO ingestion, while simultaneously preventing a patient’s failure to adhere to a strict menu.

4. Patients were advised to prefer the CHO in specific foods, such as lentils, whole grains, whole grain bread, and foods containing a high amount of dietary fibers.

5. No calorie counting. Instead, patients were instructed according to the average gastric volume of a healthy person, which is 500cc. We chose to work with food volumes, which in turn were gradually decreased during the follow-ups.

6. Meal schedule. The timing of meals was selected on an Individual basis, by the maximal activity periods of each patient.

7. The time gap between meals. The minimal gap between meals was 3 hours. No maximal limit of fasting duration was indicated.

8. Obligatory physical activity. Aerobic activity was preferable, and so it was the most recommended activity, with some additional minimal anaerobic (muscle strength) exercises. Consulting with a sports trainer was strongly recommended, albeit we do not provide this service at our Diabetes Institute. Patients were required to walk 3–4 hours per week as part of their required aerobic activity.

Definition of remission

Normalization of glycemia (HbA1C ≤ 7%) together with complete insulin discontinuation (“insulin weaning”) was defined as a remission of diabetes. Normalization of glycemic status (HbA1C ≤ 7%) with a significant reduction of insulin dose (more than 25% of basal TDI) and substitution of Multiple Daily Injections (MDI’s) by one insulin injection only was defined as a partial remission of diabetes. Our compliance Score and Hypoglycemia Assessment were successfully used in our previous works: [19, 20].

Compliance assessment

When at least two of the four following parameters were met, the patient was considered as non-compliant:

- Patient has missed two or more appointments at the diabetes clinic during the last year.
- Patient has not provided self-monitoring of blood glucose (SMBG) results at least twice during the last year.
- Low compliance with diet and physical activity.
- Patient has not measured postprandial blood glucose (BG) during the last year.

Hypoglycemia assessment

All hypoglycemia events were divided into severe (patient required assistance) and non-severe. Non-Severe hypoglycemia was assessed according to the following score (Table 1).

Metabolic Index (MI)

A new parameter of metabolic health in T2DM

While Hemoglobin A1C (HbA1C) is associated with increased risk of cardiovascular events, its use in the prediction of cardiovascular disease (CVD) events in combination with conventional risk factors has not been well defined [21].

Deciding on including novel risk markers in risk assessment remains a topic of intense debate and research [22– 24].

The focus of health systems worldwide on glycemic indicators, i.e., HbA1C levels – the therapeutic approach is known as “Glucocentrism” – has improved glycemic levels in the population during the last decade, mainly via therapeutic intensification. Indeed, more patients reach the target HbA1C level, which is less than 7%, but without any apparent benefits regarding cardiovascular (CV) complications [25–28].

Meanwhile, growing evidence indicates that cardio-metabolic risk factors – obesity, hypertension, and dyslipidemia – rather than hyperglycemia per se, are the principal culprits for CV complications among type 2 diabetes mellitus patients, particularly in young adults [29].

There is currently a strong need for a new way to measure T2DM treatment quality, which would help predict CV risk and prevent possible patients’ overtreatment [30–32].

On the other hand, energy surplus, which results in obesity and high BMI, strongly correlates with the main components of metabolic syndrome – adiposity, hyperlipidemia, hypertension, proteinuria, glucose intolerance – well known as major CV risk factors. Other anthropometric measures (e.g., waist circumference, waist-to-hip ratio) could well add extra information to BMI. However, BMI is in itself a strong predictor of overall mortality, while progressive excess mortality above 25 kg/m² is mainly due to vascular disease and is probably mostly causal [33–36].

Knowing that every additional 5 kg/m² of BMI would elevate the hazard ratio of major CV events up to 1.39 [35] while every reduced unit of HbA1C would reduce the risk of those events by approximately 16% [37], we developed and mathematically substantiated a new parameter which is based not only on a surrogate glycemic parameter (HbA1C) but takes into account a patient’s anthropometrical and energy status (BMI).

We named this new parameter “MI” – Metabolic Index. The metabolic index (MI) fluctuations are a result of changes in both body mass index (BMI) and HbA1C values.

Assuming the range of the potential impact HbA1C and BMI may have on CV risk, a simplified formula for MI can be issued as follows:

Table 1.
Табл. 1.

Hypoglycemia assessment score
Система градации тяжести гипогликемии по оценочным баллам

Score	Hypoglycemia frequency
0	No hypoglycemia episodes
1	Less than 1 episode/month
2	1-3 episodes/month
3	1 episode/week
4	2-4 episode/week
5	5 or more episodes per week

$$MI = (BMI)^{1.5} \times (HbA1C)$$

It is clear that we may reduce MI by a lowering both HbA1C and BMI. On the other hand, a reduction in HbA1C at the price of an elevated BMI (with hypoglycemic and energy-sparing therapies) will result in an increased MI, and therefore should be deemed unacceptable. This is in complete accordance with our Gravicentric theory. Thus, implementation of the MI parameter, as opposed to HbA1C levels alone, can help predict CV risk and protect T2DM patients from possible overtreatment. For a more detailed mathematical assessment, please see the Appendix.

Statistical analysis

Pre and on GLP-1 measures were compared using a paired samples t-test. Due to the small sample size, the Wilcoxon signed-rank test was applied to analyze measures that resulted in small values and noticeably deviated from normality. Pearson correlation coefficient was performed to estimate the strength of correlation between several measures.

RESULTS & DISCUSSION

Basal patient's characteristics

As shown, adding GLP1 to poorly controlled, severely obese insulin-treated patients with T2DM – in accordance with our

Table 2.
Табл. 2.

Basal characteristic of patients Исходные характеристики пациентов	
Total N of patients	54
Male	24
Female	30
Mean age (years)	59.9
Mean age of T2DM beginning (years)	43.6
Mean DM Duration (Months)	205 ± 80
Mean duration of Insulin therapy before GLP-1 was added (Months)	56.1
Mean Duration of GLP-1 therapy (Months)	25.75 ± 18.79

The main results of the study. A total cohort.
Основные результаты исследования. Все пациенты

Parameter	Before GLP-1	On GLP-1	P value
HbA1C (%)	9.3 ± 1.4	8.5 ± 1.4 %	p < 0.01
FBG (mg %)	193.7 ± 72.1	168.4 ± 64.8	p < 0.001
TDI dose (U)	80.6 ± 42.7	41.0 ± 30.7	p < 0.01
BMI (kg/cm2)	35.1 ± 4.8	32.8 ± 5.0	p < 0.001
Weight (kg)	97.7 ± 11.7	91.8 ± 11.8	p < 0.01
Severe Hypoglycemia	0	0	NS
Non-severe Hypoglycemia Frequency Score	0.21 ± 0.7	0.53 ± 1.6	P=0.17
Metabolic index (MI)	1960.7 ± 561.4	1599.6 ± 501.5	p < 0.001

Gravicentric theory – leads to significant improvement in body mass (BMI reduction from 35.1 ± 4.8 to 32.8 ± 5.0, p < 0.001), concomitant decrease in insulin requirements (by 50% from baseline), and impressive improvement in glycemia (HbA1C reduction from 9.3 ± 1.4 to 8.5 ± 1.4 %, p < 0.001).

One of the exciting findings of our investigation was the phenomenon of reversibility of T2DM, which includes “insulin weaning”. The metabolic improvement can be easily seen through a reduction in insulin requirements.

Thus, 64.2% of the patients have reduced their TDI by more than 20 u/day, while 20 patients (37% of total cohort) reduced their insulin requirements dramatically: with 13 of

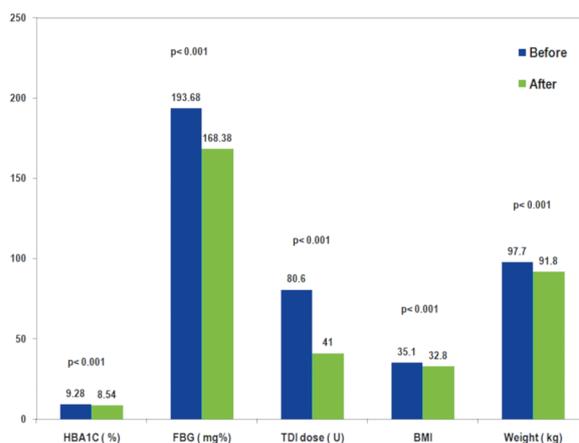


Fig.1. Dynamics of main parameters on GLP-1 added to insulin therapy in total cohort
Рис. 1. Динамика основных показателей на фоне ГПП-1, добавленного к инсулинотерапии. Все пациенты

them (24%) switching from MDI to only one insulin injection per day, and with 7 patients (13%) stopping any insulin therapy, see Table 4.

Post Hoc, we performed a more detailed analysis to find out which kind of patient is the most likely to succeed on this type of intervention. As previously noted, the vast majority of participants, 34 patients (64.2%), had reduced the Total Daily Insulin (TDI) dose by 20 U/day at the very least, along with improved diabetes control - Group A, while 19 (35.8%) - Group B – did not succeed to do so.

Table 3.
Табл. 3.

Remission rate on Gravicentric approach with GLP-1 added to insulin therapy

Table 4.

Частота ремиссий в результате применения Гравичесентрического метода с помощью ГПП-1, добавленного к инсулинотерапии

Табл. 4.

Metabolic improvement as demonstrated by insulin requirements reduction	N (%)
Stopped one kind of insulin, while Multiple injections (MDI) were substituted by one injection only (partial remission)	13 (24.0 %)
Complete Insulin discontinuation (Insulin weaning and full remission)	7 (13.0%)
Total number of patients with partial or full remission	20 (37%)

Table 5 offers a comparison of the main clinical and laboratory parameters, as well as patients' compliance in the two groups. It should be noted that although any differences in body weight and BMI at baseline were absent, Group A showed an impressive weight reduction with GLP-1 added to insulin therapy, while Group B showed minimal BMI reduction, $p \leq 0.001$. This led to an improvement in insulin resistance (IR), which in turn led to the notable reduction in insulin requirements in group A (Δ TDI on GLP-1 was -62.4 ± 31.9 U/day) with no TDI reduction in Group B (Δ TDI on GLP-1 was $+0.03 \pm 14.1$ U/day). However, both groups improved their HbA1C levels to the same range (Group A: $8.7 \pm 1.4\%$, Group B: $8.8 \pm 1.4\%$, $p = NS$). An intriguing notion which could explain the differences between the groups is our Compliance Score. The higher the score, the more non-compliant the patient. Thus, the Compliance Score in Group A was 1.4 ± 1.1 , while in Group B it was 2.2 ± 1.0 , $p < 0.02$.

Discussion

In our study, the Gravicentric therapeutic approach with a gradual de-intensification of treatment was applied to all 54 patients, according to our previously published algorithm [11]. Most

participants have tried all possible therapeutic options before and have reached the "failure-stage" of therapy intensification according to standard treatment schemes, with no other available therapeutic options besides further insulin dose elevation. Before the study, the patients' long-lasting diabetes combined with a long-term insulin therapy has led the attending medical staff to frustration and disappointment with their inability to control the disease. Unfortunately, this is a typical situation in this category of diabetic patients. Most patients previously underwent additional intensification by switching from one insulin injection per day to MDI, together with insulin dose titration. All this – with virtually no effect on diabetes control.

Shifting treatment objectives from glycemic parameters (HbA1C) to the restoration of energy balance (BMI reduction) leads to impressive and often fast improvement of diabetes control. As can be seen in the study, only those who significantly reduced their body weight were able to decrease the insulin dose by more than 20 units per day, with concomitant improvement of glycemia. The Δ BMI was -3.3 ± 2.4 in the successful Group A and only -0.9 ± 1.2 in Group

A comparison of the main clinical and Laboratory parameters in the two groups.

Table 5.

Сравнение основных клинических и лабораторных показателей в обеих группах

Табл. 5.

	Group A (TDI reduction by ≥ 20 U/day)	Group B (TDI reduction by ≤ 20 U/day)	P
N (%)	34 (64.2%)	19 (35.8%)	NS
Male	18 (53%)	6	NS
Female	16 (47%)	13	NS
BMI before GLP-1 kg/cm ²	35.5 \pm 4.8	33.6 \pm 3.9	NS
BMI on GLP-1 kg/cm ²	32.3 \pm 5.3	32.7 \pm 3.7	NS
Δ BMI on GLP-1 kg/cm ²	3.3 \pm 2.4	0.9 \pm 1.2	< 0.001
HbA1C before GLP-1 (%)	9.5 \pm 1.5	9.3 \pm 1.5	NS
HbA1C on GLP-1 (%)	8.7 \pm 1.4	8.8 \pm 1.4	NS
TDI Before GLP-1 (U/day)	97.4 \pm 40.4	52.2 \pm 31.0	< 0.001
TDI on GLP-1 (U/day)	29.0 \pm 33.2	52.4 \pm 31.1	< 0.001
Δ TDI on GLP-1 (U/day)	- 62.4 \pm 31.9	+ 0.03 \pm 14.1	< 0.001
IWR before GLP-1 (U/kg)	1.0 \pm 0.4	0.55 \pm 0.32	< 0.001
IWR On GLP-1 (U/kg) on GLP-1	0.4 \pm 0.31	0.55 \pm 0.32	NS
Tot. Compliance Before GLP-1	2.6 \pm 1.0	2.8 \pm 0.73	NS
Tot. Compliance on GLP-1	1.4 \pm 1.1	2.2 \pm 1.0	P < 0.02
MI Before GLP-1	2043.9 \pm 638.2	1803.6 \pm 375.4	NS
MI on GLP-1	1557.2 \pm 557.2	1643.7 \pm 382.0	NS
Δ MI on GLP-1	- 486.6 \pm 436.7	-159.9 \pm 83.2	p=0.005



B, $p < 0.001$. It is noteworthy that there was no difference in BMI levels at baseline between the two groups.

This weight-losing paradigm has been recently presented in a position statement by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), under the motto "Treat obesity first!" [38]. We have been recommending this approach for years [1]. As for our Gravicentric algorithm, it has been created in line with an almost 20-year-old proposal [39] to divide patients according to their BMI: "Patients must also be separated for therapeutic purposes into obese and nonobese groups, inasmuch as beta-cell function and sensitivity can be improved in the former by weight reduction. Pima Indians with obese type II NIDDM experienced improvement in beta-cell function and glucose intolerance after 3 wk of caloric restriction and improved sensitivity of target tissues after 18 wk. Such remissions occurred only in patients with fasting glucose levels below 14 mmol/L (250 mg/dL) and diabetes of less than 5 y duration. Unfortunately, in the United States dietary adherence and weight reduction are seldom achieved in the obese patient with NIDDM". Unfortunately, this recommendation was disregarded and remained forgotten for many years.

In the current study, we only prescribed weight-lowering, anti-energetic (energy wasting) medications, and simultaneously stopped all pro-energetic (energy sparing) medications. In our experience, when a doctor provides a clear explanation regarding the role of energy in the treatment of the disease and then prescribes the patient with the anti-energetic medications, most patients (more than 64%) begin effectively losing weight, insulin resistance subsides, and insulin requirements decrease dramatically.

All in all, we had two groups in this study:

- The biggest group (Group A, success) is characterized by significantly (virtually, twice) larger TDI at baseline; very impressive weight reduction and much better compliance as compared to Group B.

- The smaller group, (Group B) is characterized by physiological TDI, minimal weight reduction, and no insulin dose reduction (no improvement in IR).

As a result of the therapy, patients in Group A have significantly improved their metabolic health, with impressive TDI reduction (reflecting the disappearance of IR), and in some cases, even up to insulin weaning. This metabolic improvement is best represented by our new index (MI - Metabolic Index). Indeed, ΔMI was maximal in group A (-486.6 ± 436.7) as compared to Group B (-159.9 ± 83.2), $p = 0.005$.

Thus, even though both groups had similar MI levels at baseline and had achieved the same HbA1C levels on GLP1 therapy, evidently, patients of group A became leaner and metabolically healthier.

Why did that occur? It is well known that obesity is primarily a positive energy balance, and as such, it is an expression of many concomitant factors: eating and social habits, low physical activity, psychological disturbances, genetics, etc. [40].

We suggest overtreatment as the key factor in obesity and the inability for weight reduction in Group A. Essentially, at baseline, these patients got insulin (TDI) in doses that were almost double the doses patients in Group B had received. Surprisingly, patients of Group A achieved success in their weight loss and metabolic recovery. In these patients, the sequence of events looks as follows:

De-intensification by reducing the suprphysiological doses of insulin to physiological ones > **Remarkable alleviation of weight loss** due to avoidance of energy retention, absence of hypoglycemia and no further need for defensive eating > **A "miracle effect,"** when the patient himself sees that in spite of noticeable insulin dose reduction, not only did diabetes not deteriorate but in fact, it drastically improved. This event makes our patients feel as if they are experiencing a miracle, which leads to > **Dramatic improvement in patients' motivation and compliance** >

As a result, there is **more weight loss**, less insulin resistance, and an **additional reduction of insulin doses**, sometimes up to total insulin withdrawal. Hence, it is not surprising that patients' compliance became significantly better in Group A as opposed to Group B.

Unlike Group A patients, the impact of overtreatment on obesity in Group B patients was minimal (most were treated with physiological doses of insulin at baseline). This fact made their weight reduction much more complicated. As a result, patients from Group B had minimal weight reduction and no decrease in insulin doses. Thus, in spite of the fact HbA1C dropped to the same levels in both groups, patients in group A became much leaner and metabolically healthier than diabetic patients in group B (see ΔMI).

CONCLUSIONS

Adding GLP-1 analogs to insulin in poorly controlled, insulin-treated T2DM patients resulted in impressive weight (BMI) reduction with significant improvement of glucose control. This provided a further decline in insulin resistance and insulin requirements.

This approach would allow up to 37% of patients to attain partial or full remission of T2DM, while 64% of diabetic patients would significantly improve their metabolic status. Changes in Metabolic Index (MI) rather than surrogate glycemic parameters (HbA1C) are better reflectors of successful T2DM therapy. Hence it may be advised to substitute HbA1C in extensive clinical practice.

We suggest that the best candidate for successful GLP-1 therapy is an obese, overtreated, and compliant T2DM patient. It is likely that neither the duration of diabetes nor the length of insulin therapy plays a critical role in success prediction. All in all, these findings are proof of concept of our Gravicentric theory in T2DM.

Acknowledge

We would like to thank Dr. Alexander Lomes for providing his statistical and mathematical advice in formulating the scientific ideas expressed in this manuscript. We greatly appreciate his professional assistance and thank him for his accurate and helpful guidance.

LIST OF REFERENCES

1. Levit S, Filippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept. *Diabetes Mellitus*. 2013; 16 (1): 91-102. DOI: 10.14341/2072-0351-36.
2. Gisella Carranza-Leon B, Puzifferi N, Adams-Huet B, Jabbour I, Lingvay I. Metabolic response 4 years after gastric bypass in a complete cohort with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018; 137: 224-30. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.022.
3. McInnes N, Smith A, Otto R, Vandermeij J, Punthakee Z, Sherifali D, et al. Piloting a remission strategy in type 2 diabetes: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102 (5): 1596-1605. DOI: 10.1210/jc.2016-3373.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni, G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 Year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015; 386 (9997): 964-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
5. Puzifferi N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after Bariatric Surgery: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 312 (9): 934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
6. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 311 (22): 2297-2304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
7. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, Taylor R. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*. 2016; 39 (5): 808-15. DOI: 10.2337/dc15-1942.
8. Berk KA, Buijks H, Ozcan B, Van'T Spijker A, Busschbach JJ, Sijbrands EJ. The Prevention of WEight Regain in diabetes type 2 (POWER) study: The effectiveness of adding a combined psychological intervention to a very low calorie diet, design and pilot data of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2012; 12(1): 1-14. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1026.
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018; 391 (10120): 541-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
10. Umphonsathien M, Prutanopajai P, Aiam-O-Ran J, Thararoop T, Karin A, et al. Immediate and long-term effects of a very-low-calorie diet on diabetes remission and glycemic control in obese Thai patients with type 2 diabetes mellitus. *Food Science and Nutrition*. 2019; 7 (3): 1113-22. DOI: 10.1002/fsn3.956.
11. Levit S, Dzeranova LK, Philippov YI. The gravicentric Concept in type 2 Diabetes: practical implementation. *Obesity and Metabolism*. 2013; 3: 50-4. DOI: 10.14341/2071-8713-3865.
12. Levit S, Giveon S, Philippov YI, Panchev Domuschiev I, Zivony A. Type 2 diabetes therapeutic strategies: why don't we see the "ELEPHANT" in the room? *Diabetes Mellitus*. 2016; 19 (4): 341-9. DOI: 10.14341/DM7077.
13. Schinner S, Scherbaum W, Bornstein S, Barthel A. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Glucagon-Producing. *Diabetic Medicine*. 2005; 22: 674-82.
14. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes Mellitus*. 2014; 2: 29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
15. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007; 87 (4): 1409-39. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006.
16. Ross SA. A multiplicity of targets: Evaluating composite endpoint studies of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2015; 31 (1): 125-35. 10.1185/03007995.2014.973939.
17. Sposito AC, Berwanger O, De Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17 (1): 1-19. DOI: 10.1186/s12933-018-0800-2.
18. Inzucchi, SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140-9. DOI: 10.2337/dc14-2441.
19. Levit S, Filippov YI, Cohen O, Weichman M, Azuri J, Manisteski Y, Levit VM. Insulin/weight ratio may serve as a predictor of success during insulin pump therapy in type 2 diabetes patients: a proof-of-concept study. *Diabetes Mellitus*. 2015; 18 (1): 70-7. DOI: 10.14341/DM2015170-77.
20. Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. 2011; 65 (2): 165-71. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02513.x.
21. Jarmul JA, Pignone M, Pletcher MJ. Interpreting Hemoglobin A1c in Combination with Conventional Risk Factors for Prediction of Cardiovascular Risk. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015; 8 (5): 501-7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001639.
22. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25 SUPPL. 1). DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
23. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017; 23 (April): 1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.

24. U.S. Preventive Services Task Force. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151 (7): 474. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00008.

25. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (12): 3172-9. DOI: 10.2337/dc14-1036.

26. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub4.

27. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016; 9 (5): 504-12. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002901.

28. Vigersky R, Shrivastav M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2017; 31 (1), 280-7. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.007.

29. Song SH. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2015; 3 (1): e000044. DOI: 10.1136/bmjdr-2014-000044.

30. Aron DC, Conlin PR, Pogach L. Brief Commentary: The Glycemic Target Guideline Controversy: Same Evidence, Different Perspectives, and a Proposal for Common Ground. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 169 (4): 248-9. DOI: 10.7326/M18-1342.

31. Pogach L, Aron D. The Other Side of Quality Improvement in Diabetes for Seniors. *Archives of Internal Medicine*. 2012; 172 (19): 1510. DOI: 10.1001/archintmed.2012.4392.

32. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forcica MA. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 168 (8): 569. DOI: 10.7326/M17-0939.

33. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016; 388 (10046): 776-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

34. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes Care*. 2013; 36 (4): 887-93. DOI: 10.2337/dc12-0944.

35. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009; 373 (9669): 1083-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

36. Winter JE, MacInnis RJ, Nowson CA. The influence of age on the BMI and all-cause mortality association: A meta-analysis. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2017; 21 (10): 1254-8. DOI: 10.1007/s12603-016-0837-4.

37. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.

38. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100 (2): 342-62. DOI: 10.1210/jc.2014-3415.

39. Williams RH, Wilson JD. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, 1998. Available from: <https://books.google.co.il/books?id=mopwQgAACAAJ>.

40. Lu D-Y, Che J-Y, Lu Y, Huang YK, Lu TL, Chen YZ, et al. Mini-Review of Obesity, Etiology Progresses and Different Therapeutics. *EC Diabetes and Metabolic Research*. 2019; 3 (3): 98-102.

APPENDIX 1. MI (METABOLIC INDEX) CALCULATION

The metabolic index (MI) change is resulting of changes both body mass index (BMI) and glycosylated hemoglobin (HBA_{1C}) value. This dependence can be expressed by the following:

$$MI = f(BMI) \times f(HBA_{1C});$$

Where “f” means some function dependence of independent variables.

The nominal value of BMI is 25, while the nominal value of HBA_{1C} is 5.8.

It is known, that independent increasing of BMI by index 1 (4%), increases value of MI by 6%, while increasing of HBA_{1C} by index 1 (17.2%), increases the value of MI by 16%.

These relationships lead us to the simple following expression for MI:

$$MI = (BMI)^m \times (HBA_{1C})^n$$

Let's estimate values of “m” and “n” according to above limitations.

The derivative of MI leads to the following expression of MI deviation (increase/decrease):

$$\Delta MI = m \cdot BMI^{m-1} \cdot \Delta BMI + n \cdot BMI^m \cdot (HBA_{1C})^{n-1} \cdot \Delta(HBA_{1C})$$

Let's check independent impacts of ΔBMI and $\Delta(HBA_{1C})$ on relative (in percentage) change of MI.

First, assume the partial impact of ΔBMI . In this case $\Delta(HBA_{1C}) = 0$ and

$$\begin{aligned} \frac{\Delta MI}{MI} &= \frac{m \cdot BMI^{m-1} \cdot (HBA_{1C})^n}{MI} \Delta BMI = \frac{m \cdot BMI^{m-1} \cdot (HBA_{1C})^n}{BMI^m \cdot (HBA_{1C})^n} \Delta BMI = \\ &= \frac{m \cdot BMI^{m-1} \cdot (HBA_{1C})^n}{BMI^{m-1} \cdot (HBA_{1C})^n} \Delta BMI = m \frac{\Delta BMI}{BMI} \end{aligned}$$

Taking in account, that the relative increase of BMI by 0.04 (4%) leads to relative increase of MI by 0.06 (6%), one can find $m=1.5$.

Repeating the same manipulation in the case of partial impact of $\Delta(HBA_{1C})$ and $\Delta BMI=0$, we get the following relationship:

$$\frac{\Delta MI}{MI} = \frac{\Delta(HBA_{1C})}{HBA_{1C}}$$

And $n=0.16/0.172=0.93$.

Finally, the formula for calculation of Metabolic Index look like the following:

$$MI = (BMI)^{1.5} \cdot (HBA_{1C})^{0.93}$$

Assuming the range of possible impact of HBA_{1C} on MI, the simplified formula for MI can be issued:

$$MI = (BMI)^{1.5} \cdot (HBA_{1C})$$

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shmuel Levit, MD, Ph.D., Head of Institute of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; Professor, Kazan National Research Technological University, Russian Federation, Str. Karl Marx, 68, Kazan, Republic Tatarstan 420015, Russia; prof@levitsh.co.il, ORCID: 0000-0003-0406-8021

Naum Torban, MD, endocrinologist, Institute of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; drtorban@levitsh.co.il; ORCID: 0000-0001-8891-1711

Mona Boaz, Ph.D., Professor, Department of Nutrition, School of Health Sciences, Ariel University, Ariel, Israel; Epidemiology and Research Unit, E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel; mboaz8@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-3920-7549

Maria Weichman, specialist in clinical dietology, Maccabi Health Foundation, Petah – Tiqwa, Israel; mariahdiet@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9822-8489

Joseph Azuri, MD, specialist in Family medicine, a member of the research department of Maccabi Healthcare Services; Lecturer of Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel; azuri_yo@mac.org.il; ORCID: 0000-0003-1049-9848

Yossi Manistesky, MD., Director of Institute of Diabetes; Maccabi Health Foundation; Petah – Tiqwa, Israel; manister_y@mac.org.il; ORCID:0000-0002-7420-6875

Eugene Merzon, MD, Director of Diabetes service, Leumit Health Foundation, Tel Aviv, Israel; Lecturer of Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel; emarzon@leumit.co.il; ORCID: 0000-0001-5469-0236

Darian Ryder, Ph.D., Senior Data Scientist, Endocrinology and Diabetology Institute affiliated to Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; Darian@Neurologit.com, ORCID:0000-0001-9691-7136

Gideon Ginossar, MD, Senior physician, Urgent Care Consultant the Royal London Hospital, A&E and Urgent Care Centre, London, United Kingdom; ginossarg@gmail.com; ORCID:0000-0003-2193-6230

Tali Gavra, Research Unit Director at Assuta Medical Centers, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; talig@assuta.co.il; ORCID: 0000-0003-2938-2682

Vyacheslav Levit, MD, Head of Disease Prevention Department, City Clinical Hospital №8, Chelyabinsk, Russia; +7-951-1185195; slava_levit@mail.ru; ORCID 0000-0003-1306-1374

Ivan Panchev Domuschiev, MD, Specialist endocrinologist, II Department of Internal Diseases, Multiprofile Hospital for active treatment “St. Panteleimont”, Sofia, Bulgaria; voper@dir.bg; ORCID: 0000-0002-7885-0668

Ildar Nailevich Musin, Ph.D. of Engineering Science, Head of the Department of medical Informatics, National Research Technological University, Russian Federation, Karl Marx str., 68, Kazan, Republic of Tatarstan, 420015, Russia; e-mail: ildarmusin@mail.ru, Scopus identifier: 57193350975; Web of Science Researcher ID: V-3175-2017; ORCID: 0000-0003-4516-4183

Chen Hanna Ryder, Ph.D., Principal Investigator, Brain Research Laboratory, Department of Neurology, Ziv Medical Center, Safed, Israel; Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel; Derech HaRambam, Safed, 13100, Israel; Neuroendocrinology and Behavioral Neuroscience Lecturer and Researcher, Criminology Department, Western Galilee College, Acre, Israel; ChenR@wgalil.ac.il; ORCID:0000-0002-9028-1154

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шмуэль Левит, д-р мед. наук, д-р философии, руководитель Института эндокринологии, диабета и метаболизма, Медицинский центр Ассута, ул. Ха-Нехошет, 10, Тель-Авив 6971028, Израиль; профессор Казанского национального исследовательского технологического университета, Российская Федерация, ул. Карла Маркса, 68, Казань, Республика Татарстан, 420015, Россия; prof@levitsh.co.il; ORCID: 0000-0003-0406-8021

Наум Торбан, врач-эндокринолог Института эндокринологии, диабета и метаболизма, Медицинский центр Ассута, ул. Ха-Нехошет, 10, Тель-Авив 6971028, Израиль; drtorban@levitsh.co.il; ORCID: 0000-0001-8891-1711

Мона Боаз, д-р философии, профессор кафедры питания Школы медицинских наук Университета Ариэль, Ариэль, Израиль; Отдел эпидемиологии и исследований Медицинского центра Вольфсона, Холон, Израиль; mboaz8@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-3920-7549

Мария Вейхман, клинический диетолог Больничной кассы Маккаби, Петах – Тиква, Израиль; mariahdiet@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9822-8489

Иосиф Азури, специалист по внутренним болезням и семейной медицине, сотрудник отдела исследований Больничной кассы Маккаби, Тель-Авив, Израиль; преподаватель медицинского факультета Саклера, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль; azuri_yo@mac.org.il; ORCID: 0000-0003-1049-9848

Йоси Манистерский, директор Института диабетологии, Больничная касса Маккаби, Петах – Тиква, Израиль; manister_y@mac.org.il; ORCID: 0000-0002-7420-6875

Евгений Мерзон, главный диабетолог Больничной кассы Леумит, Тель-Авив, Израиль; преподаватель медицинского факультета Саклера, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль; emarzon@leumit.co.il; ORCID: 0000-0001-5469-0236

Дариан Райдер, д-р философии, старший специалист по обработке данных Института эндокринологии, диабета и метаболизма, Медицинский центр Ассута, ул. Хабарзель, 10, Тель-Авив 6971028, Израиль; darian@neurologit.com, ORCID: 0000-0001-9691-7136

Гидеон Гиноссар, старший врач, консультант Центра неотложной медицинской помощи, Королевский госпиталь Лондона, Лондон, Великобритания; ginossarg@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2193-6230

Тали Гавра, руководитель отдела исследований Медицинского центра Ассута, Тель-Авив, Израиль; talig@assuta.co.il; ORCID: 0000-0003-2938-2682

Вячеслав Левит, врач высшей категории, заведующий отделением медицинской профилактики Городской клинической больницы №8, Челябинск, Россия; slava_levit@mail.ru, ORCID 0000-0003-1306-1374

Иван Панчев Домуциев, специалист-эндокринолог II терапевтического отделения Медицинского центра «Святой Пантелеймон», София, Болгария; voper@dir.bg

Ильдар Наильевич Мусин, канд. техн. наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики Казанского национального исследовательского технологического университета, Российская Федерация, ул. Карла Маркса, 68, Казань, Республика Татарстан, 420015, Россия; ildarmusin@mail.ru; Скопус идентификатор: 57193350975; веб-сайт научного сотрудника ID: V-3175-2017; ORCID: 0000-0003-4516-4183

Хен Ханна Райдер, д-р философии, главный исследователь Лаборатории исследования мозга отделения неврологии Медицинского центра Зив, Цфат, Израиль; медицинский факультет, университет Бар-Илан, Цфат, Израиль; Дерех Харамбам, Цфат, 13100, Израиль; преподаватель и исследователь нейроэндокринологии и поведенческой неврологии факультета криминологии, Академический колледж Западной Галилеи, Акко; chen.r@ziv.health.gov.il; +972 (0) 77-682-83-16, ORCID: 0000-0002-9028-1154

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Гравицентрический подход к лечению диабета второго типа. Прогнозирование успеха. Подтверждение концепции

©2020. Шмуэль Левит^{1,2*}, Наум Торбан¹, Мона Боаз^{3,4}, Мария Вейхман⁵, Иосиф Азури^{6,8}, Йоси Манистерский⁵, Евгений Мерзон^{7,8}, Дариан Райдер¹, Гидеон Гиноссар⁹, Тали Гавра¹⁰, Вячеслав Левит¹¹, Иван Панчев Домушиев¹², Ильдар Наильевич Мусин², Хен Ханна Райдер^{13,14}

¹ Институт эндокринологии, диабетологии и метаболизма, Медицинский центр Ассута, Тель-Авив, Израиль

² Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

³ Школа медицинских наук, Ариэльский университет, Ариэль, Израиль

⁴ Медицинский центр Вольфсона, Холон, Израиль

⁵ Больничная касса Маккаби, Петах – Тиква, Израиль

⁶ Больничная касса Маккаби, Тель-Авив, Израиль

⁷ Больничная касса Леумит, Тель-Авив, Израиль

⁸ Медицинский факультет Саклера, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

⁹ Центр неотложной медицинской помощи, Королевский госпиталь Лондона, Лондон, Великобритания

¹⁰ Медицинский центр Ассута, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

¹¹ Городская клиническая больница №8, Челябинск, Россия

¹² Медицинский центр «Святой Пантелеймон», София, Болгария

¹³ Медицинский центр Зив, медицинский факультет, Университет Бар-Илан, Цфат, Израиль

¹⁴ Академический колледж Западной Галилеи, Акко, Израиль

* e-mail: prof@levitsh.co.il

Поступила в редакцию 11.06. 2020 г.

После доработки 15.06. 2020 г.

Принята к публикации 29.06. 2020 г.

Аннотация

Это исследование является подтверждением нашей Гравицентрической концепции. Данная концепция основана на нескольких основных моментах: ожирение как главный враг; быстрая обратимость заболеваемости; новый взгляд на роль, которую играют в лечении СД2 различные фармакологические классы препаратов вообще, и роль инсулина и аналогов ГПП-1 в частности. В статье представлены и обсуждаются: наш опыт сочетания инсулина и аналогов ГПП-1, возможность отхода от инсулинотерапии; терапевтический подход для пациентов, подвергшихся чрезмерному лечению, физиологическое дозирование инсулина.

Цели

Первичная: оценить долгосрочную эффективность аналогов ГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), получавших инсулин.

Вторичная: проанализировать, какой пациент наиболее вероятно выиграет от этого комбинированного лечения.

Методы

У 54 пациентов с СД2 со средней продолжительностью заболевания 17,5 лет и средней степенью инсулиновой терапии 4,5 года была назначена дополнительная терапия аналогами ГПП-1. Средняя продолжительность лечения ГПП-1 составила 25,8 месяца (2,15 года).

В ходе вмешательства были проанализированы клинические, биохимические и антропометрические параметры. Были произведены оценки комплаэнтности, гипогликемии и метаболического индекса (МИ).

Полученные результаты

Среднее содержание гликированного гемоглобина (HbA1C) снизилось с $9,28 \pm 1,43\%$ – до подключения ГПП-1 до $8,54 \pm 1,4\%$ – на фоне ГПП-1, $p < 0,01$. Общая суточная доза инсулина (TDI) показала значительное снижение: $80,6 \pm 42,7$ ед/день до начала ГПП-1 против $41,0 \pm 30,7$ ед/день на ГПП-1, $p < 0,01$. Эти изменения были напрямую связаны с потерей веса. ИМТ снизился с $35,1 \pm 4,8$ кг/см², до $32,8 \pm 5,0$ кг/см² на фоне аналогов ГПП-1. При этом пациенты в среднем потеряли 6,7 кг массы тела. Более того, 13 (24%) участников прекратили принимать хотя бы один вид инсулина, в то время как 7 (13%) прекратили прием инсулина полностью с одновременным улучшением контроля диабета. Клинически значимой гипогликемии не наблюдалось.

После этого участники были распределены по группам в соответствии со способностью каждого пациента снижать TDI более чем на 20 ед/день. Группа А – 34 пациента (64,2%), которые успешно снизили TDI. Группа В – 19 пациентов (35,8%), которым это не удалось.

Сравнение двух групп показало следующее:

1. На момент начала исследования общая суточная доза инсулина в группе А была вдвое больше ($97,4 \pm 40,4$ ед/день против $52,2 \pm 31,0$ ед/день в группе В), $p < 0,001$.

2. Очень эффективное снижение ИМТ (Δ ИМТ $3,3 \pm 2,4$ кг/см² против $0,9 \pm 1,2$ кг/см², $p < 0,001$) и намного лучшая комплаэнтность ($1,4 \pm 1,1$ против $2,2 \pm 1,0$ баллов, $p < 0,02$) в группе А.

3. Значительное снижение потребности в инсулине в группе А при терапии ГПП-1 (Δ ТДИ на ГПП-1 была $-62,4 \pm 31,9$ ед/день) без снижения ТДИ в группе «В» (Δ ТДИ на GLP-1 была $+0,03 \pm 14,1$ ед/сут, $p < 0,001$).

Таким образом, несмотря на то, что при терапии ГПП-1 показатели HbA1C снизились до одинакового уровня в обеих группах, пациенты из группы А стали значительно более худыми и метаболически более здоровыми.

Мы полагаем, что критическим фактором ожирения в группе А послужила «перелеченность» этих пациентов.

Выводы

Добавление аналогов ГПП-1 к инсулину у плохо контролируемых пациентов с СД2, получавших инсулин, привело к значительному снижению веса (ИМТ) со значительным улучшением контроля глюкозы. Это обеспечило дальнейшее снижение инсулинорезистентности и потребности в инсулине. Мы полагаем, что лучшим кандидатом для успешной терапии аналогами ГПП-1 является страдающий ожирением, подвергнутый чрезмерному лечению и комплаэнтный больной СД2. Изменения метаболического индекса (МИ), а не суррогатных гликемических параметров (HbA1C) являются лучшими предикторами успешной терапии СД2. Ни длительность диабета, ни длительность инсулиновой терапии в прошлом, скорее всего, не играют решающей роли в прогнозировании успеха. Эти результаты являются подтверждением нашей Гравицентрической концепции в СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аналоги ГПП-1; инсулин; СД2; метаболический индекс; Гравицентрическая концепция; ремиссия диабета

Используйте Litoria для оформления электронных больничных листов!

Litoria Desktop 2 — полный отказ от бумажного документооборота. Переход к электронному юридически значимому и конфиденциальному взаимодействию.

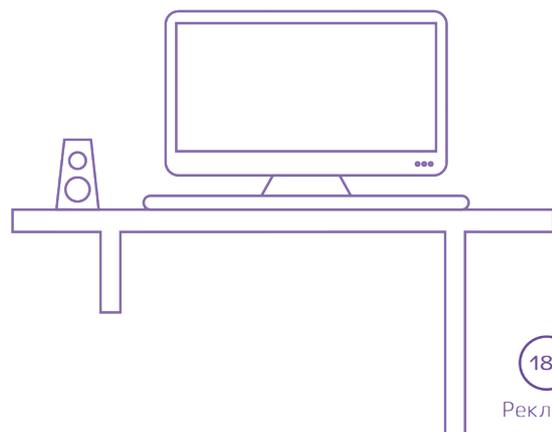
Litoria DVCS — сервис корректной проверки электронной подписи в соответствии с требованиями Федерального закона от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» с учетом поправок, внесенных в декабре 2019 года.

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:

УДК: 616.89

The possibility of using pictopolygraphy in the objective diagnosis of affective disorders

©2020. V.K. Shamrey¹, N.N. Baurova¹, E.S. Kurasov^{1*}, D.V. Svechnikov¹, Yu. I. Medvedeva²¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia² Psychoneurological Dispensary No. 2, St. Petersburg, Russia

* e-mail: doc4678@mail.ru

Received May 14, 2020;

Revised June 08, 2020;

Accepted June 25, 2020

The paper considers pictopolygraphic method in the objective diagnosis of affective disorders. 70 patients with symptoms of anxiety and depression were examined. Clinical psychopathologic and pictopolygraphic (by Software and Methodological Support Complex Egoscope) methods were implemented in the research. Pictopolygraphic method allows to carry out psychometric examination automatically using standardized questionnaires and scales while recording a number of physiological parameters: heart rate (HR), photoplethysmogram (PPG), electroencephalogram (EEG), galvanic skin response (GSR) and pictographic data. To assess the patient's subjective perception of the severity of anxiety and depressive disorders, the examinees completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). It has been established that the assessment of the condition of patients with affective disorders based exclusively on clinical and psychopathological method is not sufficiently informative and does not always correspond to the actual severity of existing affective disorders. The use of the pictographic method in the examination of patients with anxiety-depressive disorders of a non-psychotic level can optimize the diagnostic process, improve the accuracy and quality of the diagnostic findings. The basic correlations of physiological pictographic indicators with patient complaints has been determined. It has been shown that the most informative and sensitive component of the objective assessment of patients with anxiety-depressive disorders is the change of the heart rate.

KEYWORDS: psychiatry; psychological diagnosis; affective disorders; anxiety; depression; pictopolygraphy; adaptation disorders; military personnel

DOI: 10.17816/phf34857/2713-153X-2020-2-2-62-69

ABBREVIATIONS:

HR – heart rate;

PPG – photoplethysmogram;

EEG – electroencephalogram;

GSR – galvanic skin response;

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale;

SES – semantic and emotional significance.

INTRODUCTION

The number of mental disorders, such as depression, has been growing for about the last 40 years in the developed countries. At the turn of the 21st century these disorders became “epidemic” [1, 2]. Anxiety-depressive disorders represent 40 per cent of the total world mental disorders and 20 per cent in Europe [3–5]. Moreover, nonpsychotic forms of these psychopathological disorders come to the fore in terms of prevalence.

An important point is that the so-called “major” depression demonstrates the maximum disability rate up to 10 per cent or even more. This indicator is more than two times higher than such common causes of disability as iron deficiency anemia, osteoarthritis and chronic obstructive pulmonary disease [6, 7]. Two obstacles to the provision of effective care explain high rates of disability in depressive disorders: untimely diagnosis of depression and the selection of inadequate therapy (or sometimes its absence) [6, 8].

The main task (currently unresolved) of the practicing psychiatrist is to make differential diagnosis of affective disorders in neurotic and endogenous depression. It is accepted that certain specific individual physiological parameters are associated with emotions. This makes instrumental and laboratory objectification of the emotional state possible.

Pictopolygraphic research is one of the most informative and accessible methods for diagnosing the emotional sphere by recording changes in the physiological parameters of the examined patient [8–11]. The use of this method in the diagnosis of mental disorders can increase the accuracy of diagnostic decisions [11–13].

The practical use of the pictographic approach indicates that a pure interpretation of the standard integral indicators of semantic and emotional significance in some cases leads to inaccurate conclusions. There are several reasons for that: cognitive impairment, motor inhibition, individual and personality characteristics of the patient, manifestations of the so-called adjustive behavior, etc. Therefore, when evaluating the results of a pictographic examination, the specialist must also take into account the interpretation of the individual components of the integral assessment of the semantic and emotional significance (SES) indices (semantic clusters, individual issues and physiological indicators).

To date there are almost no studies evaluating the most significant pictographic changes in anxiety and depressive disorders. These studies are of particular relevance in the framework of the so-called “precision medicine” focused on understanding the pathogenetic mechanisms of formation, clinical picture and dynamics of the disease in each patient.

AIM OF STUDY

The aim of the present study is to determine the characteristics of the pictopolygraphic indicators in patients with nonpsychotic affective disorders in order to increase the effectiveness of their differential diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

The survey has been conducted at the psychiatry clinic of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg) for four years (from 2014 to 2017). A total of 70 patients (male and female) were examined who underwent inpatient treatment for anxiety and depressive disorders. The average age of the examined individuals was 28.2 ± 8.3 years.

Exclusion criteria from the study:

- 1) depression on a psychotic level;
- 2) mental disorders in the framework of organic (symptomatic) lesions of the central nervous system;
- 3) the presence of various clinically expressed somatic pathology.

Diagnostic conclusions were formulated in accordance with ICD-10 (WHO, 1994). Features of the emotional and personal sphere and character accentuations were studied during the conversation based on the multilateral personality research – a version of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory adapted by Berezin FB, et al. [14]. This technique was chosen due to the presence in its structure of scales F – “false” and C – “correction” making it possible to take into account the inaccuracy in answering questions and manifestations of aggravation. Special attention was paid to the patients with high rates (more than 70 T-points) on scales 3 (Hy) – “hysteria” and 4 (Pd) – “psychopathy”, which indicated the presence of accentuation of the character of the hysterically-excitabile type.

According to the preliminary results of the study group, it was divided into three groups depending on the clinical, psychopathological and etiopathogenetic features of the mental disorder detected in the patient:

- 1st group (n1 = 20) – patients with a depressive episode of moderate severity (endogenous depression) (F32.0 according to ICD-10);
- 2nd group (n2 = 25) – patients with adaptation disorder (prolonged depressive, mixed anxiety and depressive reactions) (F43.21, F43.22 according to ICD-10);
- 3rd group (n3 = 25) – patients with neurotic level of adjustment disorder (F43.21, F43.22 according to ICD-10) and concomitant hysterically-excitabile character accentuation.

To assess the patient’s subjective perception of the degree of severity of anxiety and depressive disorders the study group filled in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Objectification of the depressive and anxious experiences severity in the structure of the psychopathological syndrome was carried out on the basis of pictographic study. For this purpose, Software and Methodological Support Complex Egoscope (Medicom MTD Ltd., Taganrog, Russia) was used. It performs automated psychometric examination, using standardized questionnaires and scales while recording a number of physiological parameters: heart rate (HR), photoplethysmogram (FPG), electroencephalograms (EEG), galvanic skin reaction (RAG) and pictographic characteristics. The latter parameters were recorded with a touch-sensitive graphic tablet (degree of pressure on the pen, latent periods of responses, etc.).

Thus, the process of filling the HADS by patients was accompanied by the registration of a number of physiological parameters at Egoscope.

Based on an integrated assessment of the obtained physiological indicators, the SES index of the presented questions was calculated for every study subject. In accordance with the inherent hardware algorithm, the conclusion about the reliability of the HADS responses was made at $p < 0.05$, $p < 0.01$, and $p < 0.001$.

Statistical processing of the data obtained during the study was carried out, using the software package Statistika 10 and Microsoft Excel 2016. The differences were evaluated by nonparametric criteria: the Mann – Whitney U-test (for independent samples) and the Wilcoxon T-criterion (for dependent samples). The data obtained were presented in the form of $M \pm \sigma$ (expected value \pm standard deviation). The significance of the differences for percentages was determined by calculating the Pearson χ^2 index. Spearman's rank correlation coefficient was also calculated.

RESULTS & DISCUSSION

The analysis of the phenomenological (clinical and psychopathological) characteristics of affective disorders in the study group has shown that patients of the 1st group did not find a relationship between the development of affective disorders and the impact of any significant external (including psycho-traumatic) factors. Patients of the 2nd and 3rd groups had neurotic pathology of the borderline level due to the impact of specific individually significant traumatic (stressful) events.

The results of the study indicated that the structure of the leading complaints by patients of the 2nd and 3rd groups was approximately similar. Complaints of mood decline (44% and 48%, respectively), depression (36% and 48%), sleep disturbance (52% and 36%), lack of motivation for activity (40% and 48%), anxiety predominated (44% and 44%), internal stress (36% and 40%), increased fatigue (52% and 48%). Significant differences in the frequency of occurrence of some complaints were found in patients of the 1st group:

- in comparison with the 2nd group: decreased mood (90% and 44%; $p < 0.05$) and lack of motivation for activity (90% and 40%; $p < 0.01$);
- in comparison with the 3rd group: decreased mood (90% and 48%; $p < 0.01$), sleep disturbances (75% and 36%; $p < 0.01$) and lack of motivation for activity (90% and 48%; $p < 0.01$).

It is to be noted that conducting differential diagnosis and making diagnostic conclusions based on the assessment of the phenomenological features of the studied mental disorders had their difficulties.

The use of the pictopolygraphic method supplemented the study of the patients' mental state by assessing the SES index of individual the HADS subscales (anxiety, depression) for each individual patient. Table 1 presents a comparative analysis of the HADS score (scores) and their correlation with the SES index in different groups of patients with TDD.

Patients of the 1st group obtained high values on the HADS scale indicating a pronounced level of anxiety (15.9 ± 2.3 points) and depression (16.4 ± 2.8 points). The reliability of the data was confirmed by the significance of the SES index ($p < 0.01$). There was also a pronounced relationship between indicators of anxiety, depression and the values of their SES indices ($r_a = 0.76$, $p < 0.05$; $r_d = 0.73$, $p < 0.05$).

In turn, 2nd and 3rd groups moderately expressed indicators of anxiety (12.6 ± 3.9 and 11.2 ± 2.8 points) and depression (13.8 ± 3.2 and 10.7 ± 4.9 points), significant differences between the groups were not detected. At the same time, in the 2nd group, the indicators of SES testified to the reliability of answers ($p < 0.05$), and in the third group, a low level of SES ($p > 0.05$) was noted. At the same time, in the 2nd group, a significant correlation between anxiety indicators and the SES index ($r_a = 0.71$, $p < 0.05$) and moderate one between the indicators of depression and the SES index ($r_d = 0.54$; $p < 0.05$) were found.

There were no correlations between the indicators of psychometric assessment and the significance of the SES indices ($p > 0.05$) in the 3rd group. Low indicators of free economic zones of the anxiety and depression subscale point to the absence of a significant "emotional response" in the process of answering the questions of these subscales. The data obtained indicated an exaggerated presentation of complaints by patients of the 3rd group, possibly due to the mechanism of "secondary benefit" (in general, the result of an insoluble psycho-traumatic personal or family situation).

The pictographic study was mentioned to determine the subjective significance of the asked questions (scales, questionnaires) for the subject calculated on the basis of indicators of individual physiological components recorded by the device (heart rate, PPG, EEG, etc.). The design feature

The HADS scale indicators (points) and their correlation with the semantic and emotional significance indices in different groups of TDRs

Table 1.

Показатели шкалы HADS (баллы) и их сопряженность со значимостью индексов СЭЗ в разных группах ТДР

Табл. 1.

Group No.	HADS Scale		Differences between groups (p<)	HADS/SES
	Anxiety (A)	Depression (D)		
1	15,9 ± 2,3	16,4 ± 2,8	A: 1/3 0,05 D: -	$r_a = 0,76$; $p < 0,05$ $r_d = 0,73$; $p < 0,05$
2	12,6 ± 3,9	13,8 ± 3,2	A: - D: -	$r_a = 0,71$; $p < 0,05$ $r_d = 0,54$; $p < 0,05$
3	11,2 ± 2,8	10,7 ± 4,9	A: - D: -	$r_a = 0,29$; $p > 0,05$ $r_d = 0,21$; $p > 0,05$

of the complex is the ability to select individual components during the calculation of the integral index of SES of asked questions.

The results of the study have shown that 28% of patients of the 3rd group reported significant manifestations of anxiety and depression (more than 11 points) with minimally significant levels of SES ($p < 0.05$). At the same time, a clinical and psychopathological study indicated an outwardly demonstrative, hyperbolic presentation of complaints by these patients. In this regard, in the course of further work, changes in individual physiological parameters of the greatest diagnostic value for patients with anxiety-depressive disorders were studied (Table 2).

The analysis of physiological parameters has shown that at the beginning of the study (before presenting questions on the HADS) HR indicators were (Fig. 1):

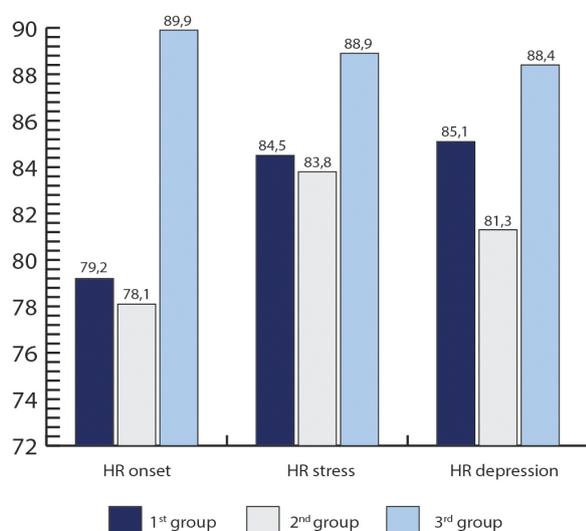


Fig. 1. HR indicators at the beginning of the study (background state) and when filling the HADS (bpm)

Рис. 1. Показатели ЧСС в начале исследования (фоновое состояние) и при заполнении шкалы HADS (уд/мин)

- in the 1st group – 79.5 ± 1.9 bpm;
- in the 2nd group – 78.3 ± 1.5 bpm;
- in the 3rd group – 89.9 ± 5.9 bpm.

When answering the HADS questions regarding anxiety manifestations, heart rate indicators changed as follows:

- in the 1st group – 84.5 ± 1.9 bpm;
- in the 2nd group – 83.8 ± 1.5 bpm;
- in the 3rd group – 88.9 ± 5.9 bpm.

When answering questions related to depressive symptoms, heart rates were as follows:

- in the 1st group - 85.1 ± 1.2 bpm;
- in the 2nd group - 81.3 ± 2.8 bpm;
- in the 3rd group - 88.4 ± 5.3 bpm.

Thus, heart rate indicators in comparison with background parameters increased and had significant differences ($p < 0.01$) in the first two groups. This testified to the subjective significance of the questions presented to patients:

- regarding anxiety and depression – in the 1st group;
- regarding anxiety – in the 2nd group.

HR dynamics did not have significant differences from the initial indicators in the 3rd group.

PPG indices at the beginning of the study (background state) were (Fig. 2):

- in the 1st group – 8.2 ± 2.2 units;
- in the 2nd group – 7.7 ± 1.9 units;
- in the 3rd group – 5.2 ± 1.0 units.

When answering the HADS questions regarding anxiety manifestations, the PPG indicator changed as follows:

- in the 1st group increased to 11.1 ± 1.9 units;
- in the 2nd and 3rd groups decreased to 5.7 ± 1.4 units. and 4.3 ± 0.7 units.

When answering questions related to depressive symptoms, the PPG indicator changed as follows:

Dynamics in changes of software and hardware complex Egoscope indicators before and after filling individual the HADS subscales
Динамика показателей ПАК «Эгоскоп» до и после заполнения отдельных подшкал HADS

Table 2.
Табл. 2.

Physiological parameter	Group No.	Background (B)	After HADS filling		p <
			Anxiety (a)	Depression (b)	
HR, bpm	1-я	$79,2 \pm 1,9$	$84,5 \pm 1,9$	$85,1 \pm 1,2$	B/a 0,01; B/d 0,01
	2-я	$78,1 \pm 1,5$	$83,8 \pm 1,5$	$81,3 \pm 2,8$	B/a 0,01
	3-я	$89,9 \pm 5,9$	$88,9 \pm 5,9$	$88,4 \pm 5,3$	
PPG, units	1-я	$8,2 \pm 2,2$	$11,1 \pm 1,9$	$11,4 \pm 1,9$	B/a 0,01; B/d 0,01
	2-я	$7,7 \pm 1,9$	$5,7 \pm 1,4$	$6,1 \pm 1,7$	B/a 0,05; B/d 0,05
	3-я	$5,2 \pm 1,0$	$4,3 \pm 0,7$	$4,7 \pm 1,2$	B/a 0,05
EEG, units	1-я	$9,7 \pm 0,5$	$12,6 \pm 0,5$	$13,6 \pm 0,5$	B/a 0,01; B/d 0,01
	2-я	$9,0 \pm 0,5$	$13,0 \pm 0,5$	$11,7 \pm 0,7$	B/a 0,01; B/d 0,01
	3-я	$12,1 \pm 0,6$	$18,6 \pm 0,7$	$19,1 \pm 0,6$	B/a 0,01; B/d 0,01
GSR, units	1-я	$108,5 \pm 1,5$	$131,8 \pm 1,5$	$128,8 \pm 0,6$	B/a 0,01; B/d 0,01
	2-я	$95,8 \pm 2,0$	$76,0 \pm 2,5$	$66,4 \pm 1,8$	B/a 0,01; B/d 0,01
		$139,7 \pm 1,3$	$66,5 \pm 1,3$	$39,4 \pm 1,5$	B/a 0,01; B/d 0,01

- in the 1st group increased to 11.4 ± 1.9 units, while these changes were significant ($p < 0.01$);
- in the 2nd and 3rd groups decreased to 6.1 ± 1.7 units. ($p < 0.05$) and 4.7 ± 1.2 units. ($p > 0.05$).

In general, the highest rates has been noted both at the beginning of the study (background state) and in the process of answering the questions of the HADS by patients of the 1st group illustrating the subjective significance of the statements associated with the phenomena of sympathicotonia. The dynamics of this indicator was negative in the 2nd and 3rd groups suggesting a less pronounced vegetative reaction to the questions asked.

The assessment of EEG was carried out on the basis of determining the dynamics of the integral EEG index - one of the main indicators of pictographic examination characterizing the activation processes of the cerebral cortex.

- At the beginning of the study, it was found that (Fig. 3):
- in the 1st group, the EEG index was within 9.7 ± 0.5 units;
 - in the 2nd group - 9.0 ± 0.5 units;
 - in the 3rd group - 12.1 ± 0.5 units.

- When answering the HADS questions regarding anxiety, the EEG index changed as follows:
- in the 1st group increased to 12.6 ± 0.5 units;
 - in the 2nd group - up to 13.0 ± 0.5 units;
 - to the 3rd group - up to 18.6 ± 0.7 units.

- When answering questions related to depressive symptoms, the following changes were revealed:
- in the 1st group, the EEG index increased to 13.6 ± 0.5 units;
 - in the 2nd group - up to 11.7 ± 0.7 units;
 - in the 3rd group - up to 19.1 ± 0.6 units.

All changes in the indicators were statistically significant ($p < 0.01$).

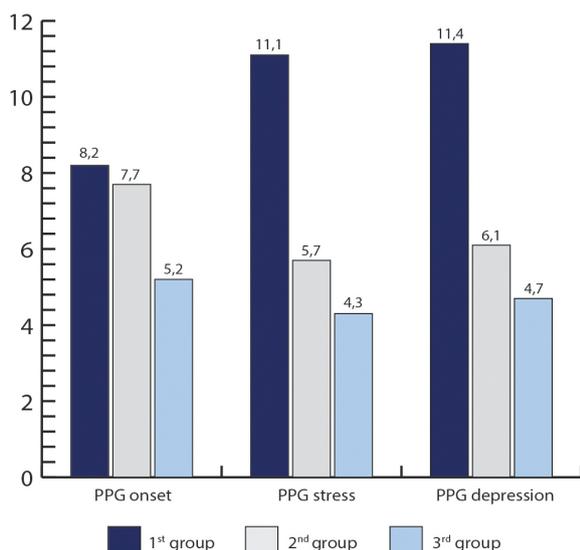


Fig. 2. PPG indicators at the beginning of the study (background state) and when filling the HADS (units)
Рис. 2. Показатели ФПГ в начале исследования (фоновое состояние) и при заполнении шкалы HADS (ед.)

Particularly, the EEG indicator was approximately at the same level in all examined groups at the beginning of the study. During the study, the indicators increased significantly probably due to nonspecific activation of the cerebral cortex during the examination.

- When analyzing the GSR index at the beginning of the study (Fig. 4):
- in the 1st group, this indicator was within 108.5 ± 1.5 units;
 - in the 2nd group - 95.8 ± 2.0 units;
 - in the 3rd group - 139.7 ± 1.3 units.

- When filling in the HADS regarding manifestations of anxiety, the GSR index changed as follows:
- in the 1st group increased to 131.8 ± 1.5 units;
 - in the 2nd and 3rd groups decreased to 76.0 ± 2.5 units and 66.5 ± 1.3 units.

- When answering questions regarding depressive disorders, the GSR index was:
- in the 1st group increased to 128.8 ± 0.6 units;
 - in the 2nd group decreased to 66.4 ± 1.8 units;
 - in the 3rd group decreased to 39.4 ± 1.5 units.

All changes in the indicators were statistically significant ($p < 0.01$).

High GSR rates were noted both at the beginning of the study and during its conduct in patients of the 1st group ("endogenous" depression) indicating a tone (activity) of the sympathetic nervous system, increased sweating (increased anxiety) to individually significant questions. Changes in this indicator in individuals with neurotic disorders were negative.

Thus, the more emotionally significant were the questions asked during the study, the more pronounced was the deviation in the SES indicator for these questions. The patient's adjustive attitude to

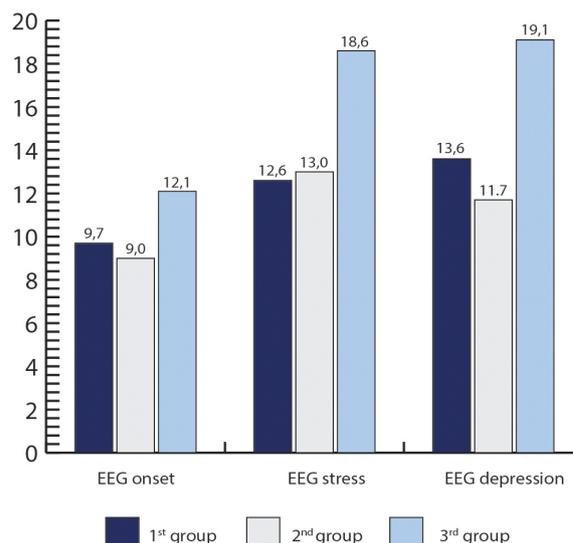


Fig. 3. EEG indicators at the beginning of the study (background state) and when filling the HADS scale (units)
Рис. 3. Показатели ЭЭГ в начале исследования (фоновое состояние) и при заполнении шкалы HADS (ед.)

the examination and questions asked reflected in the increase in the variability of physiological parameters when filling in the scale. The increase in scatter was most likely manifested in cognitive dissonance – the condition characterized in the patient’s mind by a clash of conflicting motives, beliefs, behavioral attitudes regarding the subjective assessment of his state, and the attitude to the examination being conducted.

On the whole, the study has shown that the largest difference in the pictopolygraphic examination of different study groups is manifested in the analysis of heart rate, and the dynamics of the PPG and RAG indicators in patients with neurotic disorders was, on the contrary, negative. The EEG changes are non-specific (most likely due to the general activation of the electrical activity of the cerebral cortex). This leads us to conclude that the heart rate indicator is the most “sensitive” in the participants with anxiety-depressive symptoms in the structure of a pictographic study and the additional personified assessment may increase the accuracy when a psychiatrist makes a final diagnostic report.

CONCLUSION

The results provide strong support for the hypothesis that the use of the clinical and psychopathological methods for assessing the condition of patients with affective disorders (especially in people with accentuations of the hysterically-excitabile character type) is not sufficiently informative and does not always correspond to the real degree of expression of the existing affective violations (exaggerated and hyperbolic presentation of complaints). Excessive and insufficiently justified appointment of psychopharmacotherapy for such patients reduces the degree of their participation in psychotherapeutic study.

LIST OF REFERENCES

1. Shamrei VK, Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Dnov KV, Rutkovskaya NS. Suicide behavior and religiousness. *Suicidologia*. 2015; 6 (3): 30-41. (In Russ.)
2. Yuriev GP, Zaharov SM, Skomorohov SA. Smyslo-fiziologicheskaya klasterizatsiya rezul'tatov standartnykh psikhologicheskikh testov s pomoshch'yu egoskopii. (Conference proceedings) 2nd All-Russian Scientific Youth School “Neurobiologiya i novye podkhody k iskusstvennomu intellektu i nauke o mozge”, 2011 Sept 5-9; Rostov-on-Don; 217-21. (In Russ.)
3. Alexandrovsky YuA. Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)
4. Antropov YuA, Antropov AYu, Neznanov NG. Osnovy diagnostiki psikhicheskikh rasstroistv. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
5. Mekhtiyev ES, Abbasova SE, Kasimov OG, Dnov KV. Clinical characteristics of different nationalities, who committed suicide attempts and were hospitalized in a psychiatric hospital. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoj Akademii*. 2018; 3: 134-8. (In Russ.)
6. Kurasov ES, Remizevich RS. Klinicheskie osobennosti dissomnicheskikh narushenii u patsientov s trevozhnymi rasstroistvami. (Conference proceedings) All-Russian Scientific Conference “Aktual'nye problemy voennoj psikhii”; 2011 June 9-10; Saint Petersburg; 170-2. (In Russ.)
7. Everett B, et al. Searching for a Gulf War syndrome using cluster analysis. *Psychology and Medicine*. 2002; 32 (8): 1371-8.
8. Krasnov VN, Dovzhenko TV, Bobrov AE. Sovershenstvovanie metodov rannei diagnostiki psikhicheskikh rasstroistv (na

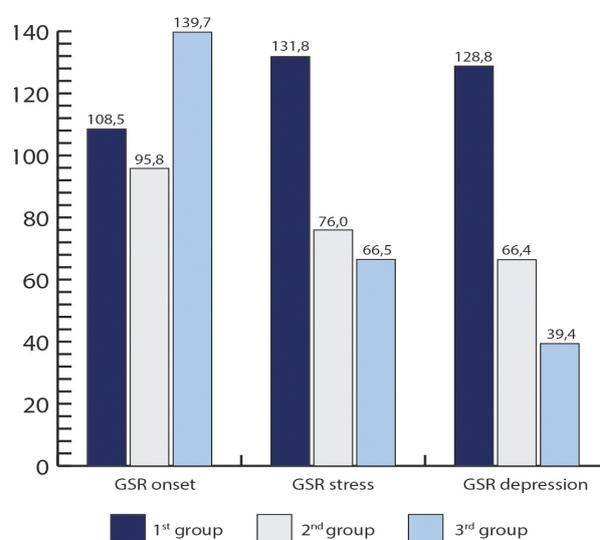


Fig. 4. GSR indicators at the beginning of the study (background state) and when filling the HADS (units)
Рис. 4. Показатели КП в начале исследования (фоновое состояние) и при заполнении шкалы HADS (ед.)

The use of the pictographic method in the examination of patients with anxiety-depressive disorders on a non-psychotic level may optimize the diagnostic process and improve the accuracy and quality of the diagnostic findings. It should be borne in mind that the indicator of heart rate has the greatest “sensitivity” in assessing the semantic and emotional significance.

This may contribute to a more accurate differential diagnosis, the choice of the most effective direction of psychotherapeutic work and, as a result, increase in the effectiveness of the treatment.

osnove vzaimodeistviya so spetsialistami pervichnogo zvena zdravookhraneniya). Moscow: Medpraktika; 2008. (In Russ.)

9. Kurasov ES, Remizevich RS, Kostyuk GP. Insomniya: sovremennye predstavleniya, diagnostika, lechenie. Saint Petersburg: VMedA; 2012. (In Russ.)

10. Skomorokhov AA, Zakharov SM, Yur'ev GP. Egoskopiya – novyi metod diagnostiki smyslo-fiziologicheskikh patternov na osnove piktopoligraficheskogo podkhoda. Izvestiya TRTU. 2006; 11; 20-3. (In Russ.)

11. Smulevich AB, Dubnitskaya EB. Actual problems of systematics of depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 11: 11-20. (In Russ.)

12. Smulevich AB. Psikhopatologiya lichnosti i komorbidnykh rasstroistv. Moscow: Medpress; 2009.

13. Medvedeva Yul, Kurasov ES, Tsygan NV, Zobin YaS. Vozmozhnosti instrumental'noi diagnostiki depressii razlichnoi etiologii. (Conference proceedings) All-Russian Scientific Conference (with international participation) "Shkola V. M. Bekhtereva: ot istokov do sovremennosti", 2017 May 18-19; Saint Petersburg; 134-5. (In Russ.)

14. Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti. Struktura, osnovy interpretatsii, nekotorye oblasti primeneniya. Moscow: BEREZIN FELIX BORISOVICH; 2011. (In Russ.)

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladislav K. Shamrey, Corr. Member of RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor, head of the Department of psychiatry of Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shamreyv.k@yandex.ru

Natalia N. Baurova, Ph.D. in Psychological Sciences, Medical psychologist of the psychiatric clinic Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: baurova-n@mail.ru

Evgeniy S. Kurasov, Doctor of Medicine (MD), Associate Professor, Professor at the Department of psychiatry, Head of the Department of neuroses Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: doc4678@mail.ru

Dmitry V. Svechnikov, Ph.D. Medical Sciences, assistant to the head of the clinical department of Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dr.rod@mail.ru

Julia I Medvedeva, psychiatrist of the Psychoneurological Dispensary No. 2, Saint Petersburg, Russia; e-mail: silinajulya@yandex.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамрей Владислав Казимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shamreyv.k@yandex.ru

Баурова Наталия Николаевна, канд. психологических наук, медицинский психолог клиники психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: baurova-n@mail.ru

Курасов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, заведующий отделением неврозов, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doc4678@mail.ru

Свечников Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук, помощник начальника клинического отдела Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dr.rod@mail.ru

Медведева Юлия Ивановна, врач-психиатр Психоневрологического диспансера №2, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: silinajulya@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Пиктополиграфический метод в диагностике расстройств адаптации

©2020. В.К. Шамрей¹, Н.Н. Баурова¹, Е.С. Курасов^{1*}, Д.В. Свечников¹, Ю.И. Медведева²

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Психоневрологический диспансер №2, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: doc4678@mail.ru

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.

После доработки 08.06.2020 г.

Принята к публикации 25.06.2020 г.

В работе рассмотрен пиктополиграфический подход к объективизации аффективных нарушений непсихотического уровня. Обследованную выборку составили пациенты с тревожно-депрессивной симптоматикой (n=70). Основными методами исследования были клинико-психопатологический и пиктополиграфический (АПК «Эгоскоп»). Пиктополиграфический метод позволяет выполнять автоматизированное психометрическое обследование с применением стандартизированных опросников и шкал при одновременной регистрации ряда физиологических параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС), фотоплетизмограммы (ФПГ), электроэнцефалограммы (ЭЭГ), кожно-гальванической реакции (КГР) и пиктографических характеристик. Для оценки субъективного восприятия степени выраженности тревожных и депрессивных нарушений обследуемыми заполнялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Установлено, что применение исключительно клинико-психопатологического метода для оценки состояния пациентов с аффективными нарушениями не является достаточно информативным и не всегда соответствует реальной степени выраженности имеющихся аффективных нарушений. Применение пиктополиграфического метода при обследовании пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами непсихотического уровня позволяет оптимизировать диагностический процесс, повысить точность и качество выносимых диагностических заключений. Определены основные соотношения физиологических пиктополиграфических показателей с жалобами пациентов. Показано, что наиболее чувствительным и информативным компонентом изучаемого способа объективной оценки состояния пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами является изменение частоты сердечных сокращений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психиатрия; психологическая диагностика; аффективные нарушения; тревога; депрессия; пиктополиграфия; расстройства адаптации; военнослужащие; аффективные нарушения

УДК 616.895

Патогенетические механизмы антиноцицептивной активности антидепрессантов

©2020. Ю.М. Шайдеггер¹, И.В. Доровских^{2*}, Т.А. Павлова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
Министерства здравоохранения Российской Федерации

² 1586-й Военный клинический госпиталь Министерства обороны Российской Федерации

* e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 26.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В статье предпринята попытка обобщить известные на сегодняшний день патогенетические механизмы антиноцицептивных эффектов наиболее широко применяемых антидепрессантов, осветить данные, полученные при изучении экспериментальных моделей различных болевых расстройств на лабораторных животных, и результаты клинических исследований в группах пациентов как с коморбидной болевой симптоматикой, так и с болевой симптоматикой различного генеза без наличия выраженных аффективных расстройств. Приведены результаты доказательных исследований противоболевой активности ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН и препаратов с особым рецепторным механизмом действия. Рассмотрено участие различных нейротрансмиттеров – серотонина, дофамина, норадреналина, мелатонина, энкефалинов, ГАМК, глутамата, аденозина и пр. – в реализации противоболевого эффекта антидепрессантов. Освещены наиболее распространенные побочные эффекты антидепрессантов указанных групп, которые являются частой причиной отказа пациентов от лечения. С учетом рассмотренных особенностей терапии коморбидных пациентов с болевым синдромом, даны рекомендации по выбору препарата не только согласно выраженности его антидепрессивного и антиноцицептивного действий, но и возможного развития нежелательных явлений долгосрочной терапии. Особого внимания в данном аспекте заслуживают новые группы антидепрессантов с альтернативным механизмом действия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиноцицептивные эффекты; антидепрессанты; эндогенная опиоидная система; коморбидная патология; ТЦА; СИОЗС; СИОЗСН; агомелатин

DOI: 10.17816/phf34802/2713-153X-2020-2-2-70-83

СОКРАЩЕНИЯ:

АД – антидепрессанты;

ТЦА – трициклические антидепрессанты;

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

СИОЗСН – селективные тингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания;

МОР – μ -опиатные рецепторы;

НЯ – нежелательные явления;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

ХГБН – хроническая головная боль напряжения;

ГБН – головная боль напряжения.

ВВЕДЕНИЕ

Помимо общеизвестных, собственно антидепрессивных, терапевтических эффектов, ряд современных антидепрессантов обладает выраженными антиноцицептивными свойствами, т. е. способностью тормозить деятельность болевой системы [1–4]. У разных классов АД эти свойства обеспечиваются различными рецепторными механизмами действия.

Очень высокий процент коморбидности психических, наркологических, неврологических и болевых расстройств и взаимное их отягощение [5–8] заставляют учитывать нейрорецепторный профиль действия АД, а также нейрофизиологический механизм его воздействия на передачу болевых сигналов. Это особенно важно, если речь идет о выборе антидепрессантов для коморбидного пациента.

Помимо коморбидности аффективных и алгических расстройств, необходимо помнить и о маскированных депрессиях. Тех, в которых широко представленная болевая симптоматика (цефалгии, дорсалгии, фибромиалгии, артралгии) преобладает над собственно аффективной [9].

По данным научной литературы, антиноцицептивные свойства антидепрессантов имеют общие особенности. Во-первых, противоболевые эффекты АД проявляются гораздо раньше его непосредственно антидепрессивного действия. Во-вторых, доза, необходимая для реализации эффективной анальгезии, зачастую значительно ниже той, что требуется для достижения антидепрессивного эффекта [3, 4, 10, 11].

Это означает, что анальгетический и антидепрессивный эффекты АД независимы друг от друга и реализуются за счет различных нейрофизиологических механизмов. Механизмы различаются в различных группах антидепрессантов, но могут иметь отличия и внутри каждой группы. Некоторые АД имеют уникальные механизмы реализации как антидепрессивного, так и противоболевого эффектов.

В данном обзоре мы постараемся систематизировать имеющиеся в профильной литературе данные о современных антидепрессантах с позиции патогенетических механизмов их воздействия на болевую симптоматику.

1. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов

К данной группе относятся имипрамин, amitриптилин, кломипрамин и другие препараты. Трициклические антидепрессанты длительное время считались «золотым стандартом» терапии депрессий. Однако побочные эффекты, зачастую столь же ярко выраженные, как и антидепрессивные, заметно ограничивают их применение [12, 13].

Для ТЦА характерно быстрое развитие антиноцицептивного эффекта, причем при относительно небольших дозах и до воздействия на аффективную сферу [14], что обеспечивается механизмами как центрального, так и периферического действия.

Во-первых, анальгетический эффект трициклических антидепрессантов обусловлен их воздействием на се-

ротонинергические и норадренергические нейротрансмиттерные системы. В пользу этого говорят результаты экспериментальных работ: антиноцицептивный эффект ТЦА у лабораторных животных снижался в присутствии антагонистов серотонина и норадреналина [15].

Во-вторых, имеются данные о влиянии трициклических антидепрессантов на эндогенные опиоидные механизмы. При длительном использовании ТЦА, в частности amitриптилина, у лабораторных животных повышался уровень лейэнкефалина и мет-энкефалина в спинном мозге и гипоталамусе [16], а также энкефалиноподобная иммунореактивность в стриатуме и прилежащем ядре головного мозга крыс [17].

Противоболевые эффекты ТЦА ингибируются применением блокаторов опиоидных рецепторов (наллоксоном) и, наоборот, усиливаются при применении ингибиторов распада энкефалинов [18, 19].

Помимо этого, механизм анальгезии ТЦА связывают и с ингибированием обратного захвата аденозина [19, 20], что объясняется следующими факторами:

- аденозин задействован в реализации противоболевых эффектов [21];
- совместное применение кофеина и amitриптилина частично нейтрализовало антиноцицептивный эффект АД [22].

1.1. Имипрамин

Помимо вышеуказанных противоболевых механизмов действия, общих для всего класса ТЦА, в ряде работ показано, что в антиноцицептивном действии имипрамина задействованы α 1-адренорецепторы, 5-HT(3) и 5-HT(2) рецепторы головного мозга [23, 24]. В эксперименте, проведенном на модели висцеральной боли у крыс, выявлено, что за антиноцицептивный эффект имипрамина также ответственны α (2A)-/ α (2C)-адренорецепторы и 5-HT₂/5-HT₄-рецепторы [25].

Имеются доказательства того, что противоболевые эффекты имипрамина достигаются опосредованно через опиоидную систему. Так, в работе Zarrindast MR, et. al [26] показано, что имипрамин дозозависимо индуцировал анальгетические эффекты морфина. Продемонстрировано ингибирование роста толерантности к морфину у мышей, ранее развивших толерантность к опиоидному анальгетику.

1.2. Amitриптилин

Amitриптилин, как и ряд других ТЦА, блокируют натриевые каналы периферических нервов, что может способствовать их антигипертензивной эффективности [27]. Также он как при однократном, так и при длительном применении демонстрирует выраженный антиноцицептивный налоксон-обратимый эффект [28] и показывает высокую селективность к к-опиоидным рецепторам [3]. Помимо этого, антиноцицептивное действие amitриптилина обусловлено блокадой глутаматных NMDA-рецепторов и ингибированием обратного захвата аденозина, который последовательно активизирует аденозиновые рецепторы на сенсорных терминалах нерва [29].

1.3. Кломипрамин

Некоторые авторы указывали на возможную роль гистамина нейронов и тучных клеток в обеспечении обезболивающего действия кломипрамина [30]. В работе Kostadinov ID, et al. [31] высказано предположение, что выраженное антиноцицептивное действие кломипрамина в отношении термической и механической модели боли у грызунов связано с модуляцией кломипрамином рецепторов серотонина подтипов 5-HT₂ и 5-HT₃. В свою очередь антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов увеличивал максимальный антиноцицептивный эффект кломипрамина в модели невропатической боли [32].

В исследовании Gatch MB, et al. [33] показано, что комбинация кломипрамина со слабым агонистом μ -рецепторов (MOR) – налбуфином – оказывала более выраженный антиноцицептивный эффект, чем при применении только агониста MOR.

В исследовании Ansuategui M, et al. установлено, что противоболевые эффекты кломипрамина реализуются за счет потенцирования эндогенной опиоидной системы и частично за счет дальнейшей активации или потенцирования ранее активированных норадренергических путей, участвующих в механизмах контроля болевой информации [34].

К настоящему времени накоплена обширная доказательная база эффективности ТЦА при различных патологиях. Очевидно, что они являются «золотым стандартом» в терапии стойкой невропатической боли [35–37]. Для amitriptilina, по результатам большинства рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), для пациентов с постгерпетической невралгией и полиневропатией (особенно – диабетической невропатией) существуют доказательства уровня 1 [35]. У пациентов с невропатической болью центрального генеза (вследствие инсульта, повреждения спинного мозга и рассеянного склероза) для ТЦА имеются доказательства уровня 2 [38].

Несмотря на то, что ТЦА, по-видимому, являются наиболее эффективными антиноцицептивными препаратами при стойких болевых состояниях, их применение ограничивается, как правило, необходимостью стационарных условий. Особенно это актуально при развернутых, рефрактерных тяжелых депрессиях, особенно отягощенных болевой симптоматикой. Невысокий профиль переносимости и необходимость тщательного титрования дозы являются основными ограничениями их применения в клинической практике [10]. Особенно нежелательным является назначение ТЦА в амбулаторной практике, так как выраженные нежелательные явления (НЯ) могут иметь отрицательные последствия и даже дискредитировать терапию антидепрессантами [39].

2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

На сегодняшний день данная группа АД представлена следующими препаратами (в хронологическом порядке их выхода на рынок): флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам и его S-энантиомер – эсциталопрам [12].

Доклинические исследования показали, что некоторые СИОЗС (например, флувоксамин) способствуют высвобождению глутамата и действуют как агонисты σ -рецепторов [40]. Последние, в свою очередь, широко представлены в центральной нервной системе, где, помимо областей, связанных с памятью и эмоциями, локализируются в зонах, имеющих отношение к ноцицепции (periaкведуктальное серое вещество, серое вещество спинного мозга) [3].

Ardid D, et al., исследовавшие противоболевые эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на животных моделях, показали, что препараты данной группы оказались более эффективны при термической боли [41]. Авторы предположили, что СИОЗС реализуют свои противоболевые эффекты в большей степени за счет супраспинальных механизмов. В частности, они способствуют высвобождению пролактина, который обеспечивает эйфорию и отвлекает внимание от боли.

2.1. Флуоксетин

На животных моделях флуоксетин показал способность связываться с MOR. С этим, вероятно, связаны его антиноцицептивные эффекты [42].

В работе Ghorbanzadeh B, et al. имеются указания на механизмы реализации локального противоболевого эффекта флуоксетина при местных воспалительных состояниях [43].

Nache G, et al. пришли к выводу, что снижение термической аллодинии в модели хронического стресса у мышей напрямую связано с влиянием препарата на тревожно-депрессивное состояние у животных [44].

2.2. Сертралин

Есть данные, свидетельствующие о довольно быстром (в течение первого месяца) терапевтическом ответе на применение сертралина при маскированных депрессиях, которые сопровождаются хроническим болевым синдромом [45]. Однако имеющиеся в литературе данные о применении сертралина при болевой симптоматике разнородны и не позволяют сделать выводы о его эффективности.

Так, при назначении его женщинам с хроническими болями в области малого таза не было отмечено каких-либо существенных улучшений [46]. На небольшой выборке пациентов с диабетической полинейропатией (без сопутствующей аффективной патологии) сертралин в высоких дозах показал значительное снижение средних оценок по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [47]. При хронической головной боли напряжения (ХГБН) процентное снижение частоты головной боли не было значимым, однако было зарегистрировано достоверное снижение количества потребления анальгетиков в неделю [48].

2.3. Пароксетин

Предполагается, что противоболевые эффекты пароксетина могут реализоваться путем воздействия на опиатную систему [49]. Это подтверждает работа Duman EN,

et al. В ней показано, что анальгетический эффект пароксетина нивелировался блокатором опиоидной системы налоксоном [50].

При сравнении противоболевых эффектов СИОЗС (пароксетина и эсциталопрама) и габапентина у больных диабетической невропатией был продемонстрирован сходный антальгический эффект обеих групп препаратов (50% в группе СИОЗС и 51% в группе габапентина). При этом лучшая переносимость и удовлетворенность лечением выявлена в группе СИОЗС. Это позволило авторам сделать вывод, что СИОЗС не являются препаратами первой линии, но в силу меньшего количества НЯ по сравнению с ТЦА и противосудорожными препаратами могут быть предложены как препараты выбора при лечении диабетической полинейропатии [51].

2.4. Флувоксамин

В работе Schreiber S, et al. флувоксамин продемонстрировал дозозависимый антиноцицептивный эффект, который был опосредован неопиоидным механизмом действия [52].

2.5. Циталопрам и эсциталопрам

Антиноцицептивный эффект при длительном применении циталопрама связывают с увеличением плотности кальциевых каналов L-типа, которая ингибируется применением нифедипина [53]. В исследовании Thériault O, et al. [54] авторы пришли к выводу, что анальгетический эффект циталопрама и других СИОЗС может быть частично связан с блокадой натриевых каналов. Авторы одного из литературных обзоров в данной области пришли к выводу, что в целом эффективность применения циталопрама для уменьшения хронической боли мала или отсутствует вообще. Проявляется только его опосредованное влияние на эмоциональную составляющую боли/зуда [55].

3. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН)

Данная группа на сегодняшний день представлена несколькими препаратами: венлафаксин, дулоксетин и милнаципран.

В целом АД с двойным механизмом действия оказывают более выраженные антальгические эффекты за счет вовлеченности двух нейромедиаторов в механизмы контроля боли. Они уменьшают восприятие боли за счет активации нисходящей системы серотонинергической и норадренергической ингибиции, а также путем увеличения количества норадреналина и серотонина в синаптической щели как на супраспинальном, так и на спинномозговом уровнях [10, 56]. Внутригрупповые различия между данными препаратами определяются соотношением обратного захвата нейротрансмиттеров. В то время как милнаципран блокирует обратный захват серотонина и норадреналина с равным сродством, дулоксетин обладает 10-кратной, а венлафаксин – 30-кратной селективностью в отношении серотонина [57].

3.1. Венлафаксин

Кроме описанного выше участия моноаминергической системы в противоболевой активности препарата, в ис-

следовании Ide S, et al. показано, что венлафаксин оказывает воздействие на опиоидную систему, а именно на μ -рецепторы [58]. Этим авторы объясняют также и более высокую антидепрессивную активность препарата [59]. При изучении действия венлафаксина в дозе 75 мг/сут у мужчин с функциональной болью в груди к исходу 4-й недели лечения исследователи зафиксировали выраженное уменьшение болевого синдрома более чем у половины участников [60]. В кохрейновском обзоре шести исследований, проведенном Gallagher HC, et al., в общей сложности 460 пациентов с невропатической болью получали венлафаксин. При этом статистически значимое уменьшение болевой симптоматики было зафиксировано в четырех исследованиях. Тем не менее, авторы указали на ряд методологических ограничений, а также на наличие НЯ при приеме венлафаксина. Они пришли к выводу, что препарат не имеет особых преимуществ по сравнению с существующими методами лечения невропатической боли [61].

По результатам одного из РКИ, изучавшего эффективность венлафаксина и имипрамина у пациентов с болезненной формой полиневропатии, оба АД продемонстрировали сходную эффективность [62].

В одной из отечественных работ авторы оценивали эффективность венлафаксина при хронической ежедневной головной боли и эпизодической мигрени. Было продемонстрировано уменьшение выраженности аллодинии, что приводило к выраженному клиническому облегчению состояния пациентов и сокращению приема анальгетиков [63].

3.2. Дулоксетин

Дулоксетин не имеет каких-либо особенностей патогенетических механизмов анальгезии.

Farshchian N, et al. изучали влияние венлафаксина в точной дозировке 37,5 мг и дулоксетина в суточной дозировке 30 мг на индуцированную химиотерапией периферическую невропатию. К исходу 4-й недели терапии в группах венлафаксина и дулоксетина степень выраженности периферической невропатии значимо снизилась. Снижение во второй группе было более значительным ($p < 0,05$) [64].

В работе Arnold LM, et al. при фибромиалгиях (ФМ) в результате назначения дулоксетина в диапазоне терапевтических доз от 60 до 120 мг/сут его противоболевой эффект у женщин превышал таковой у плацебо, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих аффективных нарушений. Повышение дозы дулоксетина увеличивало выраженность НЯ, но не противоболевого эффекта [65].

В двойном слепом 12-недельном исследовании Wernicke JF, et al. пациенты с диабетической периферической невропатической болью без коморбидной депрессии были рандомизированы на лечение дулоксетином 60 мг/сут, 120 мг/сут или плацебо. В обеих группах пациентов, получающих дулоксетин, противоболевое действие развилось уже на 1-й неделе терапии. При этом препарат не оказывал влияния на течение диабета, что позволило авторам сделать выводы о высокой эффективности и без-

опасности применения его при лечении диабетической периферической невропатической боли [66].

Дулоксетин в дозировке 30 мг/сут показал выраженную антиноцицептивную эффективность при хорошей переносимости в качестве дополнительной терапии у пациентов с постинсультным болевым синдромом [67].

В одной из новых работ [68] показано, что дулоксетин эффективен, наравне с прегабалином, при лечении невропатической боли у больных раком легких.

В исследовании А.Д. Соловьевой и соавторов применение дулоксетина в дозе 60 мг/сут в течение восьми недель приводило к значимому снижению частоты и интенсивности болевого синдрома, а также повышению порога ноцицептивного рефлекса у больных с хроническими психогенными кардиалгиями, что способствовало улучшению качества жизни пациентов [69].

В работе Т.Г. Вознесенской с соавторами на протяжении шести недель изучалась клиническая эффективность монотерапии дулоксетином в дозировке 60 мг/сут у пациентов с хроническими болями в нижней части спины. У 90% пациентов значимо ($p < 0,05$) снизился уровень боли, что сопровождалось улучшением эмоционального статуса, нормализацией сна и повышением качества сна и жизни [70].

Другими отечественными авторами получены положительные результаты применения дулоксетина при невропатических болевых синдромах в сочетании с депрессией [71].

В последних рекомендациях Европейской ассоциации неврологических обществ (EFNS) такие антидепрессанты, как венлафаксин и дулоксетин (а также рассмотренный выше амитриптилин), рассматриваются как препараты первой линии для лечения болевых синдромов при диабетической невропатии, ФМ, хронической головной боли напряжения и постгерпетической невралгии на основании базы с уровнем доказательности А [3]. В качестве препаратов второй линии венлафаксин и амитриптилин с уровнем доказательности В рекомендованы для профилактического лечения мигрени [72].

3.3. Милнаципран

Согласно одной из гипотез, обезболивающий эффект милнаципрана может зависеть от прямой модуляции препаратом NMDA-глутаматных рецепторов (без воздействия на AMPA-глутаматные) в дорсальных рогах спинного мозга [73].

Кроме того, реализация противоболевых эффектов препарата возможна и за счет его воздействия на эндогенную опиоидную систему [74]. В литературе не удалось найти убедительных доказательств выраженного противоболевого эффекта милнаципрана, несмотря на дополнительные механизмы антиноцицептивного действия.

В кохрейновском обзоре, проведенном Derry S, et al., показано, что милнаципран оказывает лишь умеренную анальгетическую активность у пациентов с ФМ и демонстрирует дозозависимые НЯ и синдром отмены [75].

В более позднем обзоре эффективности антиноцицептивного действия милнаципрана при невропатических болевых состояниях тем же коллективом авторов не было найдено никаких доказательств его эффективности [76].

4. Препараты с преимущественным воздействием на норадренергическую систему

Широко известен вклад норадренергической системы мозга в реализацию антиноцицептивных эффектов. Недавние исследования невропатической боли на животных моделях показали, что норадреналин чрезвычайно важен для подавления передачи боли.

Во-первых, повышение уровня норадреналина в спинном мозге путем ингибирования его обратного захвата непосредственно подавляет невропатическую боль через α_2 -адренорецепторы.

Во-вторых, повышение уровня норадреналина действует на Locus coeruleus (голубое пятно) и улучшает функцию нарушенной нисходящей норадренергической тормозной системы [11]. Через α_2 -адренорецепторы норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях [77].

Антиноцицептивное действие норадреналина и агонистов α_2 -адренорецепторов при их интратекальном введении реализуется также путем ингибиции выделения проболевых нейромедиаторов (в частности, субстанции P) из ноцицептивных терминалей [78].

В ряде работ отмечено, что анальгетическое действие сильнее всего проявляется у АД со смешанной рецепторной или преимущественно норадренергической активностью [11, 79, 80]. К данной группе препаратов относятся томоксетин, атомоксетин, ребоксетин. Однако к настоящему времени единственным СИОЗН, одобренным FDA и EMEA в качестве АД, является ребоксетин, который не зарегистрирован в РФ и не рассматривается в данном обзоре.

5. Норадренергические и специфические серотонинергические АД (миртазапин)

Особенность противоболевого эффекта миртазапина продемонстрирована в исследованиях Schreiber S, et al. Доказано воздействие миртазапина на опиоидную систему через μ - и κ -рецепторы [59, 81]. В работах других авторов данные эффекты подтверждены блокадой антиноцицептивных эффектов миртазапина при применении налоксона [82, 83].

Закономерно ожидать, что препараты, воздействующие на эндогенную опиатную систему, помимо антиноцицептивных и мощных антидепрессивных свойств, могут иметь преимущества и в рамках комплексного лечения опиоидной зависимости. В работе Graves SM, et al. на модели опиоидной зависимости у крыс было показано, что миртазапин способен смягчать проявления абстиненции [84]. По результатам проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования миртазапин,

в отличие от плацебо, показал снижение частоты, интенсивности и продолжительности приступов ГБН [85]. Авторы научного обзора возможности применения миртазапина у пациентов с ФМ пришли к выводу, что препарат может быть эффективен для снижения интенсивности боли, улучшения сна и качества жизни у пациентов, ранее не получавших терапию [86].

6. Препараты четырехциклической структуры (миансерин)

Механизм антидепрессивного действия миансерина, по всей вероятности, связан с блокадой α -адренергических рецепторов и некоторых подтипов рецепторов серотонина (в первую очередь 5-HT₂), а также со стимуляцией выброса норадреналина при слабой ингибиции его обратного захвата [87].

На экспериментальных моделях был доказан аффинитет миансерина к опиоидным κ 1-, κ 3- и μ -рецепторам. Продемонстрировано его сродство преимущественно к κ - и δ -рецепторам [88].

Полученные данные позволяют предположить эффективность миансерина в комплексном лечении пациентов с опийной зависимостью. Однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Herman I, et al. получены противоречивые результаты. Пациенты с опийной зависимостью, которым на этапе детоксикации был назначен миансерин, демонстрировали снижение как интенсивности, так и продолжительности синдрома отмены по сравнению с группой плацебо. Однако они чаще прекращали свое участие в исследовании [89].

Проводя сравнительное исследование антиноцицептивного и противозудного эффектов трех АД (тианептин, циталопрам, миансерин) у пациентов с ХПН и болевыми синдромами (хроническая скелетно-мышечная боль и/или хроническая головная боль), авторы выявили, что для мужчин миансерин оказался наиболее эффективным обезболивающим препаратом. Гендерные различия в эффективности препарата четко выражены: 67% среди мужчин против 24% среди женщин [90].

Неоднозначные результаты представленных клинических исследований подтверждают необходимость дальнейшего изучения антиноцицептивных свойств препарата.

7. Препараты с преимущественным воздействием на дофаминергическую систему

Дофамин играет важную роль в ноцицептивной передаче. В нескольких работах было описано его прямое обезболивающее действие [91]. Однако единственный АД с двойным влиянием на систему переноса норадреналина и дофамина, не воздействующий на серотонинергическую систему – бупропион, – в настоящее время не применяется на территории РФ [92].

8. Антагонисты рецепторов серотонина (тразодон)

Zhang R, et al. на экспериментальных моделях выявили, что при введении антагониста рецептора 5-HT₁ анальгетический эффект тразодона у грызунов снижался. Это позволило авторам сделать вывод, что препарат является

неспецифическим агонистом 5-HT₁ и его противоболевой эффект связан с нисходящими путями серотонинергической нейротрансмиссии [93].

Имеются данные, что тразодон может воздействовать и на эндогенную опиоидную систему. В исследованиях на лабораторных животных препарат оказывал противоболевой эффект путем воздействия на MOR. Причем данный эффект блокировался введением налоксона и метерголина (неселективного ингибитора серотонина). Совместное введение препарата с различными агонистами опиоидных рецепторов заметно усиливало антиноцицепцию [94]. Эти данные доказывают возможность применения тразодона при лечении некоторых болевых синдромов, а также в рамках комплексного лечения опийной зависимости.

В более поздних исследованиях эти же авторы изучали эффекты тразодона и миансерина у мышей со сформированной опийной зависимостью. Оба препарата в отдельности в равной степени значительно ослабляли симптомы абстиненции в животных моделях. Однако их комбинированное применение не давало большего эффекта. Исследователи призывают с осторожностью использовать препараты, влияние которых на опиоидную систему не вполне изучено, в программах медикаментозной детоксикации, если целью является полный отказ от опиатов [95].

В клинических исследованиях применения тразодона у пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией установлено, что применение препарата в низких дозах (50 или 100 мг/сут) уменьшает или полностью снимает невропатическую боль. Противоболевое действие развивается быстрее, чем при использовании ТЦА, что можно объяснить селективным ингибированием серотонина [96].

Применение препарата для монотерапии при ФМ не показало выраженного эффекта. Тразодон снимал боль незначительно, однако был эффективен в отношении сопутствующих симптомов, таких как утренняя скованность, общая слабость, нарушения сна. Авторы предположили, что в этом случае препарат может назначаться в составе комбинированной терапии [97].

9. Специфический серотонинергический АД – вортиоксетин

Данный препарат оказывает действие путем прямой модуляции различных серотониновых рецепторов. Он является антагонистом рецепторов 5-HT₃, 5-HT_{1D} и 5-HT₇, рецепторов 5-HT_{1A} и частичным агонистом рецепторов 5-HT_{1B}.

Известно, что блокада рецептора 5-HT₃ приводит к повышению уровня серотонина, дофамина, норадреналина, ацетилхолина и гистамина в префронтальной коре и гиппокампе – зонах, вовлеченных в патогенез депрессии [98]. В исследованиях на животных вортиоксетин приводил к повышению внеклеточного уровня всех пяти вышеуказанных нейромедиаторов в зонах, связанных с депрессией, включая префронтальную кору и гиппокамп. Таким образом, данный препарат способен оказывать мультимодальное действие [99].

Противоболевые эффекты вортиоксетина, очевидно, осуществляются за счет антагонизма к 5-HT₃ рецепторам, которые модулируют противоболевую активность серотонина, возникающую в ответ на повреждение нерва. Таким образом, в условиях серотонинергической гиперактивности, как это происходит при невропатической боли, вортиоксетин, эффективно блокируя 5-HT₃ рецепторы, оставляет подавляющее большинство 5-HT₇ рецепторов незанятыми и доступными для активации серотонином [100].

Помимо модуляции серотонинергической системы, вортиоксетин обладает внутренней антиоксидантной активностью и противовоспалительными эффектами, что также является немаловажным механизмом сдерживания невропатической боли [101].

К настоящему моменту имеется сравнительно небольшое количество публикаций об антиноцицептивных эффектах данного препарата. В работе Zuena AR, et al. на модели невропатической боли у мышей вортиоксетин показал анальгетическую активность, неотличимую от таковой у венлафаксина. Препарат повышал болевую пороговую у мышей с механическим сдавлением нерва без изменения двигательной активности [100].

В открытом пилотном исследовании Adamo D, et al. на малой выборке пациентов (N=13) оценивалась эффективность препарата при терапии аффективных нарушений, ассоциированных с симптомом жжения во рту. У пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение показателей по шкале ВАШ и общего индекса оценки боли, а также по шкалам Гамильтона для оценки депрессии и тревоги и Питтсбургскому индексу качества сна. Исходя из этого, авторы сделали выводы, что при лечении данной патологии препарат эффективен в качестве как первой линии терапии, так и второй линии – для пациентов, которые ответили на терапию лишь частично или сообщали о развитии НЯ на предыдущих этапах лечения [102].

10. Агонисты рецепторов мелатонина MT₁ / MT₂ (агомелатин)

По данным научной литературы, реализация противоболевого эффекта агомелатина осуществляется посредством эндогенной опиоидной системы через его воздействие на μ -, δ - и κ -подтипы опиоидных рецепторов.

Эту гипотезу подтвердило использование антагонистов соответствующих рецепторов, которое нивелировало противоболевую активность агомелатина во всех используемых парадигмах ноцицептивного теста у лабораторных животных [103]. В этой же работе исследователи пришли к выводу о том, что антиноцицептивная активность препарата связана как со спинномозговыми, так и с супраспинальными механизмами, а также может осуществляться за счет периферически опосредованного антиноцицептивного эффекта.

В работе Chenaf C, et al. показано, что обезболивающие эффекты агомелатина опосредованы мелатонинергическими и 5-HT_{2C} рецепторами, а также, хотя агомелатин не имеет никакого сродства к ним, α 2-адренорецепторами [104].

Повышение уровня синаптических катехоламинов в реализации противоболевых эффектов агомелатина описывается в работе Aydin TN, et al. Антиаллодинический потенциал агомелатина при невропатической боли у крыс, страдающих сахарным диабетом, подавлялся введением неселективных антагонистов α - и β -адренорецепторов [105]. Эти результаты свидетельствуют о том, что антиалгетическое воздействие агомелатина на невропатическую боль опосредуется за счет повышения уровня катехоламинов, а также взаимодействием с α - и β -адренорецепторами.

К настоящему моменту имеется достаточное количество работ, подтверждающих антиноцицептивные эффекты применения агомелатина в случае ФМ, невропатической боли, мигрени [106]. Впервые клинический случай успешного ведения пациента с ФМ, у которого на фоне терапии агомелатином отмечались как редукция симптомов депрессии, так и снижение интенсивности болевого синдрома, был описан в 2013 году в работе Medina Ortiz O. [107].

В проспективном открытом пилотном исследовании Calandre EP, et al. у пациентов с более мягким течением ФМ, отягощенной аффективными нарушениями, агомелатин уменьшал симптомы депрессии, в несколько меньшей степени влиял на интенсивность боли и тяжесть течения ФМ, практически не влиял на сон, а терапия не сопровождалась НЯ [108].

В 12-недельном открытом исследовании Bruno A, et al. изучалась эффективность и безопасность агомелатина для лечения первичной ФМ у 15 женщин [109]. По итогам клинической оценки к исходу 12-й недели терапии наблюдалась статистически значимая ($p < 0,05$) редукция как болевой, так и аффективной (депрессия, тревога) симптоматики. При этом препарат хорошо переносился пациентками. Не отмечалось нейроэндокринных НЯ: клинических симптомов гиперпролактинемии, увеличения массы тела и сексуальных дисфункций.

В обзоре, проведенном отечественными авторами, показано, что, в отличие от агомелатина, имеющего благоприятный нейроэндокринный профиль, большинство препаратов из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН вызывают нейроэндокринные и метаболические побочные эффекты, что затрудняет их длительное применение [110].

В обзоре результатов исследований за 2006–2016 годы рассматривались коморбидность и этиологическое сходство ФМ и биполярных аффективных расстройств (БАР). Ввиду высокого процента их коморбидности, авторами было рекомендовано проведение адекватного психиатрического скрининга на наличие БАР у пациентов с ФМ и аффективными симптомами с целью ограничения назначения им АД. В качестве альтернативного лечения данной патологии был рекомендован агомелатин [111].

Guglielmo R, et al. сообщили о двух случаях успешного лечения пациентов с мигренью (один из пациентов страдал коморбидной депрессией, а второй не имел сопутствующих заболеваний), получавших агомелатин в дозе 50 мг/сут [112].

Результаты клинических исследований антиноцицептивных эффектов агомелатина широко освещены в отечественной литературе. В работе Г.Р. Табеевой с соавторами установлено, что на фоне трехмесячной терапии агомелатином у пациентов с мигренью отмечались не только снижение выраженности депрессивной симптоматики и нормализация ночного сна, но и снижение степени влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (индекс HIT-6), уменьшение времени нетрудоспособности, связанной с головной болью, а также повышение индекса эффективности терапии мигренозного приступа. Все это было связано со значимым снижением частоты мигренозных атак (с $7,4 \pm 2,4$ до $3,8 \pm 1,4$ в мес; $p=0,025$), их длительности (с $38,0 \pm 14,1$ до $24,0 \pm 6,1$ час; $p=0,018$) и интенсивности (по ВАШ) [113].

В исследовании Л.Г. Турбиной изучалось влияние агомелатина на течение мигрени. Отмечалось снижение частоты мигренозных приступов, уменьшение их средней продолжительности и интенсивности боли по ВАШ [114].

В исследовании А.А. Сарановым эффективности агомелатина в терапии пациентов с рассеянным склерозом и сопутствующими первичными цефалгиями (мигрень, ГБН) и депрессией отмечалось не только снижение выраженности депрессии по шкале Бека, но и существенное сокращение продолжительности как мигренозных приступов, так и ГБН [115].

ВЫВОДЫ

Представленный обзор литературы демонстрирует разнообразие патогенетические механизмы противоболевых эффектов антидепрессантов различных групп. Однако следует учитывать, что у коморбидных пациентов, как правило, помимо болевого синдрома, выражены и симптомы психических расстройств. Такие больные проходят длительный и безрезультативный путь диагностического поиска на этапе до обращения за психиатрической помощью и требуют последующего длительного лечения. Это зачастую отягощается их высокой чувствительностью к НЯ, развивающейся при применении АД, и, как следствие, низкой приверженностью к психофармакотерапии. Исходя из этого, для данной группы пациентов наиболее предпочтительным является выбор антидепрессантов, имеющих не только доказанный противоболевой эффект, но и максимально благоприятный профиль переносимости.

Очевидно, что АД двойного и мультимодального действия (ТЦА, СИОЗСН) обладают более выраженным обезболивающим действием, чем препараты, которые избирательно ингибируют обратный захват только одного из этих нейротрансмиттеров.

В группе СИОЗСН наибольшее количество клинических исследований антиноцицептивной активности при различном спектре коморбидной болевой па-

тологии (ФМ, ГБН, мигрень, невропатическая боль) имеется в отношении венлафаксина и дулоксетина. Наряду с amitриптилином, эти препараты рассматриваются как препараты первой линии для лечения болевых синдромов при диабетической невропатии, ФМ, хронической головной боли напряжения и постгерпетической невралгии.

Большое количество АД из различных групп (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, милнаципран, миансерин, агомелатин) реализуют свое антиноцицептивное действие через эндогенную опиоидную систему. Это может дать определенное преимущество в рамках комплексной терапии опиоидной зависимости, особенно на ранних этапах купирования опиоидного абстинентного синдрома. Однако на отдаленных этапах лечения необходим четкий мониторинг приверженности к терапии во избежание нецелевого применения препаратов, нарастания толерантности и с целью отслеживания НЯ.

Противоболевая эффективность ряда АД доказана и для пациентов с болевой симптоматикой различного генеза без наличия выраженных аффективных расстройств. В таких случаях допустимо адъювантное назначение АД с антиноцицептивной целью. Выбор АД должен осуществляться с учетом возможных НЯ, удобного режима дозирования, межлекарственных взаимодействий, а также прочих мишеней воздействия АД (диссомнические, когнитивные нарушения). Например, это могут быть препараты с мультимодальным (вортиоксетин) или альтернативным (агомелатин) механизмом действия. В случаях коморбидности аффективных и болевых расстройств препаратами выбора на сегодняшний день также являются ТЦА, СИОЗСН, вортиоксетин, агомелатин.

Учитывая длительность антидепрессивной терапии, которая невозможна без хорошей приверженности пациента, при выборе АД больным как с аффективными расстройствами, так и с коморбидной патологией необходимо руководствоваться, помимо тщательной оценки клинической картины основного заболевания и эффективности назначаемого препарата, профилем его переносимости, в том числе и нейроэндокринным. Прием препаратов из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН сопряжен с развитием ряда НЯ терапии. Причем наиболее частой причиной отказа пациентов от лечения являются именно нейроэндокринные побочные эффекты, такие как повышение массы тела, развитие лекарственной гиперпролактинемии и сексуальные дисфункции.

С учетом перечисленных особенностей терапии коморбидных пациентов с болевым синдромом целесообразным представляется применение препаратов с альтернативным механизмом действия (агомелатин), которые имеют не только доказанный антиноцицептивный эффект, но и наиболее безопасный, в том числе нейроэндокринный, профиль по сравнению с АД других групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jennings L. Antidepressants. In: Grossberg G, Kinsella L, editors. *Clinical Psychopharmacology for Neurologists*. Cham: Springer, 2018; 45–71.
2. Крылов, В.И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии / В. И. Крылов // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – № 5. – С. 22–32.
3. Свистильник, Р.В. Специфические эффекты антидепрессантов и влияние их на опиоидную систему: дополнительные возможности / Р. В. Свистильник // Рациональна Фармакотерапія. – 2017. – Т. 45 – № 4. – С. 86–96.
4. Макаров С.А. Антидепрессанты в лечении боли / С. А. Макаров, М. В. Чурюканов, В. В. Чурюканов // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 51 – №3–4. – С. 74–84.
5. Петелин, Д. С. Хроническая боль и психические расстройства (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. – 2019. – № 1. – С. 32–38.
6. IsHak WW, James DM, Mirocha J, et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7 (3): 160–9. DOI: 10.1177/2040622316639769.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003; 63 (20): 2433–45. DOI: 10.1001/archinte.163.20.2433.
8. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*. 2004; 111 (1-2): 77–83. DOI: 10.1016/j.pain.2004.06.002.
9. Смулевич, А.Б. Маскированные депрессии / А. Б. Смулевич // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 3. – С. 4–7.
10. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (1): 6–17. DOI: 10.1177/0091270010394852.
11. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18 (11): 2483. DOI:10.3390/ijms1811248.
12. Маслов, К.А. Антидепрессанты в России в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения / К.А. Маслов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 1. – № 22. – С. 16–22.
13. Кокин, И.В. Фармакокинетика и клиническая эффективность отечественных препаратов Амитриптилин и Флуоксетин: специальность 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / И.В. Кокин; Московская медицинская академия. – Москва, 2008. – 160 с.
14. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987; 37 (4): 589–596. DOI: 10.1212/wnl.37.4.589.
15. Sierralta F, Pinardi G, Miranda HF. Effect of p-chlorophenylalanine and alpha-methyltyrosine on the antinociceptive effect of antidepressant drugs. *Pharmacol Toxicol*. 1995; 77 (4): 276–80. DOI:10.1111/j.1600-0773.1995.tb01027.x.
16. Hamon M, Gozlan H, Bourgoin S, et al. Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline. *Neuropharmacology*. 1987; 6 (6): 531–9. DOI: 10.1016/0028-3908(87)90144-4.
17. De Felipe MC, De Ceballos ML, Gil C, Fuentes JA. Chronic antidepressant treatment increases enkephalin levels in n. accumbens and striatum of the rat. *Eur J Pharmacol*. 1985; 112 (1): 119–22. DOI: 10.1016/0014-2999(85)90247-x.
18. Onali P, Dedoni S, Olinas MC. Direct agonist activity of tricyclic antidepressants at distinct opioid receptor subtypes. *Pharmacol Exp Ther*. 2010; 332 (1): 255–65. DOI:10.1124/jpet.109.159939.
19. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *Psychiatry Neurosci*. 2001; 26 (1): 21–9.
20. Phillis JW, Wu PH. The effect of various centrally active drugs on adenosine uptake by the central nervous system. *Comp Biochem Physiol*. 1982; 72 (2): 179–87. DOI: 10.1016/0306-4492(82)90082-x.
21. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol*. 1998; 347 (1): 1–11. DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01605-1.
22. Esser MJ, Sawynok J. Caffeine blockade of the thermal antihyperalgesic effect of acute amitriptyline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2000; 399 (2-3): 131–9. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00336-8.
23. Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, et al. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth Analg*. 2002; 95 (1): table of contents. DOI: 10.1097/00000539-200207000-00029
24. Otsuka N, Kiuchi Y, Yokogawa F, Masuda Y, Oguchi K, Hosoyamada A. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats. *Anesth*. 2001; 15 (3): 154–8. DOI: 10.1007/S005400170018.
25. İlkaya F, Bilge SS, Bozkurt A, et al. The antinociceptive effect of intravenous imipramine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: the role of serotonergic and noradrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014; 122: 1–6. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.02.017.
26. Zarrindast MR, Shaverdian S, Sahebgharani M. Effect of imipramine on tolerance to morphine antinociception in the formalin test. *Pharmacol Toxicol*. 2000; 87 (3): 131–7. DOI: 10.1111/j.0901-9928.2000.870306.x.
27. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain*. 2007; 8 (4): 315–24. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.10.001.

28. Ardid D, Guillaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain*. 1992; 49 (2): 279–87. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90152-2.
29. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep*. 2013; 65 (6): 1611–1621. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71522-6.
30. Arrigo-Reina R, Chiechio S. Evidence of a key-role for histamine from mast cells in the analgesic effect of clomipramine in rats. *Inflamm Res*. 1998; 47 (2): 44–8. DOI: 10.1007/s000110050262.
31. Kostadinov ID, Delev DP, Kostadinova II. Antinociceptive effect of clomipramine through interaction with serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012; 54 (4): 69–77. DOI: 10.2478/v10153-012-0008-2.
32. Ardid D, Alloui A, Brousse G, et al. Potentiation of the antinociceptive effect of clomipramine by a 5-HT_{1A} antagonist in neuropathic pain in rats. *Br J Pharmacol*. 2001; 132 (5): 1118–26. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703897.
33. Gatch MB, Negus SS, Mello NK. Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid agonists in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 135 (1): 99–106. DOI: 10.1007/s002130050490.
34. Ansuategui M, Naharro L, Feria M. Noradrenergic and opioidergic influences on the antinociceptive effect of clomipramine in the formalin test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 98 (1): 93–6. DOI: 10.1007/BF00442012.
35. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*. 1996; 8 (6): 459–76. DOI: 10.2165/00002512-199608060-00008.
36. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology*. 1995; 45 (12 Suppl 9): 17–36. DOI: 10.1212/wnl.45.12_suppl_9.s17.
37. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *PsychiatryNeurosci*. 2001; 26 (1): 30–6.
38. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (11): 1153–69. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x.
39. Данилов, А.Б. Золофт. Возможности клинического применения / А.Б. Данилов // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2007. – № 24. – С. 1828. – URL: <https://www.rmj.ru/archive/391/> (дата обращения: 19.06.2020). – Текст: электронный.
40. Fu Y, Yu S, Guo X, et al. Fluvoxamine increased glutamate release by activating both 5-HT₃ and sigma-1 receptors in prelimbic cortex of chronic restraint stress C57BL/6 mice. *BiochimBiophys Acta*. 2012; 1823(4): 826–37. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.008.
41. Ardid D, Marty H, Fialip J, Privat AM, Eschaliere A, Lavarenne J. Comparative effects of different uptake inhibitor antidepressants in two pain tests in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 1992; 6 (2): 75–82. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1992.tb00097.x.
42. Manjunatha CH, Ratnakar JS. A comparative study of antinociceptive effect of fluoxetine with pentazocine in rodent model. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2016; 5 (5): 2267–70.
43. Ghorbanzadeh B, Mansouri MT, Naghizadeh B, Alboghobeish S. Local antinociceptive action of fluoxetine in the rat formalin assay: role of l-arginine/nitric oxide/cGMP/KATP channel pathway. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96 (2): 165–72. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0003.
44. Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, et al. Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *Neuroreport*. 2012; 23(9): 525–9. DOI: 10.1097/MNR.0b013e328353d70a.
45. Казакова, С.В. Золофт в лечении маскированных депрессий / С. В. Казакова, А.Н. Линева // Ликования та диагностика. – 1999. – № 1. – С. 77–74.
46. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (6): 1219–29. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)02326-8.
47. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *AnnClinPsychiatry*. 1997; 9 (4): 255–7. DOI: 10.1023/a:102236052815.
48. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *Assoc Physicians India*. 2002; 50: 873–8.
49. Vilpoux C, Carpentier C, Leroux-Nicollet I, Naudon L, Costentin J. Differential effects of chronic antidepressant treatments on micro- and delta-opioid receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2002; 443 (1-3): 85–93. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01585-6.
50. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Erciyes N. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J PharmacolSci*. 2004; 94 (2): 161–5. DOI: 10.1254/jphs.94.161.
51. Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2007; 23 (3): 267–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31802fc14a.
52. Schreiber S, Backer MM, Yanai J, Pick CG. The antinociceptive effect of fluvoxamine. *EurNeuropsychopharmacol*. 1996; 6 (4): 281–4. DOI: 10.1016/S0924-977X(96)00031-4.
53. Antkiewicz-Michaluk L, Romańska I, Michaluk J, Vetulani J. Role of calcium channels in effects of antidepressant drugs on responsiveness to pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991; 105 (2): 269–74. DOI: 10.1007/BF02244321.
54. Thériault O, Poulin H, Beaulieu JM, Chahine M. Differential modulation of Nav1.7 and Nav1.8 channels by antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*. 2015; 764: 395–403. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.053.
55. Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, Vanchakova NP, Shestakova NN. Psychotropic Drugs for the Management of

Chronic Pain and Itch. Pharmaceuticals (Basel). 2019; 12 (2): 99. DOI: 10.3390/ph12020099.

56. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. – Москва: «АММ ПРЕСС». – 2014. – 592 с.

57. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005; 10 (9): 732–47. DOI: 10.1017/s1092852900019726.

58. Ide S, Fujiwara S, Fujiwara M, et al. Antidepressant-like effect of venlafaxine is abolished in μ -opioid receptor-knockout mice. *Pharmacol Sci.* 2010; 114 (1): 107–10. DOI: 10.1254/jphs.101365c.

59. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects—a possible opioid involvement in severe depression? *Journal of Molecular Neuroscience.* 2002; 18: 143–9.

60. Lee H, Kim JH, Min BH, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (7): 1504–12. DOI:10.1038/ajg.2010.82.

61. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(8). CD011091. Published 2015 Aug 23. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2

62. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003; 60 (8): 1284–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058749.49264.bd.

63. Латышева, Н.В. Новый механизм хронизации головной боли: патогенетическая гипотеза и ее значение для терапии. / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова // *Лечащий врач.* – 2008. – № 5. – С. 82–84.

64. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *CancerChemotherPharmacol.* 2018; 82 (5): 787–93. DOI: 10.1007/s00280-018-3664-y.

65. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (9): 2974–84. DOI: 10.1002/art.20485.

66. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006; 67 (8): 1411–20. DOI: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a.

67. Kim NY, Lee SC, Kim YW. Effect of Duloxetine for the Treatment of Chronic Central Poststroke Pain. *Clin Neuropharmacol.* 2019; 42 (3): 73–6. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000330.

68. Gül ŞK, Tepetam H, Gül HL. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. *Brain Behav.* 2020; 10 (3): 01527. DOI:10.1002/brb3.1527.

69. Соловьева, А.Д. Клинический опыт применения дулоксетина (симбалты) в терапии хронических кардиологий / А.Д. Соловьева, Е.С. Акарачкова, Г.Г. Торопина [и др.] // *Лечение нервных болезней.* 2007. – Т. 22. – № 3. – С. 26–30.

70. Вознесенская, Т.Г. Хронические боли в нижней части спины. Опыт применения симбалты / Т.Г. Вознесенская, А.Р. Леонова, И.В. Каверина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2007. – Т. 107. – № 7. – С. 20–24.

71. Вейн, А.М. Депрессия в неврологической практике / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, Г.М. Дюкова. – Москва: Миа, 2007. – 208 с.

72. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9): 1113–e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

73. Kohno T, Kimura M, Sasaki M, Obata H, Amaya F, Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons. *Mol Pain.* 2012; 8: 45. DOI: 10.1186/1744-8069-8-45.

74. Onal A, Parlar A, Ulker S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *PharmacolBiochemBehav.* 2007; 88 (2): 171–8. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.08.001.

75. Dery S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3 (3). CD008244. DOI: 10.1002/14651858.CD008244.pub2.

76. Dery S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (7): CD011789. DOI: 10.1002/14651858.CD011789.

77. Овсянников, В.Г. Антиноцицептивная система / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев [и др.] // *Медицинский вестник Юга России.* – 2014. – № 3. – С. 46–54.

78. Кукушкин, М.Л. Руководство для врачей «Общая патология боли» / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. – Москва, «Медицина». – 2004. – 144 с.

79. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *ArchInternMed.* 2002; 162(1): 19–24. DOI: 10.1001/archinte.162.1.19.

80. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain.* 1992; 49 (2): 205–19. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90144-z.

81. Schreiber S, Pick CG. Trazodone and mirtazapine: A possible opioid involvement in their use (at low dose) for sleep? *Med Hypotheses.* 2020; 136: 109501. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109501.

82. Sikka P, Kaushik S, Kapoor S, et al. Evaluation of antinociceptive/analgesic activity of SSRIs (fluoxetine and escitalopram) and atypical antidepressants (venlafaxine and mirtazapine): An experimental

- study. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2012; 2 (3): 223–8
83. Inal A, Büyükşekerci M, Ulusoy HB. Antinociceptive Effect of Mirtazapine in Rats with Diabetic Neuropathy. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2016; 53 (1): 12–16. DOI: 10.5152/npa.2015.8791.
84. Graves SM, Persons AL, Riddle JL, Napier TC. The atypical antidepressant mirtazapine attenuates expression of morphine-induced place preference and motor sensitization. *Brain Res*. 2012; 1472: 45–53. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.07.007.
85. Tajti J, Almási J. Effects of mirtazapine in patients with chronic tension-type headache. Literature review. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2006; 8 (2): 67–72.
86. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018; 38 (12): 2217–24. DOI: 10.1007/s00296-018-4068-3.
87. Mianserin. The DrugBank. Available from: <https://www.drugbank.ca/>.
88. Olanas MC, Dedoni S, Onali P. The atypical antidepressant mianserin exhibits agonist activity at κ -opioid receptors. *Br J Pharmacol*. 2012; 167 (6): 1329–41. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02078.x.
89. Herman I, Shamir D, Bar-Hamburger R, Pick CG, Schreiber S. The effect of mianserin add-on, on the intensity of opioid withdrawal symptoms during detoxification program—a randomized, double blind, placebo controlled, prospective study. *AddictBehav*. 2005; 30 (6): 1154–67. DOI: 10.1016/j.addbeh.2004.12.004.
90. Vanchakova NP, Rybakova KV, Smimov AV, Shestakova NN. Specific use of antidepressants of different chemical groups in patients with chronic renal failure and syndromes of itching and pain receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2003; 7: 62–5. (In Russ.)
91. Hoshino H, Obata H, Nakajima K, Mieda R, Saito S. The antihyperalgesic effects of intrathecal bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *AnesthAnalg*. 2015; 120 (2): 460–6. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000540.
92. Мартынихин, И.О наркогенном потенциале // Российское общество психиатров [сайт]. – 2019. – авг. – URL: <https://psychiatr.ru/news/1010> (дата обращения: 19.06.2020). – Текст: электронный.
93. Zhang R, Nagata T, Hayashi T, Miyata M, Kawakami Y. Intracerebroventricular injection of trazodone produces 5-HT receptor subtype mediated antinociception at the supraspinal and spinal levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14 (5): 419–24. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2003.12.006.
94. Schreiber S, Backer MM, Herman I, Shamir D, Boniel T, Pick CG. The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both μ -opioid and serotonergic mechanisms. *Behav Brain Res*. 2000; 114 (1-2): 51–6. DOI: 10.1016/S0166-4328(00)00185-6.
95. Schreiber S, Backler MM, Herman I, et al. Mianserin and trazodone significantly attenuate the intensity of opioid withdrawal symptoms in mice. *AddictBiol*. 2003; 8 (1): 107–14.
96. Wilson RC. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Am Podiatr Med Assoc*. 1999; 89 (9): 468–71. DOI: 10.7547/87507315-89-9-468.
97. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC MusculoskeletDisord*. 2010; 11: 204. DOI: 10.1186/1471-2474-11-204.
98. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
99. D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T*. 2015; 40 (1): 36–40.
100. Zueno AR, Maftai D, Alemà GS, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain*. 2018; 14: 1744806918808987. DOI: 10.1177/1744806918808987.
101. Talmon M, Rossi S, Pastore A, Cattaneo CI, Brunelleschi S, Fresu LG. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages. *Br.J. Pharmacol*. 2018; 175 (1): 113–24. DOI: 10.1111/bph.14074.
102. Adamo D, Pecoraro G, Aria M, Favia G, Mignogna MD. Vortioxetine in the Treatment of Mood Disorders Associated with Burning Mouth Syndrome: Results of an Open-Label, Flexible-Dose Pilot Study. *PainMed*. 2020; 21 (1): 185–94. DOI: 10.1093/pm/pnz120.
103. Kasap M, Can ÖD. Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sci*. 2016; 163: 55–63. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.08.031.
104. Chenaf C, Chapuy E, Libert F, et al. Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain—preclinical evidence. *Pain*. 2017; 158 (1): 149–60. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000738.
105. Aydın TH, Can ÖD, Demir Özkay Ü, Turan N. Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016; 30 (6): 549–67. DOI: 10.1111/fcp.12224.
106. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J MolSci*. 2015; 16(1): 1111–30. DOI: 10.3390/ijms16011111.
107. Medina Ortiz O, Rico G, Oliveros L, Sánchez-Mora N. Agomelatine adjunctive therapy for fibromyalgia. *Reumatol Clin*. 2013; 9(5): 328–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.12.003.
108. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, Rodriguez-Lopez CM, Torres P, Rico-Villademoros F. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47 (2): 67–72. DOI: 10.1055/s-0033-1363659.

109. Bruno A, Micò U, Lorusso S, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 507–11. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829057ae.
110. Павлова, Т.А. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства / Т.А. Павлова, И.В. Доровских, Л.Н. Горобец // Психиатрия. – 2016. – Т. 4. – № 72. – С. 55–69.
111. Di Tommaso Morrison MC, Carinci F, Lessiani G, et al. Fibromyalgia and bipolar disorder: extent of comorbidity and therapeutic implications. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017; 31 (1): 17–20.
112. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol.* 2013; 36 (2): 65–7. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182800271.
113. Табеева, Г.Р. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом МТ₁- и МТ₂-рецепторов и антагонистом 5HT_{2c}-рецепторов – агомелатином / Г.Р. Табеева, А.В. Сергеев, С.В. Громова / Неврология и психиатрия. – 2011. – № 9. – С. 32–36.
114. Турбина, Л.Г. Применение агомелатина в профилактической терапии мигрени / Л.Г. Турбина // Неврология и психиатрия. – 2014. – Т. 114. – № 2. – С. 56–58.
115. Саранов, А.А. Вальдоксан в лечении депрессии у больных рассеянным склерозом, страдающих цефалгиями / А.А. Саранов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2011. – № 4. – С. 42–44.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия Михайловна Шайдеггер, младший научный сотрудник отдела психотерапии и медицинской реабилитации в амбулаторных и стационарных условиях Национального научного центра наркологии – филиала Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Игорь Владимирович Доровских, д-р мед. наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением 1586-го Военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, Подольск, Россия; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Павлова, врач-психиатр 1586-го Военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, Подольск, Россия; e-mail: Pava-6@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yulia M. Scheidegger, junior researcher, Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Igor V. Dorovskikh, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the psychiatric Department 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Tatyana A. Pavlova, doctor-psychiatrist, 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: Pava-6@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Pathogenetic mechanisms of antinociceptive activity of antidepressants

©2020. J.M. Scheidegger¹, I.V. Dorovskikh^{2*}, T.A. Pavlova²

¹ Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia

² 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia

* e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Received June 20, 2020;

Revised June 26, 2020;

Accepted June 29, 2020

The article attempts to generalize the currently known pathogenetic mechanisms of antinociceptive effects of the most widely used antidepressants and to highlight the currently available data of experimental models of various pain disorders in laboratory animals and the results of clinical studies both in groups of patients with comorbid pain symptoms and in patients with pain symptoms of various origins without the presence of pronounced affective disorders. The article presents the results of evidence-based studies of the analgesic activity of tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) and drugs with a special receptor mechanism of action. The involvement of various neurotransmitters: serotonin, dopamine, norepinephrine, melatonin, enkephalin, GABA, glutamate, adenosine, etc. in the implementation of the analgesic effect of antidepressants has been examined. The most common side effects of mentioned antidepressants of frequent cause of patients refusing treatment were highlighted as well. Taking into account the considered features of the treatment of comorbid patients with pain, recommendations on the choice of the drug not only according to the severity of its antidepressant and antinociceptive actions, but also the possible development of undesirable effects of long-term therapy were made. New groups of antidepressants with an alternative mechanism of action deserve special attention.

KEYWORDS: antinociceptive effects; antidepressants; endogenous opioid system; comorbid pathology; TCA; SSRI; SSRIN; agomelatine

УДК: 582/284 : 616.006

Чага и ее биоактивные комплексы: история и перспективы

©2020. И.В. Змитрович¹, Н.П. Денисова¹, М.Э. Баландайкин², Н.В. Белова¹, М.А. Бондарцева¹, Л.Г. Переведенцева³, В.В. Перельгин⁴, Г.П. Яковлев^{1,4}

¹ Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 25.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

Обзор состояния изученности известного в России грибного лекарственного сырья – чаги – вызван необходимостью обобщить сведения о воздействии его отдельных компонентов на молекулярные мишени раковой клетки. Сырье чаги (стерильные наросты гриба *Inonotus obliquus*) представляет собой комплекс грибной ткани, продуктов деградации и ассимиляции грибом компонентов древесной ткани. Сырье богато полифенолами, тритерпеноидами грибного и растительного происхождения, полисахаридами. В начале 1960-х годов сырье чаги вошло в Государственную фармакопею СССР и было рекомендовано к применению как неспецифическое лекарственное средство для лечения гастритов, язвы желудка, полипозов, предраковых заболеваний и некоторых форм злокачественных опухолей в случаях, когда не показаны лучевая терапия и хирургическое вмешательство.

Однако фармакологический потенциал чаги до конца не задействован. Прежде всего, очевидно разнонаправленное действие различных биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки: ингибирующее циклинзависимые киназы и проапоптотическое (тритерпеноиды), иммуноопосредованное цитотоксическое и провоспалительное (полисахариды), генопротективное и антиапоптотическое (полифенолы). Комплексное воздействие этих веществ на раковую ткань, очевидно, имеет менее выраженный эффект, чем таргетированное воздействие на злокачественно-трансформированные клетки. Следовательно, на повестке дня – клинические испытания очищенных биоактивных комплексов чаги, прежде всего проапоптотического (инотодиол, бетулиновая кислота) и противовоспалительного (3,4-дигидроксибензалацетон) действия. В работе на основании рассмотренных данных предположено, что углубленное изучение сырья чаги в будущем может привести к созданию на его основе новых и более эффективных лекарств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базидиомицеты; иммунотерапия; лекарственные грибы; полисахариды; рак; таргетная терапия; тритерпеноиды

DOI: 10.17816/phf34803/2713-153X-2020-2-2-84-93

СОКРАЩЕНИЯ:

ЕКК – естественные киллерные клетки;

МНС1 – главный комплекс гистосовместимости I типа;

ФНО – фактор некроза опухолей;

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов;

EGF – эпидермальный фактор роста;

IFN-γ – интерферон гамма;

IL-4 – интерлейкин 4;

NF-κB – транскрипционный ядерный фактор;

P 53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл;

TNF-α – фактор некроза опухолей альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Известное в народной медицине лекарственное сырье под названием «чага» вошло в Государственную фармакопею СССР в начале 1960-х годов как тонизирующее и профилактическое средство, рекомендованное к применению при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и не действующее в основных лечебных схемах онкотерапии [1]. В таком статусе препараты чаги – измельченное грибное сырье и препарат «Бефунгин» – существуют и сегодня. Однако исследования биоактивных комплексов чаги последних лет свидетельствуют о том, что многие из них могут использоваться в таргетной терапии злокачественных новообразований.

Цель настоящего обзора – показать историю фармакологического изучения чаги с акцентом на исследования последних лет, когда было начато изучение воздействия ее биоактивных комплексов на различные молекулярные мишени раковой клетки.

История медицинского и фармакологического изучения чаги

Чага (известная также как березовый гриб, рак, кяр) представляет собой продукт взаимодействия мицелия базидиального гриба *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilát (Hymenochaetales, Agaricomycetes), ксилемы и каллусной ткани живых деревьев, преимущественно порядка *Fagales* (Букоцветные). Она имеет вид черных растреснувших наростов на стволе дерева твердой консистенции с рыжевато-желтой более мягкой сердцевинкой. Мицелий гриба, вызывающего эти наросты, живет многие годы в сердцевине дерева, под корой развивает отслаивающиеся ее распростертые плодовые тела, а в местах разрывов коры формирует комплексные образования, известные чагой (мнение о склероциальной природе чаги является упрощением).

Лекарственные свойства чаги издавна известны в народной медицине Урала, Сибири, северных районов европейской территории России [2, 3]. Традиционно она использовалась в виде чаев при лечении туберкулеза, раковых заболеваний легких, печени и желудочно-кишечного тракта. Применяли чагу также в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства [4].

В поле зрения отечественных клиницистов и практических врачей (Ф.И. Иноземцев, Э. Фробен, А. Фурхт, И.И. Лапин, С.А. Смирнов) сырье чаги попало во второй половине XIX века в связи с положительными результатами использования отвара березового гриба в терапии злокачественных новообразований [5].

С 1959 года комплексное изучение чаги начинается в Ботаническом институте им. В.Л. Комарова АН СССР в сотрудничестве с 1-м Ленинградским медицинским институтом им. И.П. Павлова. Эти исследования включали такие направления, как биология и анатомия возбудителя чаги [6, 7], ее ресурсный потенциал [8], химическое изучение грибного сырья [9–11], экспериментальное изучение его на простейших и позвоночных животных [12, 13] и клинические испытания с привлечением больных с развитым процессом образования опухолей [14–16].

Клинические испытания показали улучшение общего состояния больных, нормализацию показателей крови и лимфатической системы, снижение болевого синдрома. Однако химические исследования тех лет позволяли идентифицировать полифенолы и полисахариды, оказывающие общее иммуномодулирующее действие и осуществляющие хемосорбцию, но не давали возможности выявить вещества адресного действия.

Полученные результаты трактовались осторожно. Чагу предлагали рассматривать как общеукрепляющее и, возможно, онкопревентивное средство, и рекомендовали использовать в качестве вспомогательного при лечении широкого спектра желудочно-кишечных заболеваний. В таком качестве чага была включена в Государственную фармакопею СССР и рекомендована к применению как неспецифическое лекарственное средство для лечения гастритов, язвы желудка, полипозов, предраковых заболеваний и некоторых форм злокачественных опухолей в случаях, когда не показаны лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Рекомендованное применение: в виде настоя (*Infusum fungus betulinus*), таблеток и препарата «Бефунгин» (*Befunginum*, полугустого экстракта из грибных наростов с добавлением 0,175% кобальта хлорида или 0,2% кобальта сульфата).

В конце 1960-х годов на Западе издается роман А.И. Солженицына «Раковый корпус» [17], в котором автор, в частности, основательно излагает опыт лечения липосаркомы желудка сочетанием лучевой терапии с водными экстрактами чаги. Не исключено, что широкое распространение этого произведения вызвало в мире интерес к исследованию чаги, в то время как после внедрения в производство препарата «Бефунгин» активность отечественных коллективов, изучающих чагу, пошла на спад.

Интерес отечественного научного сообщества к проблеме лекарственных грибов, и чаги в частности, возродился в конце 1990-х годов [18–21] в связи с прогрессом в химическом изучении растительного сырья, а также расшифровке молекулярных механизмов патофизиологических процессов.

Перед тем как рассмотреть основные группы биоактивных комплексов, продуцируемых чагой, кратко охарактеризуем специфику ее как лекарственного сырья.

Природа чаги и ее микроструктурные особенности

Долгое время возбудителем чаги ошибочно считали ложный трутовик (*Phellinus igniarius*) [22, 23]. Лишь в 1938 году экспериментальные исследования установили связь ее и скошенного трутовика *Inonotus obliquus* [24]. Этот трутовик распространен во внетропических районах Голарктики и поражает березу, бук, ольху, рябину, клен. Инфекция происходит преимущественно через комлевые морозобоины. Изначально гриб стремится в ядро, где вызывает хроническую белую гниль дерева. Затем в местах ветвления побегов захватывает и заболонь.

Когда внутри ствола накапливается достаточно мицелиальной массы, она стремится наружу через различные

перфорации коры. Здесь гифы гриба взаимодействуют с каллусной тканью дерева, меланизируются, а при разрыве коры (происходящем обычно при расширении мицелиальной массой первичной перфорации) тормозят свой апикальный рост и образуют псевдосклероциальную пластинку плотной текстуры. В силу того, что мицелиальная масса, заполненная древесными (преимущественно лигниновыми) депозитами различной глубины разложения (т. н. песчанисто-зернистое ядро), продолжает нарастать, внешние наросты и натеки на стволе дерева увеличиваются и, по мере давления нарастающего песчанисто-зернистого ядра, растрескиваются, а их поверхность чернеет.

По своей анатомической структуре внешняя часть чаги представляет собой псевдосклероциальную пластинку, комбинирующую два типа текстуры – *textura intricata* и *textura angularis*. Внутренняя часть – мицелиальная масса рыхлой текстуры с многочисленными лигноцеллюлозными депозитами (песчанисто-зернистое ядро).

Обильное включение материала растения-хозяина и анатомическая структура с преобладанием *textura intricata* не позволяют отнести образования чаги к грибным склероциям, характеризующимся обычно кутикулой эпидермоидной текстуры (*textura epidermoidea*) и медулярной частью угловатой текстуры (*textura angularis*). Чага – сложное образование со значительным участием древесного материала, в котором комбинируются характеристики песчанисто-зернистого ядра и псевдосклероциальной пластинки [25].

Помимо внешнего древесного материала, частично модифицированного грибными лакказами, гифы фронтального мицелия *I. obliquus*, участвующего в формировании чаги, поглощают и накапливают синтезируемый клетками дерева бетулин, содержание которого во внешней черной «корке» чаги может достигать 30% [26]. Кроме того, с использованием окислительных ферментов гриб строит из поглощенного в результате разложения лигнина полифенольного материала собственные меланины, которые откладывает снаружи склеритизированных гиф вторичного мицелия [27].

В качестве лекарственного сырья чага, таким образом, гетерогенна. Наружная черная часть наростов содержит бетулин и богата меланинами, а внутренняя – рыжеватожелтая с прожилками белого мицелия и аморфными древесными остатками – богата ланостановыми производными, полисахаридами и полифенольными композициями древесного происхождения.

Полисахариды чаги

Из полисахаридов чаги наиболее важными в фармакологическом отношении являются β-глюканы. Эти вещества издавна широко используются в иммунотерапии злокачественных новообразований. Биологическая активность их зависит от растворимости в воде [28], молекулярного веса [29], степени разветвленности и присутствия β-(1→6)-связей по ходу основной β-(1→3) цепи [30].

Несмотря на то, что непигментированный ослизняющийся мицелий представлен небольшой фракцией, β-глюканы из сырья чаги выделяются в заметном количестве

[31, 32]. В основополагающей работе по β-глюканам чаги сравнивали метод щелочной экстракции полисахаридов и метод ферментативного расщепления с последующим гравиметрическим анализом. Количество неочищенного β-глюкана, полученного методом щелочной экстракции, составляло 13,7 г на 100 г образца, а методом ферментативного расщепления – 15,3 г на 100 г [32].

Экспериментально показана биологическая активность β-глюканов, экстрагированных из сырья чаги [33–36].

Ланостановые тритерпеноиды

Ланостановые тритерпеноиды – производные полициклического углеводорода ланостана (или 4,4,14α-триметилхолестана). Они характеризуются довольно компактной молекулярной структурой и достаточно высокой реакционной способностью. Попадая в клетку, эти вещества вступают в реакцию с транскрипционными факторами и низкомолекулярными интермедиатами сигнальной трансдукции, а также с некоторыми мембранными и ядерными рецепторами клетки, обычно инактивируя их. С этим, в своей основе ингибирующим, эффектом связана их биологическая активность.

Ланостановые тритерпеноиды чаги изучены достаточно полно [37–39]. Среди них наиболее выраженной фармакологической активностью обладает инотодиол, оказывающий выраженное антипролиферативное и проапоптотическое действие [40, 41]. Данные о высокой биологической активности инотодиола проверялись целой серией испытаний на экспериментальных наборах раковых клеток [42–44].

Бетулин

Бетулин представляет собой белое кристаллическое или смолистое вещество (тритерпеновый спирт), которое заполняет полости клеток пробковой ткани в коре ряда лиственных пород (в частности, березы и ольхи). При ферментативном окислении дает бетулиновую кислоту [3β-гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая кислота] – пентациклический тритерпеноид с выраженной биологической активностью, главным образом, проапоптотической [45].

Чага накапливает и концентрирует бетулин примерно так же, как *Taxomyces andreanae* – таксол [4]. В гифах мицелия, прорастающих через клетки пробковой ткани, цитоплазма вакуолизируется, и гифа в значительной степени заполняется смолистым веществом. В такой (очевидно, ферментативно модифицированной) форме «грибной» бетулин имеет выраженную биологическую активность, вызывая апоптоз даже у клеток весьма агрессивных форм меланомы [46].

Очевидно, бетулин – не единственный компонент древесной ткани, накапливаемый или метаболизируемый грибом. Помимо лигноцеллюлозных комплексов, чага окисляет флавоноиды, танины и некоторые другие вещества. Пока что авторы, изучающие ее химический состав, обычно не принимают во внимание и не рассматривают биологические и химические особенности древесного растения, на котором гриб формирует стерильные наросты. Механизм защитных реакций

у растений довольно сложен и играет большую роль во взаимоотношениях возбудителя болезни с питающим растением. Среди факторов, определяющих защитные реакции растений, ведущая роль принадлежит химическим особенностям как гриба, так и растения-хозяина. Химический же состав березы, ольхи, рябины, клена, на которых образуются стерильные наросты чаги, различается значительно.

В большинстве видов берез присутствуют гликозиды, флавоноиды, стеролины, эфирные масла, танины и витамины, содержание в коре биологически активного три-терпеноида бетулина, в зависимости от вида, варьирует от 7 до 44% [47]. Растения рода *Alnus* содержат терпеноиды, флавоноиды, диарилгептаноиды, фенолы, стероиды и танины [48]. Состав лигноцеллюлозного комплекса древесины всех названных растений также различается.

Несомненно, что все эти различия, в свою очередь, приводят к разнообразию грибных метаболитов в составе мицелия. Это разнообразие еще только предстоит изучить.

Меланины и полифенольные дериваты

В ходе колонизации древесного субстрата *Inonotus obliquus* осуществляет окисление лигноцеллюлозных комплексов, в котором принимают участие экстрацеллюлярные ферменты гриба, прежде всего лакказы. Итогом этой окислительной деятельности является накопление вокруг растущего мицелия продуктов неполной дегградации лигнина – от депозитов аморфного и лишь слегка модифицированного лигнина до полифенольных дериватов различного молекулярного веса. Эти вещества являются мощным поглотителем свободных радикалов и активных форм кислорода, поэтому привлекают особое внимание исследователей.

Накапливая полифенольные компоненты экстрацеллюлярно, гриб осуществляет также внутриклеточный синтез меланинов. Последние идентифицируют в спиртовых экстрактах грибного сырья спектрофотометрическим методом. В.Г. Бабицкой и сотрудниками меланины были идентифицированы в экстрактах *I. obliquus*. Эти авторы показали, что добавление в среду ионов меди (0,008%), пирокатехола (1,0 мМ) и тирозина (20,0 мМ) стимулировали меланогенез *in vitro*. Продукция меланина в опытах коррелировала с синтезом *o*- и *p*-дифенолоксидаз [49].

У грибов меланин образуется из предшественника – диоксифенилаланина, секретирующегося аппаратом Гольджи грибной клетки в субмембранной области. После окисления диоксифенилаланина образующийся меланин откладывается экстрапариетально [50]. В биосинтезе грибных меланинов принимают участие лакказы, дифенолоксидазы и тирозиназы – окислительные ферменты, высокая активность которых отмечена для мицелия *I. obliquus* [20].

М.А. Сысоевой с сотрудниками проведены комплексные исследования зольного извлечения чаги [51–54], осуществлена сравнительная характеристика антиоксидантной активности водных и спиртовых извлечений бесплодных наростов, произведено разделение водных извлечений стерильного мицелия гриба с использованием этилацетата, предложены методы повышения антиоксидантной активности водных извлечений и меланинов чаги.

Одним из относительно недавно идентифицированных полифенольных производных, выделенных из сырья чаги, является 3,4-дигидроксibenзалацетон. Он проявляет ингибирующую активность в отношении хемокина NF-κB, являющегося системным фактором опухолевой прогрессии [55, 56].

Воздействие биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки

Раковые клетки характеризуются активизацией программ выживания и пролиферации, повышенной устойчивостью к апоптозу, подвижностью, репликативным бессмертием, нестабильностью генома и более чем необратимыми эпигеномными изменениями [57, 58]. Для них свойственна аутокринная акселерация пролиферации, активная пролиферативная и толерогенная сигнализация [59, 60]. Опухолевая прогрессия связана с разбалансировками клеточного цикла, часто вызванными клеточным стрессом. При этом генетические риски, связанные с мутациями генов – опухолевых супрессоров, прежде всего p53, определяют высокую скорость опухолевой прогрессии и ее необратимость [61, 62].

Как традиционные, так и альтернативные схемы лекарственной терапии злокачественных новообразований сталкиваются с двумя базовыми проблемами:

- 1) небольшим количеством витальных молекулярных мишеней, специфичных для рака [63];
- 2) высоким адаптивным потенциалом раковых клеток и клональной гетерогенностью раковой ткани [58, 61].

Практическое решение этих проблем сводится к гибкому терапевтическому реагированию, ситуационному сочетанию сильных и слабых лекарственных воздействий на опухоль, привлечению широкого спектра слабых стимулов, направленных на ингибирование процессов по принципу Ле Шателье. Биоактивные комплексы грибного происхождения занимают в этой практике определенную нишу [64].

Ингибирование митогенной активности

Прямое действие биоактивных комплексов чаги на экспериментальные наборы злокачественно-трансформированных клеток показало, что ингибирование ими митогенной активности может быть связано с несколькими принципиально важными направлениями:

- 1) ингибированием протеинкиназ – основного генератора пролиферативных сигналов [65];
- 2) арестом клеточного цикла [66];
- 3) нарушением пролиферативных сигнальных каскадов [67].

Индукция апоптоза, опосредованного естественными киллерными клетками

Цитотоксическая активность иммуноцитов против широкого спектра опухолевых клеток-мишеней, предшествующая направленной иммунизации грызунов, была названа естественной киллерной активностью [68]. Естественные киллерные клетки – филогенетически древняя разновидность Т-клеток, хотя и ряд других субпопуляций Т-лимфоцитов обладает подобным действием.

Распознавание цитотоксическими лимфоцитами злокачественных клеток происходит в связи с тем, что последние значительно снижают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС1). В ходе контакта с раковыми клетками клетки-киллеры индуцируют либо ФНО-зависимый апоптоз (ФНО – фактор некроза опухоли), либо неспецифический лизис клетки путем контаминации их цитолитическими гранулами, содержащими перфорин и гранзим В [69, 70].

Полисахариды клеточной стенки грибов ложно распознаются клетками врожденного иммунитета в качестве инвазивного клона микроорганизмов, поскольку у этой группы иммуноцитов сформирован целый класс рецепторов, настроенных на распознавание молекулярных фрагментов самых разных клеточных стенок [71]. Глюканы, маннаны, хитозан, являющиеся основными гидрофильными компонентами клеточных стенок грибов, выступают для иммунных клеток как один из «патоген-ассоциированных молекулярных образов», будучи комплексными элементами ряда их рецепторов [72].

Иммунная система распознает эти фрагменты и значительно активизируется. Механизм этой активизации сегодня в общих чертах ясен. Поступающие в желудочно-кишечный тракт грибные полисахариды, не подвергаясь ферментативному разрушению, захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и переносятся ими в подслизистый слой. Там происходит их взаимодействие с рецепторами макрофагов и дендритных клеток, поглощающих, частично расщепляющих эти вещества и связывающих их фрагменты с молекулами МНС1. В селезенке и лимфатических узлах эти антиген-репрезентирующие клетки стимулируют гранулоциты и клетки-киллеры, ответственные за местный иммунитет. Часть глюканов с током крови попадает в печень, где захватывается купферовыми клетками, выделяющими в ответ на это взаимодействие тот же набор цитокинов и активирующими системный иммунитет.

По современным представлениям, роль развития иммунной реакции в условиях опухолевой прогрессии противоречива. Помимо интерферона и ФНО, имеющих выраженное онкостатическое действие, в тканевой жидкости фиксируется увеличение концентрации VEGF (факторов роста эндотелия сосудов) и EGF (эпидермального фактора роста), продуцируемых гранулоцитами и В-лимфоцитами. Все клеточные участники реакции (включая злокачественные клетки) повышают уровень активности NF-κB. Тем не менее, в ситуации истощенных депо ЕКК такого рода провоцирование иммунной реакции себя оправдывает, поскольку стимулирует массовый ЕКК-опосредованный ФНО-зависимый апоптоз либо перфорин-зависимый цитолиз [21].

Иммуноопосредованной супрессии опухолей, индуцированной полисахаридами чаги, посвящено большое количество работ, из которых приведем исследование Вона и сотрудников [36]. В этом исследовании было показано, что презентация полисахаридов *I. obliquus* иммунным клеткам мыши ведет к продукции последними активных форм кислорода, секреции TNF-α и IFN-γ/IL-4, активизации NF-κB, т. е. классической картине активизации врожденного иммунитета.

Поглощение свободных радикалов и активных форм кислорода

Полифенольные дериваты, которыми богато сырье чаги, обладают высоким потенциалом хемосорбции. Прежде всего,

при устойчивой к атаке свободных радикалов и активных форм кислорода химической структуре с распределенной C–C-связью они имеют свободные СН-связи, открытые для окисления и присоединения реакционноспособных молекул.

Антиоксидантной активности экстрактов чаги посвящено немало работ [73–76]. Однако, с точки зрения онкотерапии, поглощение свободных радикалов, а в особенности активных форм кислорода, может быть полезным только на этапе профилактики рака, поскольку способствует стабилизации генома и сателлитной ДНК. Сорбционный потенциал чаги задействуется и при поглощении циркулирующих лигандов, а также токсичных продуктов некроза опухолей. На этапе опухолевой прогрессии антиоксиданты благоприятствуют развитию рака, поскольку в значительной мере блокируют митохондриальный путь апоптоза, в нормальном состоянии индуцируемый активными формами кислорода, а также дают селективное преимущество раковым клеткам с активизированными путями аэробного гликолиза [77, 78].

Выводы

В целом можно констатировать, что к настоящему времени чага относится к числу хорошо изученных лекарственных грибов. Ее спецификой является обилие растворимых в воде полифенольных соединений, определяющих высокий сорбционный потенциал (поглощение циркулирующих лигандов, в том числе медиаторов опухолевой прогрессии), мягкое проапоптотическое и иммуномодулирующее действие.

Представляет интерес применение чаги в сочетании с традиционными методами лекарственной и лучевой терапии злокачественных новообразований. Отдельного внимания заслуживает паллиативное лечение с использованием этого перспективного в онкотерапии сырья.

Достаточно четко просматриваются также направления дальнейших фармакологических испытаний. Прежде всего, очевидно наличие разнонаправленного действия различных биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки: ингибирующее циклинзависимые киназы и проапоптотическое (тритерпеноиды), иммуноопосредованное цитотоксическое и провоспалительное (полисахариды), генопротективное и антиапоптотическое (полифенолы). Комплексное воздействие этих веществ на раковую ткань, очевидно, имеет более слабый эффект, нежели таргетированное воздействие на злокачественно-трансформированные клетки. Следовательно, на повестке дня – клинические испытания очищенных биоактивных комплексов чаги, прежде всего проапоптотического (инотодиол, бетулиновая кислота) и противовоспалительного (3,4-дигидроксibenзалацетон) действия. Не исследовано пока и влияние различных компонентов чаги на не претерпевшие неопластическую трансформацию наборы клеток, в особенности на их ответную паракринную деятельность.

Большинство молекулярных стимулов, связанных с сырьем чаги, являются слабыми. Поэтому в лекарственном лечении опухолей чаге пока что отводится роль, в лучшем случае, вспомогательного средства. До хирургического удаления опухолевых очагов многие онкологи не рекомендуют лечение чагой: слабые стимулы без удара по витальным мишеням

раковых клеток могут спровоцировать лишь усиление метастазирования опухоли. Однако в качестве паллиативного средства при распространенном опухолевом процессе чага хорошо себя зарекомендовала с конца 1950-х годов. В связи с паллиативной терапией важным представляется изучение влияния биоактивных комплексов чаги на болевой синдром, изменение порогов чувствительности нервных окончаний.

Прогресс в области биоинформатики уже в ближайшем будущем позволит моделировать взаимодействие био-

активных молекул чаги с мембранными и ядерными рецепторами клетки, ее транскрипционными факторами, ингибирующими частицами и малыми молекулами РНК. При этом совсем не исключено, что углубленное изучение сырья чаги может привести к созданию на его основе новых и более эффективных лекарств.

Работа И.В. Змитровича и М.А. Бондарцевой выполнена в рамках государственного задания БИН РАН (AAAA-A19-119020890079-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР. – 9-е издание. – Москва: Медгиз, 1961. – 911 с.
2. Бондарцев, А.С. Трутовые грибы Европейской части СССР и Кавказа. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1953. – 1006 с.
3. Maret S. Fungi in Khanty folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991; 31: 175–79.
4. Stamets P. *Mycelium running*. Toronto: Ten Speed Press; 2005.
5. Булатов, П.К. Чага, ее свойства и применение при раке IV стадии / П.К. Булатов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 7–22.
6. Низковская, О.П. К биологии возбудителя чаги на березе / О.П. Низковская // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 32–35.
7. Слепян, Э.И. Особенности патологических изменений в строении ствола *Betula verrucosa* Ehrh. при развитии на нем гриба *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. / Э.И. Слепян // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 18–22.
8. Мильберг, Г.К. Организация производства лечебного препарата из чаги / Г.К. Мильберг // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 268–276.
9. Кузнецова, Г.А. Химия пигментов чаги / Г.А. Кузнецова // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 85–89.
10. Платонова, Е.Г. Характеристика воднорастворимых углеводных комплексов чаги и некоторых других трутовиков / Е.Г. Платонова // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 63–69.
11. Шиврина, А.Н. О химическом составе чаги / А.Н. Шиврина, Е.В. Ловягина, Е.Г. Платонова // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 55–61.
12. Кроткина, Н.А. Влияние чаги на перевиваемые опухоли у крыс / Н.А. Кроткина // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 114–118.
13. Скворцов, С.С. Влияние чаги на простейших / С.С. Скворцов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 141–142.
14. Березина, М.П. Физиологические исследования больных раком IV стадии во время лечения чагой / М.П. Березина // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 143–159.
15. Булатов, П.К. Клинические наблюдения больных раком IV стадии при лечении чагой / П.К. Булатов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 261–270.
16. Яцкевич, В.В. Показатели периферической крови у больных раком IV стадии при лечении чагой / В.В. Яцкевич // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 313–317.
17. Солженицын, А.И. Раковый корпус: повесть в 2 ч. / А.И. Солженицын. – London: The Bodley Head, 1968. – 425 с.
18. Денисова, Н.П. Лечебные свойства грибов: Этномикологический очерк / Н.П. Денисова. – Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ, 1998. – 59 с.
19. Переведенцева, Л.Г. Лекарственные грибы Пермского края / Л.Г. Переведенцева. – Пермь: Проектное бюро «Рейкьявик», 2011. – 146 с.

20. Белова, Н.В. О необходимости изучения биологии и биохимической активности *Inonotus obliquus* / Н.В. Белова // Микология и фитопатология. – 2014. – Т. 48. – № 6. – С. 401–403.
21. Змитрович, И.В. Метаболиты базидиальных грибов, эффективные в терапии рака и их молекулярные мишени: Обзор / И.В. Змитрович // Вестник Пермского университета. Биология. 2015. – Вып. 3. – С. 264–286.
22. Ячевский, А.А. Определитель грибов. Совершенные грибы / А.А. Ячевский. – Петроград, 1913. – Т. 1.
23. Ванин, С.И. Лесная фитопатология / С.И. Ванин. – Ленинград: Лесбумиздат, 1934. – 422 с.
24. Campbell AH, Davidson RW. A *Poria obliqua* as the fruiting stage of the fungus causing the sterile conks on birch. *Mycologia*. 1938; 30: 553–60.
25. Balandaykin ME, Zmitrovich IV. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2015; 17: 95–104. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.v17.i2.10.
26. Kahlos K, Lesna A, Lange W, et al. Preliminary tests of antiviral activity of two *Inonotus obliquus* strains. *Fitoterapia*. 1996; 6: 344–7.
27. Babitskaya V, Bisko N, Mitropolskaya NI. Melanin complex from medicinal mushroom *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pilat (Chaga) (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2002; 4: 139–45.
28. Ishibashi K, Miura NN, Adachi Y, et al. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*. 2001; 65: 1993–2000. DOI: 10.1271/bbb.65.1993.
29. Mueller A, Raptis J, Rice PJ, et al. The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1→3)-beta-D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line. *Glycobiology*. 2000; 10: 339–46. DOI: 10.1093/glycob/10.4.339.
30. Cleary JA, Kelly GE, Husband AJ. The effect of molecular weight and beta-1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by (1,3)-beta-D-glucan. *Immunology and Cell Biology*. 1999; 77: 395. DOI: 10.1046/j.1440-1711.1999.00848.x.
31. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, et al. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *International Immunopharmacology*. 2007; 7: 701–24.
32. Rhee SJ, Cho SY, Kim KM, Cha DS, Park HJ. A comparative study of analytical methods for alkali-soluble β -glucan in medicinal mushroom, Chaga (*Inonotus obliquus*). *LWT—Food Science and Technology*. 2008; 41: 545–9. DOI: 10.1016/j.lwt.2007.03.028.
33. Kim YR. Immunomodulatory activity of the water extract from medicinal mushroom *Inonotus obliquus*. *Mycobiology*. 2005; 33 (3): 158–62. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.02.023.
34. Kim YO, Han SB, Lee HW, et al. Immuno-stimulating effect of the endo-polysaccharide produced by submerged culture of *Inonotus obliquus*. *Life Sci*. 2005; 77 (19): 2438–56. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.02.023.
35. Song Y, Hui J, Kou W, et al. Identification of *Inonotus obliquus* and analysis of antioxidation and antitumor activities of polysaccharides. *Current Microbiology*. 2008; 57: 454–62. DOI: 10.1007/s00284-008-9233-6.
36. Won DP, Lee JS, Kwon DS, et al. Immunostimulating activity by polysaccharides isolated from fruiting body of *Inonotus obliquus*. *Molecules. Cells*. 2011; 31 (2): 165–73. DOI: 10.1007/s10059-011-0022-x.
37. Kahlos K, Schantz MV, Hiltunen R. 3 β -hydroxy-lanosta-8, 24-dien-21, a new triterpene from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1984; 92: 197–8.
38. Kahlos K, Hiltunen R. Gas chromatographic mass spectrometric study of some sterols and lupines from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1987; 96: 85–9.
39. Kahlos K, Hiltunen R. Gas chromatographic mass spectrometric identification of some lanostanes from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1988; 97: 45–90.
40. Zheng WF, Liu T, Xiang XY, Gu Q. Sterol composition in field-grown and cultured mycelia of *Inonotus obliquus*. *Yao Xue Xue Bao*. 2007; 42: 750–6.
41. Nomura M, Takahashi T, Uesugi A, et al. Inotodiol, a lanostane triterpenoid, from *Inonotus obliquus* inhibits cell proliferation through caspase-3-dependent apoptosis. *Anticancer Research*. 2008; 28: 2691–6.
42. Jiang JH, Dou Y, Feng YJ, Bondartseva MA, et al. The anti-tumor activity and MDR reversal properties of constituents from *Inonotus obliquus*. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2007; 41: 455–60.
43. Zhong XH, Kuang R, Lu SJ, et al. Progress of research on *Inonotus obliquus*. *China Journal of Integrative Medicine*. 2009; 15: 156–60. DOI: 10.1007/s11655-009-0156-2.
44. Chung MJ, Chung CK, Jeong Y, et al. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balb/c mice bearing Sarcoma-180 cells. *Nutritional Research Pract*. 2010; 4: 177–82. DOI: 10.4162/nrp.2010.4.3.177.
45. Kumar P, Bhadauria AS, Singh AK, et al. Betulinic acid as apoptosis activator: molecular mechanisms, mathematical modeling and chemical modifications. *Life Science*. 2018; 209: 24–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.056.
46. Pisha E, Chai H, Lee IS, et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Medicine*. 1995; 1: 1046–51.
47. Krasutsky PA. Birch bark research and development. *Natural Product Reports*. 2006; 23: 919–42.
48. Sati S, Sati N, Sati OP. Bioactive constituents and medicinal importance of genus *Alnus*. *Pharmacognosy Review*. 2011; 5: 174–83. DOI: 10.4103/0973-7847.91115.

49. Babitskaya VG, Shcherba VV, Ikonnikova NV. Melanin complex of the fungus *Inonotus obliquus*. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2000; 36: 439–44.
50. Eiseman YC, Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011; 93: 931–40. DOI: 10.1007/s00253-011-3777-2.
51. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. I. Антиоксидантная активность / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2007. – № 4. – С. 101–104.
52. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. II. Парамагнитные свойства хромогенов чаги / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2007. – № 4. – С. 105–109.
53. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. III. Состав липидов, отделяемых из водного извлечения чаги этилацетатом / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2008. – № 1. – С. 111–114.
54. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. IV. Состав веществ фенольной и терпеновой природы, отделяемых из водного извлечения чаги этилацетатом / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2009. – № 4. – С. 117–122.
55. Sung B, Pandey MK, Nakajima Y, et al. Identification of a novel blocker of IKK α kinase activation that enhances apoptosis and inhibits proliferation and invasion by suppressing nuclear factor- κ B. *Molecular Cancer Therapy*. 2008; 7: 191–201. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0406.
56. Takakura K, Takatou S, Tomiyama R, et al. Inhibition of nuclear factor- κ B p65 phosphorylation by 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester. *Journal of Pharmacological Science*. 2018; 137: 248–55. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.07.003.
57. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007; 128: 683–692. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029.
58. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
59. Blagosklonny MV. Molecular theory of cancer. *Cancer Biology and Therapy*. 2005; 4: 621–7. DOI: 10.4161/cbt.4.6.1818.
60. Demoulin SA, Somja J, Duray A. Cervical (pre) neoplastic microenvironment promotes the emergence of tolerogenic dendritic cells via RANKL secretion. *Oncoimmunology*. 2015; 4 (6): e1008334.
61. Testy ND. Regulation of genomic instability in preneoplastic cells. In: Toose J, editor. *Genetic instability in cancer*. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996; 217–24.
62. Hunter T. Oncoprotein networks. *Cell*. 1997; 88: 333–346.
63. Blagosklonny MV. Cell proliferation and cancer therapy. In: Berstein LM, editor. *Hormones, age and cancer*. Saint Petersburg: Nauka, 2005; 68–93.
64. Zmitrovich IV, Belova NV, Balandaykin ME, et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019; 21: 105–19. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047.
65. Kang JH, Jang JE, Mishra SK, et al. Ergosterol peroxide from Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) exhibits anti-cancer activity by down-regulation of the β -catenin pathway in colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; 173: 303–12. DOI: 10.1016/j.jep.2015.07.030.
66. Youn MJ, Kim JK, Park SY, et al. Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) induces G0/G1 arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14 (4): 511–7. DOI: 10.3748/wjg.14.511.
67. Lee KR, Lee JS, Lee S, et al. Polysaccharide isolated from the liquid culture broth of *Inonotus obliquus* suppresses invasion of B16-F10 melanoma cells via AKT/NF- κ B signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 14: 4429–35. DOI: 10.3892/mmr.2016.5771.
68. Herberman R, editor. *Natural cells mediated immunity against tumors*. N.Y.: Academic Press, 1980.
69. Kägi D, Ledermann B, Bürki K, et al. Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. *Annual Review Biochemistry*. 1996; 14: 207–32. DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.207.
70. Froelich CD., Orth K, Turbov J, et al. New paradigm for lymphocyte granule-mediated cytotoxicity. Target cells bind and internalize granzyme B, but an endosomolytic agent is necessary for cytosolic delivery and subsequent apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271: 29073–9.
71. Недоспасов, С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины / С.А. Недоспасов // *Вестник РАН*. – 2013. – Т. 83. – № 9. – С. 771–783.
72. Brown GD, Gordon S. Immune recognition: a new receptor for β -glucans. *Nature*. 2001; 413: 36–7. DOI: 10.1038/35092620.
73. Lee IK, Kim YS, Jang YW, et al. New antioxidant polyphenols from the medicinal mushroom *Inonotus obliquus*. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17: 6678–81. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.072.
74. Nakajima Y, Sato Y, Konishi T. Antioxidant small phenolic ingredients in *Inonotus obliquus* (Persoon) Pilat (Chaga). *Chemical Pharmacy Bulletin (Tokyo)*. 2007; 55: 1222–6. DOI: 10.1248/cpb.55.1222.
75. Hwang BS, Lee IK, Yun BS. Phenolic compounds from the fungus *Inonotus obliquus* and their antioxidant properties. *Journal of Antibiotics*. 2016; 69: 108–10.
76. Burmasova MA, Utebaeva AA, Sysoeva EV, et al. Melanins of *Inonotus obliquus*: bifidogenic and antioxidant properties. *Biomolecules*. 2019; 9: 248. DOI: 10.3390/biom9060248.

77. Mendelsohn A, Larrick JW. Paradoxical effects of antioxidants on cancer. *Rejuvenation Research*. 2014; 17: 306–11. DOI: 10.1089/rej.2014.1577.

78. Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Scientific Translations. Medicine*. 2014; 21: 221. DOI: 10.1126/scitransmed.3007653.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Викторович Змитрович, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Нина Павловна Денисова, д-р биол. наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: deni1963@bk.ru

Михаил Эдуардович Баландайкин, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия; e-mail: 131119892007@rambler.ru

Нина Васильевна Белова, канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: cultures@mail.ru

Мargarita Аполлинарьевна Бондарцева, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: bondartseva@mail.ru

Лидия Григорьевна Переведенцева, д-р биол. наук, профессор кафедры ботаники Пермского национального исследовательского университета, Пермь, Россия; e-mail: perevperm@mail.ru

Владимир Вениаминович Перелыгин, 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

Геннадий Павлович Яковлев, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: yakovlevgp@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivan V. Zmitrovich, D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Nina P. Denisova, D.Sc. in Biology, Saint Petersburg, Russia; e-mail: deni1963@bk.ru

Mikhail E. Balandaykin, Ph.D. in Biology, Leading Researcher, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; e-mail: 131119892007@rambler.ru

Nina V. Belova, Ph.D. in Chemistry, Leading Researcher, Laboratory of Mushroom Biochemistry, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: cultures@mail.ru

Margarita A. Bondartseva, D.Sc. in Biology, Professor, Chief Scientific Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: bondartseva@mail.ru

Lidiya G. Perevedentseva, D.Sc. in Biology, Professor, Department of Botany, Perm National Research University, Perm, Russia; e-mail: perevperm@mail.ru

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

Gennady P. Yakovlev, D.Sc. in Biology, Professor Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: yakovlevgp@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Chaga and its bioactive complexes: history and perspectives

©2020. I.V. Zmitrovich¹, N.P. Denisova¹, M.E. Balandaikin², N.V. Belova¹, M.A. Bondartseva¹,
L.G. Perevedentseva³, V.V. Perelygin⁴, G.P. Yakovlev^{1,4}

¹ Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

³ Perm State National Research University, Perm, Russia

⁴ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Received June 20, 2020;

Revised June 25, 2020;

Accepted June 29, 2020

A research review related to well-known Russian medicinal fungal material Chaga was caused by the need to summarize information about the effects of its individual compounds on molecular targets of cancer cells. Chaga raw material (sterile bodies of the fungus *Inonotus obliquus*) is a complex fungus tissue which includes wood degradation products, and products of assimilation wood tissue components by the fungus. Chaga raw material is rich in polyphenols, triterpenoids of fungal and plant origin and polysaccharides. In the early 1960s, Chaga raw material was included in the USSR State Pharmacopoeia and was recommended for use as a non-specific drug for the treatment of gastritis, stomach ulcers, polyposis, precancerous diseases and some forms of malignant tumors in cases where radiation therapy and surgical intervention was not recommended. However, large pharmacological potential of Chaga has not been realized yet. First of all, the multidirectional effect of various Chaga bioactive complexes on the molecular targets of the cancer cell is obvious: inhibiting cyclin-dependent kinases and proapoptotic (triterpenoids), immuno-mediated cytotoxic and pro-inflammatory (polysaccharides), genoprotective and antiapoptotic (polyphenols). It is obvious that complex action of these substances on cancer tissue has less pronounced effect than the targeted one. Consequently, the clinical trials of purified bioactive complexes of chaga, primarily of proapoptotic (inotodiol, betulinic acid) and anti-inflammatory (3,4-dihydroxybenzalacetone) action, are on the agenda. Based on the data reviewed, it has been suggested that careful study of Chaga raw material in the future may lead to elaboration of new and more effective pharmaceuticals.

KEYWORDS: basidiomycetes; cancer; immunotherapy; medicinal mushrooms; polysaccharides; target therapy; triterpenoids



В книге «Красная таблетка для снижения веса» авторы рассказывают о проблемах ожирения с точки зрения современной науки и дают практические рекомендации по снижению веса в доступной форме.

Выводы и советы читателям основаны на результатах изучения трудов и практик зарубежных и отечественных исследователей, а также собственном богатом практическом опыте, который привел к переосмыслению современных стандартов борьбы с ожирением.

В книге прослеживается связь между нетрадиционной и традиционной, доказательной и трансляционной медициной.

Она заставляет читателя пересмотреть ряд устоявшихся представлений об оценке своего здоровья и методах достижения поставленных целей по его укреплению.

Книга предназначена тем, кто хочет жить долго и сохранить свое физическое и ментальное здоровье до глубокой старости.

*Хавинсон Владимир Хацкелевич,
вице-президент Геронтологического общества РАН, директор СПб
института биорегуляции и геронтологии, член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук*

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

 ponomar.ivf@gmail.com

 ivf-genesis-dnepr.ua

 + 38 067 544-68-28

СИСТЕМА ИОНИЗАЦИИ ВОДЫ


ТУЕНТ
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.** НЕЙТРАЛИЗУЕТ свободные радикалы и останавливает 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 сочетается 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, vaporization, 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

ORGANIC

FRUITS AND BERRIES

ФРУКТЫ И ЯГОДЫ



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



ЗАО «ГЛОБУС», ТОРГОВАЯ МАРКА «24 ВКУСА»



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



**Сообщение о ретракции: «Анализ рисков
в производстве лекарственных препаратов
при заболеваниях нервной системы»,
журнал «Формулы Фармации» 2019, т. 1, №1, стр. 32–37,
DOI: 10/17816/phf18552**

Статья «Анализ рисков в производстве лекарственных препаратов при заболеваниях нервной системы», опубликованная в журнале «Формулы Фармации» (2019 т. 1, №1) авторами А.Э. Габидовой и В.А. Галынкиным, представляет собой дубликат статьи «Унифицированная и упрощенная технологическая схема при производстве активных фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств», опубликованной в журнале «Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета)», 2016, № 36, с. 93-98. В связи с этим указанная статья отозвана с публикации.

Выявлено 20/02/20 Редакционной коллегией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: технологическая схема, унификация, жизненный цикл, микробиологический риск, фитопрепараты, фармацевтический риск, управление качеством, аллергияция, GMP, HACCP

DOI: 10.17816/phf21375/2713-153X-2020-2-2-101-101

**Retraction notice: “Risk Analysis in the Production of
Medicines”, Pharmacy Formulas, 2019;1(1):32-37,
DOI: 10/17816/phf18552**

The article “Risk Analysis in the Production of Medicines” published in Pharmacy Formulas 1(1) 2019 by A.E. Gabidova and V.A. Galynkin is a duplicate of the article “Unified and simplified technological scheme in the production of the active pharmaceutical substances and finished pharmaceutical products” published in the Bulletin of the Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University). 2016; 36: 93-98. That was the reason for retraction.

Revealed February 20, 2020 by the Editorial Board

KEYWORDS: technological scheme, harmonization, life cycle, microbiological risk, herbal, pharmaceutical risk management, quality management, allergy, GMP, HACCP

Электронный документооборот для здравоохранения

©2020. С.А. Кирюшкин¹

¹ «Газинформсервис», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: Kiryushkin-S@gaz-is.ru
Поступила в редакцию 16.06.2020 г.
После доработки 22.06.2020 г.
Принята к публикации 29.06.2020 г.

На заседании президиума Государственного Совета Российской Федерации 31 октября 2019 года, посвященном вопросам совершенствования системы здравоохранения, Президент РФ В.В. Путин дал поручение тогдашнему министру здравоохранения В.И. Скворцовой в срок до 15 апреля 2020 года обеспечить «поэтапный переход на ведение медицинской документации в форме электронных документов». При этом предусматривается полный отказ от использования бумажных носителей.

Однако в документе есть оговорка: «... при условии готовности медицинских организаций и надлежащей защищенности информационных систем в сфере здравоохранения». Уточнение это связано с тем, что реализация программы введения информационных технологий в здравоохранение встречается с рядом трудностей. И хотя министр здравоохранения еще в 2017 году уверяла, что «все медицинские учреждения Российской Федерации перейдут на электронный документооборот к 2024 году», работы предстоит еще много.

Переход на ЭДО в здравоохранении является одной из составных частей Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации, которая была утверждена президентом в 2017 году. Рассчитана эта стратегия на 2017–2030 годы. За год до принятия стратегии правительством России по итогам заседания президиума Совета при президенте по стратегическому развитию и приоритетным проектам был утвержден приоритетный проект «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий», реализация которого рассчитана до конца 2025 года.

Документ этот предусматривал, что к 2020 году 80% медицинских организаций будут вести медицинскую документацию в электронном виде, а 30 млн граждан получат доступ не менее чем к десяти медицинским услугам через личные кабинеты на Едином портале государственных услуг. При этом к 2025 году будут организованы защищенные каналы передачи данных. Между медицинскими организациями должен быть налажен «юридически значимый обмен данными», а 99% рабочих мест медицинских работников будет оснащено «автоматизированными рабочими местами, подключенными к медицинским информационным системам, и электронными подписями».

Наконец, в 2019 году президентом была утверждена Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. Пункт 18 ст. 27 гл. IV предусматривает «совершенствование функционирования единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». При этом система эта должна быть интегрирована с другими информационными системами госучреждений: фондов медицинского и социального страхования и Пенсионного фонда. Пункт 19 той же статьи предусматривает внедрение информационных медицинских систем во всех медицинских учреждениях и создание «единого цифрового контура». Однако в ст. 20 гл. II отмечается «отставание в развитии технологий, обеспечивающих защиту персональных данных пациента».

Тема внедрения электронного документооборота постоянно фигурирует в выступлениях чиновников правительства и министерства. В настоящее время общественное обсуждение проходит проект приказа Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении порядка организации системы документооборота в сфере охраны здоровья в электронном виде». Этот документ «устанавливает правила организации системы документооборота в сфере охраны здоровья в электронном виде, включая требования к формату, структуре и визуализации электронных медицинских документов, порядок хранения электронных медицинских документов и порядок доступа к ним».

Как сказано в пояснительной записке к проекту, «издание приказа будет способствовать выполнению мероприятий федерального проекта “Создание единого цифрового контура на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения” национального проекта “Здравоохранение”, предусматривающих реализацию качественной информационной поддержки деятельности врачей и медицинских работников при оказании медицинской помощи, взаимодействие в цифровом формате участников системы здравоохранения в целях организации электронных услуг и сервисов для граждан». То есть переход на электронный документооборот – одно из ключевых направлений развития здравоохранения по крайней мере на ближайшее десятилетие.

Что дает использование электронного документа? Основное преимущество заключается в том, что ЭД позволяет автоматизировать

СОКРАЩЕНИЯ:

ЭДО – электронный документооборот;
ЭД – электронный документ;
НІМSS – Общество информационных и управленческих систем здравоохранения;
ВЦЭРМ – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.



чески обрабатывать информацию. Благодаря этому уменьшается время, необходимое на принятие решений, в ситуациях, когда оно является главным фактором. Например, при работе с тяжелыми пациентами. Но есть и еще одно преимущество, о котором не так много говорят: повышение уровня безопасности хранения, передачи и обработки электронных документов. В приведенных выше выдержках из официальных документов с этим связаны, в первую очередь, требование наладить юридически значимый обмен данными между различными учреждениями здравоохранения, а также пункты, касающиеся развития системы электронной подписи.

Обмен информацией в электронном виде может быть признан юридически значимым, только если обеспечены такие важнейшие характеристики ЭД, как его аутентичность (идентичность изначальному документу) и целостность (уверенность в том, что после создания документа в него не вносились изменения). Для этого информационная система должна быть надежно защищена. Требуется гарантировать, что никто посторонний не получит возможности доступа к медицинской информации, и уж тем более не сможет вносить в нее никакие изменения.

Важнейшее значение имеет и использование электронной подписи. Ведь ЭП бывают разными: простая, усиленная неквалифицированная и усиленная квалифицированная. В проекте приказа Минздрава четко прописано, что «при ведении системы документооборота в сфере охраны здоровья допускается формирование медицинской документации, включая учетную и отчетную медицинскую документацию, в форме электронных документов, подписанных усиленной квалифицированной электронной подписью». То есть подписью с наивысшей системой защиты, выданной аккредитованным удостоверяющим центром, получившим аккредитацию в Минсвязи России.

Существует международный рейтинг, дающий понимание того, насколько глубоко проникли цифровые технологии

в медицинские процессы. Мировым лидером аудита качества информатизации в медицине является Общество информационных и управленческих систем здравоохранения – американская некоммерческая организация, занимающаяся повышением качества, безопасности, экономической эффективности и доступности медицинской помощи за счет наилучшего использования информационных технологий и систем управления. Первым, кто получил сертификат HIMSS в России и Восточной Европе, стал Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. HIMSS подтвердила соответствие уровня информатизации ВЦЭРМ требованиям шестого, предпоследнего уровня.

Немаловажным фактором, способствовавшим столь высокой оценке, является то, что ВЦЭРМ внедрил в свои информационные системы комплексную систему защиты информации. Конфиденциальность медицинских данных обеспечивается отечественными сертифицированными шифровальными средствами, аутентичность, целостность и юридическая значимость электронных медицинских документов – средствами усиленной квалифицированной электронной подписи. Идентификацию, аутентификацию и авторизацию на объектах ВЦЭРМ и в информационных системах медперсонал осуществляет, используя сертифицированные криптографические ключевые носители на основе смарт-карт.

Работы по обеспечению защиты информации во ВЦЭРМ выполнялись компанией «Газинформсервис». Подобные решения не могут быть типовыми, так как зависят от специфики работы каждого медицинского учреждения, развернутой на его территории вычислительной и сетевой инфраструктуры, используемых компонентов медицинской информационной системы. Наша компания обладает всеми необходимыми лицензиями, сертификатами, опытом и квалификацией для того, чтобы выполнить проекты в интересах любых заказчиков в сфере здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кiryushkin Сергей Анатольевич, канд. техн. наук, советник генерального директора «Газинформсервис», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Kiryushkin-S@gaz-is.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey A. Kiryushkin, Ph.D. in Engineering, Adviser to the Director-General, Gazinformservice, Saint Petersburg, Russia; e-mail: Kiryushkin-S@gaz-is.ru

Electronic document management system for healthcare

©2020. S.A. Kiryushkin¹

¹ Gazinformservice, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: Kiryushkin-S@gaz-is.ru

Received June 16, 2020;

Revised June 22, 2020;

Accepted June 29, 2020



Григорий Яковлевич Коган: директор Ленинградского фармацевтического института в 1938–1941 годах

©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 13.05.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В статье на основе архивных и малоизвестных документов реконструирована биография специалиста по фармацевтической химии, технологии производства галеновых препаратов, доктора фармацевтических наук, профессора Григория Яковлевича Когана (1889–1956). В 1920–1930-х годах он работал в руководстве ведущих фармацевтических учреждений: Ленинградский завод военно-врачебных заготовлений, Ленинградское научно-фармацевтическое общество. В 1938–1941-е годы Коган был директором Ленинградского фармацевтического института (ныне Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет). В послевоенное время заведовал кафедрой технологии лекарственных форм и галеновых препаратов в Московском фармацевтическом институте (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). На основе анализа его научной и педагогической деятельности выявлен вклад в развитие отечественной и мировой фармации и подготовку кадров в СССР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Г.Я. Коган; фармация; фармацевтическое образование; Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

DOI: 10.17816/phf34072/2713-153X-2020-2-2-104-109

Он пришел в Петроградский химико-фармацевтический институт студентом в 1920 году, а расстался окончательно с alma mater через три десятилетия. Успев за этот период побывать директором института в сложное предвоенное время.

Григорий Яковлевич Коган (1889–1956) был одним из основоположников преподавания технологии галеновых препаратов в России и подготовки признанных специалистов в области фармацевтической химии [1, с. 31]. В Ленинградском фармацевтическом институте он стал вторым его руководителем после возрождения вуза.

Григорий Коган родился в марте 1889 года в городе Мелитополь Таврической губернии (ныне Украина). Отец, Яков Борисович Коган, – приказчик фруктовой лавки. Мать, Берта Григорьевна, урожденная Горелих, – как тогда и было принято, домохозяйка.

В семье Коган было шесть детей, каждый из которых достиг профессиональных высот в будущем. Старший брат, Владимир, стал военным фармацевтом. Другой брат, Моисей, в 1930-е годы был инженером Уралэнерго в Свердловске. Борис служил начальником финансового отдела областного управления легкой промышленности в Москве. Сестра Сара в 1930-е годы работала на фабрике «Красное знамя» в Ленинграде, сестра Шифра – врачом в Москве [2, л. 3].

С юных лет Григорий привык к труду, так как в многодетной семье отец не мог прокормить всех детей. В 14 лет он пошел

по пути старшего брата, выбрав фармацевтическое поприще, которому оставался верен всю жизнь. После сдачи экстерном экзамена на звание аптекарского ученика Григорий Коган начал работать в 1-й аптеке Мелитополя. Природная любознательность и тяга к знаниям позволили ему экстерном сдать экзамены за реальное училище (1910 год). Однако из-за происхождения дорога в выбранный им для дальнейшей учебы Технологический институт в Петербурге была для Григория закрыта. Нужно было копить деньги на образование за границей. Сделать это помогла работа во 2-й мелитопольской аптеке фармацевтом. В 1912–1914-х годах Григорий Коган учился на химическом отделении в политехникуме при Высшей технической школе г. Карлсруэ (Германия). При этом ему приходилось все равно периодически возвращаться в Мелитополь, чтобы в городской аптеке зарабатывать деньги на дальнейшее обучение [Там же].

В июне 1914 года, когда началась Первая мировая война, Григорий вернулся в Мелитополь, так и не окончив обучение. В 1914–1915-е годы он снова работал фармацевтом 2-й мелитопольской аптеки, но в 1915 году переехал в Петроград. Здесь Григорий Коган стал лаборантом в Исаакиевской аптеке [Там же, л. 4]. Желая получить образование провизора, стал в 1916 году слушателем фармацевтического отделения Психоневрологического института, где и проучился до 1918 года. Здесь он познакомился с видным деятелем фармации А.С. Гинзбергом [3; 4, л. 5].

В годы революционных потрясений и Гражданской войны Коган служил рецептариусом в аптеке Георга в Петрограде. Но в 1919 году проблемы с продовольствием в Петрограде заставили его переехать в Саратов. Здесь Григорий два года работал рецептариусом во 2-й и 3-й

городских аптеках и получил в 1919 году в Саратовском университете долгожданный диплом провизора [2, л. 4].

В 1920 году Григорий Яковлевич вернулся в Петроград, где, узнав о создании Петроградского химико-фармацевтического института, стал его студентом. Во время обучения, кроме профессиональных предметов, изучал немецкий и французский языки. Помимо учебы подрабатывал в 1921–1923-х годах ассистентом кафедры неорганической химии в ПХФИ [4, л. 14].

В июле 1922 года состоялся первый выпуск ПХФИ. Среди выпускников были такие в будущем видные ученые в области фармации, как А.Ф. Гаммерман и М.Х. Бергольц. Григорий Коган по действовавшей тогда дореволюционной системе защитил дипломный проект на звание кандидата химико-фармацевтических наук. Темой диплома стало «Действие формальдегида, хинона, а,в-нафтола на протеины и желатину». Оппонентами выступили биохимик, профессор М.А. Ракузин, специалист по судебной химии Л.Г. Спасский и сам ректор ПХФИ, профессор А.С. Гинзберг [5, с. 141].

После окончания вуза Григория Яковлевича направили в Ленмедснабтрест на должность химика. Здесь он проработал пять лет – до 1927 года. Помимо практической деятельности в 1926–1927-е годы Коган принимал участие в работе Ленинградского бюро фармакопейной комиссии по разработке проектов статей Государственной Фармакопеи. Впоследствии, в 1939 году, он представил 49 статей в VIII Государственную Фармакопею [4, л. 14].

В 1920-е годы Коган писал статьи для производственно-практического справочника «Спутник фармацев-

**ВЫПУСК ПХФИ
1922 г. Третий
слева в 1-м ряду –
Г. Я. Коган**



Выпуск, студенты которого уже практически весь период учебы провели в ЛФИ. Четвертый слева в верхнем ряду – директор ЛФИ Г.Я. Коган.



та», создателем которого был организатор фармации, фармацевтического образования и науки в СССР И.И. Левинштейн [6, с. 93–95]. Справочник этот вышел в 1920–1930-х годах четырьмя изданиями.

В 1927 году Григория Яковлевича приказом по тресту перевели заведующим заводской лабораторией и консультантом флагмана отечественной фарминдустрии – Фармацевтического завода №1 («Фармакон»), на котором в 1929 году он был назначен техническим директором (зам. директора и зав. производством). На заводе он успешно проработал до 1932 года [2, л. 5].

Успешная практическая деятельность специалиста по фармацевтической химии, которую он сочетал с административной работой, позволила Григорию Яковлевичу накопить богатый опыт. Желание разрабатывать новые фармацевтические препараты направило его к научной работе.

В 1932 году Коган был приглашен в Ленинградский научно-исследовательский институт пищевой промышленности, где до 1933 года работал научным руководителем и заведующим лабораторией. Затем перешел на работу в Научно-практический фармацевтический институт, где год работал ученым секретарем и старшим научным сотрудником [Там же].

Научные интересы Когана, в основном, были сосредоточены на фармацевтической химии и контроле доброкачественности фармацевтических препаратов, производстве галеновых препаратов. В том числе исследовании желатина, определении диглицерофосфатов в нормальных глицерофосфатах, упрощении определения крезолов в мыльных крезоловых препаратах [8, л. 7]. Григорий Яковлевич в начале 1930-х годов написал несколько глав в книге «Химия лекарственных средств» ([Л.] : Биомедгиз, Ленингр. отд-ние, 1936. 639 с.)

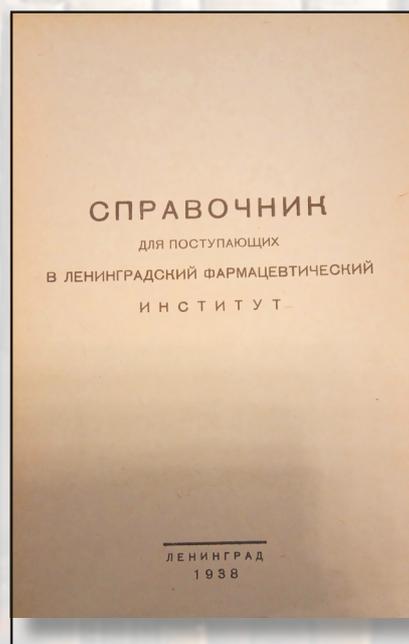
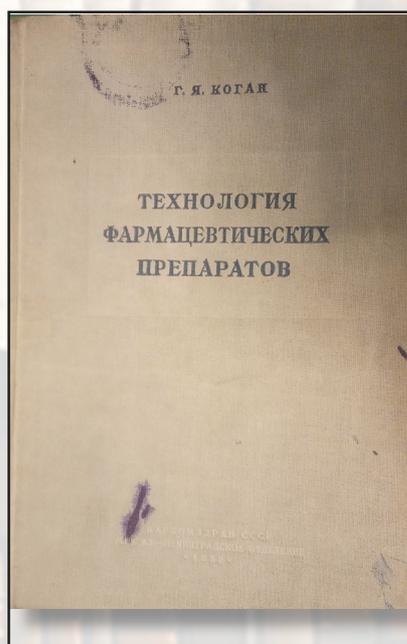
в соавторстве с Б.А. Бродским, М.Г. Вольпе, И.А. Обергардом, А.М. Шулятевым и С.Ф. Шубиным.

В конце 20-х – начале 30-х гг. Григорий Яковлевич занимался проблемами консервирования пищевых продуктов и получения из растительного сырья экстрактов и настоек. Опубликовал несколько работ по этой теме: «О растительном сырье для экстрактов и настоек и об испытании экстрактов» (Харків: друк. «Харків-друк», [1928]. 2 с.), «Простейшие способы консервирования пищевых продуктов» ([Л.] : Ленснабтехиздат, 1933. 48 с.), «Клюква и клюквенный экстракт» ([Л.] : Ленснабтехиздат, 1933. 28 с.), где подчеркивал важное значение клюквенного экстракта, как действенного средства борьбы с цингой, для нужд армии.

В марте 1934 года Григорий Яковлевич вернулся на административную работу: был назначен директором Завода врачебных заготовлений Ленмедснабтреста. В это же время он активно занимался общественной работой: в 1934–1936-х годах был председателем Ленинградского научно-фармацевтического общества [7, л. 6 об.].

В 1936 году за научные заслуги и публикацию более 50 работ Григорий Коган был представлен к званию доктора фармацевтических наук без защиты диссертации. Однако Высшая аттестационная комиссия отказала в присвоении ученой степени, утвердив его в 1938 году в звании кандидата фармацевтических наук и доцента [4, л. 16].

В октябре 1937 года был возрожден Ленинградский фармацевтический институт (ЛФИ). Первый ректор Петроградского химико-фармацевтического института А.С. Гинзберг приветствовал восстановление специализированного высшего фармацевтического образования в стране. В брошюре для абитуриентов ЛФИ он писал: «Всемерно приветствуя этот момент,



не могу не отметить для вновь поступающих в этот вуз, что трудно найти еще одну специальность, где бы так гармонично сочетались основы трех наиболее интересных и наиболее полезных для человечества областей знания, как биология (ботаника, микробиология и фармакогнозия), химия (общая и прикладная – фармацевтическая), технология галеновых препаратов и медицина (фармакология, токсикология, судебная химия, подача первой помощи и др.)» [8, с. 7].

Директор возрожденного вуза, соученик Григория Яковлевича М.Х. Бергольца, и доцент института, химик П.И. Астраханцев пригласили Когана на должность заместителя директора по научно-учебной части и заведующего кафедрой фармацевтической химии [9, л. 7].

Помимо административной деятельности, Григорий Яковлевич начал читать курс лекций по технологии галеновых препаратов. Учебная литература отсутствовала. Пришлось писать учебное пособие по курсу, где, помимо теоретического обобщения материала, Коган использовал собственный опыт и достижения завода «Фармакон». Результатом преподавательской работы стал учебник для студентов фармацевтических институтов «Технология фармацевтических (галеновых) препаратов» (М. ; Л.: Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1939. 424 с.), переизданный в 1952 году ([Л.] : Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1952. 384 с.).

С 14 августа 1938 года Коган стал директором ЛФИ, сменив уехавшего в Москву М.Х. Бергольца. Одновременно он продолжал заведовать созданной им кафедрой технологии лекарственных и галеновых препаратов [2, л. 6]. Ему удалось совместить административную деятельность по организации учебного процесса с научными разработками, позволившими в 1940 году успешно защитить диссертацию «Технология фармацевтических препаратов» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в 1-м Ленинградском медицинском институте имени академика И.П. Павлова [10, с. 1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / И.А. Наркевич, С. А. Воробьева, Ю. А. Васягина, А. Ю. Комарков. Санкт-Петербург: Петербургский модный базар, 2019. – 448 с.
2. Коган Григорий Яковлевич (прием в члены РКП(б) Ленинград. Фармацевтический ин-т // Центральный государственный архив историко-политических документов г. Санкт-Петербурга (далее – ЦГАИПД СПб). Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 679113/1.
3. Наркевич, И.А. Он создал современного фармаколога / И. А. Наркевич, Ю. Ю. Звягин, С. А. Воробьева, В. В. Перельгин, Д. О. Доброва // Формулы фармации. – 2019. – Т. 1. – №1. – С. 95–102.
4. Коган Григорий Яковлевич // ЦГАИПД, Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 679113/2.
5. Ильинский, В.П. История подготовки фармацевтических кадров в Петербурге – Петрограде – Ленинграде / В. П. Ильинский, Н. М. Раскин // Труды Ленинградского химико-фармацевтического института. – Т. 10.
6. Петрище, Т. Л. Израиль Ионасович Левинштейн (1883–1972) – организатор фармации, фармацевтического образования и

науки в 1920-е гг. (к 130-летию со дня рождения) // Т. Л. Петрище // Вестник фармации. – 2013. – №4 (62). – С. 93–98.

В годы руководства институтом Григорий Яковлевич уделял внимание обеспечению учебного процесса учебно-методическими материалами, укреплению научного авторитета вуза среди фармацевтических медицинских институтов СССР.

В марте 1941 года Коган был снят с должности директора института. Его сменил А.С. Ардемасов, который руководил вузом до августа 1942 года [10, с. 5]. Григорий Яковлевич остался преподавать в alma mater. Пережил трудные испытания в годы блокады Ленинграда и послевоенное восстановление города и института. В 1940-е годы он оставил вуз и переехал в Москву.

В 1951–1952-е годы Г.Я. Коган работал заведующим кафедрой технологии лекарственных форм и галеновых препаратов в Московском фармацевтическом институте (ныне ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)). На этом посту он сменил трудившегося здесь до своей смерти в 1951 году М.Х. Бергольца [11, с. 24].

В ходе своей научной и преподавательской деятельности Коган предложил такие препараты, как лизол, креолин, нафталлизол и др. Провел большие экспериментальные работы в области получения и исследования галеновых препаратов.

Умер Григорий Яковлевич Коган в 1956 году. Пройдя путь от аптекарского ученика до директора фармацевтического предприятия и руководителя профильного вуза, он всей своей жизнью доказал, что человек может добиться всего, если четко поставит перед собой цель и будет упорно идти к ней. Научная и организационно-педагогическая деятельность Г.Я. Когана способствовала дальнейшему развитию фармацевтического высшего образования в нашей стране, укреплению связи образования с потребностями фармацевтического производства, позволила расширить знания в области технологии галеновых препаратов.

7. Коган Григорий Яковлевич // ЦГАИПД. Ф. Р-9088. Оп. 1. Д. 1450. Справочник для поступающих в Ленинградский фармацевтический институт. [Л.] : Ленингр. фармацевтич. ин-т, 1937.
8. Отзыв о кандидатуре Г.Я. Когана на кафедру фармацевтической химии Л.Ф.И. и. о. доцента П. Астраханцева. // Центральный государственный архив Санкт-Петербурга (ЦГА СПб). Ф. 3133. Оп. 2. Д. 1.
9. Коган, Г.Я. Тезисы к диссертационной работе на степень доктора фармацевтических наук «Технология фармацевтических препаратов» / Первый Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова. – Ленинград, 1940.
10. Как поступить в Ленинградский фармацевтический институт / Ленинградский фармацевтический институт. – Ленинград, 1941.
11. Краснюк, И.И. История кафедры фармацевтической технологии / И. И. Краснюк, С. А. Скатков // Сеченовский вестник. – 2013. – №3 (13). – С. 22–28.

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 филол. 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 Перелыгин, 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 of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

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

Yuri Yu. Zvyagin, Editor-in-Chief, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail: zwjagtin@yandex.ru

Svetlana A. Vorobeva, D.Sc. in Philosophy, 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 (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharmin-notech.com

Daria O. Dobrova, designer, layout maker, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail: rinashevchen@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Grigory Yakovlevich Kogan: Director of the Leningrad Pharmaceutical Institute in 1938-1941

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

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

² North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House

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

Received May 13, 2020

Revised January June 20, 2020

Accepted June 29, 2020

On the basis of archival and little-known documents, the biography of a specialist in pharmaceutical chemistry in the field of galena drugs technology was reconstructed in the article. Grigory Yakovlevich Kogan (1889-1956), D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professo held senior positions in the 1920s and 1930s in the leading pharmaceutical institutions: the Leningrad Military-Medical Preparations Plant, the Leningrad Scientific and Pharmaceutical Society. In 1938-1941 G. Kogan was the Director of the Leningrad Pharmaceutical Institute (now Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University), after the war, he headed the Department of Technology of Medicinal Forms and Galena Drugs at the Moscow Pharmaceutical Institute (now I. M. Sechenov First Moscow State Medical University). Based on the analysis of his scientific and pedagogical activities, his contribution to the development of national and world pharmacy and training of specialists in the USSR has been revealed.

KEYWORDS: G.Ya. Kogan; pharmacy; pharmaceutical education; Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University



Сергей Холодкевич: «Мне довольно часто в голову приходили оригинальные мысли, которые потом оказывались востребованными»

©2020. Ю.Ю. Звягин¹

¹ Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: zwjagin@yandex.ru

В апреле доктор технических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга Научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН Сергей Викторович Холодкевич отметил свое семидесятилетие. Но, кажется, юбиляр не очень замечает свой возраст. Все так же полон новых идей и планов, все так же стремится оказаться хоть на шаг, но впереди времени.

Физик со скрипкой

С детства сына кадрового военного покидало по стране. Родился в Ленинграде, учился в Баку, а заканчивал школу уже во Владивостоке.

– Правда, по сравнению со своим младшим братом я еще мало что повидал, – смеется мой собеседник. – Ему довелось и в глухой тайге пожить, и на острове.

Самого Сергея чаша сия миновала, поскольку он проявил незаурядные способности к музыке. Играл на скрипке, учился в музыкальной школе, подавал надежды. А в тайге – какая скрипка? Потому, когда отца перевели из Баку, старший сын остался там с бабушкой, чтобы продолжать обучение. И лишь после того как семья осела во Владивостоке, Сергей соединился с родителями.

В 1963 году в столице Дальнего Востока инфраструктура для развития талантов уже была. За три года до этого был образован Дальневосточный педагогический институт ис-

«Значительную часть жизни я занимался тем, над чем сначала смеялись. Через некоторое время оказывалось, что этим занимаются или хотят заниматься многие». Пожалуй, эти слова являются самой точной характеристикой пути в науке этого ученого.

кусств, при котором с момента открытия существовала кафедра струнных инструментов. Соответственно, были и музыкальное училище, и музыкальная школа. Развивать культуру на Дальнем Востоке приехали выпускники центральных вузов страны. Кафедру в институте возглавил М.Р. Дрейер, уже известный педагог (ученик профессора Ю.И. Янкевича). Было у кого учиться.

– После окончания музыкальной школы я поступил во Владивостокское музыкальное училище. Учился как раз у Дрейера, и учился успешно. В это время в Институте искусств учился Ни-

колай Эрденко, потом известный скрипач, музыкальный руководитель театра «Ромэн». Мы с ним вместе участвовали в дальневосточном конкурсе скрипачей, и я тогда выступил даже несколько лучше. Так что после окончания училища у меня было направление в консерваторию. Но... к этому времени я уже был «отравлен» физикой.

Тут как раз и сказался характер нашего юбиляра. Уж больно не любил он двигаться в жизни по линии наименьшего сопротивления. Учеба в обычной школе давалась легко. Поэтому, когда во Владивостоке открылся первый специализированный физико-математический класс (на поступление в него сдавали экзамены лучшие ученики из всех школ Владивостока), Сергей пошел туда.

– Любил я математику. Физика по школьному учебнику казалась мне легкой, уже всесторонне изученной и, поэтому, неинтересной. Но в новой школе учитель (а занимались

с нами преподаватели из университета, и по программам повышенной сложности) на первом уроке по механике нарисовал на доске радиус-вектор – и я ничего не понял! Это было как вызов. Решил: все, буду заниматься физикой!

Занятия в спецклассе многим давались сложно. Сергей Викторович вспоминает: некоторые одноклассники после первого года обучения решили вернуться в обычные школы. Потому что там у них были реальные шансы получить золотые или серебряные медали. В физ.-мат. классе они оказывались только-только троечниками.

Сережа Холодкевич с этой нагрузкой справился. Несмотря на то, что параллельно продолжал заниматься скрипкой (даже играл в симфоническом оркестре, а однажды на публичном концерте выступил как солист – с оркестром).

– Эти занятия заполнили мое свободное время. В детстве его было ноль. Чтобы играть на скрипке на том уровне, на котором играл я, нужно было заниматься минимум по четыре часа в день. Еще были шахматы (первый разряд), легкая атлетика... Эта закалка мне потом серьезно помогла: развила выносливость. В студенческом и среднем возрасте я так был увлечен работой, что спал раз в два дня и был очень доволен такой насыщенной жизнью.

В общем, школу окончил с серебряной медалью. Говорит: золотую не получил, потому что на школу дали всего одну такую медаль, а медалистов было двое. Предпочли отдать ее девочке.

Но и серебряная медаль обеспечивала право первоочередного поступления в любой вуз страны. Кстати, его отец тоже окончил в свое время школу со сплошь отличными оценками. Хотя учиться ему («сыну врага народа») пришлось в ссылке в Андижане,

а он, украинец, на тот момент говорил только на родной «мове», а по-русски писал с ошибками. Ничего, справился, научился. Может быть, упрямство и умение добиваться своего в самых сложных условиях Сергею Викторовичу достались по наследству?

Страсти по сверхпроводимости

Из трех возможностей – пойти в консерваторию, стать по примеру отца военно-морским инженером или отдать жизнь физике – медалист Холодкевич выбрал последнюю. Поступил на физфак Ленинградского университета.

Учиться было сложно, но интересно. С третьего курса Сергей Холодкевич начал заниматься научной работой. В это время известнейший физик-экспериментатор, член-корреспондент Академии наук СССР, лауреат множества премий Евгений Федорович Гросс создавал лабораторию физики твердого тела – совместное детище Института полупроводников и Физико-технического института им. А.Ф. Иоффе. Набирал к себе, в том числе, и перспективных студентов. На встрече со студентами Евгений Федорович Гросс сказал, что на его кафедре собираются уделить внимание исследованиям, направленным на поиск экситонной высокотемпературной сверхпроводимости.

Сверхпроводимость – это свойство некоторых веществ ниже определенной температуры иметь нулевое сопротивление. И, кроме того, опять же, ниже критической температуры выталкивать магнитное поле из своего объема. Сфера применения огромна: от передачи электрического тока фактически без потерь до поезда на магнитной подушке.

Экситон же – это квазичастица, связанная пара электрона и положительно заряженной «дырки», которая остается



По пути на Камчатку. Экспедиция по вулканам Камчатки, 1978 г.

в полупроводнике после получения электроном заряда, достаточного для возникновения тока. Если можно говорить о том, что эта пара движется через материал согласованно, то ее можно рассматривать как некую как бы частицу.

Гросс был как раз тем ученым, который впервые на опыте доказал существование экситона, теоретически предсказанного значительно раньше. В тот момент казалось, что идея создания таких материалов, в которых при критической температуре экситоны распределяются так, что еще при достаточно высокой температуре можно будет создать экситонную сверхпроводимость, очень перспективна.

Вокруг Евгения Гросса сложилась целая школа, из которой вышла плеяда блестящих физиков. Сергей Холодкевич в ней явно не затерялся. Однако в связи с кончиной Е.Ф. Гросса в 1972 году направление экситонной сверхпроводимости в его лаборатории не получило развития. Поэтому после окончания университета в 1973 году С.В. Холодкевича распределили на работу в знаменитый Физтех не в бывшую лабораторию Е.Ф. Гросса, а в отдел А.Р. Регеля, в котором начинались исследования по поиску высокотемпературной сверхпроводимости на основе ультрадисперсных систем. Правда, экситонная сверхпроводимость на таких конденсированных системах также «не пошла». Но оказалось, что на тех же матрицах можно заниматься физикой ультрадисперсного состояния. То есть тем, что вошло в моду только лет через 10–15: квантовыми ямами и т. п.

К 1987 году Сергей Викторович уже возглавлял группу, имел около полусотни печатных работ, на которые много ссылались коллеги по всему миру. Он сам и три его более молодых сотрудника защитили кандидатские диссертации. Но... Холодкевич все еще оставался просто младшим научным сотрудником. И когда в очередной раз старшего научного сотрудника дали не ему, а человеку, имевшему в три раза меньше публикаций (зато отметившемуся на комсомольской работе), Сергей Викторович попытался добиться справедливости. В результате этого конфликта оказался на улице...

– Мне предлагали руководство группой в Институте химии силикатов, но... нашлись «добрые люди», которые туда позвонили. И директор института сказал мне: «Извините, у нас в Академии наук принято брать к себе на работу человека из другой академической лаборатории только при согласии с его предыдущего места работы». При этом мне запретили публиковать что-то на ту тему, которой занимался в Физтехе.

Начать жизнь сначала

В это время Сергею Викторовичу предложили ставку старшего научного сотрудника в Северо-Западном заочном политехническом институте. Там была лаборатория, которая занималась лазерами. Поскольку Холодкевич специализировался по оптике твердого тела, то с лазерами был знаком не понаслышке. «Вписался» в тему хорошо. Скоро на его счету было даже три изобретения. Одно из них – обобщенного значения.

Потом пришла мода на экологию. При научных институтах и вузах начали организовывать экологические цен-

тры и лаборатории. В Министерстве высшего и среднего специального образования СССР было принято решение создать при СЗПИ в 1989 году Проблемную лабораторию системных исследований окружающей среды Северо-Запада РСФСР под научным руководством академика Кирилла Яковлевича Кондратьева. Первым ее заведующим стал С.В. Холодкевич.

– Впервые я услышал про то, что такое экология, в 1971 году. Я тогда играл на скрипке в камерном оркестре университета. У нас были не только наши студенты и преподаватели, но и представители других стран. Однажды в оркестре появилась студентка из США Марго. Как-то я пошел ее провожать после репетиции до общежития, чтобы попрактиковаться в английском языке. Говорили, в том числе, о том, кто кем хочет стать. Она сказала, что собирается заниматься экологией. Объяснила, что это такое. Я в душе хмыкнул: «Какая экология, если только в физике – соль, остальные все – ноль». А вот как жизнь сложилась: через 17 лет сам стал заниматься этой наукой!

По сути, пришлось начинать свою научную карьеру заново, но тем было интереснее. Лаборатория была междисциплинарной. В подчинении у С.В. Холодкевича оказались биологи, инженеры, физики, химики – всего 22 человека. Конек академика Кондратьева – наблюдения земли из космоса. Это включало в себя и разработку приборов для наблюдения, и математическую обработку результатов зондирования, наземное наблюдение, новые методы измерения химического загрязнения в воде и в воздухе, оборудование для этого... Все замыкалось на те или иные физические методы измерения, которые работают везде.

В 1990 году в здании, один из этажей которого занимала проблемная лаборатория, случился пожар. После этого она переместилась под крыло Ленинградского научного центра АН СССР. Здесь в марте 1991 года на правах института Академии наук был создан Научно-исследовательский центр экологической безопасности (теперь Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН). При центре создали лабораторию физики и химии обезвреживания и обеззараживания воды, которую возглавил С.В. Холодкевич. Потом она стала называться лабораторией экспериментальной экологии водных систем. После того как системы биомониторинга, которые придумал С.В. Холодкевич, получили название биоэлектронных систем, – лабораторией биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга. Так мой собеседник вернулся в лоно родной Академии наук, где он, по его собственным словам, и родился как ученый, и куда всегда стремился.

Чтобы сердце билось ровно

«Что самое важное удалось сделать вашей лаборатории с 1991 года?», – интересуюсь я. Сергей Викторович выделяет несколько тем. Первая – определение механизма возникновения, содержания и роли пероксида водорода в природных водах.

Что такое наша жизнь? Это череда окислительно-восстановительных реакций. Пероксид водорода – очень хороший окислитель. Но если окислителя много – это смерть для организма, а если мало – тоже. Поэтому в организме при-

сутствует не только пероксидаза, но и каталаза, которые поддерживают равновесие.

Оказывается, что для поддержания организма в здоровом состоянии нужна концентрация пероксида водорода около 10-4–10-5 моля на литр. Академик А.Н. Бах в конце XIX века обнаружил это в растениях. В 1967 году американцы померили содержание пероксида водорода в чистых акваториях Мексиканского залива. Получили те же данные, опубликовали – и... забыли. Позже один из российских врачей-исследователей измерил содержание пероксида в пресных водах и тоже обнаружил это соотношение. Вспомнил, что пероксид есть во внутренних жидкостях всех организмов: и животных, и растительных...

Постепенно выяснилось, что в здоровых водных экосистемах всегда должно быть определенное количество пероксида водорода. Причем, как это ни удивительно, столько же, сколько в организменных жидкостях – 10-4–10-5 моля на литр. Тогда среда получается в нужной степени окислительная, а экосистема – жизнеспособная и устойчивая.

– Я прочел об этом – и сразу загорелся. И мы занимались первые годы мониторингом пероксида в поверхностных водах. Разработали свой, хорошо работающий метод определения микроконцентраций пероксида в воде. Занимались мониторингом пероксида водорода в ряде озер Ленинградской области. Оказалось, что сине-зеленые водоросли, цветение которых всех пугает, во многих случаях являются незаменимым поставщиком пероксида водорода. До определенного предела это полезно. Только когда они развиваются слишком сильно, возникает так называемая проблема «цветения» сине-зеленых водорослей. Тогда необходимый для нормального существования жизни в воде окислительно-восстановительный баланс нарушается. Кроме того, водоросли начинают гнить и выделять токсины. Это может приво-

дить к катастрофическим последствиям: гибели водных животных из-за токсикации и/или резкого падения содержания кислорода в воде.

Потом, по заданию Санкт-Петербургского Водоканала, нужно было определить наиболее эффективные методы обезвреживания и очистки воды. Тогда было модно применять ее озонирование, т. к. этот окислитель считался экологически чистым из-за своего очень короткого времени жизни в окружающей среде. Пытались использовать для этого и пероксид водорода.

Однако исследования показали, что пероксидом очищать нельзя, так как для достаточно эффективного окисления им органических загрязнений и обеззараживания воды требуются большие концентрации этого вещества. При этом оно не распадается мгновенно, а его остаточные концентрации делают воду опасной для биоты. Остатки пероксида водорода нужно уничтожить искусственно, что очень дорого и поэтому не технологично.

Что касается использования озона в водоподготовке, исследования показали: такой сильный искусственный окислитель необходимо использовать очень осторожно. В частности, после обработки им гумифицированной воды реки Невы общая токсичность воды может сильно возрастать.

– Студентам на лекциях я объясняю так. Водное гуминовое вещество – это природный полимер, продукт предельного окисления природой всей органики, имеющейся в поверхностных водах. В нем много свободных водородных и химических связей, и они способны образовывать комплексы (простыми словами, «запечатывать» в себе различные вредные вещества, таким образом обезвреживая их). Но когда мы применяем такой сильный окислитель, как озон, многие химические связи разрываются и при этом



Фото слева направо:

- В экспедиции на Черном море. Зонд для измерения качества воды, 2009 г.
- Экспозиция метода биомониторинга в Черногории, 2012 г.
- Лаборатория биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга, 2012 г.



происходит вторичное загрязнение воды из-за «генерации» новых химических соединений, в том числе и токсичных.

Из безвредного водного гуминового вещества выделяются различные органические соединения. При этом совершенно невозможно предсказать, какие именно. Ведь каждая молекула гуминового вещества индивидуальна, а озон будто ножницами нарезает из полимерной органики все что угодно. В результате, как показали хромато-масс-спектрометрические исследования, общая токсичность воды может увеличиваться в 50 раз! Таким образом озонирование гумифицированной воды – это все равно, что ударять ногой и разбивать тщательно запакованный мешок с мусором.

После публикации нашей статьи на водопроводных станциях Санкт-Петербурга озон не стали использовать в качестве средства очистки гумифицированной воды реки Невы, и это, на мой взгляд, важное достижение.

То же самое оказалось и с доочисткой биологически очищенных сточных вод. В частности, была проблема с выбором технологии их обеззараживания: озоном или УФ-излучением. После завершения исследований мы установили, что наиболее перспективно использовать ультрафиолет, а не озон. Через несколько лет именно по этому пути пошли технологи ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга».

Но все же главное достижение лаборатории связано с разработкой методов и технологий оценок состояния здоровья беспозвоночных водных животных, по которым можно оценивать уровень токсичности воды и состояния (здоровья) экосистем акваторий.

В середине 90-х годов вышли работы известного английского исследователя, профессора М.Н. Depledge по теме, связанной с неинвазивным определением кардиоритма

бентосных животных с жестким наружным покровом (раковинные моллюски, высшие раки).

– Я тут же сообразил, что мы можем то же самое сделать лучше, и передавать данные не по проводам, а с помощью оптоволоконного датчика. Зажег этой идеей своих инженеров, и через месяц у нас эта система уже работала! До сих пор мы в мире наиболее известны этим, и на этом основана наша система биомониторинга. Этот способ и соответствующее устройство мы запатентовали не только в России, но и в Евразии, в США.

В чем преимущество метода Холодкевича? У англичан датчик был размером с копеечную монету, и данные передавались по проводам. Поэтому они могли делать замеры на животных размером не менее 1,5 см, а лучше – более 5 см. Наш волоконно-оптический датчик имеет размер около 3мм. Соответственно, он позволяет снимать показатели с животных размером до 5 мм и, кроме того, может служить дольше. И обслуживать его проще, так как в воду опускаются не фотоэлектрический датчик с токонесущими проводами, а тонкое инертное оптическое волокно.

Спросите: при чем тут раки? Все просто. Оказывается, по состоянию обитающих в водоемах животных можно судить об общей токсичности пресной воды, а также состоянии здоровья всего водоема. И ракообразные тут – один из самых точных показателей. Они реагируют на любое опасное для их жизнедеятельности загрязнение воды. Это сразу отражается на их сердечных ритмах и может быть зафиксировано приборами. При этом ракообразные реагируют на такие вещества, которые могут случайно или намеренно (в результате экологической преступности или терроризма) попасть в воду. Вещества,



**Дружная семья на даче:
дети, внуки и их друзья**

которые не предусмотрено контролировать инструментальными физико-химическими методами регламентного мониторинга.

Первая система такого биомониторинга была введена в производственную эксплуатацию на водозаборах ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга» 21 декабря 2005 года. И вот уже 15 лет такие системы производственного биологического мониторинга непрерывно действуют на всех водозаборах города, а также в Гатчине и Хабаровске. Два года назад с предложением внедрить эту технологию в Китае вышли ученые Китайской академии наук. Вообще использование систем биомониторинга на водозаборах водопроводных станций, как дополнительных систем обе-

спечения экологической безопасности централизованного питьевого водоснабжения городов, набирает популярность по всему миру.

Именно по теме обеспечения безопасности водозаборов мегаполисов в чрезвычайных ситуациях за счет систем биомониторинга (на примере Санкт-Петербурга) Сергей Викторович защитил в 2007 году диссертацию на соискание ученой степени доктора технических наук.

Сегодня в плане НИР – разработка методов ранней диагностики и предупреждения угроз экологической безопасности экосистем Северо-Запада России.

Журнал «Формулы Фармации» поздравляет члена Редакционной коллегии нашего издания, доктора технических наук Сергея Викторовича Холодкевича с 70-летним юбилеем. Желаем творческого долголетия и новых открытий!

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, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail zwjagin@yandex.ru

Sergey Kholodkevich: «Unique thoughts had often crossed my mind and then it turned out to be in demand»

©2020. Yu.Yu. Zvyagin¹

¹ North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, 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 законода-

тельством 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 изменить 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

- 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.

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 Publishing House»
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House»
Главный редактор	Владимир Перелыгин 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
Управляющий редактор	Михаил Жариков	Mikhail Zharikov
Литературный редактор	Наталья Шевкун	Natalya Shevkun
Технический редактор	Людмила Склярова	Lyudmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Корректор	Лариса Торопова	Larisa Toropova
Администратор сайта	Иван Перелыгин	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 29.06.2020 Заказ 74



Новая заочная магистерская программа 19.04.1 Биотехнология «ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ»

После обучения вы сможете:

— в научной сфере - поступить в аспирантуру (адъюнктуру) или за время учебы в магистратуре подготовить кандидатскую диссертацию без аспирантуры (адъюнктуры) с дальнейшей защитой в установленном порядке как соискатель определенной кафедры или Научно-исследовательского центра;

— в карьерном профессиональном росте - стать руководителем службы (специалистом) по обеспечению экологической безопасности на предприятиях фармацевтической промышленности или в субъектах фармацевтической отрасли, или по внедрению экологически чистых технологий переработки медицинских и биологических отходов в организациях здравоохранения, агропромышленном комплексе и ЖКХ.

Кандидаты на обучение: бакалавры и специалисты различных направлений подготовки и профилей Российской Федерации и СНГ

Направление подготовки: 19.04.01 Биотехнология

Профиль: Экологические риски в организациях фармацевтической отрасли

Уровень образования: магистратура

Квалификация (степень): магистр

Язык обучения: русский

Форма обучения: заочная

Нормативный срок обучения: 2 года 3 месяца

Стоимость обучения: на сайте отдела магистратуры

Подробнее:

Отдел магистратуры ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава
России

Контакты: тел. +7 (812) 499-39-00, доб. 3071

<http://mag.pharminnotech.com/ekologiceskie-riski-v-organizaciah-farmaceuticeskoj-otrasli>

Руководитель магистерской программы

тел. +7 (812) 499-39-00, доб.4230

industrialecology.dept@pharminnotech.com



СПХФУ

Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А 

8 (812) 499-39-00 

spcru.ru 