



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

2

№
Number

3

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



В условиях вынужденного перехода к смешанной или дистанционной формам образовательной деятельности в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете Министерства здравоохранения России остается актуальным и важным сопровождение исследований молодых ученых, студентов и аспирантов. Чтобы

обеспечить их коммуникативные связи с руководителями НИР и своими преподавателями, необходимо совершенствование знаний, умений и навыков работы с электронными ресурсами (в том числе доступными университету по лицензионным соглашениям), с российскими и мировыми наукометрическими базами данных (РИНЦ, Scopus, Web of Science) в сочетании с эффективной работой с электронными документами.

В связи с этим планируется ряд образовательных мероприятий, которые будут содействовать становлению информационной культуры и компетентности молодых ученых: основы цифровой культуры, приемы эффективной работы с электронными источниками информации (платформами электронно-библиотечных систем, сервисами агрегаторов научной периодики).

Работники университета также регулярно информируются об особенностях и возможностях использования в этот непростой период электронных ресурсов как в образовательной деятельности, так и в научных исследованиях, а также о сервисах поддержки публикационной активности (Research gate, Publons).

В настоящее время университет продолжает успешно работать по всем направлениям НИОКР своих кафедр и научных центров. Организация преимущественно ориентирована на выполнение прикладных исследований и разработок, получение результатов, имеющих практическое применение.

Научно-образовательный комплекс университета включает следующие подразделения: испытательная лаборатория «Центра контроля качества лекарственных средств»; Центр коллективного пользования научным оборудованием «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России»; современный симуляционный образовательный комплекс – GMP-тренинг центр; Центр экспериментальной фармакологии; Научно-образовательный центр молекулярных и клеточных технологий; Лаборатория аддитивных технологий; Лаборатория культуры растительных тканей и Питомник лекарственных растений.

Университет имеет собственное опытное производство и центр трансфера технологий, благо-

даря чему проводит весь комплекс научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по доклиническим исследованиям лекарственных средств.

Отдел научно-исследовательских работ нашего университета традиционно обеспечивает сотрудников необходимой и актуальной информацией, помогающей разобраться в разнообразных по качеству научных журналах, предлагает пути эффективного поиска необходимых для исследования сведений, рекомендует полезные сервисы и ресурсы, помогает ориентироваться в многообразии наукометрических показателей, которые являются основой рейтингов сотрудников университета.

В настоящее время на сайте университета разрабатывается тематический раздел, где будет размещаться информация о научных журналах, их рейтингах, квартилях, списках ВАК и публикационной активности преподавателей и обучающихся (в динамике).

Цитируемость научных работ традиционно является одним из ключевых показателей рейтинга научных сотрудников вуза и частью научного имиджа вуза в целом. Задача проректора по научной работе и отдела научно-исследовательских работ – содействовать повышению данных показателей. Лицензионная система SCIENCE INDEX на платформе eLIBRARY.RU (имеется договор на ее использование университетом) позволяет редактировать информацию о публикациях, а также учитывать публикации по подразделениям, вносить изменения, добавлять публикации и цитирования. Данный инструмент помогает осуществлять контроль цитируемости и публикационной активности сотрудников в целом. Для качественного перевода статей для журналов, индексируемых в международных реферативно-библиографических базах данных (Scopus, WoS), осуществляется сотрудничество с НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации.

Журнал «Формулы Фармации» в научной жизни университета продолжает оказывать активное содействие повышению показателей публикационной активности преподавателей и обучающихся. Издание стремится гарантировать высокое качество научных статей, их достоверность и высокую оригинальность; благодаря своей добросовестной издательской деятельности способствует повышению качества здоровья граждан.

В текущий период дистанцирования научных коллективов и участников образовательной деятельности друг от друга наш журнал предоставляет дополнительную возможность научных коммуникаций на сайтах издания.

Елена Флисюк,
член Редакционного совета

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года

Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель:
И.А. Наркевич,
ректор Санкт-Петербургского государственного
химико-фармацевтического университета
Министерства здравоохранения РФ,
д-р фармацевт. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

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

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

⬡ **В.М. Мерабишвили,** д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

⬡ **Ш.И. Левит,** д-р мед. наук, проф.
(Тель-Авив, 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) |
| ⬡ Vakhtang M. Merabishvili
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) | ⬡ Elena V. Flisyuk,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St. Petersburg, Russia) |
| ⬡ Shmuel Levit,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel) | |

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **А.И. Балашов**, д-р экон. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Н.Н. Баурова**, канд. психол. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **Н.Г. Венгерович**, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **А.В. Водоватов**, канд. биол. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **С.А. Воробьева**, д-р филос. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.А. Галынкин**, д-р техн. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **М.Л. Гельфонд**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.А. Дадали**, д-р хим. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Э.Д. Джавадов**, академик РАН, д-р вет. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.К. Донченко**, д-р экон. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **И.В. Доровских**, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия)
- **Н.В. Ефимов**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **И.В. Змитрович**, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **Н.Н. Карева**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **И.Е. Каухова**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **К.Л. Козлов**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.А. Кузьмин**, д-р вет. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Е.С. Курасов**, д-р мед. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Ш.И. Левит**, д-р мед. наук, проф. (Тель-Авив, Израиль)
- **В.М. Луфт**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.М. Мерабишвили**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **И.А. Наркевич**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **О.Д. Немятых**, д-р фармацевт. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **С.В. Оковитый**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **А.С. Орлов**, канд. фармацевт. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.В. Перельгин**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **А.В. Смирнов**, д-р хим. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **А.Г. Софронов**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **И.И. Тернинко**, д-р фармацевт. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Е.В. Флисюк**, д-р фармацевт. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)
- **С.В. Холодкевич**, д-р техн. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **Г.П. Яковлев**, д-р биол. 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

- **Aleksei I. Balashov**, D.Sc.
in Economics, Associate Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Natalia N. Baurova**,
Ph.D. in Psychological Sciences
(St. Petersburg, Russia)
- **Nikolai G. Vengerovich**,
Doctor of Medicine (MD)
(St. Petersburg, Russia)
- **Alexander V. Vodovatov**,
Ph.D. in Biology (St. Petersburg, Russia)
- **Svetlana A. Vorobeva**
D.Sc. in Philosophy, Associate Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Valery A. Galyнкиn**,
D.Sc. in Engineering, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Mark L. Gelfond**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir.A. Dadali**,
D.Sc. in Chemistry, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Eduard J. Javadov**, academician
of the Russian Academy of Sciences,
D.Sc. in veterinary Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Vladislav K. Donchenko**,
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Igor V. Dorovsky**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Moscow, Russia)
- **Nikolai V. Efimov**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Ivan V. Zmitrovich**, D.Sc. in
Biology (St. Petersburg, Russia)
- **Nina N. Kareva**, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Irina E. Kauhova**,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Kirill L. Kozlov**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir A. Kuzmin**, D.Sc.
in veterinary Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Evgeniy S. Kurasov**,
Doctor of Medicine (MD), Associate
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Shmuel Levit**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel)
- **Valery M. Lyft**, Doctor of
Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Vakhtang M. Merabishvili**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Igor A. Narkevich**, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Oksana D. Nemyatykh**, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Sergey V. Okovityi**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Alexander S. Orlov**, Ph.D. in
Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Vladimir V. Perelygin**,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Alexey V. Smirnov**,
D.Sc. in Chemistry
(St. Petersburg, Russia)
- **Alexander G. Sofronov**, Corr. Member
of RAS, Doctor of Medicine (MD),
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Inna I. Terninko**, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Associate
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Elena V. Flisyuk**, D.Sc. in
Pharmaceutical Sciences, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- **Sergey V. Kholodkevich**,
D.Sc. in Engineering
(St. Petersburg, Russia)
- **Gennady P. Yakovlev**, D.Sc. in Biology,
Professor (St. Petersburg, Russia)
- **Igor P. Yakovlev**, D.Sc. in Chemistry,
Professor (St. Petersburg, Russia)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Течение внутригоспитальной коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне профилактического и лечебного приема пептидных иммуностропных препаратов в составе комплексной терапии
С.В. Петленко, В.С. Смирнов, В.В. Руденко

8

The course of in-hospital coronavirus infection (COVID-19) against the background of prophylactic and therapeutic intake of peptide immunotropic drugs as part of complex therapy
S.V. Petlenko, V.S. Smirnov, V.V. Rudenko

Анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга
А.С. Орлов, М.С. Кочерба

14

Analysis of the level and dynamics of prices in the pharmaceutical market of Saint Petersburg
A.S. Orlov, M.S. Kocherba

Изучение международного опыта исследований профессиональной деятельности фармацевтических кадров в контексте ограничений, связанных с развитием системы профессиональных квалификаций в Российской Федерации
К.А. Иванова, Ю.Г. Ильинова

24

Study of international experience in research of professional activity of pharmaceutical personnel in the context of restrictions, related to the development of the system of professional qualifications in the Russian Federation
K.A. Ivanova, Yu. G. Ilynova

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России)
В.М. Мерабишвили

30

Malignant cardiac tumors – rare, but dangerous tumors (based on the data obtained in the Northwestern Federal District of Russia)
V.M. Merabishvili

Вспомогательные устройства в лечении хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста
Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, А.Н. Богомолов, А.М. Волков, В.Н. Федорец, Е.И. Сенькина

40

Supporting devices in the treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients
G.G. Hubulava, K.L. Kozlov, A.N. Bogomolov, A.M. Volkov, V.N. Fedorets, E.I. Senkina

Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем
И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Ю.М. Шайдеггер

58

Cariprazine is a modern antipsychotic with a favorable neuroendocrine profile
I.V. Dorovskih, T.A. Pavlova, J.M. Scheidegger

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Биоиндикация экологического состояния (здоровья) прибрежных акваторий на основе использования автоматизированных биоэлектронных систем
С.В. Холодкевич, Т.В. Кузнецова, М.П. Кирич, И.С. Смирнов, О.А. Рудакова, В.А. Любимцев, А.Б. Манвелова, О.Н. Сулопарова, В.В. Перелыгин, О.А. Сахарова

64

Bioindication of the ecological state (health) of coastal waters based on the use of automated bioelectronic systems
S. V. Kholodkevich, T. V. Kuznetsova, M.P. Kirin, I. S. Smirnov, O. A. Rudakova, V. A. Lyubimtsev, A. B. Manvelova, O. N. Susloparova, V.V. Perelygin, O. A. Sakharova

BIOLOGICAL SCIENCES

Лазерный синтез наноматериалов для создания нового семейства электрохимических микробиосенсоров
С.В. Кочемировская, М.О. Новомлинский, А.А. Фогель, В.А. Кочемировский

74

Laser synthesis of nanomaterials to develop a new family of electrochemical microbiosensors
S.V. Kochemirovskaya, M.O. Novomlinsky, A.A. Fogel, S.V. Kochemirovsky

Обзор и таксономическая ревизия трибы *Baphieae* Yakovl. (Fabaceae)
М.Ю. Гончаров, Г.П. Яковлев

89

Review and revision of the tribe *Baphieae* Yakovl. (Fabaceae)
M.Y. Gonharov, G. P. Yakovlev

О создании гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в Республике Татарстан
О.Н. Трофимов, А.В. Рубежов, М.М. Крафт, А.В. Удальцов

96

The development of hybrid multi-level atmospheric air monitoring system in the Republic of Tatarstan
O.N. Trofimov, A.V. Rubezhov, M.M. Kraft, A.V. Udaltsov

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

Организация практического обучения по вопросам оборота маркированных лекарственных препаратов в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете
Д.Д. Сиукаева

104

Organization of practical training on the circulation of labeled drugs at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
D.D. Siukaeva

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Александр Степанович Ардемасов в предвоенные годы, Великую Отечественную войну и после нее – на службе фармации
И.А. Наркевич, С.В. Степанов, А.О. Волгушева, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин, Д.О. Доброва

116

Alexander Stepanovich Ardemasov at the service of pharmacy during the pre-war period, the Great Patriotic War (WWII) and the post-war years
I.A. Narkevich, S.V. Stepanov, A.O. Volgusheva, Yu.Yu. Zvyagin, S.A. Vorobeve, V.V. Perelygin, D.O. Dobrova

Преподавание гуманитарных и социальных наук в Петроградском (Ленинградском) химико-фармацевтическом институте в 1920-е годы
И.А. Наркевич, С.В. Степанов, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин, Д.О. Доброва

122

Teaching the Humanities and Social Sciences at the Petrograd (Leningrad) Chemical and Pharmaceutical Institute in the 1920s
I. A. Narkevich, S.V. Stepanov, Yu.Yu. Zvyagin, S.A. Vorobeve, V.V. Perelygin, D.O. Dobrova

УДК 615.012.1: 616.097

Течение внутригоспитальной коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне профилактического и лечебного приема пептидных иммуностропных препаратов в составе комплексной терапии

©2020. С.В. Петленко^{1,3*}, В.С. Смирнов^{1,2}, В.В. Руденко⁴

¹ Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: petlenko@mail.ru

Поступила в редакцию 30.08.2020 г.

После доработки 03.09.2020 г.

Принята к публикации 04.09.2020 г.

В связи с отсутствием средств специфической профилактики COVID-19, с профилактической и лечебной (в составе комплексной терапии) целью в стационарах Санкт-Петербурга использовались полученные в порядке гуманитарной помощи от компаний-производителей различные препараты для профилактики гриппа и ОРВИ.

На примере лечения пациента в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в статье показана возможность применения у пациента с внутригоспитальной коронавирусной инфекцией (COVID-19) препаратов, содержащих в качестве действующего вещества синтетический регуляторный пептид тимуса (L-глутамин-L-триптофан-тимоген). Данное соединение обладает рядом экстра- и интрацеллюлярных иммуностропных эффектов, имеющих ключевое значение в патогенезе респираторных вирусных инфекций, в том числе и коронавирусной этиологии. Указанные компоненты обладают непрямым противовирусным действием в отношении острых респираторных вирусных инфекций, к числу которых относится и COVID-19. Это и обусловило применение данных лекарственных препаратов. Использование иммуностропных средств способствовало быстрой инволюции у пациента клинико-лабораторных и инструментальных (рентгенологических) признаков заболевания и его неосложненному течению как при первичном заражении, так и в случае развития суперинфекции. Исследование показало, что применение для профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, а также способных оказать воздействие на различные звенья патогенеза легочных поражений при коронавирусной инфекции, представляется в высокой степени актуальным и оправданным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тимоген; коронавирусная инфекция; вирусная инфекция; патогенетическое лечение; иммуностропная терапия; иммуностропное средство; регуляторный пептид тимуса; внутрибольничная инфекция; полимеразная цепная реакция

DOI: 10.17816/phf43135/2713-153X-2020-3-2-08-13

СОКРАЩЕНИЯ:

COVID-19/ SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция;

НМИЦ ТО – Научный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии;

NF-κB – внутриклеточный фактор трансляции;

IL – интерлейкины;

TNFα – фактор некроза опухоли;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

TLR – толл-подобные рецепторы;

КТ – компьютерная томография;

СБР – С-реактивный белок;

NLRP3 – инфламасома;

IgM и IgG – иммуноглобулины соответствующего класса;

PHK – рибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Появившись в самом конце декабря 2019 года в г. Ухане (КНР), новая коронавирусная инфекция (CoV) стремительно распространилась по всему миру, став причиной первой в XXI веке пандемии (coronavirus disease 2019 – COVID-19) [1]. В России первые случаи COVID-19, источниками которых стали прибывшие в РФ граждане КНР, были зарегистрированы спустя месяц, 31 января, в Забайкалье и Тюменской области. Уже 2 марта 2020 года первый случай COVID-19 был диагностирован в Санкт-Петербурге [2].

В дальнейшем распространение COVID-19 в стране быстро нарастало, вследствие чего в ряде медицинских учреждений были введены режимно-ограничительные мероприятия. В частности, в Санкт-Петербурге в Научном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии (НМИЦ ТО) им. Р.Р. Вредена для предотвращения распространения коронавирусной инфекции карантинный режим был установлен с 13 апреля 2020 года. В различных структурных подразделениях данного лечебного учреждения на момент введения ограничительных мероприятий находилось около 800 человек, включая пациентов и лиц из состава медицинского персонала.

В этот период в связи с отсутствием средств специфической профилактики COVID-19 с профилактической и лечебной (в составе комплексной терапии) целью использовались полученные в порядке гуманитарной помощи от компаний-производителей различные препараты для профилактики гриппа и ОРВИ. Среди них, в частности, были «Тимоген» (спрей, применявшийся с профилактической целью) и «Цитовир-3» (капсулы в качестве терапевтического средства). «Тимоген» назначали интраназально в установленной дозе (по 100 мкг/4 впрыска в сутки) с целью активации Т-клеточного иммунитета [3].

«Цитовир-3» представляет собой трехкомпонентный препарат, включающий аскорбиновую кислоту, бендазол, и глутамил-триптофан. Указанные компоненты обладают непрямым противовирусным действием в отношении острых респираторных вирусных инфекций, к числу которых относится и COVID-19 [4]. Входящая в «Цитовир-3» аскорбиновая кислота способна, в частности, ингибировать NF-κB, подавляя выработку интерлейкинов IL-1, IL-8, TNFα [5]. Бендазол, кроме дополнительного участия в ингибировании NF-κB [6], способен блокировать ионные каналы цитоплазматической мембраны, формируемые E-протеином SARS-CoV-2 [7], подавляя таким образом сборку NLRP3 инфламмосомы и воспалительную реакцию. Третий компонент оказывает ингибирующее действие на секрецию IL-6, IL-8 in vitro, стимулирует экспрессию TLR-3, TLR-7/8, TLR-9 и регулирует экспрессию NF-κB [8]. Из этого следует, что главным эффектом «Цитовира-3» является подавление воспаления, в том числе цитокинового шторма, – главного патогенетического механизма развития тяжелых форм легочных поражений при COVID-19.

В данном сообщении рассмотрен случай внутрибольничной инфекции COVID-19 у медицинского работника на фоне профилактического («Тимоген®», спрей) и лечебного («Цитовир®-3», капсулы) приема иммуностропных препаратов в сочетании с другими терапевтическими средствами, преимущественно симптоматического характера.

МЕТОДЫ

Пациент, мужчина в возрасте 61 года (код RVV), находился в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена постоянно с 13.04 2020 в связи с введением режимно-ограничительных мероприятий, обусловленных эпидемической ситуацией по коронавирусной инфекции. Контакт (в маске) с инфицированными (ПЦР+) сотрудниками учреждения за семь – восемь дней до развития заболевания. За пять дней до заболевания имел достаточно продолжительный контакт (разговор и объективное обследование) в маске ffp2 с пациентом отделения, болеющим COVID-19 (результаты ПЦР положительные).

Во время манифестации заболевания и в период реконвалесценции в динамике проводилось объективное обследование состояния пациента по общепринятым стандартным методикам с выполнением лабораторных и инструментальных исследований:

- клиническое исследование крови;
- исследование мочи;
- биохимическое исследование крови;
- коагулограмма;
- ПЦР с целью выявления фрагментов генома возбудителя COVID-19 (в лаборатории Росздравнадзора);
- определение наличия антител классов IgM и IgG к возбудителю COVID-19 (в лаборатории лечебного учреждения на сертифицированных тест-системах «Jiangsu Superbio Biomedical», КНР);
- компьютерная томография грудной клетки на аппарате «SIMENS».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результат иммуногенетического исследования (ПЦР) от 09.04 на наличие фрагментов РНК возбудителя COVID-19 – отрицательный. В связи с неблагоприятной эпидемической ситуацией с 10.04 по 16.04 пациент с профилактической целью принимал препарат «Тимоген®», спрей (по 50 мкг два раза в день). Исследования, проведенные 14.04 и 16.04, дали положительный результат (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 на фоне отсутствия каких-либо проявлений инфекционного заболевания.

Вечером 18.04 (через пять дней после контакта с инфицированным пациентом и на четвертые сутки после положительного результата ПЦР исследования) мужчина почувствовал недомогание, слабость, которая проявлялась в «желании лечь», ломоте в теле, легком ознобе, сопровождавшемся признаками централизации кровообращения (похолодание конечностей). Температура тела 37,2 °С. Утром 19.04 – повышение температуры до 38,2 °С. Выраженные признаки синдрома инфекционной интоксикации: сильная слабость, озноб, головная боль (преимущественно в затылочной области) и поражения респираторного тракта (першение в горле, редкий сухой кашель, который отмечался только при глубоком вдохе, обусловленном чувством нехватки воздуха). Госпитализирован с диагнозом «Инфекция верхних дыхательных путей неуточненная». В тот же день, 19.04, при компьютерной томографии грудной клетки было отмечено, что «практически во всех сег-

ментах нижних долей обоих легких отмечаются неправильной формы фокусы инфильтрации легочной ткани смешанного типа (в том числе по типу «матового стекла») с тенденцией к консолидации» (рис. 1).

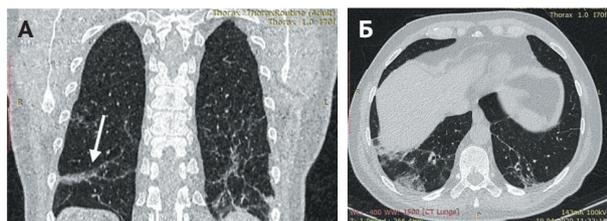


Рис. 1. КТ-грамма легких в период разгара заболевания. А – фронтальная проекция, Б – поперечный срез. Стрелками отмечено поражение по типу «матового стекла»
Fig. 1. The CT scan of the lungs during the height of the disease A – frontal projection, B – cross section. Arrows indicate the ground-glass opacity

Предполагаемый диагноз: полисегментарная пневмоническая инфильтрация в нижних долях обоих легких (заключение КТ от 19.04). При клиническом исследовании крови (19.04) из патологических значений показателей можно отметить относительный моноцитоз, снижение относительного содержания эозинофильных гранулоцитов и слабую лимфопению (табл. 1). При биохимическом исследовании крови (19.04) было выявлено повышение содержания креатинина и уровня СРБ до 21,17 мг/л (табл. 1).

Сразу после получения результатов рентгенологического исследования начато лечение, которое включало:

- антибактериальную терапию («Азитромицин» по схеме: 500 мг внутривенно один раз в день, два дня, далее 500 мг внутрь один раз в день (начиная с третьего дня) – десять суток);
- противовоспалительный (противомалярийный) препарат «Иммард» (плаквенил) по схеме: один день – по 400 мг два раза в день, далее по 200 мг два раза в день – до пяти дней;
- «Цитовир-3» по одной капсуле три раза в день в течение семи дней;
- «Тимоген» (100 мкг/сут), спрей – интраназально, в течение семи дней.

Через 24 часа после начала терапии (20.04) снизилась интенсивность гипертермии (утренняя температура –

38,0 °С; вечерняя – 37,4 °С). Уменьшилась интенсивность головной боли при сохранении выраженной слабости (при перемещениях приходилось опираться о стену). Легочная симптоматика была представлена в виде редкого непродуктивного (сухого) кашля при глубоком вдохе. Частота дыхания – 22–25 в минуту. При перкуссии грудной клетки – умеренное притупление в нижних отделах с обеих сторон. Двухстороннее снижение подвижности нижних краев легких (слева – 2,2 см; справа – 2,4 см). Аускультативно: в области нижних долей обоих легких – ослабленное везикулярное или жесткое дыхание с наличием единичных влажных мелкопузырчатых хрипов. Со стороны других органов и систем патологических изменений не отмечено. Физиологические отправления в норме.

На третьи сутки (21.04) отмечена нормализация температуры тела (утренняя температура – 36,7 °С; вечерняя – 36,5 °С). На фоне сохранения общей слабости наблюдалось постепенное улучшение состояния с исчезновением большинства симптомов интоксикации. Характер кашля изменился. При сохранении незначительной частоты и интенсивности он приобрел продуктивный характер, с выделением небольшого количества серозной мокроты. При обследовании органов дыхания объективный статус – без выраженной динамики.

С 22.04 по 24.04 на фоне нормальной температуры тела наблюдалась постепенная редукция всех проявлений заболевания. На контрольной КТ (от 23.04) – значительное разрешение пневмонических очагов в базальных отделах обоих легких (рис. 2).

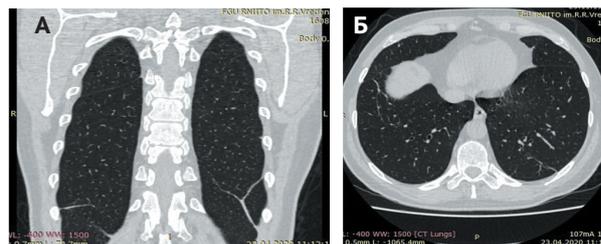


Рис. 2. КТ-грамма легких в период реконвалесценции. А – фронтальная проекция, Б – горизонтальный срез. Практически полное разрешение очагов воспаления
Fig. 2. The CT scan of the lungs during convalescence. A – frontal projection, B – cross section. Almost complete resolution of inflammation foci

Динамика лабораторных показателей, имеющих отклонения от референсных значений в реперных точках наблюдения

Табл. 1.

Laboratory parameter dynamics with deviations from the reference range at the fixed reference points

Table 1.

Показатель (ед. измерения)	Значение показателя по периодам заболевания		Референсные значения
	манифестации	реконвалесценции	
Моноциты (%)	17/19*	8,2	3–11
Эозинофилы (%)	0,2	0,6	0,5–5
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	0,9	1,1	1,2–3,0
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	138	260	150–400
СОЭ (мм/час)	22	14	М – до 10
Креатинин (мкмоль/л)	118	87	70–115
С-реактивный белок (мг/л)	21,17/7,65	1,38	≤ 5

*- автоматический подсчет/прямая микроскопия

При клиническом исследовании крови (23.04) отмечено сохранение относительного моноцитоза (12,3%). По сравнению с острым периодом заболевания наблюдалось выраженное снижение уровня СРБ (1,38 мг/мл). ЭКГ (до назначения «Плаквенила» и через пять дней) показало вариант нормы (изменений интервала QT нет). К 24.04 – восстановление трудоспособности.

Вечером 24.04 в отделение были дополнительно переведены 11 пациентов и четыре сотрудника центра с ПЦР положительными тестами. На следующее утро у больного было отмечено ухудшение состояния в виде нарастания слабости и повышения температуры до 37,7–38,0 °С. Однако ухудшения со стороны органов дыхания, а также других органов и систем не установлено, в связи с чем для минимизации лучевой нагрузки принято решение КТ не проводить. Продолжен прием «Азитромицина» и «Цитовира». Для снижения риска коагулопатии был назначен «Фраксипарин» (по 2500 ед п/к один раз в сутки) при контроле содержания D-димера (показатель сохранялся в пределах нормы – 245 нг/л).

С 27.04 отмечена нормализация температура тела с постепенным улучшением состояния и уменьшением слабости. Анализ крови от 27.04 – без патологических изменений. Результаты исследований методом ПЦР: 29.04 – положительный; 3.05 – отрицательный; 13.05 – отрицательный. Динамика качественной оценки наличия антител IgM и IgG к возбудителю COVID-19: 30.04 – специфические антитела не обнаружены; 17.05 – выявлены антитела класса IgG к возбудителю COVID-19 (катамнестическое обследование). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии 2.05 с сохранением незначительной астенизации.

Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции, особенно у пациентов, имеющих бронхолегочные поражения дыхательной системы, в настоящее время представляет достаточно серьезную проблему. Огромное число различных методических рекомендаций, выпущенных за последнее время регуляторными органами, служит подтверждением того факта, что эффективной этиопатогенетической терапии данного заболевания не существует. Требуется ее разработка как на основе вновь созданных лекарственных средств, так и с использованием уже существующих препаратов, применяемых для профилактики и этиопатогенетической терапии респираторных вирусных инфекций.

Одним из механизмов развития патологического процесса в легочной ткани при COVID-19 является нарушение регуляции иммунного ответа с формированием избыточной (зачастую неконтролируемой) провоспалительной реакции, триггерным механизмом которой служит гиперактивность клеток нейтрофильно-макрофагального звена. В связи с этим, перспективным и адекватным методом патогенетической терапии данного заболевания можно считать применение препаратов, являющихся аналогами регуляторных пептидов тимуса и обладающих модулирующей активностью (как про-, так и противовоспалительной) в отношении различных клеточных популяций в зависимости от вектора реализуемых ими иммунопатологических процессов.

В связи с вышеизложенным применение для профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, а также способных оказать воздействие на различные звенья патогенеза легочных поражений при коронавирусной инфекции, представляется в высокой степени актуальным и оправданным. Так, препарат «Тимоген®» в форме дозированного назального спрея повышает местную иммунорезистентность слизистых оболочек носоглотки за счет усиления продукции секреторного sIgA и антисептических свойств входящего в состав готовой лекарственной формы бензалкония хлорида. Это является важным аспектом профилактики респираторных инфекций любой этиологии. Кроме того, L-глутамин-L-триптофан за счет неселективной ингибиции матриксных металлопротеаз [9] способен ограничивать зону деструкции тканей. При коронавирусном поражении легких это может оказать решающее влияние на течение и исход патологического процесса.

Аддитивное действие глутамил-триптофана, аскорбиновой кислоты и дибензимидазола (в составе комплексного препарата «Цитовир-3®») на взаимосвязанные процессы формирования интра- и экстрацеллюлярных механизмов противовирусной защиты и воспаления также является важной составляющей этиопатогенетической терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций, к числу которых относится и COVID-19 [4].

Рассмотренные ранее механизмы профилактического действия не прямой противовирусной, иммуностропной и противовоспалительной активности различных компонентов препаратов «Цитовир-3®» и «Тимоген®» послужили научной базой для обоснования возможности их применения у пациентов с SARS-CoV-2. Положительный опыт лечебно-профилактического применения этих препаратов в случае внутрибольничной инфекции COVID-19 может служить подтверждением научно-теоретического посыла о возможности использования иммуностропных средств в комплексной терапии данной инфекции.

ВЫВОДЫ

Уже на ранних стадиях манифестации заболевания можно выявить характерные рентгенологические признаки поражения легких и некоторые клинико-биохимические лабораторные изменения (моноцитоз, тромбоцитопения, повышение креатинина), которые до определенной степени могут быть патогномоничными признаками COVID-19. Изменение клеточности периферической крови в виде моноцитоза и тромбоцитопения обусловлены патогенетическими особенностями коронавирусной инфекции: распространенным деструктивным поражением легких и массивным рекрутированием в очаги моноцитов/макрофагов и полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов с дальнейшим восполнением циркулирующего пула клеток за счет депонированного резерва и/или усиления процессов кроветворения, а также нарушением проницаемости сосудов с целью ограничения зоны альтерации с последующей активацией системы гемостаза [10].

Повышение содержания СРБ не является специфическим, но достаточно точно отражает остроту инфекционного процесса при COVID-19.

Первичный эпизод инфекции, даже в случае развернутой клинической картины, может протекать с замедленным формированием адаптивного гуморального иммунитета, который характеризуется отсутствием или сниженным содержанием специфических антител (АТ) Ig M и Ig G вплоть до периода реконвалесценции (12 суток с момента манифестации заболевания). Суперинфекция возбудителем COVID-19 в периоде реконвалесценции (повторные контакты с больными) может индуцировать повторное развитие синдрома общей интоксикации (лихорадка, слабость), интенсивность и длительность которого значительно ниже аналогичных проявлений заболевания при первичном инфицировании и не оказывает существенного влияния на клинические проявления и последующее течение пневмонии.

Профилактическое применение «Тимогена®» в виде назального спрея и терапевтическое – «Цитовира®-3» хотя и не предотвращало развития заболевания, но способствовало достаточно быстрой редукции клинико-лабораторных проявлений COVID-19 как при первичном инфицировании, так и в случае суперинфекции даже на фоне низкого уровня синтеза специфических антител. Можно полагать, что наблюдаемые эффекты обусловлены активацией врожденного иммунитета, снижением продукции

провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), ингибированием активности матриксных металлопротеиназ и подавлением механизмов пироптоза, которые являются одними из ключевых механизмов патогенеза при поражении легочной ткани [4, 9, 11, 12, 13].

Иммуногенетическое исследование позволяет выявить наличие возбудителя COVID-19 до начала манифестации инфекции, что может служить наиболее ранним критерием постановки диагноза и выполнения режимно-ограничительных мероприятий противоэпидемической направленности.

Использование индивидуальных средств защиты органов дыхания (масок) даже с высокими показателями (ffp2) в случае контакта с больным не способны предотвратить инфицирование и развитие заболевания.

Исследование показало, что применение для профилактики и лечения (в составе комплексной терапии) препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, а также способных оказать воздействие на различные звенья патогенеза легочных поражений при коронавирусной инфекции, представляется в высокой степени актуальным и оправданным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выступление генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV // ВОЗ: сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 11.02.2020).
2. Попова, А.Ю. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова и [др.] // COVID-19 PREPRINTS: сайт. – URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/article/56>
3. Клиническая фармакология тимогена / под редакцией проф. В.С. Смирнова. – Санкт-Петербург, 2012. – 106 с.
4. Смирнов, В.С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, А.А. Тотолян. – DOI:10.15789/2220-7619-III-1440 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 259 – 268.
5. Bowie AG, O'Neill LAJ. Vitamin C inhibits NF-κB activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Immunol.* 2000; 165: 7180–8. DOI: 10.4049/jimmunol.165.12.7180.
6. Boggu P, Venkateswararao E, Manickam M, et al. Exploration of 2-benzylbenzimidazole scaffold as novel inhibitor of NF-κB. *Bioorg. Med. Chem.* 2016; 24 (8): 1872–8. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.03.012.
7. Voopathi S, Poma AB, Kolandaivelc P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020; 1–10. DOI: 10.1080/07391102.2020.1758788.
8. Смирнов, В.С. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко. – Санкт-Петербург: Гиппократ. – 2020. – 336 с.
9. Maxim A. Shevtsov, Larisa V. Smagina, Tatiana A. Kudriavtceva, et al. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R- Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wound in rabbits. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015; 9: 1717-27. DOI:10.2147/DDDT.S79665.
10. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 *Nature Medicine.* 2020; 26: 453-455. DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2.
11. Смирнов, В.С. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, А.А. Тотолян. – DOI: 10.15789/2220-7619-SPO-1470 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 446–458.
12. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 1–28. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5.
13. Smirnov VS, Savelyev SA, Petlenko SV, et al. Comparative efficacy and safety of preventive treatment with cytotovir-3 and arbidol in children during seasonal outbreak of respiratory viral infection (an open-label randomized clinical study). *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2019; 9 (2): 273-8. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-273-278.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Викторович Петленко, д-р мед. наук, руководитель отдела клинических исследований Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: petlenko@mail.ru

Вячеслав Сергеевич Смирнов, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vsmimov@cytomed.ru

Виктор Вадимович Руденко, канд. мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: VictorRudenko@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Petlenko, Doctor of Medicine (MD), Head of the Clinical Research Department, MBSPC Cytomed, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of Institute of toxicology, Federal medical-biological agency, Saint Petersburg, Russia; e-mail: petlenko@mail.ru

Vyacheslav S. Smirnov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Science Department, MBSPC Cytomed, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher at the laboratory of molecular immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vsmirnov@cytomed.ru

Victor V. Rudenko, Ph.D. in Medicine, Head of the Neurosurgical Department, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia; e-mail: VictorRudenko@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The course of in-hospital coronavirus infection (COVID-19) against the background of prophylactic and therapeutic intake of peptide immunotropic drugs as part of complex therapy

©2020. S.V. Petlenko^{1,3*}, V.S. Smirnov^{1,2}, V.V. Rudenko⁴

¹ MBSPC Cytomed, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

³ Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁴ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Received August 30, 2020;

Revised September 03, 2020;

Accepted September 04, 2020

Due to the lack of COVID-19 specific preventive measures with a prophylactic and therapeutic (as part of complex therapy) purpose, various drugs were used as humanitarian aid from manufacturing companies to prevent influenza and SARS in St. Petersburg hospitals.

The study of Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden patient treatment shows the possibility of using drugs containing a synthetic regulatory thymus peptide (L-glutamine-L-tryptophan-thymogen) as an active ingredient in a patient with an in-hospital coronavirus infection. This compound has a number of extra- and intracellular immunotropic effects of key importance in the pathogenesis of respiratory viral infections, including coronavirus etiology. The components have an indirect antiviral effect against acute respiratory viral infections, comprising COVID-19.

This led to the use of drugs containing thymogen for the prevention and treatment of COVID-19. The use of immunotropic agents promoted the rapid involution in the patient of clinical, laboratory and instrumental (radiological) signs of the disease and its uncomplicated course both in the primary infection and the development of superinfection cases. The study has shown that the use for the prevention and treatment (as part of complex therapy) of drugs with immunomodulatory activity, as well as those capable of affecting various links in the pathogenesis of pulmonary lesions in coronavirus infection, seems to be highly relevant and justified.

KEYWORDS: thymogen; coronavirus infection; viral infection; pathogenetic treatment; immunotropic therapy; immunotropic agent; thymus regulatory peptide; nosocomial infection; polymerase chain reaction

УДК 615.12: 614.272: 339.133.017

Анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга

©2020. А.С. Орлов¹, М.С. Кочерба¹

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

* e-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 20.07.2020 г.

После доработки 21.09.2020 г.

Принята к публикации 27.09.2020 г.

В статье приведены подробные результаты анализа ценовой ситуации на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, основанные на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также льготного лекарственного обеспечения в 2012–2019 годах, предоставленных исследовательской компанией DSM Group. Использовались такие статистические показатели, как средневзвешенные цены, индекс средневзвешенных цен, индекс цен Ласпейреса и индекс структурных сдвигов. На их основе был проведен анализ уровня и динамики цен на рынке лекарств Санкт-Петербурга в целом, а также в его отдельных сегментах: розничном, госпитальном и сегменте льготного лекарственного обеспечения. Представлены результаты сравнительного анализа ценовых изменений как на лекарства, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, так и не включенные в него; как на отечественные, так и на импортные препараты, а также на лекарственные препараты, относящиеся к разным фармакотерапевтическим группам анатомо-терапевтико-химической классификации и находящиеся в разных ценовых диапазонах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармацевтический рынок Санкт-Петербурга; уровень и динамика цен на лекарственные препараты; средневзвешенные цены; индекс средневзвешенных цен; индекс цен Ласпейреса; индекс структурных сдвигов; дифференцированный ценовой анализ

DOI: 10.17816/phf35242/2713-153X-2020-3-2-14-23

СОКРАЩЕНИЯ:

Петростат – территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области;

Росстат – Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации;

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

ИЦ – индекс цен;

АТХ-классификация – анатомо-терапевтико-химическая классификация;

ИСС – индекс структурных сдвигов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ценообразования на лекарства в условиях роста потребности населения и учреждений здравоохранения в лекарственных препаратах, обусловленного старением населения и увеличением числа хронических заболеваний, становится одной из наиболее важных и социально острых проблем развития российского фармацевтического рынка. В связи с продолжающимся подорожанием лекарственных препаратов и ростом бюджетных расходов на лекарственное обеспечение важно иметь полноценную и объективную информацию об уровне и динамике цен. Глубокие исследования, посвященные анализу ценовой ситуации на региональных рынках, в открытых источниках отсутствуют. Поэтому весьма актуальным является анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, результаты которого представлены в данной статье.

Фармацевтический рынок Санкт-Петербурга на протяжении длительного времени является одним из крупнейших региональных рынков лекарств в Российской Федерации [1, 2]. В 2019 году объем продаж составил 96,3 млрд руб., или 288,4 млн упаковок.

Официальные данные о динамике ценовых изменений на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга предоставляет территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области [3]. Данные Петростата о динамике изменения цен на медикаменты на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в сравнении с аналогичным показателем, рассчитанным Федеральной службой государственной статистики Российской Федерации по всей России, приведены на рис. 1, составленном на основании официальных данных по индексам потребительских цен [4,5].

В соответствии с данными Росстата и Петростата, в 2012–2014 годах годовые ИЦ на медикаменты как в России, так и в Санкт-Петербурге были достаточно высокими и превосходили 108%. В 2015 году индекс цен на медикаменты стал еще более значительным. В России и в Санкт-Петербурге он составил 119,6% и 119,4% соответственно.

В 2015 году в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.09.2015 №979 были внесе-

ны изменения в порядок государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП, а также утверждена методика расчета устанавливаемых на них предельных отпускных цен при регистрации и перерегистрации [6]. В 2016 году в результате ужесточения ценового регулирования фармацевтического рынка рост цен на медикаменты замедлился, а в 2017-м цены на лекарственные препараты даже снизились (на 3,4% – в России в целом и на 4,3% – в Санкт-Петербурге). Однако в 2018–2019 годах цены на лекарственные препараты как в России, так и в Санкт-Петербурге снова стали расти достаточно высокими темпами, опережая темпы инфляции на 3–4%.

Для получения полноценной и объективной информации о ценовой ситуации на российском фармацевтическом рынке недостаточно оперировать лишь данными официальных статистических ведомств. Это связано с тем, что Росстат и его региональные подразделения не ставят цель проводить глубокий анализ ценовых изменений на фармацевтическом рынке, а лишь используют медикаменты в качестве одной из товарных групп при расчете индекса потребительских цен на непродовольственные товары. В связи с этим для расчета ИЦ на медикаменты используются лишь 45 позиций лекарственных препаратов, среди которых, в основном, находятся лекарства, занимающие наибольшую долю в структуре покупок населения. Учитывая, что на фармацевтическом рынке России обращается несколько десятков тысяч зарегистрированных лекарств, объективность результатов изучения динамики ценовых изменений вызывает некоторые сомнения [7].

В связи с этим актуальным является анализ уровня и динамики цен, основанный на использовании расширенного набора лекарственных препаратов. Этот анализ должен включать сравнения ценовых изменений как на лекарства, включенные в Перечень ЖНВЛП, так и не включенные в него; как на отечественные, так и на импортные препараты, а также на лекарственные препараты, относящиеся к разным фармакотерапевтическим группам АТХ-классификации и находящиеся в разных ценовых диапазонах. Дифференцированный анализ уровня и динамики цен на лекарственные препараты позволит сделать обоснованный вывод об эффективности регуляторной политики на фармацевтическом рынке, а его результаты будут весьма востребованы контролирующими государственными органами, ответственными за ценовое регулирование рынка лекарств. Для коммерческих организаций достоверная информация о динамике цен выступает залогом финансового успеха и адекватного выполнения ими социальной функции лекарственного обеспечения [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Базой данных для проведения исследования уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга послужили данные аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также льготного лекарственного обеспечения в 2012–2019 годах, предоставленные исследовательской компанией DSM Group.

В качестве единиц анализа рассматривались позиции ассортимента, представляющие собой уникальное сочетание торгового наименования, формы выпуска и дозировки

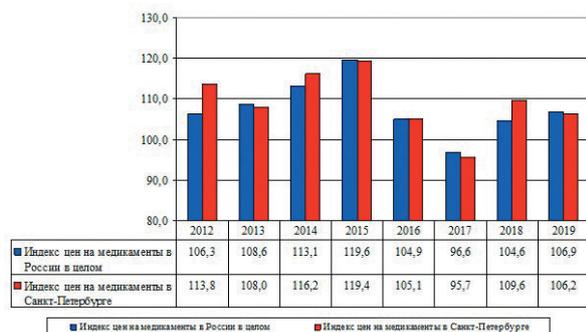


Рис. 1. Динамика изменения индекса цен на медикаменты в России и в Санкт-Петербурге в 2012–2019 годах по данным Росстата и Петростата соответственно, %
 Fig. 1. Dynamics of changes in the price index for medicines in Russia and Saint Petersburg in 2012–2019, according to Rosstat and Petrostat, %

лекарственного препарата, без учета компании-производителя. Выбор такой учетной единицы был продиктован необходимостью соответствия потребительскому спросу, который дифференцирован не только по отношению к торговым наименованиям препаратов, но и к их формам выпуска и даже видам упаковки.

Важно отметить, что исходные данные представляли собой информацию об объемах продаж лекарственных препаратов в натуральных и стоимостных показателях, представленную с годовой периодичностью. Для определения средней цены за год по каждому торговому наименованию лекарственного препарата без учета компании-производителя была использована формула среднеарифметической взвешенной:

$$\bar{P} = \frac{\sum_{i=1}^n P_i \cdot Q_i}{\sum_{i=1}^n Q_i}, \quad (1)$$

где:

- \bar{P} – средневзвешенная цена за год на упаковке торгового наименования лекарственного препарата без учета компании-производителя, руб./упак.
- $\sum_{i=1}^n P_i \cdot Q_i$ – суммарный объем продаж всех производителей данного торгового наименования лекарственного препарата за год в стоимостном выражении, руб.
- $\sum_{i=1}^n Q_i$ – общее количество реализованных упаковок всеми производителями данного торгового наименования лекарственного препарата за этот же период, упак.
- n – общее количество производителей данного торгового наименования лекарственного препарата.

В процессе первичной обработки информационной базы и проведения анализа возникали объективные трудности, связанные с отсутствием достаточного количества данных по целому ряду ассортиментных позиций. В связи с этим, в случае отсутствия ценовой информации в какие-либо отдельно взятые годы, цены на препараты принимались на основании последних известных данных за предшествующий период. В итоге количество учетных единиц в базе данных, сформированной для проведения анализа ценовых изменений на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, составило 2258 ассортиментных позиций.

В качестве основного метода анализа динамики цен использовался индексный метод, основанный на построении и расчете ценовых индексов [9]. Под ИЦ понимается относительный показатель, характеризующий изменение во времени или соотношение в пространстве цен какого-либо товара, отдельной товарной группы или всей их совокупности. Расчет ИЦ осуществлялся в несколько этапов. Сначала для каждого препарата, включенного в базу данных, определялся индивидуальный индекс цен. Индивидуальные ИЦ рассчитывались как отношение средней цены препарата

за текущий год к средней цене этого препарата в базовом году, в качестве которого был выбран 2012 год.

Для анализа ценовых изменений по отдельным товарным группам и в целом на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга рассчитывались три вида индексов, основанных на значениях индивидуальных ценовых индексов и весов отдельных препаратов в структуре продаж в базовый и отчетный периоды: индекс средневзвешенных цен, индекс цен и индекс структурных сдвигов [10].

Индекс средневзвешенных цен отражает изменения не только собственно цен, но и структуры продаж, и определяется по формуле:

$$I_{авп} = \left(\frac{\sum_{i=1}^n P_{i2019} \cdot Q_{i2019}}{\sum_{i=1}^n Q_{i2019}} / \frac{\sum_{i=1}^n P_{i2012} \cdot Q_{i2012}}{\sum_{i=1}^n Q_{i2012}} \right) \cdot 100\%, \quad (2)$$

где:

- $I_{авп}$ – индекс средневзвешенных цен для определенной товарной группы лекарственных препаратов за исследуемый временной период с 2012-го по 2019 год, %
- $\frac{\sum_{i=1}^n P_{i2019} \cdot Q_{i2019}}{\sum_{i=1}^n Q_{i2019}}$ – средневзвешенная цена какой-либо товарной группы лекарственных препаратов в 2019 году, руб./упак.
- $\frac{\sum_{i=1}^n P_{i2012} \cdot Q_{i2012}}{\sum_{i=1}^n Q_{i2012}}$ – средневзвешенная цена какой-либо товарной группы лекарственных препаратов в 2012 году, руб./упак.
- P_{i2019} – средневзвешенная цена i -той ассортиментной позиции лекарственного препарата, входящего в товарную группу, в 2019 году, руб./упак.
- P_{i2012} – средневзвешенная цена i -той ассортиментной позиции лекарственного препарата, входящего в товарную группу, в 2012 году, руб./упак.
- Q_{i2019} – объем продаж в натуральном выражении i -той ассортиментной позиции лекарственного препарата, входящего в товарную группу, в 2019 году, упак.
- Q_{i2012} – объем продаж в натуральном выражении i -той ассортиментной позиции лекарственного препарата, входящего в товарную группу, в 2012 году, упак.
- n – общее число ассортиментных позиций лекарственных препаратов, входящих в анализируемую товарную группу.

На базе индивидуальных ИЦ и весов отдельных препаратов в структуре продаж в базисный период определялся агрегатный индекс цен по отдельным товарным группам и всей совокупности лекарств в целом. Расчет ИЦ, показыва-

ющих изменение исключительно цен без влияния структурных изменений, осуществлялся по среднеарифметической взвешенной формуле Ласпейреса [11]:

$$I_p = \frac{\sum_{i=1}^n \left((P_{2012} \cdot Q_{2012}) \cdot \frac{P_{2019}}{P_{2012}} \right)}{\sum_{i=1}^n (P_{2012} \cdot Q_{2012})} \cdot 100\% \quad (3)$$

Изучая динамику цен на фармацевтическом рынке, важно учитывать, что их изменение может отражать изменение не только собственно цен, но и структуры продаж, определяемой долевыми показателями отдельных ассортиментных позиций лекарственных препаратов.

Связь между индексом средневзвешенных цен и индексом цен Ласпейреса устанавливается с помощью индекса структурных сдвигов (I_{ss}), который отражает влияние изменения структуры продаж на динамику средневзвешенных цен. Этот индекс рассчитывается путем деления индекса средневзвешенных цен на индекс цен Ласпейреса:

$$I_{ss} = \frac{I_{awp}}{I_p} \cdot 100\% \quad (4)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средневзвешенные цены за упаковку лекарственного препарата, ИЦ и ИСС в разных сегментах и в целом на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга приведены в табл. 1. Из нее видно, что за период с 2012-го по 2019 год средняя цена за упаковку лекарственного препарата на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга выросла чуть более чем в два раза – с 163,81 руб. до 333,98 руб. При этом значения индекса цен Ласпейреса и ИСС, которые оказались равны 140,1% и 145,5% соответственно, показывают, что рост средних цен на рынке обусловлен не только увеличением цен на лекарственные препараты, но и смещением потребительского спроса в сторону более дорогих лекарств.

На протяжении всего анализируемого периода самый низкий уровень цен был характерен для розничного сегмента фармацевтического рынка Санкт-Петербурга. Достигалось это благодаря высокой конкуренции. Наиболее высокий уровень цен пришелся на сегмент льготного лекарственного обеспечения, в котором обращается большое количество дорогостоящих лекарств, предоставляемых уязвимым с точки зрения состояния здоровья и финансовых возможностей категориям населения по различным государственным программам.

Обращает на себя внимание тот факт, что значения ИЦ в розничном сегменте достаточно близки значениям соответствующих показателей на всем рынке лекарств Санкт-Петербурга. Это можно объяснить тем, что в стоимостном выражении доля розничного сегмента на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в течение исследуемого временного периода составляла не менее 75% и, соответственно, оказывала основное влияние на расчетные показатели.

В госпитальном сегменте и сегменте льготного лекарственного обеспечения в результате реализации политики импортозамещения и действия механизма государственных закупок цены на лекарственные препараты, использовавшиеся в 2012 году и продолжающие использоваться по сей день, снизились. Об этом свидетельствует индекс цен Ласпейреса, поскольку он оказался ниже 100%. При этом снижение цен особенно заметно в сегменте льготного лекарственного обеспечения, в котором и средневзвешенная цена в 2019 году была ниже, чем в 2012-м. Одновременно в этих сегментах произошло существенное смещение продаж в сторону более дорогих препаратов. Особенно ярко это заметно в госпитальном сегменте, в котором индекс средневзвешенных цен составил 260,1%, а ИСС оказался равен 278,3%.

Анализ индивидуальных ценовых показателей позволил определить, какие лекарственные препараты имели на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в 2019 году наибольшее значение средневзвешенных цен за упаковку (табл. 2). Лидерами являются Мобозаила, Имновида и Илариса, у которых средневзвешенная цена за упаковку превышает 500 тыс. рублей.

Проанализировав рейтинг лекарственных препаратов, лидирующих по уровню цен, можно заметить, что в нем присутствуют, в основном, лекарства, входящие в группу

Уровень и динамика цен на лекарственные препараты в различных сегментах фармацевтического рынка Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах

Табл. 1.

The level and dynamics of prices for medicines in various segments of the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019

Table 1

Сегмент фармрынка	Средневзвешенные цены за упаковку лекарственного препарата, руб.								Индексные показатели в 2012–2019 годах, %		
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	I_{awp}	I_p	I_{ss}
Розничный	141,07	164,89	193,05	181,24	215,17	219,09	243,72	287,04	203,5	155,4	130,9
Госпитальный	235,20	275,81	365,66	410,64	493,88	502,38	515,01	611,80	260,1	93,5	278,3
Льготное лекобеспечение	1889,99	1452,30	1114,27	1767,21	1937,66	1742,35	1377,61	1738,71	92,0	67,0	137,4
Весь рынок	163,81	191,57	229,28	218,78	253,48	259,82	283,50	333,98	203,9	140,1	145,5

L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы», которые являются импортными и оригинальными. Это вполне понятно, так как данные препараты имеют очень высокую потребительскую ценность для пациентов и при этом, в большинстве своем, не входят в Перечень ЖНВЛП, а стало быть, не подвергаются никакому государственному регулированию.

В табл. 3 представлены результаты анализа уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга,

проведенного в разрезе групп АТХ-классификации. Среди всех фармакотерапевтических групп наиболее высокие средние цены характерны для противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов (группа L). Причина этого указана выше. Самым низким уровнем цен отличается группа Р «Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты». Эту группу характеризует также то, что рассчитанный для нее ИСС оказался меньше 100%. Это свидетельствует о смещении потребительского спроса в сторону более дешевых лекарств.

Рейтинг лекарственных препаратов, лидирующих по уровню цен в 2019 году на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга

Табл. 2.

The level and dynamics of prices for medicines in various segments of the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019

Table 2.

Рейтинг	Торговое наименование	Характеристика (группа АТХ, отношение к Перечню ЖНВЛП, страна-производитель, оригинальный препарат или дженерик)	Средневзвешенная цена за упаковку, руб.
1	Мозобаил	[L03] «Иммуномодуляторы», не ЖНВЛП, США, оригинальный препарат	652708,65
2	Имновид	[L04] «Иммунодепрессанты», не ЖНВЛП, Швейцария, дженерик	570988,00
3	Иларис	[L04] «Иммунодепрессанты», не ЖНВЛП, Швейцария, оригинальный препарат	554814,00
4	Имбрувика	[L01] «Противоопухолевые препараты», не ЖНВЛП, США, оригинальный препарат	495631,27
5	Лемтрада	[L04] «Иммунодепрессанты», ЖНВЛП, США, дженерик	492227,14
6	Кабометикс	[L01] «Противоопухолевые препараты», не ЖНВЛП, Франция, оригинальный препарат	473347,39
7	Тагриссо	[L01] «Противоопухолевые препараты», ЖНВЛП, Великобритания, оригинальный препарат	469154,04
8	Линпарза	[L01] «Противоопухолевые препараты», не ЖНВЛП, Великобритания, оригинальный препарат	447475,63
9	Солирис	[L04] «Иммунодепрессанты», ЖНВЛП, США, оригинальный препарат	342603,00
10	Мавирет	Лекарственная композиция для лечения гепатита С, ЖНВЛП, США, оригинальный препарат	308987,59

Уровень и динамика цен на лекарственные препараты в разных фармакотерапевтических группах АТХ-классификации на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах

Табл. 3.

The level and dynamics of prices for drugs in different pharmacotherapeutic groups of the ATX classification on the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019

Table 3.

Фармакотерапевтические группы АТХ-классификации I-го уровня	Средневзвешенные цены за упаковку лекарственного препарата, руб.								Индексные показатели в 2012–2019 годах, %		
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	I _{авр}	I _p	I _{сс}
A: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	154,42	183,52	228,03	208,88	251,89	261,62	280,71	315,25	204,2	154,2	132,4
B: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	152,98	161,72	176,01	203,02	203,44	228,62	310,16	344,80	225,4	121,3	185,8
C: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	177,05	192,00	217,93	194,89	234,57	248,46	276,12	324,92	183,5	144,8	126,7
D: Препараты для лечения заболеваний кожи	91,59	122,72	153,21	108,39	132,91	142,13	139,36	166,97	182,3	173,1	105,3
G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	580,44	608,89	679,17	708,23	792,95	780,72	814,50	869,92	149,9	151,6	98,9

Н: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	259,22	232,61	279,89	279,34	266,50	282,18	278,57	267,95	103,4	90,3	114,5
J: Противомикробные препараты для системного использования	233,43	286,58	358,93	335,10	382,73	391,62	419,70	469,12	201,0	104,2	193,0
L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	1165,58	1205,73	1552,11	2021,79	1988,07	1958,23	2365,66	2958,46	253,8	88,6	286,4
M: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	196,34	205,18	225,61	237,09	258,66	250,30	273,27	306,33	156,0	150,9	103,4
N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	96,25	116,79	149,95	151,99	186,13	192,08	196,19	218,16	226,7	163,4	138,7
P: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	104,79	101,66	113,46	95,72	107,55	106,70	114,72	117,30	111,9	136,8	81,8

Что касается ценовой динамики, то наиболее высокими темпами растут цены на лекарственные препараты в таких группах, как «Препараты, не имеющие АТХ-группы», «Препараты для лечения заболеваний кожи» и «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» (группы J, D и N). Здесь индексы цен в течение 2012–2019 годов составили 178,1%, 173,1% и 163,4% соответственно (табл. 3).

В целом рост цен наблюдается в 13 из 15 групп АТХ-классификации. Определенное удешевление определенных видов ЛС было характерно только для групп Н («Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)») и L, для которых ИЦ в течение исследуемого периода оказались равны 90,3% и 88,6% соответственно. В группе Н даже средневзвешенная цена возросла незначительно. В обеих группах главную роль в увеличении средневзвешенной цены сыграло перераспределение структуры покупок в сторону более дорогих лекарств.

При этом во всех группах АТХ-классификации, кроме С («Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны») и Р («Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты»), ИСС превысил 100%, что свидетельствует о смещении потребительского спроса в целом в сторону более дорогих лекарств.

Результаты сравнительного анализа динамики цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП и не включенные в него, представлены в табл. 4. За весь период исследования как во всех сегментах, так и в целом на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга средние цены и индекс цен Ласпейреса для ЖНВЛП были значительно ниже, чем для лекарств, не попавших в перечень жизненно необходимых.

Из общей тенденции выпадают результаты расчетов индексных показателей для препаратов, не включенных в Перечень ЖНВЛП, но относящихся к льготному лекарственному обеспечению. Индексы средневзвешенных цен и структурных сдвигов в данном сегменте рынка оказались аномально высокими, а индекс цен Ласпейреса, напротив, очень низким. Это объясняется тем, что за анализируемый период на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга появились новые лекарственные препараты. Причем они составляют почти 25% от базового перечня. Кроме того, на лекарственные препараты,

присутствовавшие на рынке в базисном 2012 году, значительно снизились цены, что привело к низкому значению индекса цен Ласпейреса.

В целом за период с 2012-го по 2019 год цены на регулируемые лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП, выросли на 1,7%, а цены на лекарства, не включенные в данный перечень, увеличились гораздо значительнее – на 70,5%. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности государственного регулирования цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, способствующего замедлению роста цен на лекарственные препараты регулируемого перечня.

Следует отметить, что индексы структурных сдвигов во всех сегментах фармацевтического рынка за исследуемый период как для ЖНВЛП, так и для лекарств, не относящихся к ним, превысили 100%. Это свидетельствует, что для потребления как жизненно важных лекарств, так и нерегулируемых лекарственных препаратов характерны сдвиги в сторону более дорогой продукции.

Результаты анализа уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, проведенного в разрезе деления лекарственных препаратов на отечественные и импортные, приведены в табл. 5. На протяжении всего периода исследования цены на отечественные препараты оказывались намного ниже цен на импортные лекарства.

В 2019 году на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в целом средневзвешенная цена за упаковку импортного препарата составила 522,56 руб., а за упаковку отечественного препарата – 163,37 руб., то есть оказалась ниже в 3,2 раза. В этом же году в коммерческом сегменте фармацевтического рынка средневзвешенная цена за упаковку импортного лекарственного препарата оказалась выше отечественного лекарства в 2,96 раза. В сегменте льготного лекарственного обеспечения это соотношение составило 1,32 раза, а в госпитальном сегменте – 8,57 раз.

В то же время по темпам роста цен отечественные препараты превосходят импортные. В 2012–2019 годах в соответствии с рассчитанным ценовым индексом Ласпейреса цены на импортные препараты увеличились на 35,7%, а цены на лекарства российского производства возросли на 56,9%.

Необходимо отметить, что ИЦ на импортные препараты в госпитальном сегменте и в сегменте льготного лекарственного обеспечения оказались меньше 100%, что свидетельствует о снижении цен в этих рыночных сегментах. Происходит это благодаря действию механизма государ-

ственных закупок и реализации государственной политики поддержки отечественных производителей лекарств. В результате зарубежные компании вынуждены снижать цены на свои препараты для получения преференций при проводимых торгах.

Табл. 4.
Уровень и динамика цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП, и не включенные в него, на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах

Table 4
The level and dynamics of prices for drugs included in the Vital and Most Essential Drugs List and not included in it on the pharmaceutical market of St. Petersburg in 2012–2019

Сегмент фармацевтического рынка Санкт-Петербурга	Отношение к Перечню ЖНВЛП	Средневзвешенные цены за упаковку лекарственного препарата, руб.								Индексные показатели в 2012–2019 годах, %		
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	I _{авр}	I _р	I _{сс}
Розничный	ЖНВЛП	144,87	154,25	174,35	142,26	170,38	178,12	206,19	227,59	157,1	116,8	134,5
	неЖНВЛП	139,34	174,17	209,00	206,09	243,99	247,63	268,06	315,39	226,3	173,2	130,7
Госпитальный	ЖНВЛП	226,48	263,53	333,67	374,65	431,12	428,16	422,56	469,20	207,2	85,9	241,3
	неЖНВЛП	283,50	344,41	532,49	616,10	860,60	963,24	1018,99	1538,08	542,5	125,5	432,3
Льготное лекарственное обеспечение	ЖНВЛП	2205,71	1705,23	1323,32	2094,97	1951,48	1756,40	1391,13	1727,55	78,3	68,1	114,9
	неЖНВЛП	206,49	211,69	238,80	213,25	607,95	631,97	583,31	2346,01	1136,2	0,52	218500,0
Весь рынок	ЖНВЛП	201,12	220,89	257,45	231,02	259,86	268,18	284,60	318,67	158,5	101,7	155,8
	неЖНВЛП	145,35	181,49	224,23	221,27	262,57	270,06	296,12	353,21	243,0	170,5	142,5

Табл. 5.
Уровень и динамика цен на отечественные и импортные лекарственные препараты на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах

Table 5.
The level and dynamics of prices for domestic and imported drugs on the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019

Сегмент фармацевтического рынка Санкт-Петербурга	Отечественные или импортные препараты	Средневзвешенные цены за упаковку лекарственного препарата, руб.								Индексные показатели в 2012–2019 годах, %		
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	I _{авр}	I _р	I _{сс}
Розничный	Отечественные	62,17	76,58	92,21	90,05	110,24	113,44	118,22	142,95	229,9	164,1	140,1
	Импортные	225,10	250,50	281,75	298,47	339,74	330,29	375,99	426,69	189,6	152,9	124,0
Госпитальный	Отечественные	65,09	65,09	92,50	126,26	140,90	178,09	204,02	227,08	348,9	132,1	264,1
	Импортные	585,31	729,54	830,86	778,12	1253,98	1360,51	1431,31	1945,71	332,4	84,2	394,7
Льготное лекарственное обеспечение	Отечественные	559,81	458,76	258,00	660,41	1181,92	1064,04	829,70	1429,62	255,4	64,1	398,7
	Импортные	2324,48	2111,99	1852,57	2928,60	2631,70	2474,11	1736,17	1892,08	81,4	67,2	121,2
Весь рынок	Отечественные	64,01	77,41	94,49	98,06	120,43	129,56	135,94	163,37	255,2	156,9	162,7
	Импортные	283,47	315,28	361,12	379,91	420,86	410,64	457,83	522,56	184,3	135,7	135,9

Анализ динамики распределения продаж лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга по разным ценовым диапазонам показал, что в течение 2012–2019 годов она претерпела серьезные изменения (табл. 6). В натуральном выражении доля самых дешевых препаратов (с ценой менее 100 руб.) уменьшилась с 58,2% в 2012-м до 40,4% в 2019 году. Долевые показатели продаж всех остальных ценовых диапазонов увеличились. Наиболее значительный рост был зафиксирован для лекарств с ценой от 100 руб. до 500 руб. и от 500 руб. до 1000 рублей. Доли их увеличились с 36,8% до 44,1% и с 3,5% до 10,7% соответственно.

Таким образом, на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга произошло смещение потребитель-

ского спроса в сторону более дорогих лекарств, о чем также свидетельствуют значения ИСС, которые и на всем рынке, и в отдельных его сегментах, и в большинстве агрегированных групп лекарственных препаратов превышают 100%.

В объемах продаж, оцениваемых в стоимостных показателях, сократилась доля лекарств с ценой до 500 рублей. Среди выделенных ценовых диапазонов наиболее существенно уменьшилась доля лекарств с ценой от 100 руб. до 500 руб. (с 48,2% до 34,7%). При этом особенно заметно увеличилась доля препаратов с ценой от 1000 руб. до 5000 рублей. В 2012 году она составляла 13,6%, а в 2019-м – 22,2%. Следует отметить, что подобный характер изменений структуры продаж лекарственных

препаратов в денежном выражении главным образом обусловлен ростом цен, который наблюдался на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга.

Результаты сравнительного анализа динамики цен в разных ценовых диапазонах, основанные на расчете индекса средневзвешенных цен, представлены на рис. 2. На лекарства, стоимость которых находится в диапазоне от 100 руб. до 500 руб., от 500 руб. до 1000 руб. и от 1000 руб. до 5000 руб., цены растут высокими темпами (базисный индекс средневзвешенных цен составил 156,5%, 156,4% и 147,8% соответственно). Показатели роста цен на самые дорогие (с ценой выше 5000 руб.) и самые дешевые (менее 100 руб.) лекарственные препараты существенно ниже. Базисный индекс средневзвешенных цен для этих категорий оказался равен 121,5% и 110,8% соответственно. При этом результаты анализа показывают, что темпы роста цен для лекарственных препаратов с ценой более 100 руб. имеют ярко выраженную тенденцию к снижению с возрастанием ценовой категории.

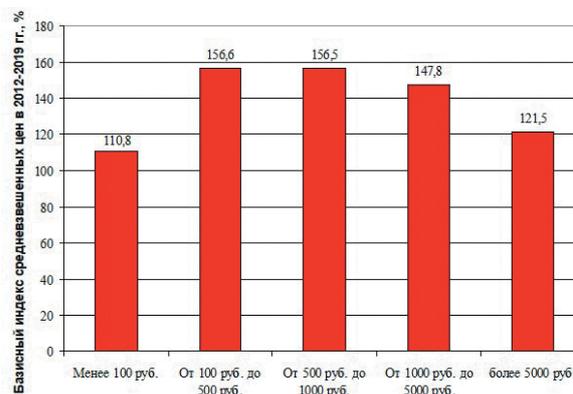


Рис. 2. Базисные индексы средневзвешенных цен на лекарственные препараты в разных ценовых диапазонах фармацевтического рынка Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах, %
 Fig 2. Basic indices of weighted average prices for medicines in different price ranges of the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019, %

Распределение продаж лекарственных препаратов в натуральном и денежном выражении в разных ценовых диапазонах на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга в 2012–2019 годах, %
 Distribution of sales of pharmaceuticals in physical and monetary terms in different price ranges on the pharmaceutical market of Saint Petersburg in 2012–2019, %

Табл. 6.

Table 6.

Диапазон цен	Натуральные показатели по годам, %			Стоимостные показатели по годам, %		
	2012	2016	2019	2012	2016	2019
Более 5000 руб.	0,1	0,2	0,3	12,9	15,6	16,4
От 1000 до 5000 руб.	1,4	2,5	4,5	13,6	16,6	22,2
От 500 до 1000 руб.	3,5	7,0	10,7	14,4	18,9	21,4
От 100 до 500 руб.	36,8	40,5	44,1	48,2	40,9	34,7
Менее 100 руб.	58,2	49,8	40,4	10,9	8,0	5,3

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа ценовых изменений можно сделать вывод, что цены на лекарственные препараты на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга растут средними темпами. За период с 2012-го по 2019 год индекс цен Ласпейреса оказался равен 140,1%. Это означает, что цены на лекарства повышаются в среднем на 5% в год, что сопоставимо с темпами роста цен на медикаменты в России в целом и темпами инфляции.

Среди всех фармакотерапевтических групп АТХ-классификации наиболее высокие средние цены характерны для группы «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы». Причина: эта группа, при своей очевидной жизненной необходимости для пациентов, включает большое количество дорогостоящих лекарственных препаратов, большинство из которых отсутствует в Перечне ЖНВЛП.

Рост цен наблюдался практически во всех группах АТХ-классификации.

Цены на лекарственные препараты, не включенные в Перечень ЖНВЛП, растут гораздо более высокими темпами, чем цены на лекарства, включенные в данный перечень. С одной стороны, это свидетельствует об эффективности

действующего механизма государственного регулирования цен на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга. С другой стороны, такая ситуация требует принятия мер для сдерживания роста цен на нерегулируемые лекарства.

Цены на отечественные лекарственные препараты оказались в несколько раз меньше импортных, но при этом растут гораздо более высокими темпами. Это достаточно тревожная тенденция.

Среди ценовых диапазонов наименьший рост цен характерен для самых дешевых лекарств (100 руб.), а наибольший – для препаратов с ценой от 100 руб. до 500 рублей. Причем для лекарств с ценой более 100 руб. наблюдается ярко выраженная тенденция снижения темпов роста цен с возрастанием ценовой категории.

Таким образом, можно отметить, что в последние несколько лет на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга сложилась стабильная ценовая ситуация. Однако ответственным органам исполнительной власти следует продолжить регулярный мониторинг ценовых изменений с целью выработки дополнительных управленческих решений, способствующих сдерживанию роста цен на лекарства, не включенные в Перечень ЖНВЛП [12,13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наркевич, И.А. Уровень и динамика цен в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А. Наркевич, А.А. Лин, А.С. Орлов // Фармация. – 2015. – № 4. – С. 28–30.
2. Орлов, А.С. Коммерческий розничный сегмент фармацевтического рынка Санкт-Петербурга. Анализ динамики ценовых изменений / А.С. Орлов // Новая аптека. – Эффективное управление. – 2015. – № 4. – С. 23–29.
3. Орлов, А.С. Анализ уровня и динамики цен на российском фармрынке / А.С. Орлов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2015. – №3. – С. 19–27.
4. Об индексе потребительских цен в декабре 2019 года. – URL: https://www.gks.ru/bgd/free/Bo4_03/lssWWW.exe/Stg/do5/1.htm (дата обращения: 12.07.2020).
5. Санкт-Петербург и Ленинградская область в январе–декабре 2019 года. – URL: https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/spbved_20_02_11.pdf (дата обращения: 12.07.2020).
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 сентября 2015 г. № 979 «О внесении изменений в Постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. № 865 и об утверждении методики расчета устанавливаемых производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, при их государственной регистрации и перерегистрации». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_186127/ (дата обращения: 13.07.2020).
7. Соколов, Б.И. Фармацевтический рынок: структурные особенности в России / Б.И. Соколов, А.А. Лин, А.С. Орлов // Проблемы современной экономики. – 2012. – № 4 (44). – С. 336 – 341.
8. Наркевич, И.А. Дифференцированный анализ ценовых изменений в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А. Наркевич, А.А. Лин, А.С. Орлов // Фармация. – 2015. – № 6. – С. 33–37.
9. Орлов, А.С. Анализ уровня и динамики цен на лекарственные препараты. Современные методы / А.С. Орлов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2015. – № 1. – С. 16–25.
10. Трофимова, Е.О. Развитие российского фармацевтического рынка: анализ с использованием системы индексов / Е.О.Трофимова, М.Н.Денисова, А.С.Орлов // Фармация. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 5-10.
11. Лобов, А.В. Исследование и анализ отраслевого рынка фармацевтической промышленности / А.В. Лобов, М.В. Колесникова // Экономика и менеджмент инновационных технологий. – 2016. – № 12. – URL: <http://ekonomika.snauka.ru/2016/12/13375> (дата обращения: 13.09.2020).
12. Орлов, А.С. Ретроспективный анализ изменения законодательной базы в области ценового регулирования на фармацевтическом рынке России / А.С. Орлов, А.А. Халимова // Экономика и управление: научно-практический журнал. – 2014. – № 4. – С. 19-27.
13. Орлов, А.С. Анализ уровня и динамики цен на фармацевтическом рынке России и его использование для оценки эффективности государственного регулирования цен на лекарственные препараты / А.С. Орлов // Проблемный анализ и государственно-управленческое проектирование. – 2015. – Т. 8. – № 3 (41). – С. 123–138.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Сергеевич Орлов, канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com

Мария Сергеевна Кочерба, магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mariya.kocherba@spcpcu.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexander S. Orlov, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Economic and Management Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com

Maria S. Kocherba, master student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: mariya.kocherba@spcpcu.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Analysis of the level and dynamics of prices in the pharmaceutical market of Saint Petersburg

©2020. A.S. Orlov¹, M.S. Kocherba¹

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

* e-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com

Received July 20, 2020;

Revised September 21, 2020;

Accepted September 27, 2020

This article provides detailed results of an in-depth analysis of the price situation in the pharmaceutical market of Saint Petersburg, based on data from the audit of retail sales and hospital purchases, as well as the audit of preferential drug supply in 2012-2019, provided by the research company DSM Group. Using such statistical indicators as weighted average prices, weighted average prices index, Laspeyres price index and structural shifts index, the analysis of the level and dynamics of prices in the drug market of Saint Petersburg as a whole, as well as in its individual segments-retail, hospital and preferential drug provision segment. The results of a comparative analysis of price changes for medicines included in the List of essential and essential medicines and not included in it, for domestic and imported drugs, as well as for medicines belonging to different pharmacotherapeutic groups of Anatomic-therapeutic-chemical classification and located in different price ranges are presented.

KEYWORDS: Saint Petersburg pharmaceutical market; level and dynamics of drug prices; weighted average prices; weighted average price index; Laspeyres price index; structural shift index; differentiated price analysis

УДК 615.12: 614.272: 331.522: 331.91

Изучение международного опыта исследований профессиональной деятельности фармацевтических кадров в контексте ограничений, связанных с развитием системы профессиональных квалификаций в Российской Федерации

©2020. К.А. Иванова¹, Ю.Г. Ильинова¹

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

* e-mail: karolina.ivanova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 18.07.2020 г.

После доработки 21.08.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

В статье рассмотрены существующие ограничения, связанные с построением национальной системы квалификаций (признание квалификаций в международном масштабе, сосуществование элементов старой и новой квалификационных систем, разрыв между рынком труда и системой профессионального образования). Отмечено, что разработке отраслевой рамки квалификаций в области фармации, наряду с существующими ограничениями, препятствует отсутствие на законодательном уровне описаний видов профессиональной деятельности, выполняемых фармацевтическими кадрами. В целях определения «границ профессиональной деятельности» на национальном уровне авторами проведен сопоставительный анализ содержания групп занятий, описанных для фармацевтических кадров в соответствии с общероссийским классификатором занятий (как документом, являющимся основой для разработки отраслевой рамки квалификаций), с видами деятельности, осуществляемых субъектами обращения лекарственных средств (производство лекарственных средств и фармацевтическая деятельность). Изучены международный опыт исследований содержания профессиональной деятельности и основные факторы, способствующие появлению в профессиональной деятельности фармацевтических кадров трудовых функций, не закрепленных на законодательном уровне (в соответствии с МСКЗ). В целях устранения ограничений, препятствующих построению единой системы профессиональных квалификаций в области фармации в РФ, представлен подход к описанию профессиональной деятельности фармацевтических кадров, используемый отраслевыми экспертами FIP.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: национальная система квалификаций; отраслевая рамка квалификаций в области фармации; фармацевтические кадры; профессиональная деятельность; виды профессиональной деятельности; трудовые функции; группа занятий; Общероссийский классификатор занятий; Международная стандартная классификация занятий; Международная фармацевтическая федерация

DOI: 10.17816/phf35216/2713-153X-2020-3-2-24-29

СОКРАЩЕНИЯ:

МСКЗ – Международная стандартная классификация занятий;

FIP – Международная фармацевтическая федерация;

НСК – Национальная система квалификаций;

ПС – Профессиональные стандарты;

ОКЗ – Общероссийский классификатор занятий;

ЦУР – Цели устойчивого развития;

ОРК – Отраслевая рамка квалификаций;

ЛС – Лекарственные средства.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из вызовов, обозначенных в Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 года, является «возрастание роли человеческого капитала как основного фактора экономического развития». Это объясняется тем, что конкурентные позиции в мировом рынке в значительной степени зависят от качества профессиональных кадров. В связи с этим в виде стратегических задач в области улучшения качества рабочей силы выделены задачи по совершенствованию национальной системы квалификаций, адекватных запросам рынка труда квалификационных требований к уровню подготовки специалистов, разработке системы профессиональных стандартов [1].

Несмотря на то, что концепция вступила в силу 12 лет назад, проблема улучшения качества рабочей силы в РФ не решена в достаточной мере. Согласно Указу Президента РФ, подписанному в мае 2018 года, в качестве стратегических задач по осуществлению прорывного научно-технологического и социально-экономического развития на период до 2024 года выделены задачи по стимулированию внедрения передовых управленческих, организационных и технологических решений для повышения производительности труда, по замещению устаревших и непроизводительных рабочих мест [2].

Решение вышеуказанных задач невозможно без совершенствования НСК. Национальный совет при Президенте РФ по профессиональным квалификациям, являясь непосредственно координирующим органом, на заседаниях по обсуждению проекта НСК на период до 2030 года неоднократно поднимал и поднимает вопросы, связанные с незавершенностью построения национальной системы квалификации. Отмечая при этом в качестве одного из ключевых ограничений, связанных с незавершенностью НСК, признание квалификаций в международном масштабе. Другими словами, принципы построения системы квалификаций на уровне РФ не учитывают подходы к формированию национальных систем квалификаций, которые используются в развитых странах [3].

Наряду с существующими ограничениями, связанными с признанием квалификаций в международном масштабе, сосуществованием элементов старой и новой квалификационных систем, разрывом между рынком труда и системой профессионального образования, в области фармации ситуация осложнена тем, что Минтрудом России фармация не выделена в отдельную область профессиональной деятельности [3, 4]. Вследствие этого добавляется ряд нерешенных задач, связанных с описанием видов профессиональной деятельности, выполняемых фармацевтическими кадрами, и соотношением с уровнем их квалификации [4]. Следует отметить, что на современном этапе Минтрудом России в области фармации утверждено всего восемь профессиональных стандартов, в которых представлены описания квалификационных требований. Для розничного сегмента виды профессиональной деятельности определены в ПС «Провизор», ПС «Провизор-аналитик», ПС «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» [5–7]; для оптового сегмента – в ПС «Провизор» [5]. Остальные виды профессиональной деятельности, вы-

полняемые фармацевтическими кадрами, установлены в профессиональных стандартах в области промышленной фармации [8–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить подход к описанию профессиональной деятельности фармацевтических кадров, используемый отраслевыми экспертами FIP, в целях устранения существующих ограничений, препятствующих построению единой системы профессиональных квалификаций в области фармации в РФ.

Для достижения обозначенной цели поставлены следующие задачи:

– провести сопоставительный анализ содержания групп занятий, описанных для фармацевтических кадров в соответствии с ОКЗ, с видами деятельности, осуществляемых субъектами обращения лекарственных средств (производство ЛС и фармацевтическая деятельность), в целях определения «границ профессиональной деятельности» на национальном уровне;

– изучить международный опыт исследований содержания профессиональной деятельности фармацевтических кадров и основные факторы, способствующие появлению в профессиональной деятельности трудовых функций, не закрепленных на законодательном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье использовались следующие методы научных исследований: изучение и анализ нормативных правовых документов и литературных источников, метод обработки и обобщения данных, метод систематизации, метод сопоставительного анализа.

В качестве информационной базы использованы действующие нормативные правовые документы социально-трудовой информации (ОКЗ, МСКЗ), официальные документы и материалы, представленные в открытых источниках Министерством труда и социальной защиты Российской Федерации (реестр ПС, действующие профстандарты в области фармации), официальные материалы, представленные в открытых источниках Всемирной организацией здравоохранения, Международной фармацевтической федерацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из глобальных целей устойчивого развития ООН на период до 2030 года на международном уровне является «обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте» [13]. Стратегические задачи в области здравоохранения в рамках ЦУР по обеспечению «доступа к безопасным, эффективным, качественным и недорогим основным лекарственным средствам и вакцинам» решает Всемирная организация здравоохранения. По мнению экспертов ВОЗ и Международной фармацевтической федерации одной из ключевых категорий кадров здравоохранения являются фармацевтические кадры, обеспечивающие населению широкий доступ к услугам здравоохранения, вакцинам и лекарственным препаратам на глобальном и региональном уровнях [14, 15].

На международном уровне характеристика групп занятий фармацевтических кадров определена МСКЗ, в

РФ – ОКЗ. Группы занятий в классификаторах представлены как виды трудовой деятельности, содержащие совокупность трудовых функций (работ, обязанностей). Для фармацевтических кадров в МСКЗ группы занятий описаны в составе основных групп занятий «Специалисты-профессионалы» под кодом 2262 «Фармацевты» и «Специалисты-техники и иной средний специальный персонал» под кодом 3213 «Фармацевты-техники и помощники фармацевтов». В ОКЗ – в составе основных групп занятий «Специалисты высшего уровня квалификации» под кодом 2262 «Провизоры» и «Специалисты среднего уровня квалификации» под кодом 3213 «Фармацевты». Следует отметить, что ОКЗ гармонизирован с МСКЗ «путем внесения уточнений, отражающих специфику российской экономики» [16, 17].

Несмотря на существующие алгоритмы описания Отраслевых рамок квалификаций, первый этап которого заключается в проведении мониторинга рынка труда, основная проблема, с которой сталкиваются объединения работодателей, занимающиеся разработкой ОРК, – это определение «границ профессиональной деятельности», а именно области профессиональной деятельности и видов профессиональной деятельности, отнесенных к выделенной области. В связи с этим многие советы по профессиональным квалификациям за основу разработки ОРК принимают коды групп занятий, представленных в Общероссийском классификаторе занятий [18].

В Российской Федерации ОКЗ является классификатором, представляющим основу Системы профессиональной квалификации, сформированной в условиях индустриальной экономики. Анализ содержания Общероссийского классификатора занятий показал, что совокупность установленных требований к группам занятий в виде обязанностей (трудо-вых функций) фармацевтических кадров не удается соотносить с основными сегментами фармацевтического рынка (розничный, оптовый, производственной) [17]. Это обосновывается содержанием видов деятельности, осуществляемых субъектами обращения лекарственных средств (физическими лицами, в том числе индивидуальными предпринимателями, юридические лицами, осуществляющими деятельность при обращении лекарственных средств), закрепленных Федеральным законом 12.04.2010 №61-ФЗ. Согласно этому документу субъекты обращения лекарственных средств осуществляют деятельность, связанную с производством ЛС, и фармацевтическую деятельность [19].

Результаты сопоставления содержания видов деятельности, закрепленных законом №61-ФЗ, и групп занятий фармацевтических кадров в соответствии с ОКЗ позволили заключить, что перечень квалификационных требований в классификаторе установлен преимущественно для фармацевтических кадров, осуществляющих профессиональную деятельность в аптечных организациях. Вследствие этого содержание групп занятий не соответствует текущей кадровой ситуации, сложившейся в условиях нового экономического уклада. Соответственно для обобщенного описания видов профессиональной деятельности фармацевтических кадров и соотнесения с уровнем их квалификации, применение данного документа является проблематичным.

Согласно официальным публикациям, посвященным исследованию содержания профессиональной деятельности фармацевтических кадров за период 2009–2014 годов, аналогичная

ситуация наблюдается на международном рынке. Выявлено выполнение фармацевтическими кадрами трудовых функций, не закрепленных на законодательном уровне [20–35]. Например, в Дании в качестве таковых отмечены трудовые функции, связанные с оказанием помощи в гериатрическом лечении в больничных палатах (Contributing to geriatric treatment in bed-wards), с пополнением лекарственных запасов в больничных палатах (Hospital ward stock top up service) [21, 22]. В США зафиксировано выполнение фармацевтическими кадрами дополнительных трудовых функций, связанных с оказанием лекарственной терапии на дому (In home medication therapy), в Австралии – с оказанием помощи в больничных палатах пожилым людям, находящимся в подострой стадии заболеваний (Subacute aged care ward service) [31, 32].

Кроме того, в сфере фармации зафиксировано множество разновидностей наименований должностей, различающихся в зависимости от стран и регионов ВОЗ. К примеру, фармацевты (pharmacists) (Япония, Канада, Дания и др.), помощник фармацевта (pharmacy assistant) (Великобритания, Малави, Сингапур), фармацевт-техник (pharmacy technicians) (Канада, Великобритания, Сингапур, Малави, ЮАР), фармакономист (pharmacomonist) (Дания), помощники фармацевта с базовым уровнем квалификации (basic pharmacy assistant, post-basic pharmacy assistant) (ЮАР) [20].

По результатам исследований содержания профессиональной деятельности отраслевыми экспертами FIP выделены основные факторы, способствующие появлению в профессиональной деятельности трудовых функций, не закрепленных на законодательном уровне:

- уровень обеспеченности страны фармацевтическими кадрами;
- демографические факторы (численность населения, соотношение между городскими и сельскими жителями);
- государственно-правовые факторы (законодательство в сфере социально-трудовых отношений, правовое регулирование в области здравоохранения);
- экономические факторы (общее состояние экономики, ресурсный потенциал отрасли) и другие [12].

Принимая во внимание международный опыт исследований, отраслевые эксперты FIP придерживаются подхода к описанию видов профессиональной деятельности фармацевтических кадров, учитывающего внешние и внутренние условия осуществления деятельности в конкретной стране. Кроме того, они акцентируют внимание на том, что странам не следует искать общепринятых стандартизованных подходов к данной проблеме. Вопросы, связанные с кадровым обеспечением, следует решать на локальном (региональном) уровне.

ВЫВОДЫ

Вышесказанное позволяет прийти к заключению, что при создании ОРК в области фармации в РФ целесообразно сосредоточиться на создании системы описаний квалификаций:

- гибкой, признанной работодателями на региональном (локальном) уровне;
- позволяющей оперативно реагировать на изменения спроса на квалификации в условиях динамично развивающегося рынка труда;

– учитывающей внешние и внутренние условия осуществления профессиональной деятельности в стране.

Полагается, что применение подхода к описанию профессиональной деятельности фармацевтических кадров, используемого отраслевыми экспертами FIP, будет спо-

собствовать устранению ключевых ограничений (существование элементов старой и новой квалификационных систем, разрыв между рынком труда и системой профессионального образования и др.), препятствующих построению единой системы профессиональных квалификаций в области фармации в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р (ред. от 08.08.2009) «О концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

2. Указ Президента РФ от 7.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

3. Национальный совет при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям: сайт. – URL: <http://nspkrf.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29.09.2014 № 667н «О реестре профессиональных стандартов (перечне видов профессиональной деятельности)». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

5. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

6. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 427н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

7. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 428н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 432н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 430н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации

в области обеспечения качества лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 431н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22.05.2017 № 434н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства». – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

13. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН от 25.09.2015 A/RES/70/1 «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года». – URL: <https://undocs.org/ru/A/RES/70/1> (дата обращения: 10.09.2020).

14. FIP Technicians and pharmacy support workforce cadres working with pharmacists [Internet]; 2017. Available from: <https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/publications/2017-02-Technicians-Pharmacy-Support-Workforce-Cadres.pdf>.

15. FIP Transforming Our Workforce [Internet]; 2016. Available from: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/2016_report/FIPEd_Transform_2016_online_version.pdf.

16. International Standard Classification of Occupations ISCO-08 [Internet]. Geneva: International Labour Organization; 2012. Available from: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco08/index.htm>.

17. Общероссийский классификатор занятий ОК 010-2014 (МСКЗ-08): [принят и введен в действие приказом Росстандарта от 12 декабря 2014 г. № 2020-ст]. – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

18. Зайцева, Н.А. Национальная система профессиональных квалификаций: организационно-методические основы создания: моногр. / Н.А. Зайцева [и др.]. – Москва: РУСАЙНС, 2016. – 184 с.

19. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон №61-ФЗ [принят Государственной Думой 24 марта 2010 г.; одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г.] – URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 10.09.2020).

20. Koehler T, Brown A. A global picture of pharmacy technician and other pharmacy support workforce cadres. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2017; 13: 271–9.
21. GrønkJær LS, Rosholm JU. Pharmacy technicians can contribute to an improvement in the drug treatment in geriatric bed-wards. *Eur Geriatr Med.* 2013; 4 (1); S181. DOI: 10.1016/j.eurger.2013.07.605.
22. Mud A. Pharmacist activities in the pharmacy technician lead ward top up service. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2012; 19: 108.
23. Gabay M. Tech-check-tech: an overview. *Hosp Pharm.* 2012; 47: 444–5.
24. Adams AJ, Martin SJ, Stolpe SF. “Tech-check-tech”: a review of the evidence on its safety and benefits, *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 68 (19): 1824–33. DOI: 10.2146/ajhp110022.
25. Cho J, Chen S. Development and evaluation of clinical pharmacy technician roles in a safety net organization. *Pharmacotherapy.* 2013; 33: 263.
26. Fuller K, Pope N, Lawson K, et al. Addressing the barriers to medication therapy management: training community pharmacy technicians for roles in medication therapy management. *J Am Pharm Assoc.* 2013; 53: 57–8.
27. Siemianowski LA, Sen S, George JM. Impact of pharmacy technician-centered medication reconciliation on optimization of antiretroviral therapy and opportunistic infection prophylaxis in hospitalized patients with HIV/AIDS. *J Pharm Pract.* 2013; 26: 428–33. DOI: 10.1177/0897190012468451.
28. Smith S, Mango MD. Pharmacy-based medication reconciliation program utilizing pharmacists and technicians: a process improvement initiative. *Hosp Pharm.* 2013; 48: 112–9. DOI: 10.1310/hpj4802-112.test.
29. Humphries C, Gatton O, Cates L, et al. Addressing barriers to pneumococcal vaccination: training pharmacy technicians for roles in vaccine advocacy. *J Am Pharm Assoc.* 2014; 54: 114.
30. Kobayashi K, Le H. Determining the impact of a new medication-history pharmacy technician program. *Pharmacotherapy.* 2014; 34: 243.
31. O’Connor S, Akers J. Impact of a pharmacy technician on cost of providing in-home medication therapy management services. *J Am Pharm Assoc.* 2014; 54: 208.
32. Elliott RA, Perera D, Mouchaileh N. Impact of an expanded ward pharmacy technician role on service-delivery and workforce outcomes in a subacute aged care service. *J Pharm Pract Res.* 2014; 44: 95–104. DOI: 10.1002/jppr.1018.
33. Ziba M, Babigumira J, Crawford J. Introducing an enhanced cadre of pharmacy assistants to improve dispensing, management, and availability of medicines at the health centre level in Malawi. *J Pharm Policy Pract.* 2014; 7: 1–2. DOI: 10.1186/2052-3211-7-51-O23.
34. Lubinga SJ, Jenny AM, Larsen-Cooper E. Impact of pharmacy worker training and deployment on access to essential medicines and health outcomes in Malawi: protocol for a cluster quasi-experimental evaluation. *Implement Sci.* 2014; 9: 156.
35. Kadia NK, Schroeder MN. Community Pharmacy-Based Adherence Programs and the Role of Pharmacy Technicians: A Review, *J Pharm Technol,* 31:51.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каролина Анатольевна Иванова, старший преподаватель кафедры медицинского и фармацевтического товаро-ведения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: karolina.ivanova@pharminnotech.com

Юлия Геннадьевна Ильинова, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры медицинского и фармацевтического товаро-ведения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: yulia.ilynova@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Karolina A. Ivanova, Senior Lecturer at the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: karolina.ivanova@pharminnotech.com

Yulia G. Ilynova, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yulia.ilynova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Study of international experience in research of professional activity of pharmaceutical personnel in the context of restrictions, related to the development of the system of professional qualifications in the Russian Federation

©2020. K.A. Ivanova¹, Yu. G. Ilynova¹

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

* e-mail: karolina.ivanova@pharminnotech.com

Received July 18, 2020;

Revised August 21, 2020;

Accepted September 02, 2020

The article examines the existing restrictions associated with the development of a national system of qualifications (recognition of qualifications of qualifications internationally, the coexistence of elements of the old and new qualification systems, the gap between the labor market and the system of vocational education). It is noted that in the field of pharmacy, along with existing restrictions, the development of the industry qualifications framework is hindered by the lack of descriptions of professional activities performed by pharmaceutical personnel at the legislative level. In this regard, the authors conducted a comparative analysis of the content of groups of occupations described for pharmaceutical personnel, in accordance with the Russian Classifier of Occupations (as a document that is the basis for the development of the sectoral qualifications framework) with the types of activities carried out by subjects of circulation of medicines (production of medicines and pharmaceutical activities) in order to define the «boundaries of professional activity» of pharmaceutical personnel at the national level. The international experience of research of the content of professional activity of pharmaceutical personnel and the main factors contributing to the appearance of labor functions in the professional activity of pharmaceutical personnel that are not fixed at the legislative level (in accordance with the ISCO) are studied. In order to eliminate the existing restrictions that prevent the development of a unified system of professional qualifications in the field of pharmacy in the Russian Federation, the article concludes with an approach to describing the professional activities of pharmaceutical personnel used by FIP industry experts.

KEYWORDS: national qualifications system; sectoral qualifications framework in Pharmacy; pharmaceutical personnel; professional activity; types of professional activities; labour function; groups of occupations; Russian Classifier of Occupations; International Standard Classification of Occupations; International Pharmaceutical Federation

УДК: 616.006.04: 614.1

Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России)

©2020. В.М. Мерабишвили¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: MVM@niioncologii.ru
Поступила в редакцию 18.09.2020 г.
После доработки 25.09.2020 г.
Принята к публикации 27.09.2020 г.

Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль с высоким уровнем летальности, не представленная на популяционном уровне ни в каких статистических сборниках. Изучение ее распространенности возможно только с использованием мировой системы популяционных раковых регистров. Причем на уровне не отдельной области, а федерального округа или всей страны. В 1993 году нами был создан первый в России Популяционный раковый регистр. В феврале 2019 года удалось объединить раковые регистры всех административных территорий Северо-Запада России с населением более 13 млн жителей и базой данных более 1 млн 100 тыс. больных. Только после создания популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа появилась возможность изучить закономерности распространенности и выживаемости больных по всем локализациям опухолей, включая редко встречающиеся. Цель исследования: изучить закономерности распространенности, локализационную, гистологическую структуру и выживаемости больных злокачественными новообразованиями сердца (С38).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: распространенность; годовичная летальность; медиана выживаемости; выживаемость больных с учетом стадии заболевания; локализационная и гистологическая структура опухолей; база данных популяционного ракового регистра; Международная классификация болезней

DOI: 10.17816/phf44404/2713-153X-2020-3-2-30-39

СОКРАЩЕНИЯ:

ЗНО – злокачественное новообразование;
СЗФО РФ – Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации;
БД ПРР – база данных популяционного ракового регистра;
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра;
БДУ – без дополнительных уточнений.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль с высоким уровнем летальности, не представленная ни в каких статистических сборниках [1–4]. Изучение ее распространенности возможно только с использованием системы популяционных раковых регистров, причем не в отдельном субъекте Федерации, а только на уровне федерального округа или всей страны.

ЗНО сердца (С38) в общей структуре заболеваемости населения составляет от 0,15 до 0,7% для мужского и женского населения соответственно. Мировой и все-российской статистики заболеваемости и смертности не существует. Эти цифры – наша экспертная оценка, основанная на материалах базы данных ракового регистра СЗФО РФ.

ЗНО сердца – заболевание, создающее проблемы, связанные с работой не только сердечной мышцы, но и ряда других органов.

Симптомы болезни не имеют четко выраженной специфичности и близки к другим заболеваниям сердца, таким как миокардит, эмболия, эндокардит. Наиболее типичные симптомы проявления ЗНО сердца:

- кашель;
- боль в суставах;
- отеки ног.

Явные проблемы с сердечной мышцей, прежде всего, связаны с такими симптомами, как:

- одышка;
- боль в грудной клетке;
- низкое артериальное давление;
- головокружение;
- тяжесть в грудной полости;
- вздутие вен;
- обмороки;
- затрудненное дыхание в лежачем положении;
- тахикардия;
- аритмия;
- потеря веса;
- пониженный уровень гемоглобина;
- увеличение размеров вен на шее;
- повышенная температура;
- быстрая утомляемость.

Клетки ЗНО сердца практически не делятся, что приводит к рубцеванию, а не восстановлению органа. По этой причине в пораженный участок сердца не поступает кислород, и он отмирает.

Факторы, способствующие развитию ЗНО сердца, в основном такие же, как для многих других заболеваний. Полагаем целесообразным их перечислить:

- инфекционные заболевания (снижается иммунитет, организм не способен сопротивляться и противостоять развитию новообразований);
- нерациональное питание;
- алкоголь, курение;

- экология;
- метастазы близлежащих к сердцу органов;
- генетика;
- малоподвижный образ жизни;
- хронический стресс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 1993 году нами был создан первый в России Популяционный раковый регистр. В феврале 2019 года удалось объединить раковые регистры всех 11 административных территорий Северо-Запада России, и только после этого появилась возможность изучить закономерности распространенности и выживаемости больных с редко встречающимися ЗНО [5, 6].

База данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ послужила материалом для исследования. Отобраны только надежные первичные данные за период с 2000 по 2018 год. Из более чем 1,1 млн наблюдений всей БД ПРР для изучения закономерностей распространенности и детальной структуры онкопатологии было выбрано 1206 больных со ЗНО сердца. Изучена динамика детальной локализационной и гистологической структуры ЗНО сердца (С38). Вычислена медиана выживаемости, одно- и пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных с учетом пола, возраста и стадии заболевания.

БД ПРР позволяет не только получить сведения по редко встречающимся рубрикам ЗНО, но и детальную по 4^{ому} знаку классификации МКБ-10 [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно в СЗФО РФ регистрируется от 50 до 70 новых случаев злокачественных новообразований сердца. Более 70% больных – мужчины. Установлено, что ЗНО сердца в общей структуре заболеваемости населения составляет около 0,1%. Изучена детальная локализационная и гистологическая структура ЗНО сердца, где ведущая роль принадлежит ЗНО сердца переднего средостения (С38.1) – 25,6%. Гистологический диагноз ЗНО сердца был подтвержден из 1206 больных у 740 (61,4%). Реально эта величина значительно выше, но на многие случаи заболевания врачи не успевают получить гистологические заключения к моменту передачи сведений в раковые регистры.

За весь период наблюдения (2000–2018) не отмечено существенных изменений в гистологической структуре ЗНО сердца, кроме рубрики М-8070/3 – плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения.

Наиболее высокие уровни однолетней выживаемости отмечены по рубрике М-9500/3 – мезотелиома (95,9%). По остальным рубрикам при условии наличия более 30 наблюдений выживаемость больных колебалась в пределах 37–50%.

Число больных с локализованной стадией заболевания (I+II) за три периода наблюдения (2000–2004, 2005–2009 и 2010–2014) возросла с 6,2% до 22,1%. У подавляющей части больных выявляется распространенный процесс.

Медиана выживаемости для мужчин составляет в основном от трех до семи месяцев, для женщин (малое число наблюдений) – от двух месяцев до двух лет. На первом году наблюдения летальность больных составила более 50% (от 68% до 54,2%). Пятилетняя выживаемость возросла за три периода наблюдения с 16,8% до 25,7% (на 53,0%).

Заболееваемость

В табл. 1 представлена динамика детальной локализационной структуры ЗНО сердца с 2000 по 2018 год. Ведущая роль (25,6%) принадлежит рубрике С38.1 – ЗНО переднего средостения сердца. Большой удельный вес имеется у рубрики С38.3 – средостение неуточненное (27,9%), но, на наш взгляд, здесь часть больных должна быть переведена в рубрику С38.1, о чем свидетельствует детальное распределение локализаций на четвертом этапе исследования (2015–2018). Здесь в рубрике С38.1 уже почти треть больных (29,7%). Пятая часть больных регистрируется в рубрике С38.4 – ЗНО плевры.

Непосредственно к имеющим ЗНО сердца – рубрика С38.0 – относятся 5–11% зарегистрированных больных в СЗФО РФ (табл. 1).

Анализ динамики детальной структуры онкопатологии ЗНО сердца для лиц младше и старше 60 лет показывает отсутствие существенных различий, за исключением подрубрики С38.4 – ЗНО плевры, где удельный вес среди лиц старше 60 лет в два раза выше (15,6 и 28,2% соответственно).

Погодичная летальность

ЗНО сердца относится к опухолям с высоким уровнем летальности. БД ПРР СЗФО РФ позволила изучить порядок гибели заболевших на каждом году наблюдения [7–10]. Для более объективной оценки этого процесса мы отобрали 289 больных, учтенных в регионе за период 2000–2004 годов, что позволило проследить их судьбу на протяжении десятилет (рис. 1 и табл. 2). Наиболее высокий уровень летальности пришелся на первый год наблюдения (67,0%). Для выживших ко второму году 90 больных летальность уже составила 24,4%. К десятому году остались в живых только 33 пациента (11,4%). На четвертом, шестом и восьмом году выявлен всплеск летальности.

В дальнейшем мы имели возможность проследить судьбу больных на протяжении семи (те, кто был учтен в период 2005–2009 годов) и пяти (больные, учтенные в 2010–2014 годах) лет. За три периода наблюдения летальность больных со ЗНО сердца на первом году наблюдения снизилась с 67,0 до 54,2%. Для больных, наблюдение за которыми велось семь лет, всплеск летальности выявлен только на пятом году наблюдения. Для пациентов, наблюдение за которыми велось пять лет, всплесков не выявлено. Если для первой группы наблюдаемых к пятому году выживших было 16,3%, то для третьей эта величина возросла до 19,9%.

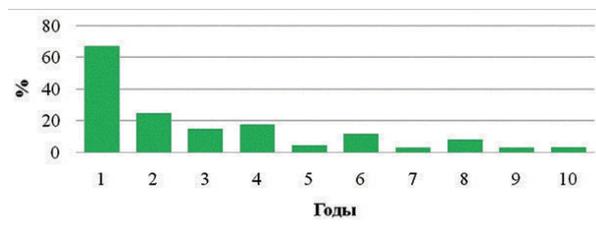


Рис. 1. Погодичная летальность больных со ЗНО сердца (оба пола). Источник: БД ПРР СЗФО РФ (2000–2004 гг.)
Fig. 1. Annual mortality of patients with malignant cardiac tumors (both sexes). NWFD RF PCRD (2000–2004)

Детальная локализационная структура ЗНО сердца (С38) для лиц обоих полов

Detailed localization structure of malignant cardiac tumors (С38) (both sexes)

Табл. 1.

Table 1.

Нозология	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2018		2000–2018	
	Абс. число	%	Абс. число	%						
С38	289		318		327		272		1206	
сердце .0	18	6,2	35	11,0	24	7,3	15	5,5	92	7,6
Переднее средостение .1	51	17,6	82	25,8	95	29,1	81	29,7	309	25,6
Заднее средостение .2	26	9,0	44	13,8	44	13,5	43	15,8	157	13,0
Средостение неуточненное .3	86	29,8	95	29,9	91	27,8	63	23,2	335	27,9
плевра .4	89	30,8	54	17,0	59	18,0	60	22,1	262	21,7
за пределами .8	19	6,6	8	2,5	14	4,3	10	3,7	51	4,2

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF Population-based Cancer Registry Database (PCRD)

Погодичная летальность больных со ЗНО сердца с учетом пола
Annual mortality of patients with malignant cardiac tumors in the NWFD RF (male, female, both sexes)

Табл. 2.
Table 2.

Период наблюдения	мужчины		женщины		оба пола	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	188	71,5	101	58,7	289	67,0
2	49	32,7	41	14,6	90	24,4
3	33	12,1	35	17,4	68	14,8
4	29	27,6	28	7,1	57	17,5
5	21	9,8	26	0,0	47	4,3
6	18	5,6	26	15,7	44	11,5
7	17	0,0	21	4,8	38	2,6
8	17	0,0	20	15,0	37	8,1
9	17	0,0	17	5,9	34	2,9
10	17	5,9	16	0,0	33	3,0

Источник: БД ПРР СЗФО РФ (2000–2004)
NWFD RF PCRD (2000–2004)

Медиана выживаемости

Медиана выживаемости – период, за который погибает половина учтенных больных со ЗНО [7, 8].

ЗНО сердца (С38) относятся к числу заболеваний с высоким уровнем летальности. Медиана выживаемости исчисляется в месяцах от момента установления диагноза. Ее величина для мужского населения колеблется от трех до семи

месяцев, для женщин – от двух месяцев до двух лет (табл. 3). Такие колебания критерия связаны, прежде всего, с малым числом ежегодно регистрируемых первично учтенных больных, которые могут в различный период существенно отличаться по возрастной характеристике и состоянию здоровья.

Из следующих двух таблиц (табл. 4 и 5) видно, что медиана выживаемости для больных младше 60 лет заметно выше, чем у пациентов в возрасте 60 лет и старше.

Медиана выживаемости больных со ЗНО сердца
Median survival rate for patients with malignant cardiac tumors in the NWFD RF

Табл. 3.
Table 3.

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Оба пола																			
Абс. число заболевших	60	55	63	52	59	58	64	59	65	72	57	65	63	70	72	59	76	79	58
Медиана	2,6 мес.	3 мес.	5,7 мес.	5,5 мес.	6,3 мес.	6,4 мес.	5,6 мес.	10,1 мес.	5,9 мес.	6,2 мес.	4,5 мес.	10,3 мес.	1,5 года	9,8 мес.	7,9 мес.	8,9 мес.	1,5 года	8,9 мес.	8,8 мес.
Мужчины																			
Абс. число заболевших	40	34	41	34	39	35	37	43	48	51	40	40	36	42	47	35	41	49	32
Медиана	2,6 мес.	3,8 мес.	4,7 мес.	5,1 мес.	4,4 мес.	6,7 мес.	2,9 мес.	10,1 мес.	5,1 мес.	6 мес.	4,5 мес.	10,3 мес.	1,1 года	5,5 мес.	6,3 мес.	7,2 мес.	1,1 года	5,8 мес.	5,9 мес.
Женщины																			
Абс. число заболевших	20	21	22	18	20	23	27	16	17	21	17	25	27	28	25	24	35	30	26
Медиана	2,5 мес.	2,3 мес.	6,9 мес.	6 мес.	3 года	4,5 мес.	1,1 года	2 года	1,8 года	10,7 мес.	4,4 мес.	1,4 года	1,8 года	1,5 года	1,7 года	2,2 года		2 года	

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Медиана выживаемости больных со ЗНО сердца в возрасте до 60 лет
Median survival rate for patients under 60 years of age with malignant cardiac tumors in the NWFD RF

Табл. 4.
Table 4.

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Оба пола																			
Абс. число заболевших	30	21	26	27	22	36	29	36	40	40	38	39	31	38	40	27	37	39	21

Продолжение таблицы на следующей странице



Начало таблицы на предыдущей странице

Медиана	4,5 мес.	9 мес.	7,8 мес.	7,8 мес.	1 год	8,5 мес.	2,7 года	1,2 года	9,2 мес.	7,1 мес.	4,9 мес.	2,6 года	2,3 года	1,4 года	2 года	1,8 года	2,6 года	1,5 года	
Мужчины																			
Абс. число заболевших	19	15	19	20	13	22	14	24	26	29	26	24	19	23	25	16	19	26	10
Медиана	4,3 мес.	7,7 мес.	7,5 мес.	8,4 мес.	4,9 мес.	8,5 мес.	2,6 года	1,2 года	6,2 мес.	7,1 мес.	4,5 мес.	1,6 года	2,3 года	10,5 мес.	1,2 года	1 год	1,6 года	1,2 года	11,1 мес.
Женщины																			
Абс. число заболевших	11	6	7	7	9	14	15	12	14	11	12	15	12	15	15	11	18	13	11
Медиана	1,2 года	10,8 лет	2,1 года	7,5 мес.	7,5 лет	11 мес.	2,8 года	2 года	2 года	10,1 мес.	8,1 мес.	4,9 года	2,3 года	2,5 года	3,4 года	3,3 года			

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Медиана выживаемости больных со ЗНО сердца в возрасте от 60 лет и выше

Табл.5.

Median survival rate for patients aged 60 years and older with malignant cardiac tumors in the NWFD RF

Table 5.

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Оба пола																			
Абс. число заболевших	30	34	37	25	37	22	35	23	25	32	19	26	32	32	32	32	39	40	37
Медиана	2 мес.	2,2 мес.	4,3 мес.	4,8 мес.	3,7 мес.	4,5 мес.	2 мес.	3,1 мес.	3,5 мес.	5,5 мес.	4 мес.	3 мес.	6,2 мес.	3,8 мес.	3,8 мес.	4 мес.	5,5 мес.	6,3 мес.	8,5 мес.
Мужчины																			
Абс. число заболевших	21	19	22	14	26	13	23	19	22	22	14	16	17	19	22	19	22	23	22
Медиана	1,9 мес.	2,6 мес.	2,4 мес.	4,5 мес.	3 мес.	6,3 мес.	1,7 мес.	3,1 мес.	3 мес.	5,3 мес.	4,6 мес.	3 мес.	6,2 мес.	3 мес.	3,3 мес.	4,5 мес.	1,8 мес.	2,5 мес.	5,6 мес.
Женщины																			
Абс. число заболевших	9	15	15	11	11	9	12	4	3	10	5	10	15	13	10	13	17	17	15
Медиана	2,3 мес.	1,6 мес.	6,5 мес.	5,5 мес.	2,3 года	4,1 мес.	5,3 мес.	2 года	1,5 года	11,6 мес.	3,5 мес.	3 мес.	1,2 года	8,5 мес.	5 мес.	3,8 мес.	2,1 года	1,8 года	

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Наблюдаемая и относительная выживаемость больных со ЗНО сердца с учетом пола и возраста

В табл. 6–8 представлена динамика показателей наблюдаемой и относительной выживаемости больных со ЗНО сердца. В целом заметно улучшение однолетней наблюдаемой выживаемости с 30 до 45,1% (оба пола). У мужчин она выросла с 25 практически до 40%, среди женщин – с 40 до 60%.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость у мужчин достигала 20% (росла менее заметными темпами), у женщин – 30%.

Относительная выживаемость была на 1% выше. Методология расчета относительной выживаемости изложена нами и коллегами в ряде изданий и журнальных статей [7–11]. Низкий рост показателя относительной выживаемости определяется тяжестью патологии. Практически все пациенты, заболевшие ЗНО сердца, погибают от этой причины.

Табл. 7 и 8 позволяют сравнить данные наблюдаемой выживаемости больных в младших и старших возрастных группах. Заметно более благоприятное состояние пролежанных в младших возрастных группах, хотя среди относительно молодых мужчин половина погибает в первый год после установления диагноза.

Кумулятивная выживаемость больных со ЗНО сердца (оба пола)

Табл.6.

Cumulative survival of patients with malignant cardiac tumors (both sexes)

Table 6.

		Наблюдаемая Observed																		
Год уст. диагноза		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абс. число заболевших		60	55	63	52	59	58	64	59	65	72	57	65	63	70	72	59	76	79	58
Медиана		2,6 мес.	3 мес.	5,7 мес.	5,5 мес.	6,3 мес.	6,4 мес.	5,6 мес.	10,1 мес.	5,9 мес.	6,2 мес.	4,5 мес.	10,3 мес.	1,5 года	9,8 мес.	7,9 мес.	8,9 мес.	1,5 года	8,9 мес.	8,8 мес.
Период наблюдения	1	30,5	30,3	32,3	30,7	40,7	42,1	39,3	45,3	40,6	37,6	35,2	45,9	55,0	46,8	44,7	48,3	60,8	46,3	45,1
	2	21,5	22,7	22,1	24,1	33,9	27,5	30,0	36,4	27,6	31,6	30,2	36,3	44,0	36,5	29,5	31,9	39,4	33,6	
	3	21,5	22,7	13,6	19,7	28,8	27,5	24,4	25,2	22,7	27,1	30,2	32,5	30,9	30,7	18,8	20,1	31,7		
	4	17,9	22,7	11,9	13,2	22,0	25,6	22,5	25,2	22,7	25,6	30,2	30,6	30,9	27,5	16,1	15,6			
	5	16,2	20,6	11,9	13,2	22,0	21,6	22,5	25,2	22,7	20,8	27,7	28,6	30,9	27,5	16,1				

Относительная
Relative

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	60	55	63	52	59	58	64	59	65	72	57	65	63	70	72	59	76	79	58	
Медиана	2,6 мес.	3 мес.	5,7 мес.	5,5 мес.	6,3 мес.	6,4 мес.	5,6 мес.	10,1 мес.	5,9 мес.	6,2 мес.	4,5 мес.	10,3 мес.	1,5 года	9,8 мес.	7,9 мес.	8,9 мес.	1,5 года	8,9 мес.	8,8 мес.	
Период наблюдения	1	31,6	31,5	33,6	31,9	42,5	43,5	40,8	46,6	41,9	38,7	36,2	46,9	56,5	47,9	45,6	49,6	62,6	47,4	46,3
	2	22,7	24,3	23,7	25,8	37,2	29,1	31,6	38,3	29,3	33,3	31,5	37,7	46,2	38,1	30,4	33,4	41,2	35,2	
	3	23,2	25,0	15,0	21,7	33,4	29,6	26,1	27,2	24,7	29,2	31,9	34,1	33,0	32,5	19,5	21,4	33,9		
	4	19,7	25,7	13,6	15,0	27,0	28,0	24,6	27,6	25,1	28,3	32,3	32,5	33,6	29,5	16,7	16,7			
	5	18,0	24,0	14,0	15,6	28,1	24,1	25,1	28,0	25,5	23,7	30,1	30,7	34,2	29,9	16,8				

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных со ЗНО сердца в возрасте до 60 лет
Cumulative survival of patients under 60 years of age with malignant cardiac tumors

Табл.7.
Table 7.

Оба пола

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	30	21	26	27	22	36	29	36	40	40	38	39	31	38	40	27	37	39	21	
Медиана	4,5 мес.	9 мес.	7,8 мес.	7,8 мес.	1 год	8,5 мес.	2,7 года	1,2 года	9,2 мес.	7,1 мес.	4,9 мес.	2,6 года	2,3 года	1,4 года	2 года	1,8 года	2,6 года	1,5 года		
Период наблюдения	1	43,3	46,3	41,2	38,5	50,0	46,5	73,6	52,8	48,7	43,6	41,2	60,6	65,5	55,3	66,2	66,0	77,8	57,7	50,0
	2	30,0	30,9	32,9	34,2	40,9	34,9	56,3	41,4	35,2	40,9	37,1	53,8	54,0	42,1	49,3	46,0	53,6	41,8	
	3	30,0	30,9	16,5	25,6	36,4	34,9	47,6	32,5	32,5	35,4	37,1	47,1	42,0	34,2	32,3	34,5	47,9		
	4	26,7	30,9	16,5	17,1	36,4	32,0	43,3	32,5	32,5	35,4	37,1	47,1	42,0	31,5	26,9	20,7			
	5	23,3	30,9	16,5	17,1	36,4	26,1	43,3	32,5	32,5	32,5	32,9	43,6	42,0	31,5	26,9				

Мужчины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	19	15	19	20	13	22	14	24	26	29	26	24	19	23	25	16	19	26	10	
Медиана	4,3 мес.	7,7 мес.	7,5 мес.	8,4 мес.	4,9 мес.	8,5 мес.	2,6 года	1,2 года	6,2 мес.	7,1 мес.	4,5 мес.	1,6 года	2,3 года	10,5 мес.	1,2 года	1 год	1,6 года	1,2 года	11,1 мес.	
Период наблюдения	1	36,8	37,9	36,8	36,8	30,8	48,8	70,4	54,2	44,0	43,9	38,8	55,6	61,1	47,8	54,2	50,0	73,7	53,2	41,2
	2	26,3	15,2	26,3	36,8	15,4	44,0	54,7	36,8	26,4	40,2	33,9	45,5	55,0	34,8	35,3	25,0	33,5	34,4	
	3	26,3	15,2	15,8	30,7	15,4	44,0	46,9	32,2	26,4	36,5	33,9	40,4	36,7	26,1	17,7	16,7	33,5		
	4	21,1	15,2	15,8	18,4	15,4	39,1	39,1	32,2	26,4	36,5	33,9	40,4	36,7	21,7	17,7	16,7			
	5	15,8	15,2	15,8	18,4	15,4	29,3	39,1	32,2	26,4	32,7	29,1	40,4	36,7	21,7	17,7				

Женщины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	11	6	7	7	9	14	15	12	14	11	12	15	12	15	15	11	18	13	11	
Медиана	1,2 года	10,8 лет	2,1 года	7,5 мес.	7,5 лет	11 мес.	2,8 года	2 года	2 года	10,1 мес.	8,1 мес.	4,9 года		2,5 года	3,4 года	3,3 года				
Период наблюдения	1	54,5	66,7	53,8	42,9	77,8	42,9	76,9	50,0	57,1	42,9	47,4	69,2	72,7	66,7	86,2	90,5	82,4	66,7	57,9
	2	36,4	66,7	53,8	28,6	77,8	21,4	57,7	50,0	50,0	42,9	47,4	69,2	51,9	53,3	71,8	79,8	75,2	55,6	
	3	36,4	66,7	17,9	14,3	66,7	21,4	48,1	33,3	42,9	32,1	47,4	59,3	51,9	46,7	54,9	63,9	65,2		
	4	36,4	66,7	17,9	14,3	66,7	21,4	48,1	33,3	42,9	32,1	47,4	59,3	51,9	46,7	42,7	21,3			
	5	36,4	66,7	17,9	14,3	66,7	21,4	48,1	33,3	42,9	32,1	47,4	49,5	51,9	46,7	42,7				

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных со ЗНО сердца в возрасте 60 лет и старше
Cumulative survival of patients aged 60 years and older with malignant cardiac tumors

Табл.8.
Table 8.

Оба пола

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	30	34	37	25	37	22	35	23	25	32	19	26	32	32	32	32	39	40	37	
Медиана	2 мес.	2,2 мес.	4,3 мес.	4,8 мес.	3,7 мес.	4,5 мес.	2 мес.	3,1 мес.	3,5 мес.	5,5 мес.	4 мес.	3 мес.	6,2 мес.	3,8 мес.	3,8 мес.	4 мес.	5,5 мес.	6,3 мес.	8,5 мес.	
Период наблюдения	1	17,2	20,6	26,0	22,4	35,1	34,9	13,0	33,3	28,0	30,2	24,3	25,5	45,2	36,5	18,8	33,3	43,7	35,9	42,4
	2	12,9	17,6	14,5	13,5	29,7	15,0	9,8	28,6	16,0	20,1	18,2	12,7	34,7	29,9	6,2	20,0	24,7	26,1	
	3	12,9	17,6	11,6	13,5	24,3	15,0	6,5	13,0	8,0	16,8	18,2	12,7	20,8	26,6	3,1	9,1	16,5		
	4	8,6	17,6	8,7	9,0	13,5	15,0	6,5	13,0	8,0	13,4	18,2	8,5	20,8	22,8	3,1	9,1			
	5	8,6	14,1	8,7	9,0	13,5	15,0	6,5	13,0	8,0	6,7	18,2	8,5	20,8	22,8	3,1				

Мужчины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	21	19	22	14	26	13	23	19	22	22	14	16	17	19	22	19	22	23	22	
Медиана	1,9 мес.	2,6 мес.	2,4 мес.	4,5 мес.	3 мес.	6,3 мес.	1,7 мес.	3,1 мес.	3 мес.	5,3 мес.	4,6 мес.	3 мес.	6,2 мес.	3 мес.	3,3 мес.	4,5 мес.	1,8 мес.	2,5 мес.	5,6 мес.	
Период наблюдения	1	15,0	21,1	20,9	25,9	26,9	30,8	6,7	29,7	22,7	22,7	25,9	22,6	39,4	35,1	18,2	24,3	31,7	17,4	35,0
	2	7,5	15,8	15,7	8,6	19,2	23,1	6,7	23,8	13,6	13,6	17,3	7,5	26,3	23,4	4,5	12,2	6,3	12,4	
	3	7,5	15,8	10,5	8,6	19,2	23,1	6,7	10,2	4,5	9,1	17,3	7,5	6,6	23,4	0,0	0,0	0,0		
	4	0,0	15,8	5,2	0,0	11,5	23,1	6,7	10,2	4,5	4,5	17,3	0,0	6,6	23,4	0,0	0,0			
	5	0,0	10,5	5,2	0,0	11,5	23,1	6,7	10,2	4,5	4,5	17,3	0,0	6,6	23,4	0,0				

Женщины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	9	15	15	11	11	9	12	4	3	10	5	10	15	13	10	13	17	17	15	
Медиана	2,3 мес.	1,6 мес.	6,5 мес.	5,5 мес.	2,3 года	4,1 мес.	5,3 мес.	2 года	1,5 года	11,6 мес.	3,5 мес.	3 мес.	1,2 года	8,5 мес.	5 мес.	3,8 мес.	2,1 года	1,8 года		
Период наблюдения	1	22,2	20,0	33,3	18,2	54,5	41,2	25,0	50,0	66,7	47,4	20,0	30,0	51,7	38,5	20,0	46,2	60,0	62,5	53,8
	2	22,2	20,0	13,3	18,2	54,5	0,0	16,7	50,0	33,3	35,5	20,0	20,0	44,3	38,5	10,0	30,8	50,8	45,8	
	3	22,2	20,0	13,3	18,2	36,4	0,0	8,3	25,0	33,3	35,5	20,0	20,0	36,9	30,8	10,0	22,0	40,6		
	4	22,2	20,0	13,3	18,2	18,2	0,0	8,3	25,0	33,3	35,5	20,0	20,0	36,9	23,1	10,0	22,0			
	5	22,2	20,0	13,3	18,2	18,2	0,0	8,3	25,0	33,3	11,8	20,0	20,0	36,9	23,1	10,0				

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Выживаемость больных по детальным рубрикам ЗНО сердца

В табл. 9 и 10 показана динамика выживаемости больных со ЗНО сердца. По рубрике С38.0 (непосредственно ЗНО сердца) наблюдаемая однолетняя выживаемость за весь период наблюдения составила 32,5%, а в последний период – 20,0%. При этом за четыре года (с 2015 по 2018-й) было учтено всего 15 больных.

Наилучший показатель (25–27%) пришелся на рубрики С38.1 (переднее средостение) и С38.3 (средостение неуточненное).

Значительно возрос показатель однолетней выживаемости для больных ЗНО плевры (С38.4) – с 26,1 до 46,6%.

У больных в возрасте до 60 лет эти показатели для всех под-рубрик заметно выше, как и показатель в целом (60,5 и 34,8% соответственно) (табл. 9 и 10).

Выживаемость больных по гистологическим типам ЗНО

Для изучения специфики гистологической структуры и выживаемости пациентов, больных ЗНО сердца, было отобрано 345 гистологических заключений за два периода наблюдения (2000–2009 и 2010–2018) [12]. Никаких резких изменений гистологической структуры не выявлено (табл. 11).

Первые пять мест за собой сохранили:

- М-9050/3 – мезотелиома злокачественная
- М-8000/3 – новообразование злокачественное
- М-8140/3 – аденокарцинома БДУ
- М-9500/3 – нейробластома БДУ
- М-8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ

Наивысший уровень однолетней выживаемости определен для рубрики М-9500/3 – 89,5%. Наименьший – для гистотипов М-8020/3, М-9050/3 и М-8200/3.

Детальная локализационная структура заболеваемости населения ЗНО сердца (С38) среди больных в возрасте до 60 лет (оба пола) [6]
Detailed localization structure of the morbidity of the population with malignant cardiac tumors (С38) among patients under 60 years of age (both sexes) [6]

Табл. 9.

Table 9.

Нозология	2000–2009				2010–2018			2000–2018		
	Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выж. 1-лет.	Абс. число	%	Выж. 1-лет.
			1-лет.	5-лет.						
С38	307		48,3	29,3	310		60,5	617		54,3
сердце .0	30	9,8	34,6	13,5	19	6,1	50,2	49	7,9	39,7
Переднее средостение .1	69	22,5	63,0	38,4	104	33,5	60,8	173	28,0	61,7
заднее средостение .2	44	14,3	71,8	59,4	62	20,0	82,6	106	17,2	78,0
Средостение неуточненное .3	96	31,3	42,2	25,8	69	22,3	51,6	165	26,8	46,0
плевра .4	52	16,9	31,4	12,5	44	14,2	52,9	96	15,6	41,2
за пределами .8	16	5,2	37,5	12,5	12	3,9	39,1	28	4,5	38,2

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Детальная локализационная структура заболеваемости населения ЗНО сердца (С38), оба пола, 60 лет и старше [6]
Detailed localization structure of the morbidity of the population with malignant cardiac tumors (С38) among patients aged 60 years and older (both sexes) [6]

Табл. 10.

Table 10.

Нозология	2000–2009				2010–2018			2000–2018		
	Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выж. 1-лет.	Абс. число	%	Выж. 1-лет.
			1-лет.	5-лет.						
С38	300		25,7	10,0	289		34,8	589		30,1
сердце .0	23	7,7	26,5	5,7	20	6,9	19,6	43	7,3	24,3
Переднее средостение .1	64	21,3	27,6	11,8	72	24,9	59,7	136	23,1	44,1
заднее средостение .2	26	8,7	33,3	12,5	25	8,7	20,8	51	8,7	27,3
Средостение неуточненное .3	85	28,3	22,6	11,3	85	29,3	26,1	170	28,8	24,3
плевра .4	91	30,3	24,7	6,9	75	26,0	28,8	166	28,2	26,5
за пределами .8	11	3,7	27,3	18,2	12	4,2	39,1	23	3,9	33,3

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Гистологическая структура и выживаемость больных со ЗНО сердца (оба пола)
Histological structure and survival of patients with malignant cardiac tumors (both sexes)

Табл. 11.

Table 11.

	2000–2009			2010–2018			2000–2018		
	Абс. число	%	Выж. 1-лет.	Абс. число	%	Выж. 1-лет.	Абс. число	%	Выж. 1-лет.
9050/3	34	5,6	30,3	36	6,0	37,1	70	5,8	33,8
8000/3	31	5,1	32,3	35	5,8	51,6	66	5,5	41,9
8140/3	30	4,9	31,0	24	4,0	39,1	54	4,5	34,6
9500/3	19	3,1	89,5	27	4,5	95,9	46	3,8	93,1
8070/3	11	1,8	27,3	24	4,0	64,4	35	2,9	52,2
8010/3	9	1,5	11,1	16	2,7	37,5	25	2,1	28,0
8020/3	11	1,8	36,4	7	1,2	28,6	18	1,5	33,3
8800/3	4	0,7	50,0	12	2,0	33,3	16	1,3	37,5
9080/3	8	1,3	50,0	7	1,2	84,6	15	1,2	65,5
Итого группа	157	25,8		188	31,4		345	28,6	
Всего	607		37,1	599		47,3	1206		42,4

Источник: БД ПРР СЗФО РФ
NWFD RF PCRD

Практически во всех случаях мы располагаем слишком малым числом наблюдений. По ряду рубрик МКБ-0-3 гистотип опухоли показан формально – «новообразование злокачественное», без уточнения гистотипа опухоли.

Выживаемость больных по стадиям заболевания

Совершенно очевидно, что выживаемость больных находится в зависимости от стадии заболевания.

На рис. 2 и в табл. 12 представлена динамика показателей пятилетней наблюдаемой кумулятивной выживаемости с учетом стадии заболевания. В отличие от многих других локализаций ЗНО, здесь мы видим мизерный удельный вес ранних стадий заболевания, хотя и он существенно завышен для больных, отнесенных ко II стадии заболевания (рис. 2). За три периода наблюдения возрос общий уровень пятилетней выживаемости больных – с 16,8 до 25,7 (на 53,0%) (табл. 12). Уменьшился удельный вес больных с неустановленной стадией заболевания – с 36,0 до 29,4%. Основную часть составляют тяжелые больные с III и IV стадией заболевания (54,7%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами, впервые в России, предпринята попытка установить закономерности распространенности ЗНО сердца на уровне федерального округа. Выявить динамику локализационной и гистологической структуры, а главное, в расчетах 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости выяснить эффективность проводимых противораковых мероприятий.

Установлено, что удельный вес ЗНО сердца среди всех ЗНО находится в пределах 0,01%. 70% больных – это мужчины. Выявляется крайне низкий удельный вес пациентов, больных ЗНО сердца с локализованным процессом, но и он существенно завышен для больных, отнесенных ко II стадии заболевания. Медиана выживаемости мужчин, больных ЗНО сердца, находится в пределах 3–7 месяцев, женщин – от двух месяцев до двух лет.

Летальность больных на первом году наблюдения составляет более 50%. Пятилетняя выживаемость возросла за три периода наблюдения (с 2000 по 2014) с 16,8 до 25,7% (на 53,0%). Все аналитические показатели существенно выше среди лиц моложе 60 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 250 с.
2. Bray F, Colombet M, Mery L, et al., editors. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017; 11. Available from: <http://ci5.iarc.fr/C15-XI/default.aspx>.
3. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al. Survival of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study. *Annals of Oncology*. 2003; 14 Suppl. 5.
4. Sant M, Alleman C, Santaquilani M, et al. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European journal of Cancer*. 2009; 45: 931-91.

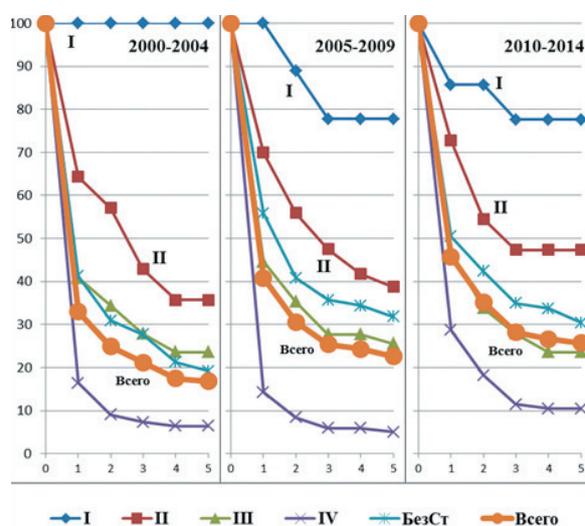


Рис. 2. Динамика 5-летней наблюдаемой кумулятивной выживаемости больных со ЗНО сердца, оба пола, с учетом стадии заболевания. Источник: БД ПРР СПб РФ
 Fig. 2. Dynamics of 5-year observed cumulative survival of patients with malignant cardiac tumors (both sexes), taking into account the disease stage. NWFD RF PCRД

Табл. 12.
 Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных со ЗНО сердца, оба пола, с учетом стадии заболевания
 Table 12.
 Dynamics of 5-year survival of patients with malignant cardiac tumors (both sexes), taking into account the disease stage

Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	БезСт	
2000–2004	Кол-во	4	14	50	117	104	289
	%	1,4	4,8	17,3	40,5	36,0	
	1	100	64,3	40,8	16,4	41,2	33
	2	100	57,1	34,4	9,1	30,9	24,9
	3	100	42,9	27,9	7,3	27,7	21,2
	4	100	35,7	23,6	6,4	21,3	17,5
2005–2009	Кол-во	9	37	57	119	96	318
	%	2,8	11,6	17,9	37,5	30,2	
	1	100	69,9	44,6	14,3	55,8	40,8
	2	88,9	55,9	35,3	8,4	40,8	30,6
	3	77,8	47,5	27,7	5,9	35,7	25,4
	4	77,8	41,7	27,7	5,9	34,4	24,3
2010–2014	Кол-во	15	37	61	118	96	327
	%	4,6	11,3	18,7	36,0	29,4	
	1	85,7	72,7	47	28,7	50,5	45,8
	2	85,7	54,5	33,8	18,2	42,4	35,2
	3	77,6	47,3	27,9	11,5	35	28,2
	4	77,6	47,3	23,6	10,5	33,7	26,6
	5	77,6	47,3	23,6	10,5	30,4	25,7

Источник: БД ПРР СПб РФ
 NWFD RF PCRД

5. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / В.М. Мерабишвили; под редакцией проф. А.М. Беляева. – Санкт-Петербург: Издательские технологии, 2018. – 444 с.
6. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание, уточненное и дополненное / под редакцией проф. В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1998. – 92 с.
7. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I / В.М. Мерабишвили; под редакцией проф. Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 332 с.
8. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / В.М. Мерабишвили; под редакцией проф. Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 408 с.
9. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2015. – 223 с.
10. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть II / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2015. – 228 с.
11. Березкин, Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации / Д.П. Березкин. – Ленинград, 1982. – 24 с.
12. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-0-3), 1 пересмотр / составители Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан; перевод с английского А.В. Филочкиной; под редакцией А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 352 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вахтанг Михайлович Мерабишвили, д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: MVM@niioncologii.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of the Scientific Laboratory of Oncology Statistic Institution “N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Malignant cardiac tumors – rare, but dangerous tumors (based on the data obtained in the Northwestern Federal District of Russia)

©2020. V.M. Merabishvili¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

e-mail: MVM@niioncologii.ru
Received September 18, 2020;
Revised September 25, 2020;
Accepted September 27, 2020

Malignant cardiac tumors are rare, but dangerous tumors with a high mortality rate, not represented at the population level in any statistical collection. The study of its prevalence is possible only using the system of population cancer registries created in the world. Moreover, not at the regional level, only at the level of the federal district or the entire country. In 1993 we created the first in Russia Population-based Cancer Registry. In February 2019, it was possible to combine cancer registries of all 11 administrative territories of the North-West of Russia, with a population of more than 13 million inhabitants and a database of more than 1 million 100 thousand patients. It was only after the creation of the population cancer registry of the Northwestern Federal District that it became possible to study the patterns of prevalence and survival of patients in all tumor localizations, including, among other things, rare malignant cardiac tumors.

KEYWORDS: malignant cardiac tumors; prevalence; annual mortality; median survival; survival of patients, taking into account the stage of the disease; localization and histological structure of tumors; Population-based Cancer Registry; International Classification of Diseases

УДК: 612.171.7

Вспомогательные устройства в лечении хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста

©2020. Г.Г. Хубулава¹, К.Л. Козлов^{1,2*}, А.Н. Богомолов², А.М. Волков¹,
В.Н. Федорец^{2,3}, Е.И. Сенькина²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Поступила в редакцию 03.08.2020 г.

После доработки 03.09.2020 г.

Принята к публикации 05.09.2020 г.

Хроническая сердечная недостаточность является широко распространенным заболеванием, связанным с высокими показателями инвалидизации и летальности, а также снижением качества жизни. При этом подавляющее большинство больных – лица пожилого и старческого возраста.

Современные хирургические методы лечения ХСН способны увеличить продолжительность и качество жизни таких пациентов. Однако потребность намного превышает объемы данной помощи, а некоторые высокоэффективные методы, распространенные в западных странах, до сих пор не применяются в российской клинической практике.

Пожилой возраст является фактором риска развития старческой астении (frailty) и сопутствующей патологии. Пациентам с признаками старческой астении зачастую противопоказана крупная полостная операция. Для таких больных, страдающих тяжелой ХСН, выбором является имплантация устройств долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда. После имплантации этих устройств может наблюдаться регрессия признаков старческой астении.

В России тема комплексного подхода к немедикаментозному лечению ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста изучена недостаточно. В частности, имплантация УДМЦПМ не применяется в отечественной клинической практике, тогда как в странах Запада на протяжении многих лет она является основным и наиболее эффективным методом лечения тяжелой хронической сердечной недостаточности.

Систематизация современной информации по данной теме может способствовать внедрению указанных методов в практическую деятельность, что, в свою очередь, позволит увеличить продолжительность и качество жизни больных тяжелой ХСН в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: имплантируемое устройство; хроническая сердечная недостаточность; немедикаментозное лечение сердечной недостаточности; механическая поддержка кровообращения; устройства долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда; трансплантация сердца; высокотехнологичная медицинская помощь; пожилой возраст; старческая астения

DOI: 10.17816/phf41944/2713-153X-2020-3-2-40-57

СОКРАЩЕНИЯ:

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

УДМЦПМ – устройство долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда;

НУНА – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов хронической сердечной недостаточности;

АКШ – аортокоронарное шунтирование;

ЛЖ – левый желудочек;

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия;

ФВ – фракция выброса;

МСС – модуляция сердечной сократимости;

ФП – фибрилляция предсердий;

ВУЛЖ – вспомогательное устройство непрерывного потока левого желудочка;

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность становится все более распространенным заболеванием в развитых странах. В Европе ею страдают свыше 15 млн человек [1]. По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в общей популяции составляет 7% (в том числе клинически выраженная – 4,5%), увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [2].

До 1990-х годов 60–70% пациентов с ХСН умирали в течение пяти лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее, в РФ средняя годовая смертность среди больных ХСН составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12%. При этом ожидаемая продолжительность жизни без трансплантации сердца или установки медицинского устройства механической поддержки кровообращения составляет менее двух лет [3]. Больные тяжелой ХСН (III и IV класса по классификации NYHA) имеют повышенный риск летального исхода.

Трансплантация сердца считается эффективным методом лечения пациентов с тяжелой, прогрессирующей, резистентной к лекарственной терапии ХСН. Однако возможности получения донорского сердца ограничены.

Имплантируемое устройство долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда, представляющее в основе сердечный насос, существенно уменьшает симптомы тяжелой ХСН и позволяет пациенту дождаться пересадки сердца или является самостоятельным методом лечения [4].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХСН У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Лечение ХСН включает в себя как традиционные, консервативные методы, так и немедикаментозные. Ко второй группе относятся несколько направлений:

1) реваскуляризация миокарда (чрескожные коронарные вмешательства и аортокоронарное шунтирование);

2) различные варианты лечения аритмий (имплантация постоянных электрокардиостимуляторов, кардиовертеров-дефибрилляторов, ресинхронизирующая терапия, радиочастотная абляция, операция «лабиринт»);

3) имплантация, замена клапанов сердца (транскатетерная имплантация клапана аорты, открытая хирургическая пластика или замена клапанов сердца);

4) резекция аневризмы левого желудочка;

5) имплантация УДМЦПМ.

Последнее направление является высокоэффективным и перспективным для больных тяжелой ХСН, которым, ввиду различных причин, в ближайшее время не может быть выполнена пересадка сердца.

Основными целями лечения пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью являются: устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т. п.), снижение количества госпитализаций и улучшение прогноза. При этом снижение смертности и числа госпитализаций являются главными критериями эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Реваскуляризация миокарда

Наиболее распространенной среди немедикаментозных методов достижения основных целей лечения ХСН является реваскуляризация миокарда (стентирование коронарных артерий или АКШ). Реваскуляризацию миокарда у больных ХСН рекомендуется проводить при сохранении приступов стенокардии напряжения на фоне проводимой антиангинальной терапии [5]. Операция АКШ рекомендована как метод выбора у больных ХСН с многососудистым поражением коронарного русла при допустимом хирургическом риске. В то же время,

ВУПЖ – вспомогательное устройство механической поддержки правого желудочка;

БВВУ – имплантируемое бивентрикулярное вспомогательное устройство;

INTERMACS – Межведомственный реестр устройств для механической поддержки кровообращения (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support);

Т3 – трийодтиронин;

Т4 – тироксин;

ТТГ – тиреотропный гормон;

СК – сердечная кахексия;

ПЖ – поджелудочная железа;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

МНО – международное нормализованное отношение;

ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ЦВК – цереброваскулярные катастрофы;

АД – артериальное давление;

ЖА – желудочковые аритмии;

НПЖ – недостаточность правого желудочка;

ОШ – отношение шансов;

ДИ – доверительный интервал;

МПК – механическая поддержка кровообращения.

важным условием для выполнения реваскуляризации является наличие жизнеспособного миокарда. Оценку его жизнеспособности должно включать обследование пациентов с сердечной недостаточностью. При проведении АКШ возможно выполнение аневризмэктомии и пластики левого желудочка у больных тяжелой ХСН (NYHA III-IV ФК) при наличии аневризмы большого размера или крупного тромба в ее полости [6].

Сердечная ресинхронизирующая терапия

С начала 1990-х годов в терапии СН с целью предотвращения внезапной смерти стала широко применяться СРТ с использованием кардиостимуляторов-ресинхронизаторов, в том числе с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) [7]. СРТ рекомендуется пациентам с симптомной ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс, морфологией комплексов QRS, соответствующей блокаде левой ножки пучка Гиса, и фракцией выброса левого желудочка не более 35% на фоне проводимой медикаментозной терапии с целью уменьшения симптомов, снижения заболеваемости и смертности [8]. Для снижения заболеваемости всем пациентам с ХСН и низкой ФВ, которым показана желудочковая стимуляция по поводу атриовентрикулярной блокады высокой степени (включая пациентов с фибрилляцией предсердий), независимо от функционального класса СН, вместо правожелудочковой стимуляции рекомендуется СРТ. В то же время, СРТ не показана пациентам с длительностью QRS < 130 мсек [9].

Модуляция сердечной сократимости

Перспективным направлением в терапии пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий, не имеющих показаний или не получивших достаточного клинического эффекта от СРТ, является модуляция сердечной сократимости. «Модуляция сердечной сократимости (МСС) представляет собой подачу импульсов высокой амплитуды (7,5 В) с длительностью 22 мс, не вызывающих возбуждение клеток, в период абсолютной рефрактерности миокарда желудочков. В результате увеличивается вход Са²⁺ через мембрану клетки и улучшается сократимость кардиомиоцитов» [10].

МСС рекомендуется пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ 25–45%, ХСН II-III ФК, узким комплексом QRS (менее 130 мс) с целью улучшения толерантности к физической нагрузке, качества жизни и облегчения симптомов сердечной недостаточности [11]. МСС увеличивает ФВ приблизительно на 5% и со временем улучшает другие параметры сердечной деятельности. Однако в настоящее время данный метод лечения отсутствует в российских и зарубежных клинических рекомендациях. В нашей стране МСС применяется в рамках исследовательской деятельности лишь в нескольких научных центрах. Для широкого внедрения данных устройств в практику требуется проведение большего количества клинических исследований.

ДЛИТЕЛЬНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА МИОКАРДА

Устройство долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда (УДМЦПМ) является

средством спасения для больных с прогрессирующей тяжелой ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, которым приходится длительное время ожидать трансплантации сердца. В большинстве случаев имплантация УДМЦПМ становится альтернативой операции по пересадке сердца.

УДМЦПМ на протяжении многих лет успешно используются в странах Запада, при этом распространенность данного метода лечения неуклонно возрастает. За 2016 год только в Германии было имплантировано около 1000 таких устройств. Использование УДМЦПМ стало стандартом лечения пациентов в финальной стадии ХСН. Доступность этих устройств небольших размеров в сочетании с нарастающим клиническим опытом расширили целевую аудиторию. УДМЦПМ стали применяться у более сложных больных, включая пожилых, детей, пациентов с врожденными пороками и сопутствующей патологией.

Устройства значительно эволюционировали за последние десять лет. Они стали более долговечными и надежными, а количество осложнений, связанных с их использованием, существенно снизилось. В России впервые имплантация УДМЦПМ выполнена в феврале 2020 года в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Лишь незначительное число пациентов, которые нуждаются в трансплантации сердца и уже получили УДМЦПМ, способны найти донора. Следовательно, УДМЦПМ для большинства таких пациентов остается единственным средством, сохраняющим жизнь и существенно улучшающим ее качество. Данный факт подчеркивает актуальность и важность внедрения и широкого применения УДМЦПМ в России.

С возрастом количество пациентов с ХСН увеличивается, а болезнь приобретает более тяжелые формы, соответственно, растет потребность в имплантации УДМЦПМ. В возрасте более 50 лет находятся 72% кандидатов для имплантации устройства [12]. Средний возраст – 55 лет.

Применение УДМЦПМ требует внимательного отношения ко всем этапам лечения, начиная с отбора кандидатов и заканчивая послеоперационным ведением. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, реаниматологов, кардиологов, перфузиологов, координаторов УДМЦПМ, психологов и других специалистов из области здравоохранения.

Конструкция УДМЦПМ

Конструкция УДМЦПМ, как правило, состоит из четырех компонентов: сердечный насос, аккумулятор, кабель и контроллер (рис. 1). Сердечный насос подсоединяется к левому (или правому) желудочку и перекачивает кровь из сердца в остальные части тела. Аккумуляторы обеспечивают бесперебойную работу устройства на протяжении нескольких часов. Кабель подает электропитание и осуществляет обмен данными между контроллером и сердечным насосом. Этот компонент системы частично расположен снаружи тела. Контроллер контролирует работу насоса, подает предупреди-

тельные сигналы и может обеспечить резервное питание на протяжении нескольких минут в случае экстренной ситуации.

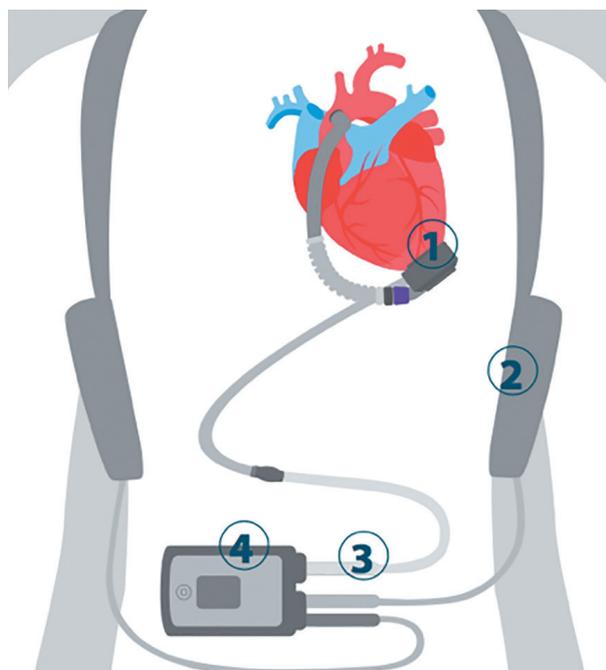


Рис. 1. Схема расположения компонентов УДМЦПМ (может отличаться в зависимости от модификации устройств). 1 – сердечный насос; 2 – аккумуляторы; 3 – кабель; 4 – контроллер
 Fig. 1. Layout of long-term mechanical circulatory support device (LT-MCSD) components (may differ depending on the device modification). 1 – heart pump; 2 – batteries; 3 – cable; 4 – controller

Классификация и выбор УДМЦПМ

Среди УДМЦПМ выделяют следующие разновидности:

1. Имплантируемое вспомогательное устройство непрерывного потока левого желудочка. Данное устройство является наиболее часто используемым. ВУЛЖ с центробежным или осевым потоком хорошо зарекомендовало себя с точки зрения безопасности и эффективности циркуляторной поддержки у пациентов с финальной стадией СН [13]. Однако некоторые ситуации требуют использования устройств временной или постоянной бивентрикулярной поддержки.

2. Имплантируемое вспомогательное устройство механической поддержки правого желудочка (ВУПЖ). Имплантация временного ВУПЖ показана для реципиентов ВУЛЖ в случае риска развития правожелудочковой недостаточности (6–28% реципиентов ВУЛЖ требуют имплантации ВУПЖ) [14]. Отсроченная имплантация или имплантация ВУПЖ по экстренным показаниям увеличивают риск смертности и заболеваемости в сравнении с ранней имплантацией ВУПЖ. Недостаточность правого желудочка, требующая имплантации ВУПЖ, – наиболее значимый фактор риска ранней смерти у реципиентов ВУЛЖ [14]. Временное ВУПЖ может быть использовано в период восстановления правого желудочка после имплантации ВУЛЖ и может быть замещено устройством долговременной механической поддержки миокарда правого желудочка, если это необходимо.

Временное ВУПЖ может быть имплантировано чрескожно, наименее инвазивным способом, либо с применением стернотомического доступа. Одновременное использование клинических, гемодинамических, эхокардиографических и биохимических параметров может быть полезным в предоперационной оценке функции правых отделов, а также для оценки необходимости периперационного использования ВУПЖ. Пациенты с удовлетворительной функцией правых отделов, нуждающиеся лишь в ВУЛЖ, имеют более высокие показатели выживаемости, меньшее число нежелательных исходов и более высокое качество жизни в сравнении с пациентами, нуждающимися в бивентрикулярных вспомогательных устройствах или полной замене сердца на искусственное [15].

3. Имплантируемое бивентрикулярное вспомогательное устройство. Данное устройство может рассматриваться для пациентов с высоким риском развития недостаточности правого желудочка как временная мера перед трансплантацией сердца [16]. Существует несколько конфигураций БВВУ: паракорпоральное бивентрикулярное устройство с пульсирующим потоком; имплантируемое ВУЛЖ, соединенное с конкурентным паракорпоральным или чрескожным ВУПЖ; два имплантируемых ВУЛЖ непрерывного потока. Данные конфигурации обеспечивают сопоставимые результаты [15]. Введение двух имплантируемых ВУЛЖ с непрерывным потоком, как возможной конфигурации БВВУ, применяется преимущественно в специализированных центрах. Однако официальное применение ВУЛЖ с непрерывным потоком в качестве ВУПЖ не разрешено.

4. Имплантация искусственного сердца. Данная мера является этапом на пути к трансплантации сердца у пациентов с бивентрикулярной недостаточностью и обеспечивает результаты, сравнимые с имплантацией БВВУ [17]. Имплантация искусственного сердца может быть рассмотрена для пациентов с анатомическими или иными состояниями, недостаточно компенсированными установкой двух ВУЛЖ или экстракорпорального БВВУ. Например, при неувеличенных желудочках или у пациентов, имеющих значимые сопутствующие кардиальные патологии, такие как гипертрофическая кардиомиопатия, сердечные опухоли, сложные постинфарктные дефекты межжелудочковой перегородки или врожденные пороки с финальной стадией ХСН. Имплантация искусственного сердца связана с более низким риском развития инсульта в сравнении с БВВУ, что в итоге приводит к лучшей выживаемости.

Отбор кандидатов для имплантации УДМЦПМ

Имплантация устройства долговременной механической циркуляторной поддержки миокарда связана с риском развития ранних и отсроченных осложнений, использованием большого количества ресурсов и расходов, повторными госпитализациями и потенциальной психологической травмой для пациента и родственников. Отбор кандидатов с наилучшим соотношением риска и пользы является ключевым этапом и позволяет достичь наилучшего эффекта от лечения.

Современные рекомендации Европейского общества кардиологов говорят о целесообразности использования УДМЦПМ, однако критерии для отбора кан-

дидатов в них весьма скудны. Тем не менее, доступно большое количество данных, позволяющих предсказать исходы лечения при наличии или в отсутствие анализируемых устройств.

Крупные исследования [18, 19] свидетельствуют об эффективности УДМЦПМ у пациентов с низкой фракцией выброса (менее 25%), находящихся на инотропной поддержке или достигших IIIb или IV функционального класса ХСН в соответствии с классификацией NYHA, на фоне проводимой медикаментозной терапии. Кроме того, максимальное потребление кислорода на уровне 12 мл/кг/мин также часто использовалось в качестве критерия включения больных в группу кандидатов.

Ввиду ограничений любых одиночных критериев для оценки прогноза ХСН и послеоперационной летальности с УДМЦПМ Lund L. H. и соавт. рекомендована тщательная оценка риска отдельной экспертной командой [20]. Имеется множество одиночных факторов риска и комплексных шкал, доступных в виде интерактивных онлайн-приложений, которые могут помочь команде врачей в максимально тщательной оценке и принятии осознанного решения [20].

Клинические данные, такие как повторяющиеся госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, являются для врача показателем того, что состояние пациента близко к критическому. Более того, некоторые параметры плазмы крови (маркеры повреждения кардиомиоцитов, нейрогормональной активации, воспаления, фиброза) являются независимыми предикторами исхода у пациентов с прогрессирующей ХСН. Кардиореспираторный тест включает параметры, описывающие не только кардиальную, но и периферическую функции. Оценка вышеуказанных показателей важна при отборе пациентов, не находящихся на инотропной поддержке, для терапии УДМЦПМ.

Важна тщательная оценка психосоциального состояния потенциальных кандидатов для УДМЦПМ. К примеру, результаты имплантации хуже у одиноких. Активная фаза зависимостей (алкогольной, наркотической и т. д.) является противопоказанием. Кроме того, не зависящие от пациентов факторы (такие как организация медицинской помощи и доступ к дальнейшему наблюдению и лечению) также тесно связаны с исходом лечения [21].

Большинство кандидатов для имплантации УДМЦПМ относятся к первым трем уровням шкалы INTERMACS. Все они зависимы от инотропной поддержки. Пожилой возраст и зависимость от инотропных препаратов также связаны с коморбидными состояниями. Таким образом, тщательное обследование перед имплантацией является ключевым для выявления противопоказаний. Например, хирургических, тяжелых коагуляционных и гематологических нарушений, необратимой полиорганной недостаточности. Больше того, возможно выявление патологий, ограничивающих продолжительность жизни и шансы на улучшение состояния после имплантации УДМЦПМ.

Старческая астения – это биологическое явление, при котором истощаются физиологические резервы, повышается уязвимость к стрессовым факторам в результате многочисленных заболеваний, старения и ин-

валидности. Встречается примерно у 10% пациентов, зарегистрированных в Регистре INTERMACS. Старческая астения подразумевает наличие хотя бы одного из нижеперечисленных симптомов: уменьшение площади поверхности тела, слабость, истощение, медлительность, снижение активности. Специфического определения этому явлению нет, существует лишь так называемая шкала Frailty [22]. Старческая астения приводит к потребности в значительно более продолжительной механической вентиляции, длительному пребыванию в стационаре и большей отсроченной летальности у пациентов с УДМЦПМ. В то же время, после имплантации УДМЦПМ может наблюдаться регрессия признаков старческой астении [23].

Пожилой возраст является фактором риска развития старческой астении и сопутствующей патологии. Однако некоторые ретроспективные исследования [24, 25] выявили эффективность и целесообразность имплантации УДМЦПМ у пожилых больных. Таким образом, один только возраст не может служить критерием исключения из группы кандидатов на имплантацию УДМЦПМ.

Почечная недостаточность при прогрессирующей ХСН обязательно должна оцениваться. Необходимо при этом определить, является она первичной либо вторичной. Наличие почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин увеличивает риск необходимости перидооперационной заместительной почечной терапии, раннего развития правожелудочковой недостаточности, развития инфекционных осложнений и госпитальной летальности у лиц с УДМЦПМ. Первичные некурабельные заболевания почек с тяжелой почечной недостаточностью являются противопоказанием для имплантации УДМЦПМ ввиду неблагоприятного прогноза. При хроническом гемодиализе имплантация УДМЦПМ допускается у тщательно отобранных пациентов, но лишь в случае отсутствия других противопоказаний.

Сахарный диабет нередко встречается у реципиентов УДМЦПМ (43%), но, вопреки результатам более ранних исследований, не увеличивает смертность или частоту возникновения серьезных нежелательных событий в процессе функционирования УДМЦПМ. Терапия УДМЦПМ позволяет более успешно контролировать диабет, что связано с улучшением сердечного выброса и нормализацией биохимических показателей. В то же время, в отношении пациентов с сахарным диабетом необходима повышенная осторожность ввиду увеличенного риска прогрессирования ХСН и развития перидооперационных инфекционных осложнений [26].

У кандидатов на имплантацию УДМЦПМ рекомендовано исследование кала на скрытую кровь с целью исключения скрытых источников кровотечения. У больных с имплантированными УДМЦПМ желудочно-кишечные кровотечения случаются довольно часто ввиду развития ангиодисплазии, приобретенного синдрома Виллебранда и других состояний, связанных с проводимой антикоагулянтной терапией.

Дисфункция печени развивается в виде гипоксического гепатита у пациентов с острой СН или, чаще, в виде

«кардио-гепатического» синдрома в условиях застойной ХСН. Это нарушение является предиктором нежелательных исходов у пациентов с прогрессирующей СН, нуждающихся в имплантации УДМЦПМ. Однако печень имеет значительный регенераторный потенциал, который может проявиться именно после имплантации УДМЦПМ. Дисфункция печени влияет на уровень циркулирующих маркеров коагуляции до вмешательства и на потребность в препаратах крови после вмешательства. Кратковременные или долговременные вспомогательные миокардиальные устройства могут спасти пациентов с перипортальной кардиомиопатией [27].

Подготовка к операции

Перед оперативным вмешательством рекомендуется тщательное обследование пациентов для оценки коморбидных состояний, способных влиять на послеоперационную выживаемость, а также для их устранения или компенсации до вмешательства.

Предоперационная подготовка связана с коррекцией гемодинамики, поскольку преодоление низкого сердечного выброса и недостаточности правого желудочка являются основными целями лечения. Должно быть оценено взаимодействие между состоянием правого желудочка и функцией органов-мишеней. Предоперационная подготовка не предполагает полной нормализации функций органов и систем; положительная динамика на фоне проводимой терапии должна расцениваться как достижение поставленной цели. Кроме того, никакие выводы относительно обратимости дисфункции органов не могут быть сделаны, пока сердечный выброс не будет скорректирован. Молодой возраст больных СН, нуждающихся в имплантации УДМЦПМ, связан с более высокой вероятностью восстановления функций органов-мишеней при скорректированном сердечном выбросе. Предоперационное выявление других кардиологических патологических состояний имеет первостепенное значение для повышения выживаемости и снижения частоты послеоперационных осложнений. Наличие у пациента отягощающих кардиологических патологий требует соответствующего планирования хода операции [28]. Механические протезы в аортальной позиции должны быть заменены на биологические перед имплантацией устройств механической поддержки левого желудочка или бивентрикулярных поддерживающих устройств.

Неврологические и когнитивные функции должны быть оценены до имплантации УДМЦПМ. Не существует каких-либо общемировых психосоциальных оценочных шкал. Однако для кандидатов на имплантацию УДМЦПМ может применяться Стэнфордская шкала психосоциальной оценки (SIPAT) [29].

Рекомендуется оценка легочной функции. Для оценки легочной гипертензии рекомендованы инвазивная оценка гемодинамики и оценка резистентности легочных капилляров [30]. Коррекция давления в легочных капиллярах после имплантации УДМЦПМ благоприятствует успешной трансплантации сердца.

При оценке прогноза в ходе подготовки к операции у больных с тяжелой ХСН важно выявление синдрома

нетиреоидных заболеваний – состояния, сопровождающегося снижением уровня тиреоидных гормонов в крови при соматических заболеваниях в отсутствие патологии щитовидной железы. Данное состояние сопровождается низким содержанием в плазме Т3 и Т4, повышенным уровнем реверсивного Т3 и нормальным или незначительно сниженным уровнем ТТГ. Синдром нетиреоидных заболеваний часто наблюдается у критически больных пациентов (распространенность – 18%) и играет негативную прогностическую роль. Раннее выявление после имплантации УДМЦПМ синдрома с низким уровнем Т3 связано с повышенным риском осложнений и смерти пациента.

Сердечная кахексия (СК) – снижение массы миокарда более чем на 5% за шесть месяцев, не связанное с терапией диуретиками. СК чаще встречается в старческом возрасте и может приводить к удлинению сроков госпитализации и более высоким расходам. Распространенность СК при СН составляет 19%. Это одно из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний наряду с опухолями и хронической обструктивной болезнью легких (34% и 29% соответственно). Патофизиологические механизмы СК включают метаболические и нейрогормональные нарушения. Наличие злокачественных новообразований является причиной выбора стратегии имплантации временных устройств в качестве временной меры перед трансплантацией [31].

Для оценки нутритивного статуса в качестве показателя нежелательных исходов может использоваться прогностический нутритивный индекс (альбумин и преальбумин сыворотки и общее содержание лимфоцитов) [32].

Анестезиологическая помощь

Клиническое состояние пациентов, нуждающихся в имплантации УДМЦПМ, может быть очень разным, начиная от состояния компенсации (с низким кардиальным резервом) и заканчивая кардиогенным шоком. Ввиду чего периоперационное анестезиологическое ведение может быть весьма непростым.

Для индукции не рекомендован пропофол из-за его негативного влияния на сократимость миокарда и системное сосудистое сопротивление. Предпочтительно использование этоmidата (0,2–0,3 мг/кг) или комбинации мидазолама и суфентанила. Анальгезия может осуществляться короткодействующими опиоидами, такими как фентанил или суфентанил. Анестезия проводится путем непрерывной инфузии пропофола и опиоидов. Механическая вентиляция направлена на предотвращение гипоксии и гиперкапнии, способных привести к увеличению сопротивления легочных капилляров. Протективные режимы вентиляции с дыхательным объемом 6–8 мл/кг снижают риск связанного с вентиляцией повреждения легких.

Чреспищеводная эхокардиография является основным методом диагностики и мониторинга в процессе имплантации УДМЦПМ. Проведение ее до вмешательства позволит определить наличие внутрисердечных тромбов, их размер, локализацию и подвижность, что может повлиять на стратегию операции. Больше того, могут быть обнаружены открытое овальное окно и дру-

гие предсердные и желудочковые дефекты. Аортальная регургитация снижает эффективность УДМЦПМ, поэтому ее целесообразно отслеживать не только перед операцией, но и в тот момент, когда пациент находится на кардиопульмональной поддержке.

При работе с пациентами из группы риска недостаточности поджелудочной железы для улучшения сократимости миокарда и снижения резистентности легочных капилляров рекомендовано [30] использование адреналина, милринона и ингаляционных легочных вазодилаторов. Ранними критериями диагностики послеоперационной недостаточности ПЖ являются сердечный выброс $<2 \text{ л/мин/м}^2$, сатурация венозной крови $<55\%$ и среднее артериальное давление $<50 \text{ мм Hg}$. Потребность в инотропных препаратах, дилатация ПЖ и уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ являются признаками развития недостаточности ПЖ. В этом случае должно быть рассмотрено подключение временного вспомогательного устройства поддержки миокарда ПЖ.

Важно также соблюдать режимы периоперационного введения гепарина с целью оптимизации рисков тромботических и геморрагических осложнений. Если используется аппарат искусственного кровообращения, рекомендуемая доза гепарина составляет 400 Ед/кг с целевым значением активированного частичного тромбластинового времени $>400 \text{ сек}$. Если пациент находится на экстракорпоральной мембранной оксигенации, рекомендуемая доза гепарина составляет 100 Ед/кг , а величина АЧТВ в интервале от 160 до 180 сек. Подобным образом имплантация ВУЛЖ в режиме off-pump обычно проводится на фоне инфузии гепарина 100 Ед/кг .

Послеоперационное ведение

Долгосрочный успех имплантации УДМЦПМ зависит от оптимального послеоперационного ухода в палате интенсивной терапии. Среди важнейших аспектов данного процесса следует отметить контроль функции правого желудочка, оптимизацию инфузионной и инотропной поддержки, адекватную седатацию, анальгезию, контроль параметров вентиляции и оптимальный трансфузионный подход. Для пациентов с имплантированным УДМЦПМ необходимо осуществление стандартного мониторинга, такого же, как проводится в учреждении для пациентов после кардиохирургических вмешательств.

В послеоперационном периоде рекомендовано [30] непрерывное мониторирование электрокардиографических параметров, пульсоксиметрии, центрального венозного давления и инвазивное измерение артериального давления. Кроме того, необходимо проведение послеоперационного лабораторного мониторинга, включающего ежедневный лабораторный анализ на содержание гемоглобина и лактатдегидрогеназы. Отключение от временной поддержки ПЖ рекомендовано [30] проводить под контролем эхокардиографии.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия, связанная с УДМЦПМ, подразумевает наличие трех периодов: предоперационного, интраоперационного и послеоперационного. Лече-

ние при той или иной кардиохирургической процедуре принципиально не отличается [33], однако каждый период имеет свои особенности и требует специфического подхода. Длительная антитромботическая терапия является стандартизированной, хотя баланс между склонностью к тромбозам и кровотечениям довольно тонкий. Кроме того, оптимальная длительная антикоагулянтная терапия должна зависеть как от особенностей самого пациента, так и от типа устройства.

Нормализация параметров гемостаза перед операцией является ключевой мерой профилактики послеоперационных кровотечений, необходимости в гемотрансфузии, недостаточности ПЖ и повторного вмешательства. Временное поддержание кровообращения до вмешательства требует назначения внутривенных антитромбоцитарных препаратов. Коагулопатия является неизбежным состоянием ввиду активации и высокого потребления факторов коагуляции на фоне кардиогенного шока и воздействия биоматериалов и устройств. Данное обстоятельство требует специфического и более агрессивного предоперационного лечения.

В процессе операции рекомендованы интенсивная антикоагулянтная терапия и, наряду с другими кардиохирургическими протоколами, полное восстановление компонентов крови и факторов коагуляции по завершении операции [33], исключая операционную технику off-pump или операцию по имплантации экстракорпорального устройства поддержки миокарда, где могут быть рассмотрены к назначению низкие дозы гепарина.

Ранняя послеоперационная антикоагулянтная терапия является необходимой для предотвращения тромботических осложнений. Препаратом для внутривенного назначения является нефракционированный гепарин. Кроме того, был описан успешный опыт применения прямого ингибитора тромбина. Антикоагулянтная терапия должна проводиться в течение 8 часов после операции, если кровопотеря составила $<50 \text{ мл/час}$. Первоначальное АЧТВ должно составлять 40 сек и нарастать до 55–60 сек в течение 48–72 часов после операции. Уровень международного нормализованного отношения должен соответствовать значению, рекомендованному для каждого конкретного УДМЦПМ. Целевое значение МНО – 2–3. Ацетилсалициловая кислота назначается в соответствии со спецификацией устройства. Не рекомендовано использование новых оральных антикоагулянтов [30].

Для контроля антикоагулянтной терапии рекомендовано измерение АЧТВ и фактора Ха. В качестве переходной терапии рекомендовано назначение гепарина, если МНО <2 и в случае, если планируется инвазивное вмешательство или внесердечные оперативные вмешательства [30]. Также могут назначаться низкомолекулярные гепарины.

Частое измерение МНО в домашних условиях, а также контроль специалиста позволяют достичь высокой приверженности к антикоагулянтной терапии [34].

Антитромбоцитарная терапия должна назначаться на постоянной основе в процессе функционирования УДМЦПМ и в различных клинических ситуациях.

Реабилитация

Целью ее является адаптация пациентов с УДМЦПМ к нормальной и независимой жизни. Помимо стандартных целей кардиологической реабилитации, включающих улучшение функциональных способностей и физической силы, имеются также и специфические цели для больных с УДМЦПМ, к которым относятся обучение управлению и обращению с устройством, самостоятельной коррекции МНО при выходе из терапевтического диапазона; уход за местом выхода кабеля; психологическое и психосоциальное консультирование.

Все пациенты, которым имплантированы УДМЦПМ, должны проходить курс кардиологической реабилитации в реабилитационных центрах, имеющих опыт работы с данными устройствами. Для достижения независимости и мобильности в повседневной жизни необходимо соблюдать многокомпонентную реабилитационную программу, состоящую из тренировки выносливости и силы, обучения уходу за устройством и периферическими деталями, а также самостоятельного контроля параметров коагуляции. Пациенты с неврологическими осложнениями после имплантации УПЖ должны проходить реабилитацию в центрах, объединяющих как кардиологическую, так и нейрореабилитацию.

Упражнения на развитие силы должны проводиться в соответствии с рекомендациями по восстановлению больных СН. В процессе реабилитации тренировочные упражнения для минимизации риска падения или других непредвиденных ситуаций должны проводиться на велоэргометре. Они могут осуществляться в соответствии с модифицированной шкалой Борга, на высоком уровне (около 13), который предполагает тренировку в интервале между анаэробным порогом и уровнем респираторной компенсации. Для управления тренировочным процессом может использоваться кардиопульмональный стресс-тест. Данный подход в некоторых группах пациентов с УДМЦПМ показал увеличение пиковой скорости кислорода от 10 мл/кг/мин до >14 мл/кг/мин на момент выписки [35]. Наибольшая нагрузка должна приходиться на нижние конечности, что является важным для тренировки повседневной активности (вставание, прогулка). Кроме того, в критической стадии заболевания именно ноги обладают склонностью к раннему ухудшению состояния, а потому именно их необходимо в первую очередь восстанавливать. В особенности необходимо тренировать функцию жима ногами, разгибание, сгибание, приведение и отведение.

Амбулаторная помощь больным с УДМЦПМ

Пациентам с УДМЦПМ рекомендовано регулярное амбулаторное наблюдение [30]. В процессе каждого визита должен быть проведен следующий комплекс процедур: общий осмотр (особое внимание – месту выхода панели управления), измерение артериального давления, лабораторное обследование (коагулограмма, параметры гемолиза), техническое исследование аппарата, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография.

Программы УДМЦПМ требуют организации, планирования и присутствия соответствующих специалистов.

Долговременный и средней продолжительности успех амбулаторного лечения пациентов с УДМЦПМ зависит от мультидисциплинарности подхода: участия координаторов УДМЦП, кардиологов-специалистов в области СН, сердечно-сосудистых хирургов и других специалистов в области здравоохранения.

Планирование выписки начинается на предоперационном этапе с оценки когнитивных способностей пациента, системы поддержки и домашнего окружения. Обучение пациентов, членов семьи, а также ухаживающего персонала должно проводиться врачебной командой в стационаре, где осуществляется имплантация.

Ключевым является составление понятного алгоритма, описывающего, когда и как искать помощь, включая выдачу карт с инструкциями относительно действий в экстренной ситуации и контактами для размещения в кармане и комнате пациента. Врачебная команда в области УДМЦПМ также ответственна за информирование врачей общей практики, семейных врачей и врачей неотложной помощи о выписке пациента с УДМЦПМ.

Наблюдение за местом выхода кабеля

В среднем у 50% пациентов развивается воспалительный процесс в месте выхода периферического кабеля. Поэтому осмотр места выхода кабеля должен проводиться при каждом визите к врачу. Особое внимание необходимо обращать на размещение кабеля и использование устройств для удерживания. При осмотре места выхода кабеля может оказаться полезным фотографирование. Развитие воспалительного процесса в месте выхода кабеля зависит от наличия факторов риска у каждого конкретного пациента.

С первого дня операции необходимо привлекать внимание пациента к строгой чистоте кабеля. Асептическая повязка меняется каждый день, а место выхода сохраняется сухим. Использование закрепляющих устройств для стабилизации кабеля позволяет минимизировать риск травмы.

Перед выпиской необходимо проведение подробного инструктажа пациентов и их родственников о принципах ухода за кабелем. После выписки все они должны придерживаться принципов личной асептики. Каждому пациенту выдается набор для ухода за кабелем и для замены повязки. Замена повязки выполняется им самим или членами семьи 1–2 раза в неделю в соответствии с состоянием тканей вокруг места выхода, а также в соответствии с рекомендациями врача-координатора.

Восстановление миокарда

Улучшение работы миокарда наблюдается у 5–10% пациентов с УДМЦПМ. При этом более высокая степень восстановления отмечается при длительном использовании устройства [36]. Восстановление миокарда наблюдается преимущественно у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, миокардитом и перипортальной кардиомиопатией. Предикторами этого результата являются молодой возраст и более короткая продолжительность заболевания. Восстановление менее ожидаемо у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Для улучшения состояния миокарда были предложены разнообразные фармакотерапевтические подходы. На сегодняшний день показано [37], что непрерывность и оптимизация медикаментозной терапии, а также нейругуморальная блокада являются стратегиями восстановления функции миокарда. Некоторые подтипы миокардитов и перипортальных кардиомиопатий также чувствительны к медикаментозной терапии [37]. Для идентификации кандидатов на восстановление функции миокарда и удаление в перспективе УДМЦПМ разработано большое количество протоколов [38].

Все пациенты с неишемической кардиомиопатией должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на выздоровление, а УДМЦПМ – как средство восстановления функции миокарда.

Для определения восстановления миокарда должны быть использованы стандартизованные протоколы. Ввиду этого пациенты должны регулярно проходить эхокардиографическое обследование в рамках амбулаторного наблюдения. Размеры, формы и функции желудочков должны оцениваться количественно. При синусовом ритме и ремоделировании миокарда желудочков (конечно-диастолический размер ЛЖ ≤ 55 мм, фракция выброса ЛЖ $\geq 45\%$) необходим эхокардиографический контроль снижения скорости работы насоса для решения вопроса об удалении устройства.

Пороговыми значениями для удаления устройства являются: сердечный индекс $> 2,61$ л/мин/м², среднее давление в легочной артерии < 16 мм Hg, среднее давление в правом предсердии < 10 мм Hg. Необходимо удостовериться в нормальных показателях коагуляции.

Описано несколько стратегий удаления УДМЦПМ. В зависимости от особенностей пациента и хирургических предпочтений может допускаться как изолированное удаление насоса и кабеля, так и полное удаление устройства. У пациентов в критическом состоянии или с высоким риском оперативного вмешательства (например, с выраженной старческой астенией) можно рекомендовать перевязку выносящего графта через доступ под мечевидным отростком или скручивание с обрезанием кабеля под кожей без удаления насоса (отключение). Однако данная техника обязывает пациента к продолжению терапии антикоагулянтами, поскольку канюля выносящего графта остается в желудочке. Полное удаление системы должно быть стандартным подходом при развитии инфекционного процесса, связанного с устройством.

После удаления УДМЦПМ по причине восстановления функции миокарда пациенты получают пожизненное лечение по СН у соответствующих специалистов как для продолжения терапии, так и для своевременного выявления возможного усугубления СН.

Осложнения после имплантации УДМЦПМ и их профилактика

Несмотря на то, что технический дизайн УДМЦПМ и клиническое ведение пациентов с УДМЦПМ значительно улучшились, поздние осложнения все же случаются. К ним относятся: летальный исход, кровотечение, местная

инфекция, сердечная аритмия, дыхательная недостаточность, сепсис, инфицирование кабеля или хирургического кармана насоса, сердечная недостаточность правого желудочка, почечная недостаточность, психические расстройства, инсульт, тромбоз периферических сосудов, дисфункция печени, неврологические нарушения, гемолиз.

Осложнения, связанные с УДМЦПМ

Поздние осложнения, связанные с сердечным насосом, включают повреждение кабеля, неисправность насоса и окклюзию выносящего графта.

Осложнения, связанные с взаимодействием насоса и организма: тромбоз насоса, желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные осложнения (ишемический или геморрагический инсульт), аритмии.

Около 13% случаев неисправности устройств связано с неисправностью сердечного насоса, в то время как более 60% приходится на неисправность батарей, контроллера и периферического кабеля [39]. Повреждения кабеля, возникающие при управлении устройством, – довольно редкое, но серьезно угрожающее жизни осложнение. Они, как правило, вызваны переломом кабеля при внезапном механическом воздействии. Также описано произвольное обрезание или отсоединение кабеля от контроллера [40]. Восстановление большинства переломов кабеля является простой манипуляцией. В случае, если поврежденный кабель не может быть восстановлен, может потребоваться удаление или замена насоса, трансплантация сердца по экстренным показаниям. В противном случае это может привести к летальному исходу.

Дисфункция насоса чаще всего является следствием его тромбоза. Однако в ряде случаев может возникать техническая неисправность какого-то из компонентов системы, включая контроллер, батареи или конвекторы. Технические неисправности чаще возникают в устройствах с пульсирующим потоком, нежели в устройствах с непрерывным потоком.

Тромбоз может происходить в различных частях УДМЦПМ, каждая из которых нуждается в специфических мероприятиях. Возможно развитие таких осложнений, как обструкция тромбом приносящей канюли («высокий» тромбоз); тромб, застрявший между лопастью и корпусом (тромбоз насоса); скручивание или стеноз выносящего графта («низкий» тромбоз). Окклюзия выносящего графта может возникнуть в результате стеноза, тромбоза или заворота графта, что может привести к прогрессирующему снижению кровотока вплоть до остановки кровообращения с развитием симптомов СН и смерти [41].

Диагноз выставляется на основании клинических симптомов, параметров работы насоса, лабораторных тестов и визуализирующих методик. Как правило, пациенты с тромбозом насоса подвергаются различной степени риска нарушения кровообращения, о чем сообщают сигналы тревоги. Анализ лог-файлов, полученных от насоса, может быть значимым в определении кон-

клетного вида обструкции. Большинство чрезвычайных ситуаций влекут потребление энергии. Высокая степень потребления энергии является показателем тромбоза насоса, поскольку для выталкивания прежнего объема крови в присутствии механической преграды на вращение затрачивается значительно больше энергии. Программное обеспечение разработано для анализа лог-файлов, загруженных от насоса, включая данные, касающиеся уровня потребления энергии и характера потоков крови в течение времени развития симптомов. Наиболее общий клинический симптом, свидетельствующий о тромбозе насоса, – гемолиз. Дестабилизация гемодинамики и возобновление симптомов ХСН являются признаками тромбоза высокого или низкого уровней. Неврологические события, какие-либо отклонения в параметрах потоков или какие-либо тромбоэмболические события должны быть целенаправленно исследованы.

Для диагностики обструкций системы применяются эхокардиография с рамп-тестом [42], компьютерная томография и ангиография.

Радикальным лечением «высокого» тромбоза является хирургическая замена насоса, хотя медикаментозная терапия (тромболизис, ингибиторы гликопротеина, нефракционированный гепарин) может также применяться в некоторых случаях. Тромбоз насоса требует тромболитической терапии с последующей его заменой или трансплантацией по экстренным показаниям, если это возможно [43]. «Низкий» тромбоз может быть пролечен выполнением стентирования выносящего графта [44]. Случаи перегиба или скручивания выносящего графта должны устраняться хирургически путем расправления графта или замены насоса, поскольку стентирование неэффективно [41].

Зарегистрированные случаи тромбоза насоса встречались реже среди устройств HeartMate 3 в сравнении с HeartMate II и, предположительно, HeartWare HVAD, хотя проспективного прямого сравнения HeartMate 3 и HeartWare HVAD не проводилось.

Желудочно-кишечные кровотечения

Желудочно-кишечные кровотечения являются самой частой причиной повторных госпитализаций [45] и встречаются как в раннем, так и позднем периоде имплантации. Частота данного осложнения варьирует от 5 до 34%.

Эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ – основные и первоочередные исследования. Ангиография и радионуклидные методы визуализации являются наиболее подходящими в случае развития острых открытых кровотечений.

Диагностика и сопутствующее лечение возможны лишь при выявлении источника кровотечения. При этом в 30–50% случаев источник не выявляется. Кроме того, чаще, чем принято считать, им является тонкий кишечник, где артериовенозные мальформации трудно выявлять и лечить.

Первичная терапевтическая цель – стабилизация состояния пациента. Может рассматриваться гемотранс-

фузия. Антикоагулянтная терапия должна быть прервана до того момента, пока кровотечение не будет остановлено. Повторные ЖКК обязывают к пересмотру антитромбоцитарной терапии и установке целевого значения МНО на более низком уровне, принимая во внимание повышение риска тромбообразования. Риск этот необходимо сопоставить с риском возникновения повторного эпизода кровотечения.

Имеются данные об успешном купировании кровотечения назначением талидомида или октреотида в процессе лечения одиночных или рецидивирующих кровотечений.

Цереброваскулярные осложнения

Тромбоэмболические осложнения являются клиническим результатом неадекватной гемосовместимости недавно имплантированного устройства, феномена конфликта между помпой и организмом на разных уровнях, что приводит к геморрагическим или тромботическим осложнениям. Ишемический инсульт встречается чаще, чем внутричерепные кровотечения, однако последние чаще являются инвалидизирующими или фатальными.

Цереброваскулярные катастрофы описаны для всех типов устройств, и частота их развития (от 6,7% до 29,7% в год) на новых типах УДМЦПМ остается высокой. Коррекция уровня артериального давления имеет первостепенное значение. Среднее артериальное давление свыше 90 мм Hg является фактором риска инсульта. Антитромбоцитарное и антикоагулянтное лечение является ключевым в профилактике ЦВК. Протективные меры – использование аспирина и строгий мониторинг коагуляции.

Системный тромболизис при развитии ишемического инсульта не рекомендован пациентам с УДМЦПМ ввиду непредсказуемого риска кровотечений. В случае развития ишемического инсульта оправданно эндоваскулярное вмешательство. Доказательная база крупных исследований говорит о том, что снижение артериального давления позволяет снизить риск развития инсульта. Эффективным является строгий амбулаторный контроль АД, поскольку наиболее высоким риск инсульта становится в интервале от 9-го до 12-го месяца после имплантации.

Аритмии

Аритмия – частое явление в процессе функционирования УДМЦПМ и нередко является причиной госпитализации. Желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма – первичные проявления лежащих в их основе заболеваний и часто присутствуют перед операцией. Некоторые провоцирующие факторы приводят к ранним послеоперационным аритмиям.

Желудочковые аритмии являются значительно отягчающим фактором у пациентов с УДМЦПМ. Предоперационные ЖА – наиболее значимые предикторы развития поздних послеоперационных ЖА. Риск возникновения гемодинамического обморока у пациентов с УДМЦПМ низкий, и ЖА переносятся нетяжело. Имплантация дефибрилятора-кардиовертера больным с имплантированным УДМЦПМ для профилактики внезапной коронарной смерти нецелесообразна. Пациентам с рецидивирующими

ми ЖА показано проведение агрессивной антиаритмической терапии и катетерной абляции.

Фибрилляция предсердий часто встречается у людей с УДМЦПМ. Повышается риск тромбозомболических осложнений. Широко распространена стратегия фармакологического контроля ритма. Другие процедуры (катетерная абляция, закрытие ушка левого предсердия) имеют ограниченную доказательную базу. Имплантация кардиовертер-дефибриллятора показана пациентам с УДМЦПМ с развившимися послеоперационными ЖА, сопровождающимися нарушением гемодинамики.

Недостаточность клапана аорты

В процессе функционирования УДМЦПМ имеется риск развития недостаточности клапана аорты. Частота данных событий варьирует от 10% до 53% [46]. Регургитация крови может приводить к системной гипоперфузии. Кроме того, неполное опорожнение левого желудочка может вызвать легочную гипертензию, нарушая функцию правого желудочка.

Наиболее значимые факторы, приводящие к развитию недостаточности клапана аорты, – это сращение комиссур и дегенеративные изменения створок ввиду преимущественно закрытого состояния клапана. Диагноз и степень регургитации устанавливают на основании ЭХО-КГ.

Факторы, способствующие развитию недостаточности клапана аорты и ее прогрессированию, – пожилой возраст, длительное время функционирования УДМЦПМ, а также женский пол [47]. Лечение заключается в трансплантации сердца, замене клапана биопротезом, закрытии заплатой или хирургической пластике клапана. Транскатетерные процедуры проявили себя как эффективная мера в случае, когда пациенту противопоказано большое оперативное вмешательство.

Недостаточность правого желудочка в отдаленном периоде

На сегодняшний день не существует конкретного определения недостаточности правого желудочка в отдаленном периоде. В двух исследованиях НПЖ в отдаленном периоде была определена как потребность в инотропной поддержке или имплантации ВУПЖ через 14 суток после операции. В одном исследовании – как потребность в повторной госпитализации для медикаментозного или хирургического вмешательства [48]. В крупном исследовании базы данных INTERMACS, включающей 10909 взрослых пациентов с ВУЛЖ, частота возникновения НПЖ в отдаленном периоде (>14 суток) составляла 6,4% [48]. В ретроспективном исследовании одного из специализированных центров, включавшем 336 взрослых пациентов, частота развития НПЖ в отдаленном периоде составила 11%. Факторами риска развития НПЖ в отдаленном периоде у данной группы пациентов выступали сахарный диабет, индекс массы тела свыше 29 и азот мочевины сыворотки крови >41 мг/дл [49]. Диагностический спектр в отношении НПЖ в отдаленном периоде должен включать проведение ЭХО-КГ и инвазивное измерение параметров гемодинамики с использованием артериального катетера.

Инфекционные осложнения

Инфекционный процесс является наиболее значимым фактором риска ухудшения состояния и смерти у пациентов с УДМЦПМ. Инфекционные осложнения занимают четвертое место среди причин смерти в течение первого года после имплантации [50].

Нозокомиальные инфекции крови – наиболее частая причина смерти пациентов с имплантированными УДМЦПМ. Как правило, источником инфекционного процесса является катетер: его тип, локализация и длительность нахождения *in situ*. Недавнее исследование IMACS Registry Международного общества трансплантации сердца и легких показало, что нозокомиальные инфекции крови с ранним началом связаны со значительным повышением 24-месячной смертности и что 85% этих инфекций не были связаны с устройством [51].

Частым источником инфекции также является мочевой катетер, ввиду чего целесообразно проводить частую замену катетера или уменьшать длительность катетеризации мочевого пузыря для профилактики нозокомиальных инфекций крови.

В целях антимикробной профилактики специализированные имплантационные центры следуют общим рекомендациям по кардиохирургической профилактике и включают узкий спектр препаратов, активных в отношении грамотрицательных бактерий и грибов. В области сердечной хирургии, как правило, требуется профилактическое назначение цефалоспоринов (цефазолин или цефуроксим) на 24–48 часов, что может иметь положительный антимикробный эффект как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной флоры [52].

В любых ситуациях клинически выраженная инфекция должна быть исключена или пролечена до имплантации УДМЦПМ. Оценка клинических показателей и симптомов при подозрении на инфекционный процесс у кандидатов на имплантацию УДМЦПМ должна проводиться по тем же принципам, что и у других пациентов. В случае развития у пациента лихорадки и/или лейкоцитоза неясного генеза обследование должно проводиться с исследованием культуры крови, общего анализа мочи, посева мочи и рентгенограммы ОГК с дополнительными исследованиями, пока инфекционный очаг не будет обнаружен и санирован. При подозрении на инфекционный процесс или при его выявлении целесообразно заключение инфекциониста. Кандидаты на имплантацию УДМЦПМ с подтвержденной бактериемией должны получать таргетную терапию. Раннее выявление и лечение инфекционного процесса предотвращает прогрессирование воспаления и вовлечение в воспалительный процесс УДМЦПМ [52]. В случае развития воспаления в зоне выхода кабеля лечение заключается в более частой антисептической обработке и замене повязки, продленном назначении антибиотиков. В случае развития восходящей инфекции, связанной с кабелем, может быть рассмотрена хирургическая ревизия. Если позволяют время и состояние пациента, перед имплантацией рекомендовано удаление или замена всех центральных венозных катетеров, катетера легочной вены и мочевого катетера, а также осмотр полости рта и ее санация [30].

Паллиативная помощь больным с УДМЦПМ

Основные цели паллиативной помощи для пациентов с УДМЦПМ – это лечение симптомов, психологическая поддержка и забота. В случае, если терапия, направленная на пролонгацию жизни, приносит больше страданий, чем пользы, паллиативная терапия должна быть сосредоточена на улучшении качества жизни и соответствовать пожеланиям пациента.

Болевой синдром может иметь самую разнообразную локализацию, но чаще затрагивает скелетную мускулатуру и значительно приумножается наличием УДМЦПМ. Для лечения этого синдрома опиоиды имеют преимущество над НПВС из-за способности последних нарушать функцию почек и провоцировать кровотечения.

Нарушения настроения, такие как тревожные расстройства и депрессия, являются довольно частым явлением и могут потребовать медикаментозного лечения и консультации специалиста. В подобных случаях повышен риск самоубийства, поскольку пациент имеет прямой доступ к устройству поддержания жизни [53]. Другие частые симптомы психического расстройства включают анорексию, запоры и бессонницу.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ХСН

Целью реабилитации является помощь пациентам и их родственникам в получении информации о заболевании, приобретении навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами ХСН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления. Пациенты должны получать обучающие материалы, содержащие информацию по самоконтролю, сведения о диете, контроле веса, физической активности, правильном приеме препаратов и т. д. Важными аспектами в успешном лечении ХСН являются модификация факторов риска (отказ от курения, контроль артериального давления при артериальной гипертензии, контроль уровня сахара крови при сахарном диабете, поддержание нормальной массы тела), соблюдение рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости) и физическая активность.

Пациентам с ХСН рекомендуются регулярные физические аэробные нагрузки для улучшения функционального статуса и симптомов ХСН. Противопоказаниями к физическим тренировкам являются: прогрессирование СН со снижением толерантности к физическим нагрузкам или одышка в покое в предшествующие 3–5 дней; тяжелая стенокардия; неконтролируемый сахарный диабет; недавние тромбозы, тромбозы вен; впервые возникшая фибрилляция/трепетание предсердий. Риск осложнений при физических тренировках повышен в следующих ситуациях:

- увеличение веса более чем на 1,8 кг в предыдущие 1–3 дня;
- инотропная поддержка добутамином;

- снижение систолического артериального давления на нагрузке;
- сложные желудочковые нарушения ритма сердца в покое или во время нагрузки;
- IV ФК ХСН;
- тахикардия >100 уд/мин в покое;
- сопутствующие заболевания, ограничивающие толерантность к физическим нагрузкам [54].

Пациентам и членам семей необходимо оказывать психологическую поддержку и проводить психологическое консультирование с целью разрешения проблем, адаптации пациента в семье и обществе, содействия сохранению семейных связей и переориентации семейных ролей в связи с болезнью члена семьи.

Учитывая высокую распространенность ХСН, в особенности среди лиц пожилого и старческого возраста (в России распространенность ХСН увеличивается от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет), выраженное снижение качества жизни больных ХСН, высокие показатели инвалидизации и смертности, особенно важными аспектами необходимо признать информирование населения, профилактику, своевременное выявление СН на ранних этапах, адекватное лечение с применением современных методов и технологий и регулярное амбулаторное наблюдение за больными ХСН в течение всей их жизни.

В связи с этим важна организация системного подхода к медицинской помощи данной категории пациентов, основанного на принципах преемственности между медицинскими службами, непрерывности ведения больных, своевременности оказания неотложной помощи и коррекции терапии.

Один из мета-анализов, который включал в себя 53 рандомизированных клинических исследования (12356 пациентов), проведенных за период 2000–2015 годов, показал, что применение принципа «бесшовного» сопровождения больного мультидисциплинарной командой на госпитальном этапе в сотрудничестве с патронажными сестрами на амбулаторном этапе позволяет снизить на 20% как риски смертности, так и число повторных госпитализаций [55].

В России имеется опыт создания системы медицинской помощи в городском стационарном центре лечения больных ХСН с их последующими ежемесячными амбулаторными визитами, который подтверждает высокую эффективность системного подхода. Его применение привело к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности в течение шести месяцев: ОШ=17,6 (95% ДИ 3,9–79,6) и ОШ=15,9 (95% ДИ 3,5–72,6) соответственно. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение двух лет с созданием системы ведения пациентов стационарно мультидисциплинарной командой, визиты амбулаторно к врачу-специалисту ХСН и структурированные телефонные звонки медицинской сестры позволили сохранить более высокую приверженность к терапии, которая была подтверждена эффективным контролем гемодинамики, веса пациента ($p < 0,001$) снижением риска повторных госпитализаций ОШ=2,2 (95% ДИ 1,5–3,2), общей и сердечно-сосудистой смертности.

дистой смертности ОШ=4,0 (95% ДИ 2,2–7,4) и ОШ=3,8 (95% ДИ 2,0–7,4) [56].

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире около 26 млн человек страдает ХСН [57]. По литературным данным, заболеваемость ХСН в течение 15 лет может вырасти на треть, а пятилетняя выживаемость пациентов сохранится на уровне 50% [58]. В различных странах более 10% от всех затрат здравоохранения на ССЗ приходятся на лечение ХСН, и в перспективе данные затраты будут увеличиваться [58].

В настоящее время для лечения больных тяжелой ХСН разработаны высокотехнологичные виды лечения, способные улучшать прогноз. Так, средняя продолжительность жизни больных ХСН с низкой ФВ в период наблюдения с 1980-го по 1985 год, получающих стандартную медикаментозную терапию, составляла 3,5 года [59]. В эпоху развития высокотехнологичных методов лечения и совершенствования медикаментозных подходов к ведению пациентов с ХСН выживаемость возросла в среднем до 8 лет [60].

К основным вариантам высокотехнологичных методов немедикаментозного лечения тяжелой ХСН относятся реваскуляризация миокарда, пластика левого желудочка, аневризмэктомия; коррекция клапанной патологии; бивентрикулярная стимуляция (сердечная ресинхронизирующая терапия); имплантация кардиовертера-дефибриллятора; механическая поддержка работы сердца; трансплантация сердца.

Механическая поддержка кровообращения посредством имплантации УДМЦПМ является одним из наиболее эффективных высокотехнологичных методов немедикаментозного лечения больных терминальной ХСН. Имплантация УДМЦПМ является альтернативой трансплантации сердца, так как 2–3-летняя выживаемость больных с имплантированным УДМЦПМ намного лучше, чем в группах больных, получающих только медикаментозную терапию [61]. Кроме поддержания насосной функции сердца, применение УДМЦПМ имеет ряд других положительных эффектов: обратное ремоделирование миокарда и повышение фракции выброса ЛЖ, уменьшение дисфункции периферических органов, что в дальнейшем может позволить выполнить трансплантацию сердца пациентам, имевшим противопоказания ввиду наличия данной патологии.

Факторами, ограничивающими широкое внедрение УДМЦПМ в клиническую практику, являются: высокая стоимость устройств и процедуры имплантации, необходимость выполнения операции в высококвалифицированных медицинских центрах, специализирующихся на лечении ХСН, наличие команды обученных специалистов высокого уровня и различных профилей, сложность организации «бесшовного» наблюдения и координации медицинских служб при выписке пациента из стационара после операции, а также риски развития ранних и отдаленных осложнений, поломки УДМЦПМ.

В контексте повышения качества оказания медицинской помощи пожилым, ослабленным больным, страдающим тяжелой прогрессирующей ХСН, имплан-

тация УДМЦПМ является одним из средств выбора. В настоящее время существует широкий ассортимент устройств механической циркуляторной поддержки миокарда: HeartMate II, HeartMate 3 (Abbott, Lake Bluff, IL, USA), HeartWare HVAD (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Jarvik Flowmaker (Jarvik Heart Inc., New York, NY, USA), HeartAssist 5 (ReliantHeart Inc., Houston, TX, USA), Berlin Heart INCOR (Berlin Heart GmbH, Berlin, Germany) и другие. Все вышеуказанные устройства отличаются конструктивными и функциональными особенностями, влияющими на эффективность механической поддержки кровообращения, риски осложнений и удобство пользования устройством. С целью сравнения УДМЦПМ по вышеуказанным параметрам проводились рандомизированные клинические исследования [62, 63].

Согласно результатам данных исследований, одним из наиболее современных и высокотехнологичных УДМЦПМ, отличающихся высокой эффективностью и безопасностью, является HeartMate 3. По сравнению с аналогами, при использовании данного устройства количество осложнений было меньше, что отчасти связано с применением технологии кровотока Full MagLev, позволяющей сохранить в целостности клетки крови при их прохождении через насос [64].

В клиническом исследовании MOMENTUM 3 изучались безопасность и эффективность HeartMate 3. В данном исследовании принимали участие 69 медицинских учреждений и 1028 пациентов с прогрессирующей рефрактерной недостаточностью левого желудочка, которым была показана имплантация УДМЦПМ. Спустя шесть месяцев после имплантации HeartMate 3 общий показатель выживаемости составил 89%. Выявлены существенное улучшение качества жизни больных и снижение класса сердечной недостаточности: у 77% пациентов симптомы СН улучшились до классов I и II ($p < 0,0001$) [64]. Кроме того, значительно улучшился показатель теста с шестиминутной ходьбой. До имплантации устройства данный показатель составил в среднем 164 м, а через шесть месяцев после имплантации – 296 м (на 80% больше) [65].

ВЫВОДЫ

Снижение показателей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности ХСН, возможно только благодаря внедрению комплексного подхода, основанного на информировании населения, профилактике, раннем выявлении, полноценном лечении с применением наиболее эффективных методов и технологий, преемственности на всех этапах ведения больных ХСН на протяжении жизни.

Важную роль в повышении продолжительности и качества жизни больных тяжелой прогрессирующей ХСН играют современные высокотехнологичные методы лечения с использованием вспомогательных устройств в сочетании с медикаментозной терапией.

Вспомогательные устройства в лечении ХСН, и в частности УДМЦПМ, у пациентов пожилого и старческого возраста используются на протяжении многих лет в зарубежных странах и зарекомендовали себя как высокоэффективное средство лечения и долговременного

поддержания их жизнедеятельности в сочетании с сохранением качества жизни. В то же время, применение УДМЦПМ требует сложной организации медицинской помощи при отборе кандидатов и подготовке к имплантации, при проведении операции, при уходе и наблю-

дении в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Несомненно, необходимо широкое внедрение УДМЦПМ в российскую клиническую практику, закрепление их применения на уровне национальных рекомендаций и клинических алгоритмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Eurpace*. 2011; 13 (2): 13-7. DOI: 10.1093/eurpace/euro81.
2. Агеев, Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА –ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 112–115.
3. Бадин, Ю.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов) / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин. – Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 год» – Москва, 2005. – С. 31–32.
4. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126 (22): 2648-67. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182769a54.
5. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 476-90. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
6. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, et al. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 141 (4): 905-16. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.10.026.
7. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur. Heart J*. 2015; 36 (26): 1676-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv102.
8. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2014; 370 (18): 1694-1701. DOI: 10.1056/NEJMoa1401426.
9. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J*. 2015; 36: 1983-89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
10. Ускач, Т.М. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий / Т.М. Ускач, С.Н. Терещенко, Т.В. Павленко [и др.] – DOI: 10.18087/cardio.2616 // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 2S. – С. 4–14.
11. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. 2018; 6 (10): 874-88. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.010.
12. Kirklin JK, Xie R, Cowger J, et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *J. Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (6): 685-91. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.1294.
13. Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, et al. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. *Eur. Heart J*. 2018; 39 (37): 3454-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy513.
14. Noly PE, Kirsch M, Quessard A, et al. Temporary right ventricular support following left ventricle assist device implantation: a comparison of two techniques. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2014; 19 (1): 49-55. DOI: 10.1093/icvts/ivuu072.
15. Levin AP, Jaramillo N, Garan AR, et al. Outcomes of contemporary mechanical circulatory support device configurations in patients with severe biventricular failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2016; 151 (2): 530-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.019.
16. Schmack B, Weymann A, Ruschitzka F, et al. Successful support of biventricular heart failure patients by new EXCORVR Adult pumps with bileaflet valves: a prospective study. *Clin. Res. Cardiol*. 2018; 107 (5): 413-20. DOI: 10.1007/s00392-017-1200-4.
17. Cheng A, Trivedi JR, Van Berkel VH, et al. Comparison of total artificial heart and biventricular assist device support as bridge-to-transplantation. *J. Card. Surg*. 2016; 31 (10): 648-53. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.07.005.
18. Den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2017; 52 (1): 14-25. DOI: 10.1093/ejcts/ezx088.
19. Shah P, Pagani FD, Desai SS, et al. Outcomes of patients receiving temporary circulatory support before durable ventricular assist device. *Ann. Thorac. Surg*. 2017; 103 (1): 106-12. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.002.
20. Lund LH, Stehlik J. Risk scores and biomarkers in heart failure: a journey to predictive accuracy and clinical utility.

J. Heart Lung Transplant. 2016; 35 (6); 711-3. DOI: 10.1016/j.healun.2016.04.003.

21. Cowger JA, Stulak JM, Shah P, et al. Impact of center left ventricular assist device volume on outcomes after implantation: an INTERMACS analysis. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (10): 691-9. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.011.

22. Joseph SM, Manghelli JL, Vader JM, et al. Prospective assessment of frailty using the fried criteria in patients undergoing left ventricular assist device therapy. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (8): 1349-54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.074.

23. Maurer MS, Horn E, Reventovich A, et al. Can a left ventricular assist device in individuals with advanced systolic heart failure improve or reverse frailty? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (11): 2383-90. DOI: 10.1111/jgs.15124.

24. Ushaj EB, Badami A, Osaki S, et al. Impact of age on outcomes following continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015; 20 (6): 743-8. DOI: 10.1093/icvts/ivv051.

25. Morgan J, Neme H, Paone G. Should left ventricular assist devices be implanted in patients seventy years of age and older: a comparative analysis. *Heart Surg. Forum.* 2014; 17 (4): 182-6. DOI: 10.1532/HSF98.2014386.

26. Van den Berge JC, Constantinescu AA, Boiten HJ, et al. Short- and long-term prognosis of patients with acute heart failure with and without diabetes: changes over the last three decades. *Diabetes Care.* 2018; 41 (1): 143-9. DOI: 10.2337/dc17-0544.

27. Makdisi G, Jan MY, Dungy-Poythress L, et al. Successful delivery in a patient with left ventricular assist device and unplanned pregnancy. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104 (1): 31-3. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.071.

28. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J. Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1080-6. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.005.

29. Vandenberg E, Doering L, Chen B, et al. Evaluation of the SIPAT instrument to assess psychosocial risk in heart transplant candidates: a retrospective single center study. *Heart Lung.* 2017; 46 (4): 273-9. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.04.005.

30. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 56 (2): 230-70. DOI: 10.1093/ejcts/ezz098.

31. Sigurdardottir V, Bjortuft O, Eiskjær H, et al. Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (12): 1276-80. DOI: 10.1016/j.healun.2012.09.007.

32. Yost G, Tatoes A, Bhat G. Preoperative nutritional assessment with the prognostic nutrition index in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ASAIO J.* 2018; 64 (1): 52-5. DOI: 10.1097/MAT.000000000000625.

33. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 53 (1): 79-111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.

34. Bishop MA, Streiff MB, Ensor CR, et al. Pharmacist-managed international normalized ratio patient self-testing is associated with increased time in therapeutic range in patients with left ventricular assist devices at an academic medical center. *ASAIO J.* 2014; 60 (2): 193-8. DOI: 10.1097/MAT.000000000000047.

35. Marko C, Xhelili E, Lackner T, et al. Exercise performance during the first two years after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J.* 2017; 63 (4): 408-13. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000569.

36. Topkara VK, Garan AR, Fine B, et al. Myocardial recovery in patients receiving contemporary left ventricular assist devices: results from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (7): 1-11. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000569.

37. Lenneman AJ, Birks EJ. Treatment strategies for myocardial recovery in heart failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2014; 16 (3): 287. DOI: 10.1007/s11936-013-0287-9.

38. Birks EJ, Drakos SG, Lowes BD, et al. Outcome and primary endpoint results from a prospective multi-center study of myocardial recovery using LVADs: remission from Stage D. Heart Failure (RESTAGE-HF). *J. Heart. Lung. Transplant.* 2018; 37 (4); 142. DOI: 10.1016/j.healun.2018.01.342.

39. Kormos RL, McCall M, Althouse A, et al. Left ventricular assist device malfunctions: it is more than just the pump. *Circulation.* 2017; 136 (18): 1714-25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027360.

40. Cubillo EI. 4th, Weis RA, Ramakrishna H. Emergent reconnection of a transected left ventricular assist device driveline. *J. Emerg. Med.* 2014; 47 (5): 546-51. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.07.028.

41. Potapov EV, Netuka I, Kaufmann F, et al. Strategy for surgical correction and mitigation of outflow graft twist with a centrifugal-flow left ventricular assist system. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (5): 670-3. DOI: 10.1016/j.healun.2018.03.014.

42. Scandroglio AM, Kaufmann F, Pieri M, et al. Diagnosis and treatment algorithm for blood flow obstructions in patients with left ventricular assist device. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2758-68. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.573.

43. Luc JGY, Tchanchaleishvili V, Phan K, et al. Medical therapy compared with surgical device exchange for left ventricular assist device thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J.* 2018; 65 (4):1. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000833.

44. Hanke JS, El Sherbini A, Rojas SV, et al. Aortic outflow graft stenting in patient with left ventricular assist device

outflow graft thrombosis. *Artif. Organs.* 2016; 40 (4): 414-6. DOI: 10.1111/aor.12569.

45. Goldstein DJ, Aaronson KD, Tatooles AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in recipients of the HeartWare ventricular assist system. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (4): 303-13. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.008.

46. Patil NP, Mohite PN, Sabashnikov A, et al. Does postoperative blood pressure influence development of aortic regurgitation following continuous-flow left ventricular assist device implantation? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49 (3): 788-94. DOI: 10.1093/ejcts/ezv221.

47. Gasparovic H, Kopjar T, Saeed D, et al. De novo aortic regurgitation after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104 (2): 704-11. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.114.

48. Loghmanpour NA, Kormos RL, Kanwar MK, et al. A Bayesian model to predict right ventricular failure following left ventricular assist device therapy. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (9): 711-21. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.04.004.

49. Takeda K, Takayama H, Colombo PC, et al. Incidence and clinical significance of late right heart failure during continuous-flow left ventricular assist device support. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (8): 1024-32. DOI: 10.1016/j.healun.2015.03.011.

50. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (12): 1495-1504. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.003.

51. Aslam S, Xie R, Cowger J, et al. Bloodstream infections in mechanical circulatory support device recipients in the International Society of Heart and Lung Transplantation Mechanically Assisted Circulation Support Registry: epidemiology, risk factors, and mortality. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (8): 1013-20. DOI: 10.1016/j.healun.2018.04.006.

52. Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, et al. An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J. Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10):1137-53. DOI: 10.1016/j.healun.2017.06.007.

53. Wordingham SE, McIlvennan CK, Fendler TJ, et al. Palliative care clinicians caring for patients before and after continuous flow-left ventricular assist device. *J. Pain Symptom Manage.* 2017; 54 (4): 601-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.007.

54. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation // *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (4): 347-57. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr017.

55. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11): 1427-43. DOI: 10.1002/ejhf.765.

56. Виноградова, Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Г. Виноградова // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 31–39.

57. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. *ESC Heart Failure.* 2014; 1 (1): 4-25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.

58. Moza arian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.

59. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (6): 628-34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055.

60. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (7): 2101-13. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01683-7.

61. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2241–51. DOI:10.1056/NEJMoa0909938.

62. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (15): 1386-95. DOI: 10.1056/NEJMoa0909938.

63. Uriel N, Levin AP, Sayer GT, et al. Left ventricular decompression during speed optimization ramps in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices: device-specific performance characteristics and impact on diagnostic algorithms. *J. Card. Fail.* 2015; 21 (10): 785-91. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.010.

64. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (5): 440-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1610426.

65. Schmitto J. HeartMate 3 Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device for the Treatment of Advanced Heart Failure: 2-year CE Mark Study Results. San Diego, California: ISHLT Annual Meeting, 2017.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Геннадий Григорьевич Хубулава, академик РАН, д-р мед. наук, главный кардиохирург Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, заслуженный врач РФ, профессор, заведующий 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ; заведующий кафедрой хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ggkho7@rambler.ru

Кирилл Ленарович Козлов, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по учебно-методической работе Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; профессор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Андрей Николаевич Богомолов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: endovsurg@gmail.com

Андрей Михайлович Волков, д-р мед. наук, доцент, заместитель начальника 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: spb.volkov@mail.ru

Виктор Николаевич Федорец, д-р мед. наук, профессор кафедры общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия; victor.fedorets@gmail.com

Екатерина Ивановна Сенькина, научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 5436588@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gennadiy G. Hubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine (MD), Chief Cardiac Surgeon of Saint Petersburg and the North-Western District of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Head of the 1st department (surgery for advanced medical doctors) named after P. A. Kupriyanov, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Surgery Faculty with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with the Clinic of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ggkho7@rambler.ru

Kirill L. Kozlov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Deputy Director for Educational and Methodological Work, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia; Professor of the 1st department (surgery for advanced medical doctors) named after P. A. Kupriyanov, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Andrey N. Bogomolov, Ph.D. in Medicine, Senior Researcher of the Laboratory of Age-Related Pathology of the Cardiovascular System of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia; Saint Petersburg, Russia; e-mail: endovsurg@gmail.com

Andrey M. Volkov, Doctor of Medicine (MD), Associate Professor, Deputy Chief of the 1st department (surgery for advanced medical doctors) named after P. A. Kupriyanov, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: spb.volkov@mail.ru

Viktor N. Fedorets, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: victor.fedorets@gmail.com

Ekaterina I. Senkina, Researcher of the Laboratory of Age-Related Pathology of the Cardiovascular System, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology Research Center, Saint Petersburg, Russia; e-mail: 5436588@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Supporting devices in the treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients

©2020. G.G. Hubulava¹, K.L. Kozlov^{1, 2 *}, A.N. Bogomolov², A.M. Volkov¹,
V.N. Fedorets^{2, 3}, E.I. Senkina²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Received August 08, 2020;

Revised September 03, 2020;

Accepted September 05, 2020

Chronic heart failure (CHF) is a widespread disease associated with high rates of disability and mortality, as well as a decrease in the quality of life. Moreover, the vast majority of patients are elderly and senile.

Modern surgical methods of treating heart failure are able to increase the duration and quality of life of such patients. However, the needs far exceed the volume of this care, and some highly effective methods common in Western countries are still not used in Russian clinical practice.

Elderly age is a risk factor for the development of senile asthenia (frailty) and concomitant pathology. Large abdominal surgery is often contraindicated for patients with signs of senile asthenia, and the method of choice in patients with severe heart failure is the implantation of devices for long-term mechanical circulatory support (LT-MCS). After implantation of LT-MCS, a regression of signs of senile asthenia may be observed.

The topic of an integrated approach to non-drug treatment of heart failure in elderly and senile patients in Russia has not been studied enough. In particular, the implantation of LT-MCS is not used in Russian clinical practice, while in many Western countries for many years it has been the main and most effective treatment for severe heart failure.

Systematization of the available up-to-date information on this topic could contribute to the implementation of these methods in practice, which, in turn, will may increase the duration and quality of life in patients with severe CHF in Russia.

KEYWORDS: implantable device; chronic heart failure; non-drug treatment of heart failure; mechanical support of blood circulation; devices for long-term mechanical circulatory myocardial support; heart transplant; high-tech medical care; elderly age; senile asthenia

УДК: 616.89-02-084

Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем

©2020. И.В. Доровских^{1*}, Т.А. Павлова¹, Ю.М. Шайдеггер²¹ 1586-й военный клинический госпиталь Министерства обороны РФ, г. Подольск, Россия² Национальный научный центр наркологии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 18.09.2020 г.

После доработки 26.09.2020 г.

Принята к публикации 27.09.2020 г.

В представленной статье приведен обзор причин и механизмов развития лекарственной гиперпролактинемии, связанной с приемом антипсихотиков, и описаны ее основные клинические симптомы. Рассмотрены наиболее вероятные факторы высокой частоты развития ГП при применении антипсихотиков в практике врача-психиатра, сохраняющейся в настоящее время. Представлены современные методы профилактики и коррекции гиперпролактинемии, разработанные отечественными и зарубежными исследователями. Сделан акцент на важности и необходимости (с целью профилактики ГП и ее своевременного купирования) тщательного сбора анамнеза пациента, лабораторно-инструментального обследования, контроля динамики гормональных показателей, правильного выбора терапевтической тактики. Рассмотрен нейроэндокринный профиль антипсихотиков последней генерации. Особое внимание уделено частичному агонисту D₂- и D₃-дофаминовых рецепторов – карипразину. На основе обзора последних клинических исследований подробно рассмотрены возможности его применения в клинической практике, представлен нейроэндокринный профиль препарата. Оценены перспективы его использования в качестве корректора ГП, ассоциированной с терапией психических расстройств другими антипсихотиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин; гиперпролактинемия; антипсихотики; коррекция гиперпролактинемии; нейроэндокринный профиль; частичные агонисты D₂-дофаминовых рецепторов; частичные агонисты D₃-дофаминовых рецепторов; карипразин

DOI: 10.17816/phf46072/2713-153X-2020-3-2-58-63

СОКРАЩЕНИЯ:

ГП – гиперпролактинемия;
НМЦ – нарушения менструального цикла;
МРТ – магниторезонансная томография;
КТ – компьютерная томография.

ВВЕДЕНИЕ

С открытием традиционных антипсихотиков психиатры столкнулись с проблемой целого ряда нежелательных побочных эффектов нейролептической терапии, в том числе нейроэндокринных. Прежде всего речь идет о лекарственной гиперпролактинемии, зачастую остававшейся без должного внимания.

Использование атипичных антипсихотиков, как оказалось, также приводит к нейроэндокринным изменениям, однако с меньшей частотой в сравнении с традиционными. Несмотря на это, сохраняется неоднозначность ситуации. Осведомленность большинства психиатров о возможном развитии лекарственной ГП, ее клинических проявлениях и последствиях (галакторея, нарушения менструального цикла (НМЦ), сексуальные дисфункции, развитие остеопороза и повышение риска онкологических заболеваний) не способствует проведению врачами конкретных мероприятий по ее профилактике и коррекции [1].

На сложившуюся ситуацию, по всей видимости, оказывают влияние несколько факторов:

1. Отсутствие лабораторных возможностей для оценки гормонального профиля пациентов во многих амбулаторных и стационарных психиатрических лечебных учреждениях. Вследствие этого психиатры опасаются устранения клинических проявлений гиперпролактинемии, не подтвержденной анализом крови на содержание пролактина.

2. Недостаточное внимание части психиатров к проблеме лекарственной ГП, отсутствие понимания необходимости ее обязательного выявления и устранения.

3. Альтернативность клинических эффектов от применения препаратов, использующихся с целью коррекции лекарственной ГП, – агонистов D₂-дофаминовых рецепторов (каберголин и бромкриптин), которые могут, наряду с устранением ГП, приводить к обострению психотической симптоматики.

4. Появление антипсихотиков последнего поколения, таких как арипипразол, карипразин и брекспипразол (препарат, не зарегистрированный в РФ), имеющих принципиально отличающийся механизм действия и более благоприятный профиль переносимости, в особенности нейроэндокринный.

В данной статье рассматриваются современные методы профилактики и коррекции лекарственной ГП, а также нейроэндокринный профиль наиболее безопасного в данном отношении препарата последнего поколения – карипразина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным научной литературы, распространенность лекарственной ГП, ассоциированной с применением антипсихотиков, составляет 42–89% от общей популяции, у женщин в перименопаузальном периоде – чаще (48–93%) [2, 3]. Лекарственная ГП приводит к серьезным клиническим нарушениям: галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, в том числе и хронические (повышение риска развития остеопороза, опухолей

гипофиза и онкологии молочной железы) [4, 5]. В развитии лекарственной ГП ключевую роль, вероятно, играет блокада антипсихотиками D₂-рецепторов тубероинфундибулярного дофаминергического пути, что приводит к снижению секреции дофамина и уменьшению его ингибирующего действия на секрецию пролактина [6].

Для профилактики лекарственной ГП и ее клинических проявлений у больных, длительное время принимающих антипсихотики, зарубежным научным сообществом эндокринологов разработаны рекомендации по минимизации нежелательных нейроэндокринных эффектов у таких пациентов и улучшению качества их жизни:

1. Подробный сбор первичного анамнеза с учетом выявления эндокринной патологии как у пациента, так и у его ближайших родственников.

2. Обсуждение с пациентом вероятных нейроэндокринных побочных эффектов планируемой психофармакотерапии (в особенности, связанных с развитием ГП) с целью успешного взаимодействия в профилактике и коррекции данных нежелательных явлений.

3. Обязательный контроль уровня пролактина в сыворотке крови до начала терапии и через несколько месяцев у всех больных, принимающих антипсихотики. При этом отсутствие таких симптомов, как галакторея и НМЦ, не позволяет судить об отсутствии клинических симптомов ГП. Необходимо учитывать также возможное возникновение сексуальных дисфункций. Низкий уровень ГП (1000 мМЕ/л) необходимо контролировать один раз в шесть месяцев. Уровень более 3000 мМЕ/л требует обязательного исключения наличия гормонально пролактин-продуцирующей опухоли гипофиза путем проведения инструментальных методов исследования (МРТ, КТ головного мозга) и наблюдения эндокринологом.

4. В случае увеличения дозы антипсихотика – необходимость контроля уровня пролактина спустя несколько месяцев после коррекции дозировки препарата.

5. При выявлении ГП следует также исключить гипонадизм. С этой целью необходимо определить уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона) с их последующим контролем раз в шесть месяцев.

6. Любые изменения в молочных железах и менструальном цикле у пациентов женского пола требуют обследования до начала терапии и последующего их контроля раз в три месяца.

7. Пациентам, принимающим антипсихотики более пяти лет и при этом страдающим лекарственной ГП, показано проведение денситометрии с целью оценки риска развития остеопороза.

8. Пациентам мужского пола старше 50 лет и пациенткам в постменопаузе, входящим в группу риска переломов из-за снижения плотности костной ткани, при выявлении первых признаков остеопороза необходимо контролировать уровень витамина D раз в шесть месяцев.

Помимо вышеизложенного, предложен также ряд терапевтических рекомендаций:

1. При ГП выше 1000 мМЕ/л и наличии ее клинических симптомов может использоваться несколько вариантов терапевтической коррекции, таких как снижение дозы антипсихотика, введение в терапию препарата с доказанной эффективностью в отношении снижения уровня пролактина (арипразол) либо замена антипсихотика на другой, с более благоприятным нейроэндокринным профилем (карипразин).

2. При уровнях ГП более 2000 мМЕ/л, даже при отсутствии клинических проявлений (галакторея, НМЦ), терапевтическая коррекция является обязательной из-за высокого риска отдаленных последствий (остеопороз, онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология) [7].

Работы отечественных исследователей позволяют дополнить указанные выше рекомендации. В случае достижения терапевтически эффективной дозы антипсихотика:

- при развитии ГП и хорошей терапевтической эффективности следует снизить дозу антипсихотика;
- при ГП и недостаточной терапевтической эффективности следует заменить данный антипсихотик на препарат с более благоприятным нейроэндокринным профилем (например, карипразин).

Укажем также рекомендации по контролю уровня пролактина во время проведения антипсихотической терапии препаратами, минимально влияющими на уровень пролактина:

1. Введение в терапию антипсихотиков, снижающих уровень пролактина.

2. При развитии симптомов ГП: введение в терапию препарата из группы агонистов дофамина (бромкриптин, каберголин).

3. Пациентам, входящим в группу риска, по достижении терапевтически эффективной дозы антипсихотика рекомендовано назначение антипсихотических препаратов, стабилизирующих уровень пролактина [6,8].

Однако все указанные методы контроля и коррекции лекарственной ГП имеют ряд существенных ограничений и недостатков:

- используемые в коррекции лекарственной ГП препараты – агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин) действуют альтернативно антипсихотикам, приводят к снижению их эффективности и могут способствовать обострению психотической симптоматики;
- уменьшение дозы антипсихотика или его замена на препарат, в меньшей степени влияющий на эндокринный фон пациентов, зачастую приводит к снижению качества выхода пациента из психотического состояния и сопровождается неполной редукцией ГП.

К наиболее эффективным методам коррекции лекарственной ГП, вызванной антипсихотиками, вероятно, относится введение в терапию препаратов, стабилизирующих

уровень пролактина либо переход от антипсихотика, повышающего уровень пролактина, к препарату с благоприятным нейроэндокринным профилем переносимости. В частности, оба метода предполагают применение антипсихотиков последнего поколения (арипразол, карипразин) [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В одном из научных обзоров антипсихотики нового поколения (карипразин и аripипразол) представлены как препараты, способные приводить к снижению фонового уровня пролактина [11]. В ряде исследований доказано, что аripипразол не только не приводит к развитию ГП, но и, в сравнении с плацебо, способствует снижению уровня пролактина [12, 13], что связано с его особым рецепторным действием [14].

Однако, проводя сравнение между аripипразолом и карипразином, следует отметить, что в ряде случаев первый неэффективен для коррекции ГП, вызванной некоторыми антипсихотиками. Так, атипичный антипсихотик амисульприд, часто приводящий к развитию ГП, блокирует дофаминовые D₂-рецепторы, находящиеся преимущественно за пределами гематоэнцефалического барьера. При этом, несмотря на более высокое сродство к данным рецепторам, аripипразол не может блокировать их достаточное количество для того, чтобы коррегировать ГП, вызванную амисульпридом [15].

Учитывая, что, по имеющимся данным, аripипразол показывает лишь частичную эффективность при коррекции лекарственной ГП, интересными представляются аналогичные исследования карипразина.

В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований установлено, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина на 276,5 мМЕ/л – 362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [11]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3–9 мг/сут в течение двенадцати месяцев, проводилась оценка профиля переносимости и долгосрочной безопасности. Уровни пролактина у пациентов снизились в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными, а масса тела увеличилась в среднем на 1,5 кг [16].

В других аналогичных исследованиях прием карипразина у пациентов с шизофренией в течение года способствовал снижению среднего уровня пролактина по сравнению с фоновым. В одном из них при оценке массы тела у 33% пациентов отмечалось ее увеличение, у 8% – уменьшение, а среднее увеличение массы тела составило 1,87 кг [17, 18].

В целом, ни в одном из проведенных клинических исследований не отмечалось проявлений лекарственной ГП, которые требовали бы экстренных мер коррекции или отмены препарата у пациентов, получавших карипразин. Лишь в некоторых долгосрочных исследованиях отмечалось незначительное повышение уровня пролактина в пределах референсного интервала, но и здесь о развитии лекарственной ГП не сообщалось. При этом в краткосрочных исследованиях отмечалось значимое снижение уровня пролактина, более ярко выраженное у пациентов женского пола по сравнению с мужчинами.

У больных с шизофренией и маниакальными эпизодами с психотическими симптомами наблюдалось снижение уровня пролактина после отмены ранее назначенного антипсихотика, вызывающего ГП, и перехода на терапию карипразином [19]. Кроме того, по нашим клиническим наблюдениям, карипразин в суточной дозе 6 мг обладает достаточно мощным действием, купирующим психозы.

В исследованиях, посвященных терапии шизофрении, у больных, получавших карипразин, не отмечалось повышения уровня пролактина даже в пределах референсного интервала. Более того, не сообщалось о развитии лекарственной ГП и ее клинических проявлений в процессе приема данного препарата.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение карипразина, в отличие от других антипсихотиков, не приводит к развитию лекарственной ГП и ее основных симптомов – галактореи и аменореи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32 (8): 1978-81. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.016.
2. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry.* 2008;8: 31. DOI: 10.1186/1471-244X-8-31.
3. Wang ZM, Xiang YT, An FR, et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China. *Perspect. Psychiatr. Care.* 2014; 50 (4): 257-63. DOI: 10.1111/ppc.12050.
4. Meaney AM, Smith S, Howes OD, et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 2004; 184: 503-8. DOI: 10.1192/bjp.184.6.503.
5. Szarfman A, Tønning JM, Levine JG, et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (6): 748-58. DOI: 10.1592/phco.26.6.748.
6. Горобец, Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция / Л.Н. Горобец, Г.Э. Мазо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №10. – С. 122–130.
7. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.).* 2016; 9 (3): 158-73. DOI: 10.1016/j.rpsm.2015.11.003.
8. Горобец, Л.Н. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии / Л.Н. Горобец, Г.Э. Мазо // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – №2. – С. 79–85.
9. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment. Health Clin.* 2016; 6 (4): 185-90. DOI: 10.9740/mhc.2016.07.185.
10. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Curr. Neuropharmacol.* 2017; 15 (8): 1192-1207. DOI: 10.2174/1570159X15666170413115754.
11. Solmi M, Murrù A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 757-77. DOI: 10.2147/TCRM.S117321.
12. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003; 6 (4): 325-37. DOI: 10.1017/S1461145703003651.
13. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60 (7): 681-90. DOI: 10.1001/archpsyc.60.7.681.
14. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M, et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24 (6): 867-73. DOI: 10.1177/0269881109102788.

15. Chen CK, Huang YS, Ree SC, et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34 (8): 1495-9. DOI: 0.1016/j.pnpbp.2010.08.012.
16. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums.* 2018; 23 (1): 39-50. DOI: 10.1017/S1092852917000220.
17. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv. Ther.* 2013; 30 (2): 102-13. DOI: 10.1007/s12325-013-0006-7.
18. Durgam S, Greenberg WM, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017; 234 (2): 199-209. DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3.
19. Reagila (cariprazine): assessment report. European Medicines Agency, 2017. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Владимирович Доровских, д-р мед. наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением 1586-го военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, г. Подольск, Россия; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Павлова, врач-психиатр 1586-го военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, г. Подольск, Россия; e-mail: Pava-6@yandex.ru

Юлия Михайловна Шайдеггер, мл. науч. сотр. 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 России, Москва, Россия; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Julia M. Scheidegger, junior researcher, Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Cariprazine is a modern antipsychotic with a favorable neuroendocrine profile

©2020. I.V. Dorovskikh^{1*}, T.A. Pavlova¹, J.M. Scheidegger²

¹ Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia

² 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Moscow region, Russia

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

Received September 18, 2020;

Revised September 26, 2020;

Accepted September 27, 2020

The article provides an overview of the causes and mechanisms of drug hyperprolactinemia associated with the use of antipsychotics and describes its main clinical symptoms. The most probable factors of the high frequency of DH development that persists to date when using antipsychotics in the practice of a psychiatrist have been considered. Modern methods of its prevention and correction developed by domestic and foreign researchers have been presented. Emphasis was placed on the importance and necessity of careful collection of the patient's medical history, laboratory and instrumental examination, monitoring of the dynamics of hormonal indicators, the correct choice of therapeutic tactics for the prevention of DH and its timely relief. The neuroendocrine profile of the latest generation of antipsychotics was considered. Special attention was paid to the partial agonist of D₂- and D₃-dopamine receptors – cariprazine. Based on the review of recent clinical studies, the possibilities of its use in clinical practice have been considered in detail, and the neuroendocrine profile of the drug has been presented. The prospects of its use as a corrector of DH associated with the treatment of mental disorders with other antipsychotics have been evaluated.

KEYWORDS: prolactin; hyperprolactinemia; antipsychotics; correction of hyperprolactinemia; neuroendocrine profile; partial agonists of D₂-dopamine receptors; partial agonists of D₃-dopamine receptors; cariprazine

УДК: 577.353.9: 574.24: 57.084

Bioindication of the ecological state (health) of coastal waters based on the use of automated bioelectronic systems

©2020. S. V. Kholodkevich^{1,2*}, T. V. Kuznetsova², M.P. Kirin³, I. S. Smirnov¹, O. A. Rudakova¹, V. A. Lyubimtsev², A. B. Manvelova², O. N. Susloparova^{2,4}, V.V. Pereygin⁵, O. A. Sakharova⁶

¹ St.Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia

³ The A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas, Sevastopol, Russia

⁴ St. Petersburg branch of the Federal state budgetary scientific institution "all-Russian research Institute of fisheries and Oceanography" named after L. S. Berg

⁵ Saint-Petersburg State and Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

⁶ "NEFTEKHIMEKOPROEKT" Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: kholodkevich@mail.ru

Received September 04, 2020;

Revised September 25, 2020;

Accepted September 27, 2020

The paper presents the data obtained in the study of the health of the ecosystems in a number of recreational areas of the Black Sea and the Eastern Gulf of Finland. Prompt assessment of the ecosystems health was carried out by testing the health of adult bivalve mollusks inhabiting them, using the functional load method based on the analysis of their heart rate measured by a fiber-optic bioelectronic system. The goal of the study was to test the innovative bioindication technology developed earlier by the authors on the basis of the above-mentioned method in the regional programs for environmental monitoring of the ecosystems of coastal marine and freshwater recreational water areas (using the example of a number of water areas of Sevastopol, as well as several freshwater areas of the Kurortniy District of St. Petersburg. It has been established that the functional state of mollusks may serve as an indicator of excessive pollution of coastal waters by the objects that discharge insufficiently treated wastewater from their local treatment facilities, including household wastewater. The technology applied in this study for the assessment of functional state of local species of mollusks may be effectively used to solve the problems of early diagnostics of alterations in the health status of coastal aquatic ecosystems and contribute to ensuring the ecological safety of recreational water areas, serving as an infobase for the development of science-based environmental management decisions. Taking into account a high expressiveness and easy-to-use technology applied in the study (which does not require expertise for its practical implementation), this technology may be considered as the best available technology for biomonitoring the water quality of recreational waters in Russia.

KEYWORDS: assessment of the state of coastal water areas; biomarker studies; functional state of animals; bioindication; aquatic ecosystem health; heart rate of mollusks; biomonitoring; best available technologies

DOI: 10.17816/phf46438/2713-153X-2020-3-2-64-73

СОКРАЩЕНИЯ:

HR – heart rate;

IBSS – A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of the Russian Academy of Sciences;

BOD5 – biochemical oxygen demand on the fifth day;

COD – chemical oxygen demand;

SRCES RAS – Scientific Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences;

Trec – recovery time;

SPC RAS – Saint Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

INTRODUCTION

In times of increasing anthropogenic pressure the value of many marine and freshwater coastal areas as recreational water bodies is constantly reducing. At the same time persistent water pollution inevitably leads to a decrease of adaptive capacities local aquatic organisms not related to saprobionts. Thus, in contrast to macrobenthos animals with a long life cycle inhabiting unpolluted water areas, animals from the polluted ones usually have a lower status of their functional state. Compared to similar organisms from conditionally clean waters, they require additional energy costs to maintain homeostasis, which inevitably adversely affects their health.

In a number of documents [1, 2] reference is made to the necessity of the development of new techniques and instrumental approaches for the development of some criteria for assessing the state of ecosystems based on the application of biological methods. Recent studies have demonstrated the effectiveness of the use of biomarkers in the indication of biological effects of the impact of pollutants or their mixtures on the ecosystem state [3–6].

In this regard a number of criteria and methods were proposed and substantiated based on biomarker indicators of macrobenthos invertebrates and fish, as well as on the determination of concentrations of contaminants in sediments and organs of aquatic organisms. A biomarker is understood as the response to biologically significant impacts of different nature [7–10]. The directions for the use of biomarker indicators were provided in such important international environmental documents as the ICES Working Group on Biological Effects of Contaminants (WGBEC) [2] and in the EU Directive [1].

The paradigm put forward by the British scientists turned out to be very successful: “Healthy animals, healthy ecosystem” [11]. According to this paradigm, biomarker studies conducted on individual organisms (randomly taken from the natural population) make it possible to extend conclusions to the state of the population as a whole and, thus, to indirectly assess the ecological state of the ecosystem inhabited by the animals under study - biological “targets” of integral toxic effects of pollutants [3, 8, 12].

Carrying out biomonitoring investigations for the diagnostics of the state of the surrounding aquatic environment it is recommended to use a number of living organisms as “targets” of the toxic effects of pollution, among which bivalve mollusks play an important role [2]. In this case, the study of the biomarker “response” of mollusks could be carried out at different levels: genetic, organismal, tissue, and others [6, 7, 11, 13, 14].

An obvious advantage of this approach is that the recorded effects may manifest themselves at the organismal level when exposed to even sub-lethal concentrations of water pollution [4, 15–18]. This makes it possible to detect changes in the health status of target species long before the onset of serious changes or even degradation of their populations, communities, and disturbances of the ecosystems they inhabit [7, 12, 13].

It is a matter of common observation, that a decrease in the body's ability for quick recovery after stress loads (within the tolerance of the species) characteristic for poor health may be detected by the method of functional loading long before the obvious manifestation of signs of a serious disease not only in humans [19], but also in the invertebrates [20–22]. In par-

ticular, the cardiovascular system indicators are currently used for assessing the adaptive capacity and health of the organism [19, 20, 22, 23, 24]. In a number of studies with higher crayfish and shell mollusks it was reported that [5, 6, 12, 15, 25], a study of higher crayfish and shell mollusks showed that the speed of recovery of their cardiac rhythm after standardized stress influence characterized the ability of organism to compensate for changes caused by external factors, which was an important sign of the tested animal's health. Indeed, the adaptive capabilities of the cardiorespiratory system reflect the intensity of physiological processes, and also, in many cases, make it possible to assess the functional state of the organism as a whole [9, 19, 20, 23]. Heart function of mollusks has lately become one of the most widely used indices in assessing effects of heavy metals [26–28], ammonia [29], detergent [12], and oil [30]. Previously, it had been found by the biomarkers of the locomotor activity of the valves of bivalve mollusks [31–34].

Within the framework of previously mentioned ecotoxicological biomarker studies, the authors found that both marine and freshwater shell mollusks taken from ecologically safe clean zones differ from the animals from polluted water areas as they demonstrate higher adaptive capacity [6, 10, 24, 25, 35]. It is expressed, in particular, in a significantly shorter HR recovery time to the background level after removing one or another type of short-term functional load. In this regard, a new physiological biomarker was proposed [15, 24, 35]: the time of adaptive recovery of HR to the background level after the removal of a short-term (within 0.5–2 hours) functional load [22]. At the same time, as further studies showed, it was most convenient to use a rapid (in 2–3 minutes) change in water salinity (within the tolerance of the species) per one hour as a standardized functional load. Based on the use of this method, an innovative technology was proposed for bioindication of ecosystems state in the water areas in which the animals under study live [6, 10, 36]. Later, the technique was tested in a number of domestic and international projects [24, 25, 37–42].

This paper presents the data obtained in the study of health characteristics of ecosystems in a number of recreational areas of the Black Sea and the Eastern Gulf of Finland. The main goal of the studies performed was to test the prospects of using the bioindication technology discussed above in regional programs for environmental monitoring of the state of ecosystems in coastal marine and freshwater recreational water areas (using the example of a number of water areas in Sevastopol, as well as in the Kurortniy District of St. Petersburg).

MATERIALS AND METHODS

Four Sevastopol water areas (in the area of Cape Khrustal'niy, Kruglaya Bay, Kazachya Bay, Matyushenko Bay) with different levels of recreational load (Fig. 1, Table 1) were selected as objects of research on the Black Sea coast, and the subject of research was the Mediterranean mussel, *Mytilus galloprovincialis* (Lam.).

Mytilus galloprovincialis (Lam.) is a typical representative of the Black Sea malacofauna. The mussels were sampled in May (before the beginning of the tourist swimming season) and in October (at the end) of 2019.

In Fig. 1 the sampling sites are marked with red dots.

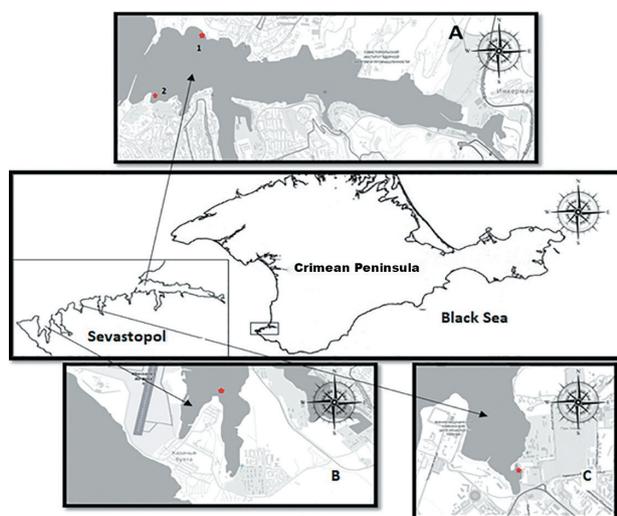


Fig. 1. Schematic map of the areas under study: A - b. Sevastopolskaya (1 - b. Matyushenko, 2 - Cape Khrustalnyi); B - b. Kazachya, C - b. Kruglaya

Рис. 1. Карта-схема районов исследования: А - б. Севастопольская (1 - б. Матюшенко, 2 - мыс Хрустальный); В - б. Казачья, С - б. Круглая

The data of the hydrochemical characteristics of the seawater samples from the studied water areas, regularly measured by the experts from the A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of the Russian Academy of Sciences are as follows: salinity, dissolved oxygen content, biochemical oxygen demand on the fifth day, chemical oxygen demand, pH value, mineral and organic forms of phosphorus and nitrogen, - met the water quality standards imposed to fishery reservoirs [43]. However, it should be noted that the salinity of water in the Kruglaya Bay (15 ‰) was noticeably lower compared to the other three water areas, in which this indicator was practically the same and corresponded to the usual value for the upper horizon of the Black Sea - 18 ‰ (see Table 2). This, apparently, is associated with the inflow of wastewater from local treatment facilities of numerous public catering enterprises located in the coastal strip into the water area of the bay.

The experiments were carried out on bivalve molluscs sampled in the coastal zone at a depth of 0.5–2 m. The selection of organisms was collected by hand. In total, 250 individuals were taken from all studied sites.

Four water areas of the beaches of the Kurortnyi District of St. Petersburg were selected as objects of research on the coast of the Eastern Gulf of Finland. The salinity of the waters in all of them is practically the same and does not exceed 1,7 ‰.

Brief description of the areas under study
Краткая характеристика районов исследования

Table 1.

Табл. 1.

The sampling areas (coordinates)	Visual inspection results	Characteristics of infrastructure facility/ level of recreational load
Khrustalnyi Cape (44.617626, 33.511528)	The sampling area is the surface of the metal supports. The water is transparent, the visibility is 1.5–2 meters. The bottom is clean, rocky, with small silting zones. Contamination with various plastic waste and pieces of rope was noted.	The beach is located in the city center; the coastline is equipped with sun loungers, awnings, a rescue point, with a large number of cafes and restaurants. In the immediate vicinity there are yachts and boats parking, a place for cruising boats, a ferry, small-size boats.
Kruglaya Bay (44.597430, 33.448286)	Sampling area - the surface of the concrete support of the berth. The water is turbid, visibility is no more than 30 cm. The mussels are covered with a layer of silt. There is no obvious oil pollution, but there is a smell of oil products.	The coastline is equipped with a beach (sun loungers, awnings, lifeguard), with a large number of cafes and restaurants. There is a yacht club in the immediate vicinity.
Kazachya Bay (44.579081, 33.409535)	Sampling area is the surface of the chain securing the buoy. The transparency of the water is about one meter. The bottom is sandy with separate islands of algae thickets. There are no visual signs of oil pollution, no dead organisms, plastic.	The coastline is not equipped for a beach. In the apex part of the right horn of the bay there are boat stops; a residential area of apartment buildings, a military unit and a military training ground are adjacent to the reservoir. There is also a military unit on the southern coast of the bay. There is a cottage village on the central promontory. The left apex of the bay is not equipped.
Matyushenko Bay (44.629388, 33.522752)	Place of sampling - concrete reinforcement surface. The water is clear, the visibility is about three meters. The bottom is clean, pebble, not silted.	The coastline is not equipped for a beach (there are no sun loungers, awnings, a rescue point), catering facilities are removed. The Mikhailovsky Battery Military History Museum adjoins the beach. In the immediate vicinity there is a cruise boat and a ferry.

Water salinity (S, ‰) in different bays of the city Sevastopol

Table 2.

Величины солености (S) воды из разных бухт города Севастополя

Табл. 2.

	Cape Khrustalnyi	Kruglaya Bay	Kazachya Bay	Matyushenko Bay
S, ‰	18	15	18	18

The Eastern Gulf of Finland is characterized by a shallow depth: on average - 38 m, with an area of 29,000 km². The main environmental problems of this water area are associated with water pollution as a result of the discharge of untreated or insufficiently treated industrial, agricultural and domestic wastewater, as well as with a high degree of population of the coastal area (St. Petersburg and the Leningrad Region). This is fully typical for the Kurortniy District, located on a considerable length of the northern coast of the Eastern Gulf of Finland.

Despite the fact that currently the State Enterprise "Vodokanal" [water and wastewater treatment plant] of St. Petersburg purifies 98,5% of domestic wastewater, the coastal waters of the Gulf of Finland within the city continue to become polluted due to the unsatisfactory operation of treatment facilities and unauthorized discharges of untreated and insufficiently treated wastewater from the Leningrad Region. Thus, according to the data of the North-West Directorate for Hydrometeorology and Environmental Monitoring, the concentration of easily oxidizable organic substances exceeds the established standard in water samples taken in many large and small rivers of the Leningrad Region flowing into the Gulf of Finland.

The resort area of St. Petersburg is one of the most ecologically clean areas of the Northern capital. It stretches along the coast of the Gulf of Finland in a strip 6–8 km wide and 45 km long. The center of the district is the city of Sestroretsk; it also includes the city of Zelenogorsk and nine villages: Beloostrov, Solnechnoye, Pesochnyi, Komarovo, Repino, Serovo, Ushkovo, Smolyachkovo and Molodezhnoye.

The district is a territory with a unique natural potential and recreational resources of both regional and federal significance. There are more than 40 permanently functioning sanatoriums, dispensaries, boarding houses, rest houses, ski and tourist complexes.

However, in recent years, the services of Rospotrebnadzor [Federal Service of Supervision of Consumer Protection and Welfare] increasingly impose a ban on swimming in coastal waters due to water pollution above permissible standards. This is due to the fact that the level of anthropogenic load on these water areas, apparently, exceeds their assimilation capacity.

The following territories were selected for the study:

1. Water area adjacent to the Dubki park (Sestroretsk).
2. Beach "Chudniy" in Repino settlement, which is a resting place for a large number of people. In the immediate vicinity of the bay there are 3 restaurants, a hotel and an administrative building.

3. Beach "Zolotoy" of Zelenogorsk town, also adapted for recreation of the population. Catering establishments are located in the immediate vicinity of the water area.

4. The area next to the Detsky beach in Ushkovo settlement. It is not so crowded. There are no retail outlets and catering establishments in the adjacent territory, and boarding houses and country houses of the village are located quite far from the coast - on a high sandy hill.

When assessing the ecological state of the selected recreational areas, it should be kept in mind that pharmaceuticals (for example, those listed in HELCOM as hazardous pharmaceuticals: ibuprofen, diclofenac, estradiol, etc., and others, and their metabolites), which may also have a significant effect on aquatic organisms studied in the water areas.

The bivalve mollusks *Unio pictorum* inhabiting all the studied waters of the Kurortniy District were chosen as animal bioindicators. The number of 3–6 year-old animal required for testing was collected by hand at a depth of 0,5 meters. Then they were placed in plastic containers and, within 1–2 hours, were delivered to the laboratory of the Scientific Research Center of Chemistry and Economics of the Russian Academy of Sciences, where they were placed in 10 L aquariums with continuously aerated natural water from their habitat.

In both studies, artificial lighting around the clock was used in the laboratory room. During the experiments the water temperature was kept stable, depending on the season, within the range of 16–19 C°. The animals were not specially fed, although they could receive some food from natural water.

In the laboratory, miniature holders were glued to the shells of mollusks in the region of the projection of the heart for attaching fiber-optic sensors intended for continuous recording of heart rate and heart rate analysis in on-line mode. Following several hours of continuous registration, the functional state of the mollusks was tested according to the functional load method developed by the authors. The physiological state of the mussels *Mytilus galloprovincialis* (Lam.) was assessed using the original bioelectronic system developed by the authors [10, 44–47] and the method of functional loads: a rapid decrease in water salinity to 9 ‰ for one hour, followed by restoration of ambient salinity. In the case of freshwater mollusks *Unio pictorum*, a rapid increase in water salinity up to 6 ‰ for one hour was used as a functional load. The functional state of the mollusks was tested following their stabilization and HR maintaining for at least two hours at a given temperature.

Following the experiments the sensors were carefully removed from the shells all mollusks were returned to their habitat without any damage.

RESULTS AND DISCUSSION

The results (after appropriate statistical processing) of testing the functional state of mussels from all sampling sites in both the spring and autumn seasons of 2019 are shown in Fig. 2.

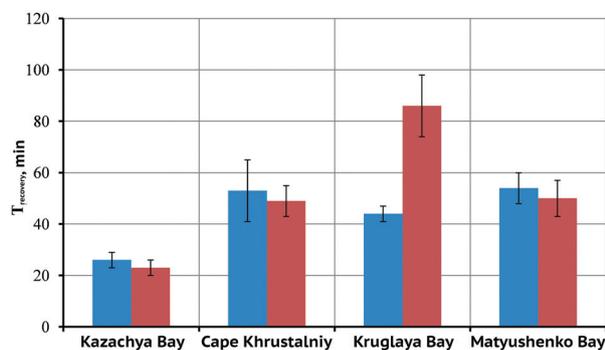


Fig. 2. Histogram of Trec values measured in May (blue bars) and October (red bars) in 2019 in the investigated waters of Sevastopol

Рис. 2. Гистограмма величин Твосст, измеренных в мае (голубые столбики) и в октябре (красные столбики) 2019 г. в исследованных акваториях Севастополя

The analysis of the status of water areas was carried out using the recommendations for ranking the ecological status of water areas set forth in [6, 36] on the basis of a large number of approbations of this method over ten years in freshwater, brackish and marine areas of different countries and continents [5, 25, 41, 42].

The results of studies of the ecological state of ecosystems in the waters of Sevastopol are presented in Table 3.

Data presented in Fig. 3 and in Table 3 shows that, regardless of the season, the status of ecosystems in the water areas of the Kazachya and Matyushenko Bays and near Cape Khrustalniy remains at a level not lower than “good”. At the same time, the Kazachya Bay is the most ecologically safe throughout the year, therefore, it can be considered a reference, and mussels inhabiting it can be used as reference animals in cage studies with translocation of mussels from one site to another to exam Crimean coastal waters quality.

Results of testing of the mussel’s functional state from different bays of Sevastopol and analysis of water quality before and after the resort season 2019

Table 3.

Итоговые результаты тестирования функционального состояния мидий различных акваторий Севастополя и анализа статуса этих акваторий до и после курортного сезона 2019 года

Табл. 3.

The area under study	T _{rec} , min in the period from 10 to 20 May 2019	Status of water areas in May 2019	T _{rec} , min in the period from 5 to 11 October 2019	Status of water areas in October 2019
Kazachya Bay	26±3	high	23±3	high
Cape Khrustalniy	53±12	good	49±6	good
Kruglaya Bay	44±3	high	86±12	satisfactory
Matyushenko Bay	54±6	good	50±7	good

Ecosystems in the area of Matyushenko Bay and Cape Khrustalniy have, apparently, a sufficiently high self-cleaning ability, therefore, throughout the year they remain in good ecological condition despite their rather intensive recreational use.

state in the autumn-winter period, with the beginning of the holiday season (and not under the influence of any local industrial enterprises) its ecological state deteriorates sharply. This certainly reduces the recreational attractiveness of the bay during the holiday season.

On the contrary, the ecosystem of the Kruglaya Bay water area has, apparently, insufficient self-cleaning ability for the season with the peak intensity of the coastal catering establishments. Despite its fairly good ecological

The results of ranking the waters of the Gulf of Finland in accordance with the established average Trec of samples from the group of mollusks were as follows (see Table 4).

Results of testing Unio pictorum mollusks from different areas of the Kurortny District of Saint Petersburg using the functional load method and subsequent analysis of the status of these water areas in the summer period May-August 2019

Table 4.

Итоговые результаты тестирования моллюсков Unio pictorum, различных акваторий Курортного района Санкт-Петербурга методом функциональной нагрузки и последующего анализа статуса этих акваторий в летний период май-август 2019 года

Табл. 4.

Ecological status of the water area	T _{rec} values, min	Sestroretsk town T _{rec} values, min	Repino settlement T _{rec} values, min	Zelenogorsk T _{rec} values, min	Ushkovo settlement T _{rec} values, min
High	≤50	45±11			
Good	50–70				70±8
Satisfactory	70–100				
Bad	100–200		120±10	180±14	
Very bad	>200				

The results obtained are in accordance with the results of sanitary and chemical studies of Rospotrebnadzor specialists in St. Petersburg (see Table 5 [48]), according to which (in particular, in terms of COD and BOD₅ indicators), the characteristics of organic water pollution of the investigated beaches of Repino and Zelenogorsk do not comply with sanitary rules and norms. At the same time, the Dubkovskiy (Sestroretsk) and Detskiy (Ushkovo settlement) Beaches are water areas, the ecosystems of which are at a fairly high level.

The contrast between characteristics of the ecological state of the water areas of the beaches in Sestroretsk and Repino and in Zelenogorsk indicates that they are not affected by wastewater from urban areas of St. Petersburg. And their difference from the state of the ecosystem of the beach water area in Ushkovo reveals the main source of excess pollution - the insufficiently efficient operation of local treatment facilities of boarding houses and catering enterprises located close to the coast. We have the same picture as in the case of Round Bay in Sevastopol. At the same time, in our opinion, the increased value is due to pollution associated with the presence of

high concentrations of detergents in the water, and BOD₅ is due to the discharge of untreated wastewater from domestic sewage. The latter is also indicated by the data of Rospotrebnadzor, demonstrating the excess content of coliform bacteria in the water of the water areas of Repino and Zelenogorsk.

It should be noted that these types of surface water pollution typical for domestic wastewater have a negative impact not only on the quality of bathing water, but also on the health of organisms living here. We also observed this effect on the Mediterranean mussels of the Boka-Kotor Bay of the Adriatic Sea [41] and, as indicated above, in the mussels of the Kruglaya Bay in Sevastopol.

Thus, mollusks can be considered as good indicators of excess pollution of coastal waters with household wastewater, and the technology used in this work for the assessment of functional state of local species of mollusks may be used as an effective, most relevant method for the rapid detection of objects located near coastline that dispose of insufficiently purified wastewater from their local treatment facilities into this water area.

The values of the COD and BOD₅ indicators on the beaches of the Kurortniy District of St. Petersburg in June 2019 (according to Rospotrebnadzor in St. Petersburg)

Table 5.

Величины показателей ХПК и БПК₅ на пляжах Курортного района Санкт-Петербурга в июне 2019 года (по данным Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу)

Табл. 5.

Water area of the Gulf of Finland	COD June 2019 mgO ₂ / dm ³	Standard mgO ₂ / dm ³	BOD ₅ June 2019 mgO ₂ / dm ³	Standard BOD ₅ mgO ₂ / dm ³
Beach "Dubkovsky", Sestroretsk	≤30	≤30	4,1	≤4
Beach "Chudniy", Repino settlement	81	≤30	23,1	≤4
Beach "Zolotoy", Zelenogorsk	71	≤30	18	≤4
Beach "Chudniy", Ushkovo settlement	39	≤30	6,4	≤4

CONCLUSIONS

Insufficiently purified wastewater from boarding houses and catering establishments located close to the coast affects not only the sanitary-chemical and microbiological characteristics of coastal waters that are unfavorable for people, but can also lead to disruption of the health of ecosystems of coastal waters and their accelerated degradation.

The technology presented in the research work does not require the involvement of highly qualified specialists for its practical implementation. Taking into account a rather high rapidity and ease of use, it may be considered as the best available technology for biomonitoring the water quality of recreational waters developed in Russia. It may be effectively used in solving problems of early diagnostics of the state of coastal aquatic ecosystems and preventing threats to the ecological safety of ecosystems in recreational waters.

The technology implemented in these studies complements modern methods of bioindication of the qual-

ity of surface waters quality as a habitat of aquatic organisms, and can be considered as an information basis for developing science-based management decisions to ensure the ecological safety of recreational water areas. After some refinement and appropriate approbation it may be recommended for use in regional programs for ecological monitoring of ecosystems of both coastal marine and freshwater areas.

This publication was prepared with the financial support of SRCES RAS - SPC RAS, project No. 0241-2019-0018, as well as with partial financial support from the RFBR grant No. 18-44-920010 "Evaluation of the recreational menu of the waters of the Sevastopol region by bioindication methods" and Cross-border cooperation programs "Russia-Estonia" for the period 2014-2020, project ER90 HAZLESS. The content of this publication is the sole responsibility of SRCES RAS - SPC RAS and in no way reflects the position of the countries participating in the Program and the European Union.

LIST OF REFERENCES

1. Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy. Official Journal of the European Communities [Internet]; 2000 [updated 2019 Dec 31; cited 2019 Dec 15]. Available from: http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/info/intro_en.htm.
2. International Council for the Exploration of the Sea (ICES). Report of the Working Group on Biological Effects of Contaminants (WGBEC), 19-23 March 2007, Alessandria, Italy. Copenhagen: ICES; 2007.
3. Depledge MH, Fossi MC. The role of biomarkers in environmental assessment (2). Invertebrates. *Ecotoxicol.* 1994; 3 (3): 161-72. DOI: 10.1007/BF00117081.
4. Lehtonen K, Sundelin B, Lang T, Strand J. Development of tools for integrated monitoring and assessment of hazardous substances and their biological effects in the Baltic Sea. *AMBIO.* 2014; 43: 69-81.
5. Turja R, Hoher N, Snoeijis P, et al. A multibiomarker approach to the assessment of pollution impacts in two Baltic Sea coastal areas in Sweden using caged mussels (*Mytilus trossulus*). *Science of The Total Environment.* 2014; 473-474: 398-409. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.038.
6. Kholodkevich SV, Kuznetsova TV, Kurakin AS, et al. New methodological approach to express assessment of ecological state for the coastal sea waters. *Izvestiya TIN-RO.* 2018; 194: 215-38. DOI: 10.26428/1606-9919-2018-194-215-238. (In Russ.)
7. Depledge MH, Andersen BB. A computer-aided physiological monitoring system for continuous, long-term recording of cardiac activity in selected invertebrates. *Comp. Biochem. Physiol.* 1990; 96 (4): 473-7.
8. Depledge MH, Aagaard A, Györkös P. Assessment of trace metal toxicity using molecular, physiological and behavioural biomarker. *Mar. Pollut. Bull.* 1995; 31 (13): 19-27.
9. Bamber SD, Depledge MH. Responses of shore crabs to physiological challenges following exposure to selected environmental contaminants. *Aquatic Toxicology.* 1997; 40: 79-92.
10. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kornienko EL, et al. Bioelectronic monitoring of surface waters. *Measurements World.* 2011; 10: 6-13. (In Russ.)
11. Depledge MH, Galloway TS. Healthy animals, healthy ecosystems. *Frontiers in Ecology and the Environment.* 2005; 3 (5): 251-8.
12. Kuznetsova TV, Kholodkevich SV. Comparative assessment of surface water quality through evaluation of physiological state of bioindicator species: searching new biomarkers. *Proceedings of the 4th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO);* 2015 June 14-18; Budva, Montenegro. IEEE, 2015; 339-44. DOI: 10.1109/MECO.2015.7181938.
13. Handy RD, Depledge MH. Physiological responses: Their measurement and use as environmental biomarkers in ecotoxicology. *Ecotoxicology.* 1999; 8 (5): 329-49. DOI: 10.1023/A:1008930404461.
14. Soldatov AA, Gostyukhina OL, Golovina IV. State of the antioxidant enzyme complex in tissues of the Black Sea mollusc *Mytilus galloprovincialis* Lam. under natural oxidative stress. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2008; 44 (2): 150-5. (In Russ.)
15. Kholodkevich SV, Kuznetsova TV, Lehtonen KK, et al. Experiences on ecological status assessment of the Gulf of Bothnia different sites based on cardiac activity biomarkers of caged mussels (*Mytilus edulis*). *Proceedings of the ICES Annual Science Conference;* 2011 Sept 19-23; Gdansk, Poland. Copenhagen: ICES, 2011.
16. Kopecka J, Lehtonen KK, Baršiene J, et al. Measurements of biomarker levels in the flounder (*Platichthys flesus*) and blue mussel (*Mytilus trossulus*) from the Gulf of Gdansk (southern Baltic). *Mar. Pollut. Bull.* 2006; 53 (8-9): 406-21. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2006.03.008.
17. Chuiko GM. Biomarkers in hydroecotoxicology: The principles, the techniques and methodology and the practice of use. *Environmental monitoring. Part. 8. Modern problems in monitoring of freshwater ecosystems.* Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod University Press, 2014; 310-26. (In Russ.)
18. Klimova YS, Chuiko GM, Gapeeva MV, et al. The use of biomarkers of oxidative stress in zebra mussel *Dreissena polymorpha* (Pallas, 1771) for chronic anthropogenic pollution assessment of the Rybinsk Reservoir. *Siberian Journal of Ecology.* 2017; 24 (2): 210-7. DOI: 10.15372/SEJ20170210. (In Russ.)
19. Baevsky. RM, Berseneva AP. *Assessment of the organism adaptational abilities and the risk of disease development.* Moscow: Medicine, 1997. (In Russ.)
20. Kuznetsova TV, Sladkova GV, Kholodkevich SV. Evaluation of functional state of crayfish *Pontastacus leptodactylus* Esch. in normal and toxic environment by characteristics of their cardiac activity and hemolymph biochemical parameters. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2010; 46 (3): 203-10. (In Russ.)
21. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Trusevich VV, et al. Ecotoxicological biomarker for the bioindication of aquatic ecosystem states on the base of adaptive capacity assessment of bivalves. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2012; 6: 138-42. (In Russ.)
22. Kuznetsova TV. Change of salinity of medium as a functional loading in estimating physiological state of the crayfish *Astacus leptodactylus*. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2013; 49 (5): 498-502.
23. Fedotov VP, Kholodkevich SV, Stochilo AG. Contractile activity of the crayfish heart with the new noninvasive method. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2000; 36 (3): 219-22. (In Russ.)
24. Kholodkevich SV, Kuznetsova TV, Trusevich VV, et al. Peculiarities of valve movement and of cardiac activity of the bi-

valve molluscs at various stress actions. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2009; 45 (4): 432-4. (In Russ.)

25. Kuznetsova TV, Kholodkevich SV, Kurakin AS. Experience on ecological status assessment based on adaptive potential diagnostics in selected invertebrates of the Baltic Sea Sub-regions. *Fundamentalnaya I Prikladnaya Gidrofizika*, 2018; 11: 2; 75-85.

26. Curtis TM, Williamson R, Depledge MH. Simultaneous, long-term monitoring of valve and cardiac activity in the blue mussel *Mytilus edulis* exposed to copper. *Mar. Biol.* 2000; 136: 837-46.

27. Brown RJ, Galloway TS, Lowe D, et al. Differential sensitivity of three marine invertebrates to copper assessed using multiple biomarkers. *Aquat. Toxicol.* 2004; 66 (3): 267-78. DOI: 10.1016/J.AQUATOX.2003.10.001.

28. Fokina NN, Ruokolainen TR, Nemova NN, et al. Changes of blue mussels *Mytilus edulis* L. Lipid composition under cadmium and copper toxic effect. *Biological Trace Element Research.* 2013; 154 (2): 1-9. DOI: 10.1007/s12011-013-9727-3.

29. Bloxham MJ, Worsword PJ, Depledge MH. Integrative biological and chemical monitoring. *Ecotoxicology.* 1999; 8 (3): 225-37.

30. Bakhmet IN, Fokina NN, Nefedova ZA, Nemova NN. Physiological-biochemical properties of blue mussel *Mytilus edulis* adaptation to oil contamination. *Environ. Monit. Assess.* 2009; 155 (1-4): 581-91. DOI: 10.1007/s10661-008-0457-5.

31. Kramer KJM, Foekema EM. The «Musselmonitor®» as biological early warning system – the first decade. *Biomonitoring and biomarkers as Indicators of Environmental Change 2*. In: Butterworth FM, Gensebatt-Bonaparte ME, Gunatilaka A, editors. New York: Kluwer Academic and Plenum Publishers, 2000; 59-87.

32. Trusevich VV, Stolbov AY, Vyalova OYu, et al. Features of metabolism of the Black Sea mussels (*Mytilus galloprovincialis* Lam) from the different biotopes of the Karadag Reserve. *Marine Ecological Journal.* 2004; 1: 79-86. (In Russ.)

33. Trusevich VV, Gaysky PV, Kuzmin KA, et al. Biomarkers of behavioural reactions of the Black Sea mussel for the automated biomonitoring of ecological state of water environment. *Environmental Control Systems.* 2015; 1 (21): 13-8. (In Russ.)

34. Borcherding J. Ten years of practical experience with the Dreissen-Monitor, a biological early warning system for continuous water quality monitoring. *Hydrobiologia.* 2006; 556 (1): 417-26.

35. Kholodkevich SV, Kurakin AS, Kornienko EL, et al. Bioindication of a condition of water ecosystems based on the assessment of biomarkers of cardiac activity in benthic invertebrates. *Modern problems of aquatic ecology. Proceedings of the 4th International Scientific Conference to commemorate Professor G.G. Winberg*; 2010 Oct 11-15; Saint Petersburg, Russia. Zoological Institute, Russian Academy of Sciences: 2010; 198. (In Russ.)

36. Kholodkevich SV, Sharov AN, Chuko GM, et al. Quality Assessment of Freshwater Ecosystems by the Functional State of Bivalved Mollusks. *Water Resources.* 2019; 46 (2): 214-24. (In Russ.)

37. Kholodkevich SV. Monitoring of ecological safety state of recreation aquatories in the Crimea (prospectives of develop-

ment). *Pollution of marine environment: ecological monitoring, bioassay, standardization. Proceedings of the Russian scientific conference with international participation devoted to 125th anniversary of prof. V.A. Vodyanitsky*; 2018 May 28 – June 1; Sevastopol, Russia. Sevastopol: Colorit, 2018; 275-279. (In Russ.)

38. Kholodkevich S, Sharov A, Nikolijc M, et al. Bioindication of Aquatic Ecosystems on the Base of the Assessment of Functional State of Freshwater Bivalve Mollusks Biomarkers. *Proceedings of the 4th Mediterranean Conference on Embedded Computing, (MECO)*; 2015 June 14-18; Budva, Montenegro. IEEE, 2015; 345-8.

39. Kholodkevich S, Sharov A, Kuznetsova T, et al. Physiological testing of *Mytilus galloprovincialis* for the environmental assessing of coastal marine areas: a case study in Boka Kotorska Bay (the Adriatic Sea). *Chemistry and Ecology.* 2019; 35 (7): 631-643. DOI: 10.1080/02757540.2019.1618282.

40. Kholodkevich S, Kuznetsova TV, Sharov AN, et al. Applicability of bioelectronic cardiac monitoring system for the detection of biological effects of pollution in bioindicator species in the Gulf of Finland. *Journal of Marine Systems.* 2017; 171: 151-8. DOI: 10.1016/j.jmarsys.2016.12.005.

41. Nikolijc M, Kuznetsova T, Kholodkevich S, et al. Cardiac activity in the Mediterranean mussel (*Mytilus galloprovincialis*, Lamarck, 1819) as a biomarker for assessing sea water quality in Boka Kotorska Bay, South Adriatic Sea. *Mediterranean Marine Science.* 2019; 20 (4): 680-7. DOI: 10.12681/mms.18119.

42. Zarykhta VV, Zhang Z, Kholodkevich SV, et al. Comprehensive assessments of ecological states of Songhua River using chemical analysis and bivalves as bioindicators. *Environmental Science and Pollution Research.* 2019; 26 (32): 33341-50. DOI: 10.1007/s11356-019-06349-7.

43. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of December 13, 2016 No. 552 "About approval of the water quality standards for water bodies of fishery significance, including the standards for maximum permissible concentrations of harmful substances in the waters of water bodies of fishery significance." (In Russ.)

44. Kholodkevich SV, Sharov AN, Kuznetsova TV. Perspectives and problems of application of bioelectronic systems for monitoring of environmental safety state in the Gulf of Finland. *Regional Ecology.* 2015; 2 (37): 16-26. (In Russ.)

45. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kurakin AS, et al. Real time biomonitoring of surface water toxicity level at water supply stations. *Journal of Environmental Bioindicators.* 2008; 3 (1): 23-34.

46. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kornienko EL, Kurakin AS, inventors. Method of biological environment monitoring (versions) and a system for realization thereof. EU Patent No. 012479, 2012.

47. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kornienko EL, Kurakin AS, inventors. Method of biological environment monitoring (versions) and a system for realization thereof. US Patent No. 8442809, 2013.

48. E-Ecolog [Internet]. Available from: <https://e-ecolog.ru/>.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Kholodkevich, D. Sc. In Engineering, Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Chief Researcher, Head of laboratory of bioelectronics methods for geo-ecological monitoring of Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kholodkevich@mail.ru

Tatyana V. Kuznetsova, Ph.D. in Biology, senior researcher of laboratory of bioelectronic methods for geo-ecological monitoring of Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kuznetsova_tv@bk.ru

Maxim P. Kirin, principal engineer The A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas, Sevastopol, Russia; e-mail: kirinmaxim@mail.ru

Ilya S. Smirnov, master student, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: smirnov.ilia1996@yandex.ru

Olga A. Rudakova, master student, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: lelya.rudakova.97@mail.ru

Vasily A. Lyubimtsev, Ph.D. in Physical and Mathematical Sciences, senior researcher of laboratory of bioelectronic methods for geo-ecological monitoring of Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: lyubimcev55@mail.ru

Alexandra B. Manvelova, researcher at the laboratory of economic problems of environmental safety of Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: abmanvelova@mail.ru

Olga N. Susloparova, Ph.D. in Biology, Adviser to the Manager Saint Petersburg branch all-Russian research Institute of fisheries and Oceanography named after L. S. Berg, leading researcher Scientific Research Center for Ecological Safety RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: olga_susloparova@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@pharminnotech.com

Olga A. Sakharova, engineer-ecologist, "NEFTEKHIMEKOPROEKT" Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia; e-mail: qprotempore@gmail.com

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Викторович Холодкевич, д-р техн. наук; профессор кафедры экологической безопасности и устойчивого развития регионов Института наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного подразделения Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kholodkevich@mail.ru

Татьяна Владимировна Кузнецова, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного подразделения Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kuznetsova_tv@bk.ru

Максим Петрович Кирин, ведущий инженер Федерального исследовательского центра «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН», Севастополь, Россия; kirinmaxim@mail.ru

Илья Сергеевич Смирнов, магистрант Института наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: smirnov.ilia1996@yandex.ru

Ольга Александровна Рудакова, магистрант Института наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lelya.rudakova.97@mail.ru

Василий Алексеевич Любимцев, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник лаборатории биоэлектронных методов геоэкологического мониторинга Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного подразделения Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lyubimcev55@mail.ru

Александра Борисовна Манвелова, научный сотрудник лаборатории экономических проблем экологической безопасности Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного подразделения Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: abmanvelova@mail.ru

Ольга Николаевна Сулопарова, канд. биол. наук, советник руководителя Санкт-Петербургского филиала Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии им. Л.С. Берга, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН – обособленного подразделения Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: olga_susloparova@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

Ольга Алексеевна Сахарова, инженер-эколог научно-производственной компании «Нефтехимэкопроект», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: qprotempore@gmail.com

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Биоиндикация экологического состояния (здоровья) прибрежных акваторий на основе использования автоматизированных биоэлектронных систем

©2020. С.В. Холодкевич^{1,2*}, Т.В. Кузнецова², М.П. Кирин³, И.С. Смирнов¹, О.А. Рудакова¹, В.А. Любимцев², А.Б. Манвелова², О.Н. Суслопарова^{2,4}, В.В. Перелыгин⁵, О.А. Сахарова⁶

¹ Институт наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН – обособленное подразделение Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия

⁴ Санкт-Петербургский филиал Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии им. Л.С. Берга, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Научно-производственная компания «Нефтехимэкопроект», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: kholodkevich@mail.ru

Поступила в редакцию 04.09. 2020 г.

После доработки 25.09. 2020 г.

Принята к публикации 27.09. 2020 г.

В работе приводятся данные, полученные при исследовании здоровья экосистем ряда рекреационных акваторий Черного моря и восточной части Финского залива. Оперативная оценка здоровья экосистем проводилась путем тестирования здоровья обитающих в них взрослых особей двустворчатых моллюсков методом функциональной нагрузки на основе анализа их кардиоритма, измеряемого с помощью волоконно-оптической биоэлектронной системы. Основная цель работы состояла в апробации разработанной ранее авторами, на основе этого метода, инновационной технологии биоиндикации в региональных программах экологического мониторинга состояния экосистем прибрежных морских и пресноводных рекреационных акваторий (на примере ряда акваторий г. Севастополя, а также нескольких пресноводных акваторий Курортного района Санкт-Петербурга, расположенных вдоль северного побережья восточной части Финского залива). Установлено, что функциональное состояние моллюсков может служить индикатором сверхнормативных загрязнений прибрежных вод объектами, сбрасывающими недостаточно очищенные стоки своих локальных очистных сооружений, в том числе хозяйственно-бытовыми стоками. Используемая в работе технология оценки функционального состояния местных видов моллюсков может эффективно применяться для решения задач ранней диагностики состояния здоровья прибрежных водных экосистем и способствовать обеспечению экологической безопасности рекреационных акваторий, служа в качестве информационной основы для выработки научно обоснованных природоохранных управленческих решений. С учетом достаточно высокой экспрессности и простоты применения использованной в работе технологии, не требующей привлечения специалистов высокой квалификации для ее практической реализации, данную технологию, по мнению авторов, можно рассматривать, как разработанную в России наилучшую доступную технологию биомониторинга качества вод рекреационных акваторий. Она может эффективно использоваться для решения задач ранней диагностики состояния прибрежных водных экосистем и служить информационной основой для выработки научно обоснованных природоохранных управленческих решений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка состояния прибрежных акваторий; биомаркерные исследования; функциональное состояние животных; биоиндикация; здоровье водных экосистем; частота сердечных сокращений моллюсков; биомониторинг; наилучшие доступные технологии

УДК: 577.11: 543.063.22

Лазерный синтез наноматериалов для создания нового семейства электрохимических микробиосенсоров

©2020. С.В. Кочемировская¹, М.О. Новомлинский¹, А.А Фогель², В.А Кочемировский^{1*}¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия² МИП «Нелокальные плазменные технологии», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: lasergroupspb@gmail.com

Поступила в редакцию 03.08.2020 г.

После доработки 03.09.2020 г.

Принята к публикации 11.09.2020 г.

Выполнен краткий обзор современных методов создания материалов для бесферментных микробиосенсоров, предназначенных для экспресс-анализа содержания компонентов биологических жидкостей, в том числе крови человека. Описаны новые направления синтеза таких материалов: лазерная абляция (PLD) и лазерно-индуцированное осаждение (LCLD). Проведено сравнение лазерных методов синтеза материалов бесферментных микробиосенсоров с известными методами создания наноструктурированных материалов. На примере биметаллических микротрещок LCLD показан механизм усиления электрохимического отклика сенсора на содержание глюкозы и перекиси водорода в сложных органических и биологических смесях. Он связан с созданием нано- и микроструктурированных материалов с высокоразвитой поверхностью, на которой имеются протяженные границы зон межфазного контакта. Это создает многочисленные активированные кислотно-основные центры, через которые облегчается перенос заряда от окислителя к восстановителю в растворе, контактирующем с поверхностью сенсора. Проведено сравнение сенсорных свойств микрокомпозитных биметаллических осадков, синтезированных лазерным методом, и их аналогов, синтезированных традиционными методами. Обсуждены преимущества лазерных методов синтеза микрокомпозитных сенсорно-активных материалов: миниатюрность датчиков, возможность использования недорогих металлов вместо драгоценных, экологическая чистота методов, отсутствие необходимости предварительно активировать поверхность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерный синтез; лазерно-индуцированное осаждение; лазерная абляция; бесферментные биосенсоры; микробиосенсоры; микрокомпозитные материалы; микроэлектроника; научно-технические задачи в медицине; экология

DOI: 10.17816/phf41941/2713-153X-2020-3-2-74-88

СОКРАЩЕНИЯ:

УМЭ – ультрамикророзряды;

PLD – метод лазерной абляции;

LCLD – лазерно-индуцированное осаждение металлов;

LOD – предел обнаружения

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых способов получения наноматериалов для микроэлектроники и гетерогенного катализа является одной из самых актуальных задач современной химии. Возможность получать уникальные наноматериалы позволяет решать многие научно-технические задачи в медицине, приборостроении и энергетике.

Известно, что среди твердофазных микросенсоров и гетерогенных катализаторов, используемых для проточных систем, наибольшую сенсорную и каталитическую активность имеют наноструктурированные и гетерофазные осадки, обладающие большой удельной площадью поверхности [1].

Среди наночастиц наивысшей активностью в области катализа реакций органического синтеза обладают биметаллические и гетерофазные материалы – структурированные наночастицы, составленные из металлов двух и более видов [2, 3].

Для создания таких материалов, как правило, используют дорогостоящие металлы: золото, платину, палладий и т. д. Это делает процесс получения сенсора или катализатора и его эксплуатацию чрезвычайно дорогостоящим и трудоемким мероприятием. Но даже драгоценные металлы не всегда решают проблемы короткого срока службы катализатора, сложности и трудоемкости его регенерации, низкой устойчивости к каталитическим ядам, а также многочисленные экологические проблемы, связанные с процессом производства и утилизации.

Лазерные методы синтеза устраняют эти недостатки, поскольку позволяют легко и быстро получать микрокомпонитные микро- и наноструктуры из растворов солей и монокристаллических пластин металлов (медь, никель, кобальт, цинк, алюминий, железо, серебро, молибден и т. д.) в бесшаблонном варианте. В том числе, «рисую» лазерным лучом невидимые глазом микротрещины и нанослои на поверхности диэлектрического материала без всякой предварительной активации этой поверхности. Такие наноструктуры обладают ярко выраженной электрохимической сенсорной активностью на компоненты водных биологических растворов, в т. ч. глюкозу и перекись водорода, в плазме человеческой крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Электрохимические сенсоры – это устройства, в которых аналитический сигнал обеспечивается протеканием электрохимической реакции в приэлектродном пространстве. Предназначены для качественного и количественного анализа жидких и газообразных сред [4–6].

Различают потенциометрические, амперометрические, кондуктометрические и импедансометрические электрохимические сенсоры. Аналитическим сигналами служат, соответственно: потенциал индикаторного электрода (при нулевом токе через электрохимическую ячейку); ток, протекающий через ячейку при заданном значении электродного потенциала; электропроводность раствора электролита; электрохимический импеданс системы, представляющий собой электрический эквивалент определенного сочетания сопротивлений и емкостей в электрохимической цепи.

Отдельно выделяют электрохимические сенсоры для анализа биологических сред (биосенсоры). На ин-

дикаторном электроде биосенсоров, как правило, иммобилизуется сенсорно активный компонент, обладающий сродством к целевым биологическим молекулам. Именно он и обеспечивает генерацию электрохимического аналитического сигнала, который и детектируется выше названными методами. С помощью таких сенсоров определяют соединения, которые изменяют скорость ферментативных реакций: субстраты, ингибиторы, сами ферменты, а также биологические маркеры: антитела, активные формы кислорода, продукты метаболизма [7–10].

Биосенсоры позволяют с высокой селективностью проводить автоматизированный анализ многокомпонентных систем на глюкозу, холестерин, мочевины, мочевую кислоту, аминокислоты и другие продукты метаболизма, содержание которых варьируется от 0,05 мкг/мл до 1 мг/мл [11].

В последнее время в современном электроанализе интенсивно развивается создание сенсоров на основе наноматериалов [12–17]. Наноматериалы в электрохимических сенсорах могут выполнять функции трансдьюсеров, катализаторов и сигналообразующих меток. При этом определяющими являются свойства собственно наночастиц и размерные эффекты, которые проявляются в усилении их каталитической, адсорбционной и электрохимической активности по сравнению с соответствующим объемным материалом [18–20].

В настоящее время распространенной основой для создания электрохимических микробиосенсоров являются печатные электроды – устройства, изготовленные путем печати специальными чернилами. В качестве основы для печати обычно используют полимерные или керамические подложки, реже – специальным образом обработанную бумагу. Чернила представляют собой суспензию мелкодисперсного материала электрода (графит или частицы благородных металлов, таких как платина, золото и серебро) в растворе какого-либо мономера. Помимо токопроводящих, при изготовлении печатных электродов также используются чернила-изоляторы для выделения рабочей и контактной зон электрода.

Описанный способ изготовления обладает несколькими недостатками. Во-первых, методом трафаретной печати невозможно производить ультрамикроэлектроды. В то же время, именно УМЭ наиболее удобны при работе с ультрамалыми объемами, характерными для биологических объектов. Во-вторых, любой способ печати (в том числе и трафаретной) использует для нанесения сенсорного слоя материалы, после высыхания которых поверхность электрода оказывается неоднородной и дает сильную дисперсию сигнала. Зачастую это приводит к трудностям при модификации поверхности и электрохимических измерениях. В-третьих, данная технология не позволяет изготавливать электроды с высокоразвитой поверхностью. Именно такие структуры являются наиболее перспективными для дальнейшего развития метода.

Основное применение печатных электродов – ячейки для персональных глюкометров (которые используют тест-полоски) с электродами и ферментными катализа-

торами, изготовленные по технологии screen-printed. Такие одноразовые трехэлектродные ячейки производят серийно [21].

Сложности, связанные с производством и использованием ферментных биосенсоров для определения глюкозы и пероксида водорода, побудили исследователей заняться поиском альтернативных решений. Количество современных научных публикаций, посвященных разработке бесферментных сенсоров для определения глюкозы [22] и пероксида водорода [23], основанных на использовании нано- и микроструктур металлов и их оксидов, весьма велико.

Следует отметить работы по созданию сенсорных платформ на основе наноклеток (nanocages), наносфер (nanospheres) и наностержней (nanorods) из золота, а также нанопористого золота [24], которые обеспечивают высокую чувствительность и селективность определения пероксида водорода. Высокую электрокаталитическую активность обеспечивают сенсорные платформы на основе нанокомпозитов, содержащих золото [25]. Одним из наиболее удачных примеров является золотой макроэлектрод, модифицированный наночастицами золота методом «слой-за-слоем» [26]. К недостаткам сенсорных платформ из золота можно отнести малую способность к хемосорбции, высокую вероятность загрязнения хлорид-ионами (в нейтральной среде) и аминокислотами (как в нейтральной, так и в щелочной среде).

Наночастицы палладия также обладают значительной электрокаталитической активностью и используются для создания сенсоров для определения пероксида водорода [27]. Традиционными методами синтеза таких наночастиц при создании сенсорных платформ для определения пероксида водорода являются химическое восстановление палладия из его соединений, химическое и электрохимическое осаждение.

Значительно менее дорогостоящим материалом являются наночастицы меди. Данный материал обладает высокой стабильностью и хорошими электрическими свойствами, что делает его одним из наиболее перспективных при определении как перекиси, так и глюкозы [28, 29].

В отличие от платиновых и золотых электродов, никелевые электроды меньше подвержены загрязнению за счет адсорбции мешающих соединений [30]. Однако существенным недостатком их является неспособность к катализу в кислых и нейтральных средах.

Особый интерес при создании эффективных сенсорных платформ для определения пероксида водорода представляют различные биметаллические наноструктуры [31]. По сравнению с монометаллическими наночастицами, биметаллические наноструктуры обладают большей каталитической активностью, лучшей устойчивостью к деактивации и большей каталитической селективностью. Они обычно представляют собой сплавы, структуры типа «ядро/оболочка» и смеси из монометаллических наночастиц.

Перспективными соединениями при создании сенсорных платформ для бесферментного определения

глюкозы являются оксиды металлов. Эти соединения проявляют высокую каталитическую активность, обеспечивают быстрый перенос электрона и адсорбцию глюкозы на поверхности и при этом химически стабильны и биосовместимы.

Наиболее многообещающим оксидом на сегодняшний день можно считать CuO [32]. Описано использование в качестве сенсорной платформы оксида никеля NiO в форме трехмерной вспененной структуры и в форме микроволокон [33]. Показано, что этот оксид проявляет хорошие электрокаталитические свойства. Подобными характеристиками обладают и электроды на основе наноструктурированных оксидов железа, кобальта и рутения [34].

Таким образом, изучение публикаций последних лет показывает возрастающий интерес к способным детектировать биомолекулы электрохимическим сенсорам, в основе которых лежат наноструктурированные элементы. Современные исследования в области биосенсоров основаны на модификации электродов наноматериалами, так как это приводит к облегчению переноса заряда, предотвращению денатурации молекул на поверхности электрода, а также увеличению этой поверхности с помощью трехмерных структур.

Все вышесказанное обуславливает интерес к возможности создания биосенсоров на основе пористых проводящих металлических осадков, полученных лазерными методами. Лазерный синтез позволяет существенно упростить состав исходных реакционных смесей, сократить трудоемкость синтеза и увеличить выход целевого продукта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем обзоре кратко обобщены основные результаты работ авторов статьи в данной области за последние десять лет.

Получение сенсорно- и каталитически активных материалов с помощью лазерного излучения является одним из основных современных научных трендов. Первые работы в этой области проводились методом лазерной абляции (Pulsed Laser Deposition).

Облучение твердых материалов лазерными импульсами высокой энергии может приводить к их поверхностной деструкции, отрыву и переносу структурных фрагментов веществ. Это явление называется лазерной абляцией и широко используется в различных областях науки и техники [35–37].

Поглощение поверхностью мишени импульсов лазерного излучения генерирует абляционную плазму. Процесс лазерной абляции состоит из трех этапов. Первый включает в себя поглощение фотонов поверхностью мишени, в ходе которого [38] энергия излучения преобразуется в энергию возбужденных электронных состояний, а затем – в тепловую, химическую и механическую. На этой стадии температура вокруг облученной области поверхности мишени возрастает до нескольких тысяч градусов Кельвина при скорости нагрева, достигающей под действием ультрафиолетового облучения 10^{11} градусов в секунду.

Второй этап представляет собой испарение материала мишени и образование плазмы. Фрагменты разогретой поверхности выбиваются из мишени в процессе многофотонной ионизации газовой фазы, создавая непрерывные потоки (факел). Этот факел непрерывно поглощает лазерное излучение. В результате сильного взаимодействия между ними возникает повторный нагрев шлейфа. Помимо этого, в атмосфере окружающих продуктов абляции генерируется ударная волна, которая также влияет на общий процесс [39–41].

Третий этап включает в себя расширение факела под действием лазерного импульса. Этап характеризуется массовым выбросом атомов, молекул, электронов, ионов, кластеров и микронного размера частиц большой массы из поверхности мишени.

Во многих случаях образуется разнородная по составу и размеру смесь частиц, которые, попадая на относительно холодную подложку, могут формировать сильно разупорядоченные слои и пленки [42–44]. При лазерной абляции неорганических материалов эмиссия жидких и/или твердых частиц наблюдается для металлов полупроводников [45–47] и диэлектриков [48, 49]. При лазерной абляции полимерных порошков также может наблюдаться эмиссия заряженных частиц различных размеров, морфологии и состава [50].

Основные механизмы формирования частиц в процессе абляции следующие:

1. Конденсация в расширяющемся облаке [51–53]. Результатом является образование малых кластеров, которые включают от нескольких десятков до нескольких тысяч атомов или молекул.
2. Фазовый взрыв. Материал на поверхности мишени нагревается мощным лазерным импульсом и переходит в состояние перегретой жидкости, вслед за чем следует быстрый фазовый переход к двухфазной смеси пара и жидкости [54–56].
3. Гидродинамическое распыление [57]. Возникновение гидродинамических неравновесных областей при облучении материала лазерными импульсами с высокой энергией и их последующее «выглекивание» с поверхностей металлических мишеней.
4. Фотомеханические эффекты, «разбухание» и откол. Эмиссия больших жидких капель и/или твердых частиц может быть следствием упругих термических деформаций, вызванных лазерным нагревом [58–61].

В реальных условиях вышеперечисленные явления, как правило, протекают одновременно. Каждое вносит свой вклад в формирование продуктов абляции (тонких слоев и пленок аблированного материала).

Исследования процессов роста и свойства пленок различных материалов, подвергнутых процедуре абляции, широко ведутся во всем мире. Взаимодействие лазерного импульса с мишенью является сильно неравновесным процессом, при котором поглощение энергии лазера ограничивается очень небольшим объемом. Стехиометрия мишени, как правило, хорошо сохраняется в осажденной пленке, даже для многокомпонентного сплава или легированного редкоземельным элементом композита.

В связи с хорошей воспроизводимостью состава PLD является очень эффективным методом для изготовления функциональных устройств, таких как ион-селективные тон-

копленочные мембраны на основе сложных материалов. Например, Pb-Ag-As-I-S, Cd-Ag-As-I-S, Cu-Ag-As-Se или Cu-Ag-As-Se-Te, Cu-Ag-As-Se, Tl-Ag-As-I-S.

Схема установки, использованная для импульсного лазерного осаждения композитов в виде многослойной тонкопленочной структуры, представлена на рис. 1.

Лазерное излучение при помощи оптической линзы фокусируется на поверхность мишени и создает поток («факел») испаряемого вещества нормально к поверхности мишени.

Угол падения лазерного луча составляет 45° к поверхности мишени. В качестве таковой используются сенсорно-активные полупроводниковые и металлические материалы, расположенные на вращающемся барабане с радиусом 20 миллиметров. Скорость вращения барабана может варьироваться в диапазоне 300–4000 оборотов в минуту.

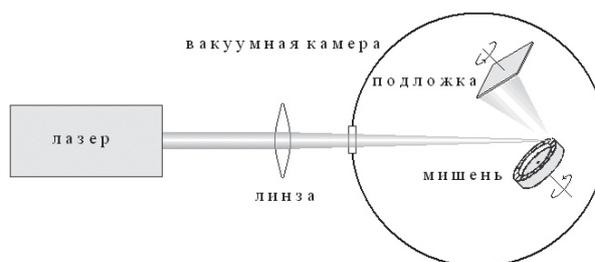


Рис. 1. Схема установки получения тонкопленочных структур методом лазерной абляции

Fig. 1. Schematic of the setup for obtaining thin-film structures by laser ablation

На пути факела помещается вращающаяся подогреваемая подложка. В качестве нее можно использовать, например, покровные стекла для оптической микроскопии размером $24 \times 24 \times 0,17$ мм³ и другие материалы. Напыление пленок осуществляется в вакуумной камере при базовом давлении 10^{-5} мм ртутного столба.

Количество вещества, распыляемого одним импульсом лазера, зависит не только от его энергии, но и от химического состава самого вещества. Поэтому, если необходимо получить многослойные структуры с определенным соотношением толщин слоев различного химического состава, предварительно экспериментальным путем определяют скорость напыления каждого из веществ в расчете на один импульс определенной мощности.

Толщину пленки можно варьировать путем задания определенного числа лазерных импульсов. Переключение лазерного луча с одной мишени на другую осуществляется через компьютер с помощью синхронизации импульсов эксимерного лазера и вращения барабана с мишенями. Такой метод позволяет создавать практически любые многослойные конфигурации (рис. 2).

При решении задачи получения пленок, однородных по толщине и составу, возникает проблема неоднородности потока испаряемого вещества по сечению. Она решается путем вращения подложки под углом 15° по отношению к направлению распространения потока плазмы.

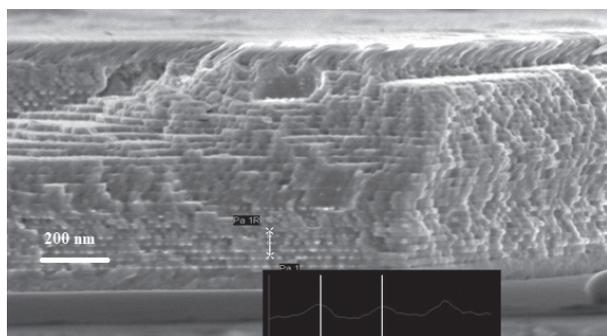


Рис. 2. Наноструктурированная слоистая пленка, состоящая из чередующихся полупроводниковых аморфных слоев германий-сурьма-селенового сплава и иодида серебра. Толщина слоя – 10 нм. Пленка получена методом PLD

Fig. 2. Nanostructured layered film consisting of alternating semiconductor amorphous layers of germanium-antimony-selenium alloy and silver iodide. The layer thickness is 10 nm. Film obtained by PLD method

Лазерно-индуцированное осаждение металлов из раствора (Laser-Conducted Liquid Deposition) представляет собой процесс инициации реакции восстановления ионов металла в растворе в фокусе лазерного луча, локализованного на диэлектрической подложке. Излучение лазера одновременно активирует поверхность диэлектрика и ускоряет реакцию металлизации в облученной области. Это происходит за счет увеличения температуры в локальном объеме, находящемся в фокусе луча, вследствие двухфотонных процессов [62]. Высокая интенсивность сфокусированного излучения создает локальную область с большими температурными и концентрационными градиентами.

Спецификой лазерно-индуцированного осаждения металла являются [63]:

- точечная локализация реакции в небольшом объеме раствора, незначительно превышающем размеры фокуса лазерного луча (5 мкм);
- высокая температура в зоне локализации (до 1000 °С и более);

- высокий температурный градиент между зоной реакции и объемом раствора (более 3,106 град/м);
- наличие в зоне реакции излучения с высокой плотностью потока энергии (порядка 105 Вт/см²);
- протекание в температурных зонах, образующихся вокруг точки фокусировки лазерного луча, различных побочных химических реакций, в которых участвуют компоненты раствора.

Особенности лазерно-индуцированного осаждения приводят к тому, что в ряде случаев открываются новые пути протекания химических реакций, а также могут протекать реакции, невозможные в обыкновенных классических химических системах, близких, например, к термодинамическому и химическому равновесию [64–66].

На результат LCLD влияют три основные группы факторов:

1. Физические: длина волны и мощность лазерного излучения, скорость сканирования, температура окружающей среды и раствора.
2. Химические: состав раствора, концентрации компонентов, pH, химические реакции, протекающие в растворе.
3. Свойства поверхности диэлектрической подложки: структура, наличие активированных и каталитических центров, дефектность, фазовый состав, химические свойства компонентов диэлектрика.

В реальности химические реакции в процессе лазерно-индуцированного осаждения металла, как правило, происходят благодаря одновременному действию фото- и термохимических факторов. Знак термодиффузионной постоянной в растворах таков, что положительно заряженные ионы металла перемещаются, как правило, из менее нагретой области в более нагретую. Что касается фотохимической составляющей процесса, то ее кинетика слабо связана с температурным фактором и в большей мере зависит от параметров лазерного излучения (мощность, длина волны) [67, 68].

В состав компонентов раствора для химического осаждения меди входят [69] растворимая соль металла, восстановитель, лиганд и регулятор pH.

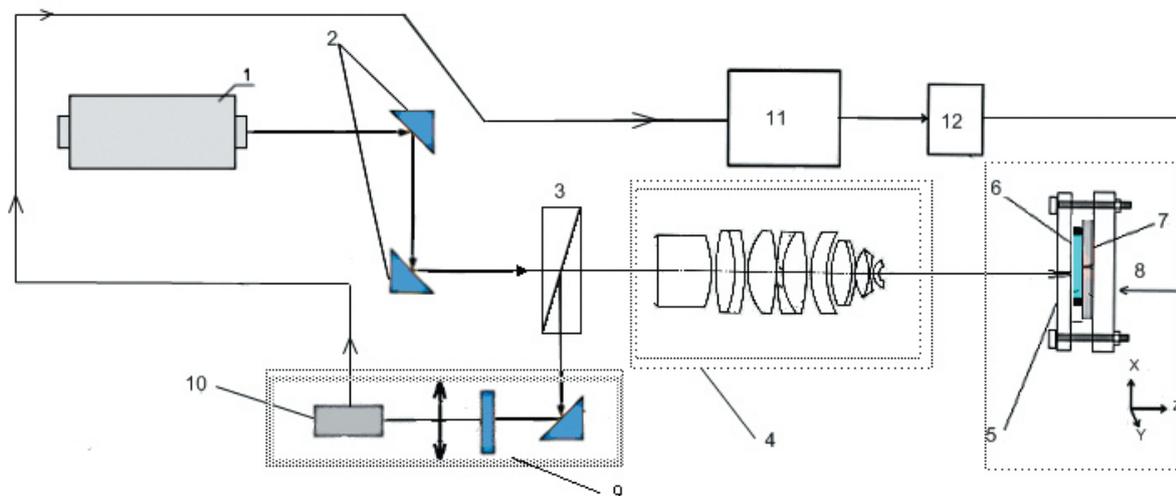


Рис. 3. Схема экспериментальной установки для лазерно-индуцированного осаждения металлов из раствора (LCLD)
Fig. 3. Schematic of an experimental setup for laser-induced deposition of metals from solution (LCLD)

Применительно к лазерному осаждению изучено влияние анионного состава растворов на результат осаждения и показано [63], что анион не оказывает заметного влияния на скорость и результат осаждения. Лишь при использовании хлорид-иона образующиеся медные структуры имеют несколько более лучшую электрическую проводимость. В качестве восстановителя для меди в ранних работах традиционно использовался формальдегид, так как медь катализирует окисление формальдегида на своей поверхности. И для меди, и для иных металлов возможно использование других восстановителей, например гипофосфита или гидразина [70–72].

Методами LCLD могут быть осаждены на поверхности различных диэлектриков медь [70–72], серебро [73], палладий, платина, никель, золото, хром, вольфрам, молибден. Наибольшее практическое значение имеет осаждение меди и, в меньшей степени, никеля в силу их широкого применения в качестве проводящих и антикоррозийных материалов в микроэлектронике [69]. Известны работы по соосаждению наночастиц, состоящих из сплавов золота и платины, с помощью фемтосекундного лазера, а также по осаждению гетерометаллических структур Cu-Cr [74]. Однако перечень соосажденных гетерометаллических структур пока невелик.

Установка для лазерно-индуцированного осаждения изображена на рис. 3.

В соответствии со схемой, луч твердотельного лазера (1) попадает в систему коллимирующих зеркал (2), затем в светоделительный куб (3). Далее он попадает через прозрачное кварцевое стекло рабочей кюветы (5) и рабочий раствор (6) на диэлектрическую подложку (7), где фокусируется в пятно 5–10 мкм в диаметре с помощью 8-кратного объектива (4) на поверхности раздела диэлектрик-раствор. Отражаемый (7) свет проходит в обратном порядке через раствор, кварцевую стенку кюветы, объектив. На светоделительном кубе он делится таким образом, что часть излучения через систему фокусировки (9) попадает на web-камеру (10), используемую для наблюдения на экране монитора процесса осаждения металла *in situ* и процесса фокусировки исходного луча на подложке. Диэлектрик и раствор электролита помещены на моторизованную подвижку (8), управляемую контроллером (12). Для подачи управляющих команд с ПК (11) используется программное обеспечение Standa Ltd.

Геометрия облучения «со стороны подложки» с вертикальным размещением образца позволяет минимизировать негативное влияние газовых пузырей, образующихся при вскипании раствора, на фокусировку лазерного луча и облегчить их отрыв от поверхности диэлектрика. Для проведения процесса лазерного осаждения в микрокювету объемом около 0,5 мл помещается подложка (оксидное стекло, стеклокерамика Ситалл-СТ-50, керамика Поликор ВК-100, стеклотекстолит СТЭФ-1 или иные диэлектрики). Подложка закрепляется строго перпендикулярно направлению лазерного луча для удержания границы раздела диэлектрик-раствор в плоскости фокусировки лазера.

Ячейка для осаждения меди на подложку из кварцевого стекла (рис. 4) представляет собой две плоскопараллельные пластины (1), разделенные силиконовой прокладкой (3). Между пластинами помещается диэлектрическая подложка (5) (покровное стекло для оптической микроскопии). Силиконовая прокладка ограничивает объем, в который поме-

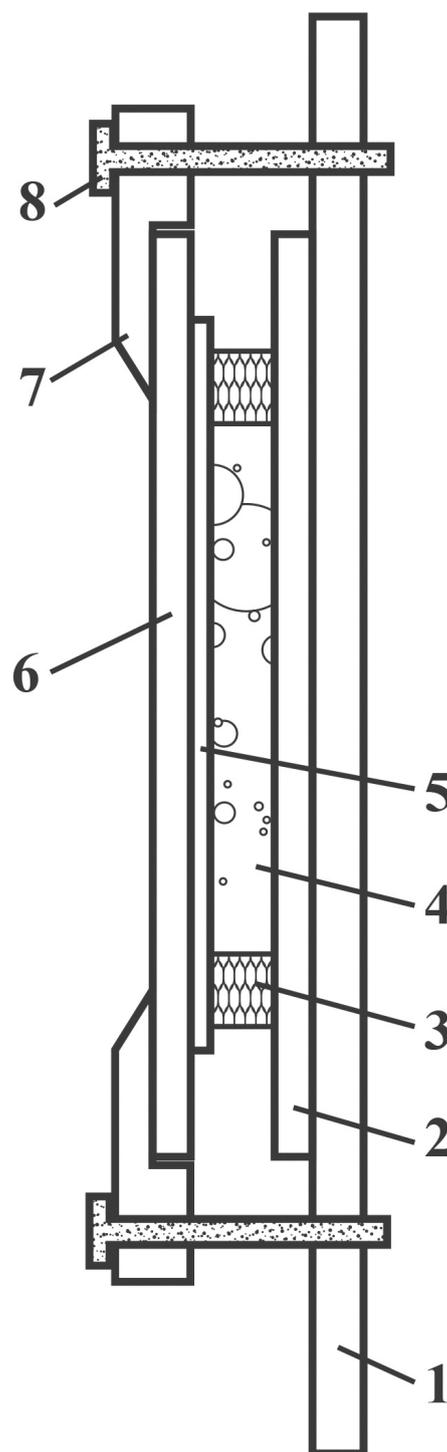


Рис. 4. Схематическое изображение ячейки для лазерного осаждения
 Fig. 4. Schematic representation of a laser deposition cell

щается раствор (4), а также светофильтры (2 и 6). Числами 7 и 8 отмечены крепежные детали. Раствор для осаждения металла вводится в ячейку при помощи медицинского шприца с длинной иглой, что позволяет избежать попадания раствора в область между светофильтром и подложкой. Объем раствора, вводимого в ячейку для одного измерения, со-

ставляет около 0,5 миллилитра. Результаты осаждения проиллюстрированы на рис. 5.

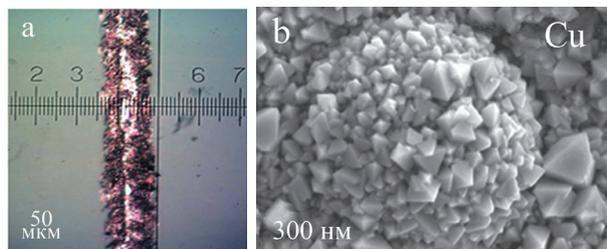


Рис. 5. Оптическая (а) и электронно-микроскопическая (б) фотографии медного осадка, полученного методом LCLD
Fig. 5. Optical (a) and electron microscopic (b) photographs of a copper deposit obtained by the LCLD method

Образование гетерогенных наноструктур, обладающих протяженными областями межфазного взаимодействия, является причиной высокой сенсорной активности лазерных микротреков. Опишем модель, объясняющую этот эффект.

В зоне контакта двух фаз α и β работа выхода электрона измеряется разностью потенциалов между уровнем Ферми и потенциалом электрона в вакууме W . Пусть в α -фазе она меньше, чем в β -фазе ($A_1 < A_2$). Это означает, что сродство к электрону (или кислотность) у первой фазы меньше. Поэтому при приведении в соприкосновение двух фаз между ними происходит обмен зарядами, и α -фаза заряжается положительно, а β -фаза заряжается отрицательно. В результате энергии выхода электрона из обеих фаз выравниваются (они становятся единой термодинамической системой с общей энергией Ферми), а на границе раздела фаз формируется двойной электрический слой. При этом для β -фазы, получившей избыточный отрицательный заряд, работа выхода электрона уменьшается (рис. 6). В том месте, где граница раздела фаз выходит на поверхность подложки, формируются расположенные близко друг к другу отрицательный и положительный заряды. Двойные центры, образованные близко расположенными кислотным и основным центрами, являются каталитически активными.

Пространственный заряд меняет поверхностные потенциалы на границе двух фаз, что приводит к возникновению гальванической пары

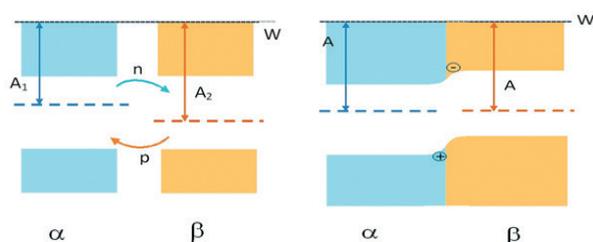
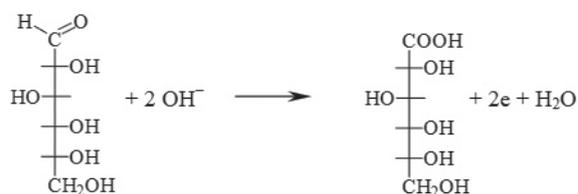


Рис. 6. Зонная структура межфазного контакта
Fig. 6. Zone structure of interphase contact

«Металл1» (+) | раствор глюкозы | «Металл2»(-),

разность потенциалов на которой может достигать величины 0,6 В. Этого достаточно, например, для протекания электрокаталитической реакции окисления глюкозы до глюконовой кислоты [75].



При непосредственном контакте между твердым катализатором и компонентами раствора траектория электронов реагирующих молекул меняется вследствие взаимодействия с электрическим полем катализатора [76]. Благодаря этому компоненты реакции получают способность легче вступать во взаимодействие. В результате за счет изменения энергии и смещения силовых полей происходит образование метастабильных систем, являющихся продуктом взаимодействия катализатора с активированными молекулами. Межфазная граница также может характеризоваться взаимопроникновением атомов контактирующих фаз, образуя нанослой, в котором реализуются механизмы нанокатализа.

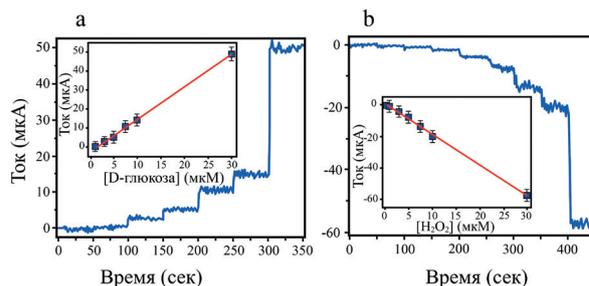


Рис. 7. Амперометрический отклик медь-кобальтового микротрека LCLD на содержание перекиси водорода и глюкозы в водных растворах

Fig. 7. Amperometric response of a copper-cobalt LCLD microtrack to the content of hydrogen peroxide and glucose in aqueous solutions

Рис. 7 иллюстрирует типичный амперометрический отклик гетерогенно наноструктурированного медно-кобальтового электрода на последовательные добавления перекиси водорода при постоянном потенциале 900 мВ и D-глюкозы при потенциале 200 мВ соответственно. Видно, что по мере увеличения концентрации обоих аналитов в фоновом растворе также происходит увеличение отклика по току. Кроме того, на рис. 7 представлены линейные зависимости измеренного фарадеевского тока от концентрации аналита. Предел обнаружения, полученный для медно-кобальтового электрода, рассчитывали согласно уравнению:

$$\text{LOD} = 3S/b,$$

где S – стандартное отклонение сигнала, b – наклон калибровочной кривой.

Рассчитанный LOD составляет 0,2 мкМ, а максимальная чувствительность – 1941 мкА мМ⁻¹ см² ($R_2 = 0,991$) по отношению к обнаружению перекиси водорода. С другой стороны, оценочный предел обнаружения D-глюкозы составляет 2,2 мкМ, а максимальная чувствительность – 1711 мкА мМ⁻¹ см² ($R_2 = 0,999$). Низкий предел обнаружения в отношении ис-

Синергетический эффект лазерных композитов системы Cu-Co, Cu-Ag в реакциях органического катализа и электрокатализа можно проиллюстрировать сравнением с результатами работ-аналогов, выполненных химическими методами.

Чувствительность, линейный диапазон и LOD медно-кобальтового и медно-серебряного электрода

демонстрируют хорошие характеристики при сопоставлении с теми же параметрами аналогичных металлических, гетерометаллических, оксидных, нано- и микрокомпозитных электродов, известных на сегодняшний день (табл. 1–3). Одновременно с этим способ получения электродов имеет ряд дополнительных преимуществ перед аналогами.

Сравнение сенсорных свойств по отношению к глюкозе, полученных на медно-кобальтовом электроде, изготовленном методом LCLD и альтернативными методами

Табл. 1.

Comparison of sensory properties in relation to glucose obtained on a copper-cobalt electrode made by the LCLD method and alternative methods

Table 1.

Тип электрода	Метод измерений	Предел обнаружения (мкМ)	Чувствительность (мкА см ⁻² мМ ⁻¹)	Линейный диапазон
Cu+Co [79]	Амперометрия	2,2	1711	до 30 мкМ (R ² =0,999)
Cu+Ag [80]	Амперометрия	2,8	31000	до 10 мкМ
CuO-NRs [81]	Амперометрия	4	371	0,004–8 мМ (R ² =0,991)
Pd&CuO –Pd [82]	Амперометрия	4	666	до 3 мМ
Cu-CoNS ₅ /CHIT-RGO [83]	Амперометрия	10	1921	0,015–6,95 мМ
Ni ₃ N NS/Ti [84]	Амперометрия	0,06	7688	0,2 мкМ–1,5 мМ
Cu-CoNS ₅ [83]	Амперометрия	10	1171	0,015–1,21 мМ
Нанопористый PtCu сплав (NPC-Pt) [85]	Амперометрия	100	143	0,6–15 мМ (R ² =0,995)
Биметаллический PtCu модифицированный электрод (Pt ₇₅ Cu ₂₅) [86]	Дифференциальная импульсная вольтамперометрия (DPVs)	2,5	135	при 545 мВ, до 2,0 мМ (R ² =0,990) при 10 мВ, 1,0 × 10 ⁻² –14 мМ (R ² =0,99)

Сравнение сенсорных свойств по отношению к пероксиду водорода медно-кобальтового электрода, изготовленного методом LCLD и другими методами

Табл. 2.

Comparison of sensory properties with respect to hydrogen peroxide, copper-cobalt electrode made by LCLD and other methods

Table 2.

Тип электрода	Метод измерений	Предел обнаружения (мкМ)	Чувствительность (мкА см ⁻² мМ ⁻¹)	Линейный диапазон
Cu+Co [79]	Амперометрия	0,2	1941	0,3–30 мкМ (R ² =0,991)
NM-PdCu [87]	Амперометрия	0,1	-	до 8,0 мМ (R ² =0,997)
Медные наночастицы, иммобилизованные пленкой f-MWCNT+CHIT с помощью GC электрода (Cu&f-MWCNT + CHIT/GCE) [88]	Амперометрия	-	463	до 125 мкМ (R ² =0,998)
Co3O4 нанопроволока/восстановленный оксид графена [89]	Амперометрия	2,4	1140	15–675 мкМ
Cu-Co [90]	Амперометрия	0,75 ± 0,15	-	1,0–11,0 мМ

Сравнение сенсорных свойств по отношению к глюкозе медно-серебряного электрода, изготовленного методом последовательного осаждения LCLD и другими методами

Табл. 3.

Comparison of the glucose sensory properties of a copper-silver electrode made by LCLD sequential deposition and other methods

Table 3.

Тип электрода	Метод измерений	Предел обнаружения (мкМ)	Чувствительность (мкА см ⁻² мМ ⁻¹)	Линейный диапазон
Cu+Ag (настоящая работа)	Амперометрия	0,32	54000	0,5–10 мкМ
CuO-NRs [91]	Амперометрия	4	371	0,004–8 мМ
GO-MnO ₂ -MWCNT [92]	Амперометрия	3	24,2	0,1–3,2 мМ
TiO ₂ NRA [93]	Амперометрия	3,2	201,5	0,01–0,20 мМ
Ni/Cu/CNTs [94]	Амперометрия	2	1836,5	0,02–4,5 мМ
Ni-куркумин модифицированный стеклоглеродный электрод [95]	Хроноамперометрия	1	6,50-6,70 × 10 ³ М ⁻¹ с ⁻¹	1 мкМ–10 мМ
GC/Ni и GC/NiCu [96]	ЦВА (CV) и хроноамперометрия (CA)	1 мМ	1 × 10 ⁻⁵ см ⁻² с ⁻¹	1–9 мМ
поли(пирол-2-аминобензойная кислота) (PP2ABA) на платине [97]	Амперометрия	0,5 мМ	0,058	3–40 мМ
(MS) частицы, осажденные на (Pt-DENs) [98]	Амперометрия	4	отношение сигнал/шум (S/N) равно 3	0,02–10 мМ
Сверхдлинные Cu микродендриты (MDs) [99]	Амперометрия	1,4	(S/N=3)	1,4 мкМ–3,8 мМ
Амперометрический сенсор на основе графита, модифицированного функционализированным графеном [100]	Амперометрия	10	28,4	0,5×10 ⁻³ –7,5×10 ⁻³ М
RuO ₂ -PVC-Нафийон композит [101]	Хроноамперометрия	1 мМ	0,917×10 ⁻¹⁰ , 0,111×10 ⁻⁹ и 0,702×10 ⁻⁹ Мсм ⁻²	100 мкМ–100 мМ
Cu/Ni сплав [102]	Амперометрия	0,25 мМ м ⁻¹	216 ± 3,262 ± 2 и 354 ± 6	
(NiO-SWCNTs) модифицированный стеклоглеродный электрод (GCE) [103]	Вольтамперометрия	0,056	2,980	0,5–1,300 мкМ
NiO x /MnO x /GC бинарный катализатор [104]	Амперометрия	20 мМ		
NiO x /MnO x /GC бинарный катализатор [104]	Амперометрия	20 мМ		
Ni(OH) ₂ /C нанокompозит [105]	Амперометрия	1	1004,6	1 мкМ–15 мМ
Неупорядоченные (аморфные) NiO наноструктуры [106]	Амперометрия	0,7	1915	0,1–5,0 мМ
CuO иерархические наноструктуры [107]	Амперометрия	6,9 × 10 ⁻⁶ М м ⁻¹	1.71	4,5 × 10 ⁻⁵ –1,3 × 10 ⁻³ М м ⁻¹
Наночастицы меди в структуре стекла [108]	Амперометрия	2,47	145,521	0,01–0,2 мМ

ВЫВОДЫ

Обзор материалов современной микроэлектродной техники, построенных на принципах электрокатализа, показывает возможность применения в этой области методов лазерной абляции и лазерно-индуцированного осаждения металлов.

Преимущество лазерных методов перед традиционными химическими методами синтеза наноматериалов заключается в экономичности и экологической чистоте.

Экономичность методов обусловлена тем, что синтез идет в одну стадию, полностью автоматизирован, выход целевых продуктов реакции близок к 100%.

Экологичность связана с тем, что методы безотходны. При этом целевой продукт реакции (нанослоистый или нанодисперсный материал), исчерпавший свой ре-

сурс в качестве сенсора или катализатора, может быть полностью возвращен в повторный цикл производства. Для этого достаточно растворить, переплавить или спрессовать его. Выделяющиеся при реакции газовые фазы, в т. ч. водород и непредельные углеводороды, могут представлять самостоятельный интерес для промышленного органического синтеза [66, 109, 110].

Возможность получать уникальные наноматериалы лазерными методами позволяет решать научно-технические задачи при разработке материалов микроскопических сенсоров для медицины, охраны труда и экологии, авиационной техники и микроэлектроники, непрерывно возобновляемых катализаторов для промышленности и энергетики. Дальнейшее развитие предложенных технологий приведет к созданию микроразмерного «электронного языка» для анализа сложных водно-органических смесей, в т. ч. человеческой крови, и повышению чувствительности и селективности экспресс-анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов-Шиц, А.К. Ионика твердого тела / А.К. Иванов, И.В. Мурин. – Санкт-Петербург: Издательство СПбГУ, 2010. – Т. 2. – 999 с.
2. Brown NJ, García-Trenco A, Weiner J, et al. From organometallic zinc and copper complexes to highly active colloidal catalysts for the conversion of CO₂ to methanol. *ACS Catalysis*. 2015; 5 (5): 2895-2902.
3. Sun X, Du F. Synthesis under mild conditions and high catalytic property of bimetal Ni –Cu/SiO₂ hollow spheres. *RSC Advances*. 2015; 124: 102436.
4. Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962; 102: 29-45.
5. Updike SJ, Hicks GP. The enzyme electrode. *Nature*. 1967; 214: 986-8.
6. Warsinke A. Biosensors for food analysis. In: Scheller FW, Schubert F, Fedrowitz J, editors. *Frontiers in biosensorics II. Practical applications*. Basel: Birkhauser Verlag; 1997; 121-39.
7. Pfeiffer D. Commercial biosensors for medical application. In: Scheller FW, Schubert F, Fedrowitz J, editors. *Frontiers in biosensorics II. Practical applications*. Basel: Birkhauser Verlag; 1997; 49-60.
8. Mizutani F, Yamanaka T, Tanabe Y, et al. An enzyme electrode for L-lactate with chemically amplified electrode. *Analytica Chimica Acta*. 1985; 177: 153-66.
9. Bardeletti G, Sechaud F, Coulet PR. A reliable L-lactate electrode with a new membrane for enzyme immobilization for amperometric assay of lactate. *Analytica Chimica Acta*. 1985; 187: 47-54.
10. Matsumoto K, Seijo H, Karube I, Suzuki S. Amperometric determination of choline with use of immobilized choline oxidase. *Biotechnology and Bioengineering*. 1980; 22: 1071-86.
11. Miyamoto S, Murakami T, Saito A, et al. Development of an amperometric alcohol sensor based on immobilized alcohol-dehydrogenase and entrapped NAD⁺. *Biosensors and Bioelectronics*. 1991; 6: 563-7.
12. Blaedel WJ, Engstrom RC. Reagentless enzyme electrode for ethanol, lactate, and malate. *Analytical Chemistry*. 1980; 52: 1691-7.
13. Bartlett PN, Whitaker RG. Strategies for the development of amperometric enzyme electrodes. *Biosensors*. 1987; 88 (3): 359-79.
14. Jaraba P, Agui L, Yanez-Sedeno P, et al. NADH amperometric sensor based on poly(3-methylthiophene)-coated cylindrical carbon fiber microelectrodes: application to the enzymatic determination of L-lactate. *Electrochimica Acta*. 1997; 43: 3555-65.
15. Albery WJ, Bartlett PN, Cass AEG. Amperometric enzyme electrodes. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 1987; 316: 107-19.
16. Abad JM, Gass M, Bleloch A, et al. Direct electron transfer to a metalloenzyme redox center coordinated to a monolayer-protected cluster. *Journal of the American Chemical Society*. 2009; 131: 10229-36.
17. Barton S, Gallaway J, Atanassov P. Enzymatic Biofuel Cells for Implantable and Microscale Devices. *Chemical Reviews*. 2004; 104 (10): 4867-86.
18. Cooney M, Svoboda V, Lau C, et al. Enzyme catalysed biofuel cells. *Energy and Environmental Science*. 2008; 1: 320-37.
19. Davis F, Higson S. Biofuel Cells - Recent Advances and Applications. *Biosensors and Bioelectronics*. 2007; 22 (7): 1224-35.
20. Wang P. Electrochemical glucose biosensors. *Chemical Reviews*. 2008; 108 (2): 57-67.

21. Saei AA, Najafi-Marandi P, Abhari A. Electrochemical biosensors for glucose based on metal nanoparticles. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry*. 2013; 42: 216-27.
22. Chen W, Cai S, Ren QQ, et al. Recent Advances in Electrochemical Sensing for Hydrogen Peroxide. *Analyst*. 2012; 137: 49-58.
23. Zheng M, Li P, Yang C, et al. Ferric ion immobilized on three-dimensional nanoporous gold films modified with self-assembled monolayers for electrochemical detection of hydrogen peroxide. *Analyst*. 2012; 137: 1182-9.
24. Zhang Q, Ren Q, Miao Y, et al. One-step synthesis of graphene/polyallylamine –Au nanocomposites and their electrocatalysis toward oxygen reduction. *Talanta*. 2012; 89: 391-5.
25. Kurniawan F, Tsakova V, Mirsky VM. Gold Nanoparticles in Nonenzymatic Electrochemical Detection of Sugars. *Electroanalysis*. 2006; 18 (19-20): 1937-42.
26. Wendeln C, Heile A, Arlinghaus HF, et al. Carbohydrate Microarrays by Microcontact Printing. *Langmuir*. 2010; 26 (7): 4933-40.
27. Qiu R, Cha HG, Noh HB, et al. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2009; 113 (36): 15891-6.
28. Zhanga Y, Sub L, Manuzzi D, et al. *Biosensors and Bioelectronics*. 2012; 31 (1): 426-32.
29. Niu X, Lan M, Zhao H, et al. Highly Sensitive and Selective Nonenzymatic Detection of Glucose Using Three-Dimensional Porous Nickel Nanostructures. *Analytical Chemistry*. 2013; 85 (7): 3561-9.
30. Chen K-J, Pillai KC, Rick J, et al. Bimetallic PtM (M = Pd, Ir) nanoparticle decorated multi-walled carbon nanotube enzyme-free, mediator-less amperometric sensor for H₂O₂. *Biosensors and Bioelectronics*. 2012; 33 (1): 120-7.
31. Niu X, Li Y, Tang J, et al. Electrochemical sensing interfaces with tunable porosity for nonenzymatic glucose detection: A Cu foam case. *Biosensors and Bioelectronics*. 2014; 51: 22-28.
32. Guo C, Wang Y, Zhao Y, et al. Non-enzymatic glucose sensor based on three dimensional nickel oxide for enhanced sensitivity. *Analytical Methods*. 2013; 5 (7): 1644-7.
33. Kung CW, Lin CY, Lai YH, et al. Cobalt oxide acicular nanorods with high sensitivity for the non-enzymatic detection of glucose. *Biosensors and Bioelectronics*. 2011; 27 (1): 125-31.
34. Zenkina OV, editor. *Nanomaterials Design for Sensing Applications*. Amsterdam: Elsevier; 2019.
35. Bäuerle P, Dieter W. *Laser Processing and Chemistry*. Berlin: Springer; 2011.
36. Stafe M. *Pulsed Laser Ablation of Solids*. Berlin: Springer-Verlag; 2014.
37. Zafirooulos V. *Laser Ablation in Cleaning of Artworks*. London: World Scientific; 2002.
38. Kuech T. *Handbook of Crystal Growth Thin Films and Epitaxy: Basic Techniques*. Amsterdam: Elsevier; 2014; 3.
39. Harilal SS, Miloshevsky GV, Diwakar PK, et al. Influence of spot size on extreme ultraviolet efficiency of laser-produced Sn plasmas. *Journal of Applied Physics*. 2009; 95: 221501.
40. Zeng X, Mao X, Mao SS, et al. Laser-induced shockwave propagation from ablation in a cavity. *Applied physics letters*. 2006; 88 (6): 061502.
41. Wei W, Wua J, Li X, Jia Sh, Qi A. Study of nanosecond laser-produced plasmas in atmosphere by spatially resolved optical emission spectroscopy. *Journal of Applied Physics*. 2013; 114: 113304.
42. Song KH, Xu X. Explosive phase transformation in excimer laser ablation. *Appl. Surf. Sci. Vs*. 1998; 111-6, 127-9.
43. Zhang X, Chu SS, Ho JR, et al. Excimer laser ablation of thin gold films on a quartz crystal microbalance at various argon background pressures. *Appl. Phys. A*. 1997; 64: 545-52.
44. Pomeala C, Willis DA. Observation of nanosecond laser-induced phase explosion in aluminum. *Appl. Phys. Lett*. 2006; 89: 211121.
45. Yoo JH, Jeong SH, Mao XL. Evidence for phase-explosion and generation of large particles during high power nanosecond laser ablation of silicon. *Ibid*. 2000; 76: 783-5.
46. Yoo JH, Jeong SH, Greif R, et al. Explosive change in crater properties during high power nanosecond laser ablation of silicon. *J. Appl. Phys*. 2000; 88: 1638-49.
47. Tull BR, Carey JE, Sheehy MA, et al. Formation of silicon nanoparticles and web-like aggregates by femtosecond laser ablation in a background gas. *Appl. Phys. A*. 2006; 83: 341-6.
48. Козлов, Б.Н. Масс-спектрометрический анализ кластеров, образующихся при лазерном распылении образца / Б.Н. Козлов, Б.А. Мамырин // Журнал технической физики. – 1999. – Т. 69. – № 9. – С. 81–84.
49. Webb RL, Dickinson JT, Exarhos GJ. Characterization of particulates accompanying laser ablation of NaNO₃. *Appl. Spectrosc*. 1997; 51: 707-17.
50. Heitz J, Dickinson JT. Characterization of particulates accompanying laser ablation of pressed polytetrafluorethylene (PTFE) targets. *Appl. Phys. A*. 1999; 68: 515-23.
51. Mizuseki H, Jin Y, Kawazoe Y, et al. Cluster growth processes by direct simulation Monte Carlo method. *Ibid*. 2001; 73: 731-5.
52. Kuwata M, Luk'yanchuk B, Yabe T. Nanocluster's formation within the vapor plume, produced by ns-laser ablation: effects of the initial density and pressure distributions. *Proc. SPIE*. 2000; 4065: 441-51.
53. Schittenhelm H, Berger P, Hügel H. Modeling of the expansion of laser evaporated matter in argon, helium and nitrogen and the condensation of clusters. *Appl. Surf. Sci*. 1998; 127-9, 134-41.

54. Kelly R, Miotello A. Does normal boiling exist due to laser-pulse or ion bombardment? *J. Appl. Phys.* 2000; 87: 3177-9.
55. Bulgakova NM, Bulgakov AV. Pulsed laser ablation of solids: transition from normal vaporization to phase explosion. *Appl. Phys. A.* 2001; 73: 199-208.
56. Burakov IM, Meshcheryakov YP, Stoian R, et al. Theoretical models and qualitative interpretations of fs laser material processing. *J. Laser Micro/Nanoeng.* 2007; 2: 76-86.
57. Brailovsky AB, Gaponov SV, Luchin VI. Mechanisms of melt droplets and solidparticle ejection from a target surface by pulsed laser action. *Appl. Phys. A.* 1995; 61: 81-6.
58. Hare DE, Franken J, Dlott DD. Coherent Raman measurements of polymer thin-film pressure and temperature during picosecond laser ablation. *J. Appl. Phys.* 1995; 77: 5950-60.
59. Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chem. Rev.* 2003; 103: 577-644.
60. Zhigilei LV, Garrison BJ. Mechanisms of laser ablation from molecular dynamics simulations: dependence on the initial temperature and pulse duration. *Appl. Phys. A.* 1999; 69: 75-80.
61. Zhigilei LV, Kodali PBS, Garrison BJ. On the threshold behavior in the laser ablation of organic solids. *Chemical Physics Letters*, 1997; 276 (3-4): 269-73.
62. Kochemirovsky VA, Fateev SA, Logunov LS, Tumkin II, Safonov SV. Laser-induced copper deposition with weak reducing agent. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2014; 9: 644-58.
63. Тверьянович, Ю.С. Лазерно-индуцированное осаждение золота и меди из растворов / Ю.С. Тверьянович, В.А. Кочемировский, А.А. Маньшина [и др.] – Санкт-Петербург: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2010. – 132 с.
64. Kordás P, Békési J, Vajtai R, et al. Laser-assisted metal deposition from liquid-phase precursors on polymer. *Applied Surface Science.* 2001; 172: 178-89.
65. Smikhovskaia AB, Kochemirovskaya SV, Novomlinskii MO, et al. Laser-induced continuous generation of Ni nanoparticles for organic synthesis. *Russian Chemical Bulletin.* 2019; 68 (11): 2020-7.
66. Tver'yanovich YS, Kuzmin AG, Menchikov LG, et al. Composition of the gas phase formed upon laser-induced copper deposition from solutions. *Mendeleev Communications.* 2011; 21: 34-5.
67. Kordás K, Leppävuori S, Békési J, et al. Nickel deposition on porous silicon utilizing lasers. *Applied Surface Science.* 2002; 186(1-4): 232-6.
68. Карлов, Н.В. Лазерная термохимия / Н.В. Карлов, Н.А. Кириченко, Б.С. Лукьянчук. – Москва: Наука, 1992. – 296 с.
69. Kochemirovsky VA, Menchikov LG, Safonov SV, et al. Laser-induced chemical liquid phase deposition of metals: chemical reactions in solution and activation of dielectric surfaces. *Russian Chemical Reviews.* 2011; 80: 869-82.
70. Шалаускас, М.И. Металлизация пластмасс / М.И. Шалаускас. – Москва: Знание, 1983. – 64 с.
71. Петрова, Т.П. Химические покрытия / Т.П. Петрова // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 11. – С. 57–62.
72. Свиридов, В.В. Химическое осаждение металлов из водных растворов / В.В. Свиридов [и др.] – Минск: Университетское, 1987. – 270 с.
73. Yokoyama H, Kishida S, Washio K. Laser induced metal deposition from organometallic solution. *Appl. Phys. Lett.* 1984; 44: 755.
74. Маньшина, А.А. Лазерно-индуцированный синтез металлических и гибридных металл/углеродных наноматериалов: специальность 02.00.21 – химия твердого тела: диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук / А.А. Маньшина; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». – Санкт-Петербург, 2016. – 336 с.
75. Toghiani KE, Compton RG. Electrochemical non-enzymatic glucose sensors: a perspective and an evaluation. *International Journal of Electrochemical Science.* 2010; 5: 1246-1301.
76. Liu W, Zhang H, Yang B, et al. A non-enzymatic hydrogen peroxide sensor based on vertical NiO nanosheets supported on the graphite sheet. *Journal of Electroanalytical Chemistry.* 2015; 749 (15): 62-7.
77. Лякишев, Н.П. Диаграммы состояния двойных металлических систем: справочник / Н.П. Лякишев, О.А. Банных, Л.Л. Рохлин [и др.] – Москва: Машиностроение, 1996. – Т. 1. – 992 с.
78. Биронт, С. Материаловедение / С. Биронт, Т.А. Орелкина, Т.Н. Дроздова [и др.] – Красноярск: ИПК СФУ, 2008. – 454 с.
79. Smikhovskaia AV, Panov MS, Tumkin II, et al. In situ laser-induced codeposition of copper and different metals for fabrication of microcomposite sensor-active materials. *Analytica Chimica Acta.* 2018; 1044: 138-46.
80. Smikhovskaia AV, Novomlinsky MO, Fogel AA, et al. Laser method of microscopic sensor synthesis for liquid and gas analysis using glucose and H₂S as an example. *Journal of Solid State Electrochemistry.* 2019; 23: 3173-85.
81. Lin LY, Karakocak BB, Kavadiya S, et al. A highly sensitive non-enzymatic glucose sensor based on Cu/Cu₂O/CuO ternary composite hollow spheres prepared in a furnace aerosol reactor. *Sensors and Actuators, B, Chemistry.* 2018; 259: 745-52.
82. Wang X, Ge C, Chen K, et al. An ultrasensitive non-enzymatic glucose sensors based on controlled petal-like CuO nanostructure. *Electrochimica Acta.* 2018; 259: 225-32.
83. Wang L, Zheng Y, Lu X, et al. Dendritic copper-cobalt nanostructures/reduced graphene oxide-chitosan modified glassy carbon electrode for glucose sensing. *Sensors and Actuators, B, Chemistry.* 2014; 195: 1-7.

84. Xie F, Liu T, Xie L, et al. Metallic nickel nitride nanosheet: an efficient catalyst electrode for sensitive and selective non-enzymatic glucose sensing. *Sensors and Actuators, B, Chemistry*. 2018; 255: 2794-9.
85. Xu C, Liu Y, Su F, et al. Nanoporous PtAg and PtCu alloys with hollow ligaments for enhanced electrocatalysis and glucose biosensing. *Biosensors and Bioelectronics*. 2011; 27: 160-6.
86. Cao X, Wang N, Jia S, et al. Detection of glucose based on bimetallic PtCu nanochains modified electrodes. *Analytical Chemistry*, V. 85, 5040-5046 (2013).
87. Uzunoglu A, Scherbarth AD, Stanciu LA. Bimetallic PdCu/SPCE nonenzymatic hydrogen peroxide sensors. *Sensors and Actuators, B, Chemistry*. 2015; 220: 968-76.
88. Wang Z, Cao X, Liu D, et al. Copper nitride nanowires array: an efficient dual-functional catalyst electrode for sensitive and selective non-enzymatic glucose and hydrogen peroxide sensing. *Chemistry – A European Journal*. 2017; 23: 4986-89.
89. Kong L, Ren Z, Zheng N, et al. Interconnected 1D Co₃O₄ nanowires on reduced graphene oxide for enzymeless H₂O₂ detection. *Nano Researc*. 2015; 8: 469-80.
90. Xie F, Cao X, Qu F, et al. Cobalt nitride nanowire array as an efficient electrochemical sensor for glucose and H₂O₂ detection. *Sensor. Actuator. B Chem*. 2018; 255: 1254-61.
91. Wang X, Hu C, Liu H, et al. Synthesis of CuO nanostructures and their application for nonenzymatic glucose sensing. *Sensors and Actuators, B, Chemical*. 2010; 144: 220-5.
92. Vesali-Naseh M, Khodadadi AA, Mortazavi Y, et al. H₂O/air plasma-functionalized carbon nanotubes decorated with MnO₂ for glucose Sensing. *RSC Advances*. 2016; 6: 31807-15.
93. He L, Liu Q, Zhang S, et al. High sensitivity of TiO₂ nanorod array electrode for photoelectrochemical glucose sensor and its photo fuel cell application. *Electrochemistry Communications*. 2018; 94: 18-22.
94. Ammara S, Shamaila S, Zafar N, et al. Nonenzymatic glucose sensor with high performance electrodeposited nickel/copper/carbon nanotubes nanocomposite electrode. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2018; 120: 12-9.
95. Yousef Elahi M, Heli H, Bathaie SZ. Electrocatalytic oxidation of glucose at Ni-curcumin modified glassy carbon electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2007; 11: 273-82.
96. Jafarian M, Forouzandeh F, Danaee I. Electrocatalytic oxidation of glucose on Ni and NiCu alloy modified glassy carbon electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2009; 13 (8): 1171-9.
97. Berkkan A, Seçkin AI, Pekmez K, et al. Amperometric enzyme electrode for glucose determination based on poly (pyrrole-2-aminobenzoic acid). *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2010; 14 (6): 975-80.
98. Han X, Zhu Y, Yang X, et al. Dendrimer-encapsulated Pt nanoparticles on mesoporous silica for glucose detection. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2011; 15 (3): 511-7.
99. Chen D-J, Lu Y-H, Wang A-J, et al. Facile synthesis of ultra-long Cu microdendrites for the electrochemical detection of glucose. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2012; 16 (4): 1313-21.
100. Mallesha M, Manjunatha R, Suresh GS, et al. Direct electrochemical non-enzymatic assay of glucose using functionalized graphene. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2012; 16 (8): 2675-81.
101. Narayanan JS, Anjalidevi C, Dharuman V. Nonenzymatic glucose sensing at ruthenium dioxide-poly (vinyl chloride)-Nafion composite electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2013; 17 (4): 937-47.
102. Wolfart, F, Maciel A, Nagata N, et al. Electrocatalytical properties presented by Cu/Ni alloy modified electrodes toward the oxidation of glucose. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2013; 17 (5): 1333-8.
103. Yi W, Yang D, Chen H, et al. A highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on nickel oxide-carbon nanotube hybrid nanobelts. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2014; 18 (4): 899-908.
104. El-Refaei SM, Saleh MM, Awad MI. Tolerance of glucose electrocatalytic oxidation on NiO_x/MnO_x/GC electrode to poisoning by halides. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2014; 18 (1): 5-12.
105. Wang L, Tang Y, Wang L, et al. Fast conversion of redox couple on Ni(OH)₂/C nanocomposite electrode for high-performance nonenzymatic glucose sensor. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2015; 19 (3): 851-60.
106. Soomro RA, Ibupoto ZH, Sirajuddina Abro MI, et al. Controlled synthesis and electrochemical application of skein-shaped NiO nanostructures. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2015; 19 (3): 913-22.
107. Medeiros NG, Ribas VC, Lavayen V, et al. Synthesis of flower-like cuo hierarchical nanostructures as an electrochemical platform for glucose sensing. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2016; 20 (9): 2419-26.
108. Yadav HM, Lee J-J. One-pot synthesis of copper nanoparticles on glass: applications for non-enzymatic glucose detection and catalytic reduction of 4-nitrophenol. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2019; 23 (2): 503-12.
109. Gordeychuk D, Kochemirovsky V, Sorokoumov V, et al. Copper particles generated during in situ laser-induced synthesis exhibit catalytic activity towards formation of gas phase. *Journal of Laser Micro/Nanoengineering*. 2017; 12 (2): 57-61.
110. Gordeychuk DI, Sorokoumov VN, Mikhaylov VN, et al. Copper-based nanocatalysts produced via laser-induced ex situ generation for homo- and cross-coupling reactions. *Chemical Engineering Science*. 2020; 227: 115940.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Валерьевна Кочемировская, канд. хим. наук, ассистент кафедры прикладной химии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlanav.fokina@gmail.com

Максим Олегович Новомлинский, магистрант Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ooc41hmo@mail.ru

Алена Александровна Фогель, канд. техн. наук, инженер-исследователь малого инновационного предприятия «Нелокальные плазменные технологии», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alena.fogel22@gmail.com

Владимир Алексеевич Кочемировский, канд. хим. наук, доцент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vako4@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Svetlana V. Kochemirovskaya, Ph.D. in Chemistry, Assistant at the Department of Applied Chemistry, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlanav.fokina@gmail.com

Maxim O. Novomlinsky, Master's student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ooc41hmo@mail.ru

Alena A. Fogel, Ph.D. in Technical Sciences, Research Engineer of the "Nonlocal Plasma Technologies" LTD, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alena.fogel22@gmail.com

Vladimir A. Kochemirovsky, Ph.D. in Chemistry, Associate Professor, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vako4@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Laser synthesis of nanomaterials to develop a new family of electrochemical microbiosensors

©2020. S.V. Kochemirovskaya¹, M.O. Novomlinsky¹, A.A. Fogel², S.V. Kochemirovsky^{1*}

¹ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

² "Non-localized plasma technologies" LTD, Saint Petersburg,

* e-mail: lasergroupspsb@gmail.com

Received August 03, 2020;

Revised September 09, 2020;

Accepted September 11, 2020

A brief review of modern methods for creating materials for enzymeless microbiosensors intended for express analysis of the content of components of biological fluids, including human blood, has been made. New directions of the synthesis of such materials have been described: laser ablation (PLD) and laser-induced deposition (LCLD). The comparison of laser methods for the synthesis of materials of non-enzymatic microbiosensors with the known methods for creating nanostructured materials has been carried out. Using bimetallic LCLD microtracks as an example, the mechanism of enhancing the electrochemical response of the sensor to the content of glucose and hydrogen peroxide in complex organic and biological mixtures has been shown. It is associated with the creation of nano- and microstructured materials with a highly developed surface, on which there are extended boundaries of the interphase contact zones. This creates numerous activated acid-base centers. They facilitate the transfer of charge from the oxidizing agent to the reducing agent in the solution in contact with the sensor surface. A comparison of the sensory properties of microcomposite bimetallic deposits synthesized by the laser method and their analogs synthesized by traditional methods has been carried out. The advantages of laser methods for the synthesis of microcomposite sensor-active materials are discussed: the miniature size of the sensors, the possibility of using inexpensive metals instead of precious ones, the environmental friendliness of the methods, and the absence of the need to pre-activate the surface.

KEYWORDS: laser synthesis; laser-induced deposition; laser ablation; enzyme-free biosensors; microbiosensors; nanocomposite materials; microelectronics; scientific and technical problems in medicine; ecology

УДК: 573.6: 582.736: 581.93

Обзор и таксономическая ревизия трибы *Varhieae* Yakovl. (Fabaceae)

©2020. М.Ю. Гончаров¹, Г.П. Яковлев¹

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

* e-mail: mikhail.goncharov@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.

После доработки 26.09.2020 г.

Принята к публикации 27.09.2020 г.

В статье дан обзор небольшой архаичной трибы *Varhieae* (Fabaceae, Fabales). Исследование посвящено ревизии родов, входящих в *Varhieae*, и филогенетическим взаимоотношениям между ними, установленным на основе морфологических, анатомических, палинологических и молекулярных признаков. Оно проводилось на базе изучения около 5000 гербарных листов в 12 ботанических учреждениях Европы и Африки. При выполнении работы использовались морфолого-географический метод, а также метод молекулярно-филогенетического анализа. Приведены сведения о морфологических особенностях входящих в трибу видов, их географическом распространении и химическом составе. Представлены результаты проведенного филогенетического анализа. По его данным, на основании морфологических и молекулярных признаков можно утверждать, что триба *Varhieae* является монофилетической группой, занимающей относительно изолированное положение среди подсемейства мотыльковых. Высказаны предложения относительно новой структуры трибы. Обосновано выделение внутри нее нескольких филогенетических линий, базальное положение род *Dalhousiea*. Обозначены дальнейшие направления работы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: триба *Varhieae*; интрон *trnL*; ген *matK*; секции *Macrobarphia* и *Bracteolaria*; анализ новых массивов данных; филогенетические отношения внутри рода; морфолого-географический метод; молекулярно-филогенетический анализ

DOI: 10.17816/phf44074/2713-153X-2020-3-2-89-95

СОКРАЩЕНИЯ:

LPWG – Legume Phylogeny Working Group;

LMWG – Legume Morphology Working Group;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

СТАВ – цетилтриметиламмонийбромид;

DMDP – 2,5 дигидроксиметил, 3-4 – дигидроксипирролидин

ВВЕДЕНИЕ

В систематике огромного (около 20000 видов) и одного из наиболее значимых для человека семейства бобовые (Fabaceae) в последнее время произошли значительные изменения. Причиной этого стало наступление в систематике и филогении молекулярной эпохи. Оказался доступным для анализа новый массив данных, связанный с расшифровкой первичных нуклеотидных последовательностей ДНК [1]. Новые технологии и подходы значительно расширили знания в таких традиционных разделах ботаники, как морфология, анатомия, палинология, химия растений. Все это привело к появлению и опубликованию в 2017 году новой системы семейства Fabaceae [2].

Структура наиболее крупного подсемейства Faboideae (Papilionoideae) в связи с этим тоже весьма изменилась. На сегодняшний день, по результатам целого ряда филогенетических исследований последних лет, оно включает 38 триб. Авторы новой системы постулируют положение: таксономический статус стоит придавать только монофилетическим группам [1]. Новая классификация является результатом интеграции морфологических (в широком смысле) и молекулярных данных.

Тем не менее, в систематике мотыльковых остается много вопросов. Они касаются установления филогенетического родства между трибами, их объема, вопросов номенклатуры, уточнения внутривидовых отношений в крупных родах [1].

Триба *Vaphieae* Yakovl. – небольшая архаичная и весьма изолированная группа. Она включает типовой род *Vaphia* (53 вида), а также небольшие роды: *Airyantha* (два вида), *Vaphiastrum* (один вид), *Bowringia* (четыре вида), *Dalhousiea* (два вида) и *Leucomphalos* (один вид). Представители трибы встречаются только на территории тропиков Старого Света, в основном – в Африке и на Мадагаскаре [1]. Из-за архаичности и морфологической своеобразности ее представителей и положения трибы в подсемействе она является очень интересным объектом для изучения.

Исследование посвящено ревизии родов, входящих в *Vaphieae*, и филогенетическим взаимоотношениям между ними, установленными на основе морфологических, анатомических, палинологических и молекулярных признаков [1].

Вышеперечисленные роды традиционно относили к довольно крупной трибе *Sophoreae* s.l., включавшей

большинство мотыльковых, обладающих архаичными признаками. В 1972 году Г.П. Яковлев впервые описал отдельную трибу *Vaphieae*, Polhill (1994), сохранив *Sophoreae* s.l., разделил на восемь неформальных групп. В том числе выделил «*Vaphia* group», совпадающую по составу с *Vaphieae* [3].

Во время работы над проектом «Legumes of the World» на основании данных анализа нуклеотидных последовательностей интрона *trnL* было подтверждено предположение о не монофилетическом характере таксона *Sophoreae* s.l., который в свете этих данных распался на несколько монофилетических групп – «клад», не имеющих формального таксономического ранга [4]. Представители *Vaphieae* образовали отдельную кладу («*Vaphia* clade»). На общем филогенетическом дереве подсемейства она занимает сестринскую базальную позицию по отношению к так называемой «Old World clade», включающей большинство филогенетически продвинутых триб мотыльковых. При этом к «*Vaphia* clade» был добавлен монотипный род *Vaphiopsis*, традиционно относившийся к трибе *Swartzieae* s.l. [1].

Таким образом, объем трибы и ее положение внутри подсемейства за последние 10–15 лет стали относительно ясны. Однако внутренняя структура группы, равно как и число родов, входящих в ее состав, до сих пор остаются весьма неясными [1].

Если говорить о практической значимости, нужно упомянуть что древесина ряда видов трибы достаточно широко используется в Африке и экспортируется в Европу. Некоторые виды служат источниками растительных красок, а листья и плоды ряда представителей применяются в традиционных африканских медицинских системах, официальных в некоторых странах, и могут быть источниками лекарственного растительного сырья и биологически активных веществ (табл. 1). Выявление филогенетических отношений внутри рода позволит выявить потенциально ценные в этом отношении виды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными методами при выполнении работы являлись морфолого-географический метод, основанный на изучении гербарных образцов, а также метод молекулярно-филогенетического анализа.

Фармакологическая активность различных видов рода *Vaphia* s.s.
Pharmacological activity of various species of the genus *Vaphia* s.s.

Табл. 1.
Table 1.

Виды	Страны и регионы	Фармакологическое действие
	Кот д'Ивуар	Антиастматическое
<i>V. nitida</i>	Нигерия	Запирающее, антимикробное, противогрибковое, противопаразитарное, седативное, противовоспалительное, ранозаживляющее
	Гана	Противомикробное, запирающее
<i>V. racemosa</i>	ЮАР	Гипогликемическое
<i>V. pubescens</i>	Нигерия	Противомалярийное, жаропонижающее, противовоспалительное
<i>V. macrocalyx</i>	Танзания	Запирающее, противомикробное
<i>V. massaiensis</i>	Ботсвана	Противомикробное, противогрибковое
<i>V. kirkii</i>	Танзания	Противомикробное, противовоспалительное

При анализе таксонов на уровне видов и внутривидовых категорий мы следовали политипической концепции вида. Для таксонов, произрастающих в тропиках (прежде всего, приуроченных к влажным лесам или близким к ним экотопам), нам кажется наиболее подходящим статус вида как совокупности относительно изолированных популяций, чаще всего имеющих подвидовой ранг [1]. У растений влажного тропического леса даже относительно небольшой с географической точки зрения разрыв между популяциями делает маловероятной возможность репродуктивного контакта между их представителями. С другой стороны, представители таких изолированных популяций обычно морфологически очень схожи. Различия между ними имеют, скорее всего, адаптивное значение, связанное с особенностями микроклимата конкретных мест обитания. Признаки же, выделяемые нами, как значимые на видовом уровне, являются у них общими [1].

При проведении таксономической ревизии трибы мы, в основном, следовали рекомендациям, предложенным коллективами по изучению бобовых – LPWG и LMWG. Они заключаются в придании таксономического статуса на уровне триб, подтриб и родов только монофилетическим группам, которые при этом обладают одним или несколькими уникальными в пределах группы морфологическими, анатомическими или палинологическими признаками [1].

Исследование проводилось на базе 12 ботанических учреждений Европы и Африки. Всего было изучено около 5000 гербарных листов. Итогом стала коллекция фотоизображений гербарных экземпляров, насчитывающая более 2500 фотографий, включая практически все типовые материалы [1].

Гербарные образцы для выделения ДНК были отобраны во время визита в Royal Botanic Gardens, Kew в 2009 и 2011 годах с разрешения куратора коллекции семейства бобовых Mr. G. P. Lewis. Объектами исследования служили листья от гербарных экземпляров, собранных не ранее 1981 года. Преимущество при выборе отдавали видам, для которых ранее полностью отсутствовали молекулярные данные [1].

Аликвоты ДНК были любезно предоставлены Mr. Laslo Csiba (Jodrell Laboratory, Molecular Systematic Section, Royal Botanic Gardens, Kew). Объем аликвот составлял от 60 до 90 микролитров. При выделении ДНК использовался модифицированный СТАВ-метод [5].

Для исследования нами был избран интрон *trnL* (UAA) и ген *matK* хлоропластного генома. В анализ, помимо данных, полученных авторами, были включены последовательности из базы данных GenBank. Выравнивание последовательностей проводили на основе программы ClustalW, входящей в пакет программ MEGA 5 и MEGA 6 [6,7], и корректировали вручную. Анализ матрицы данных проводили с помощью методов максимальной парсимонии [8]. При построении филограммы использовали пакеты программ TNT и WinClade [9]. Филогенетические деревья строили методом максимальной парсимонии и тестировали бутстреп-методом с 1000 репликаций [10]. Картирование эволюции морфологических признаков с использованием топологии результирующего дерева, построенного по результатам молекулярно-филогенетического анализа, проводили на основании пакета программ WinClade [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Виды *Baphieae* – небольшие (реже – средних размеров) деревья, кустарники (часто – вьющиеся) или древесные лианы до 15–20 м длиной. Листья всегда однолисточковые, без прилистников (кроме видов *Airyantha*), с прерывистыми (редко непрерывными) подушечками. Для некоторых видов родов *Airyantha* и *Baphia* (традиционно относившихся к секциям *Macrobaphia* и *Bracteolaria*) характерны верхушечные кисти. У большинства видов *Baphieae* часть такого соцветия редуцируется, и образуются пазушные кисти или ложные кисти. Они, в свою очередь, могут сокращаться до пазушных пучков, которые могут изменяться до парных или даже одиночных пазушных цветков.

Цветки небольшие (до 4–5 см в длину), с прицветничками различной формы, которые иногда (*Dalhousiea*) могут достигать значительных размеров. Расположение прицветничков на цветоножке разнообразно. Гипантий не характерен. Чашечка цельная, куполовидная, с небольшими зубцами (*Leucomphalos*, *Bowringia*, *Baphiastrum*), но чаще при распускании цветка разрывается продольно по одному или двум швам на сегменты неправильной формы [1].

Для трибы характерно разнообразие типов венчика, что указывает на ее архаичность. У *Leucomphalos* и *Baphiopsis* немотыльковый – практически актиноморфный венчик, ноготок лепестков отсутствует. Для остальных родов характерен мотыльковый или почти мотыльковый венчик, лепестки с ноготком [1]. Флаг белый, иногда имеет окраску от розового до лилового. У большинства видов заметно желтое или желто-оранжевое пятно при его основании. Боковые лепестки («крылья») более или менее униморфные, для большинства видов характерно ушко [1]. Лепестки лодочки свободные или частично сросшиеся, иногда опущенные по линии срастания. Число тычинок обычно десять, однако у *Baphiopsis* их 20–30, а у *Leucomphalos* – от 11 до 14. Все тычинки свободные, тычиночные нити, за исключением *Airyantha* и подрода *Macrobaphion* (*Baphia macrocalyx*, *B. semseiana*, *B. bergerii*), голые [1].

Плоды – вскрывающиеся, у большинства видов – голые. У *Leucomphalos*, *Bowringia* и *Baphiastrum* плод почти округлый, одно-двухсемянный, у остальных таксонов – более или менее удлинённый, многосемянный [1]. Семена асимметричные, чечевицеобразные, дисковидные, часто сплюснутые. Для представителей *Leucomphalos*, *Bowringia* и *Baphiastrum* характерна уникальная для мотыльковых ориентация семян, располагающихся параллельно длине плода. Семенная кожура чаще всего черная или коричневая. У *Baphiastrum*, *Bowringia* и *Airyantha* она красная или семена двуцветные [1].

У представителей *Baphia*, *Airyantha* и *Dalhousiea* ариллус сухой, кольцевой, а у *Leucomphalos*, *Bowringia* и *Baphiastrum* – губчатый, располагающийся воротничком вокруг малозаметного рубчика. Особенности строения ариллуса у представителей последних трех родов послужили для *Breteler* одним из аргументов в пользу объединения их в один род *Leucomphalos* s.l. [11].

В систематике мотыльковых достаточно широко используются данные хемосистематики. Основными значимыми химическими маркерами подсемейства являются алкалоиды различного строения, фенольные соединения (флавоноиды, изофлавоноиды и птерокарпаны), а также небелковые аминокислоты [1].

Для родов, традиционно относившихся к *Sophoreae* s.l. и *Swartzieae* s.l., наиболее специфической группой являются алкалоиды группы хинолизидина [12]. Их природа и особенности распространения и накопления на родовом и даже видовом уровне достаточно хорошо изучены [12].

У представителей трибы алкалоиды этой группы пока не найдены, что подтверждает отсутствие их близости к так называемым «базальным мотыльковым». С другой стороны, у некоторых видов *Varhia*, а также у *Varhiopsis parviflora* найдена редкая и специфическая группа алкалоидов – полигидроксилированные производные пиперидина (нойиримицин) [13], пирролидина (DMDP) и пиперидина (тригидрокси-пиперидинолиновая кислота). Эта группа известна также под названием «азотсодержащие сахара» [14]. Эти соединения проявляют способность избирательно ингибировать ферменты – гликозидазы [15]. На этом основании выявлен целый ряд ценных фармакологических эффектов, прежде всего гипогликемический.

Фенольные соединения у видов *Varhieae* представлены изофлавоноидами (в частности, сантарубином С и метокситригидроксиизофлавоном), обнаруженными у *V. nitida*, *V. pubescens*, *V. kirkii*, *V. bequaertii*, *V. massaiensis*, *V. laurifolia*, *V. letestui* [16, 17]. У *V. nitida*, *V. kirkii*, *V. puguensis* найдены сильно гликозилированные и ацилированные производные флавонов, а у двух первых видов обнаружены птерокарпаны (гомолптерокарпин, птерокарпен), а также нетипичные для мотыльковых производные ксантона и бензофенона – бафиксантоны и бафикиноны [18, 19].

Все представители трибы, как уже говорилось, являются обитателями тропиков (очень редко – субтропиков) Старого Света, подавляющее большинство видов распространены на территории Африки и Мадагаскара. Ареал центрального рода *Varhia* ограничен только этими регионами. Большинство видов обитает во влажном тропическом поясе, с отсутствующим или с очень коротким сухим периодом [1]. Почти 70% произрастают во влажных тропических лесах, преимущественно в приморских заболоченных лесах, по берегам рек, в галерейных лесах, на участках с нарушенной первичной растительностью (вырубки, заброшенные фермы) [1]. Порядка 17 видов предпочитают районы с относительно небольшим количеством годовых осадков и достаточно продолжительным (до 2–3 месяцев) сухим сезоном (различные типы саванн и лесосаванн).

Для представителей трибы в целом характерны низинные места обитания. Большинство видов произрастают на высоте не более 1000 м над уровнем моря, причем более половины не поднимаются выше 500 м.

Большинство представителей трибы являются эндемиками Гвинее-Конголезской области, занимающей территорию от Западной Африки до границ Судана, Уганды, Кении, Танзании. Южная граница этой области охватывает бассейн р. Конго и доходит до северо-западной Анголы. При этом степень эндемизма в пределах этого региона весьма различна. В Гвинейском домене (провинции), занимающем западную часть области, эндемичных видов практически нет (за исключением сенегальско-гвинейского вида *V. heudelotiana* Baill. и либерийско-сьерралеонской *V. spathacea* Hook f.) [1]. Такая особенность характерна и для других родов бобовых из Западной Африки, а также таксонов из других семейств. Отно-

сительная бедность западноафриканской флоры эндемиками объясняется физико-географической однородностью региона и отсутствием значимых климатических осцилляций в течение плейстоцена [1].

Центр видового разнообразия трибы – территория от Восточной Нигерии до эстуария реки Конго. Большая степень разнообразия связана с обширными влажными лесами в этом регионе и стабильным климатом с практически полным (или полным) отсутствием сухого сезона. Для этой территории характерна и высокая степень эндемизма [1].

Еще одним очагом эндемизма в Гвинее-Конголезской области являются район оз. Виктория, Ангольский и Сомали-Масайский районы. Они являются единственной территорией произрастания для девяти видов. Стоит отметить, что типичными местообитаниями для этих видов являются не влажные леса, а открытые пространства с выраженным (хотя бы недолго) сухим сезоном – лесосаванны, кустарниковые саванны и саванны [1].

Второй центр разнообразия – восточноафриканский Занзибар-Инхамбанский регион, включающий Кению, Танзанию, север Мозамбика. В этом регионе распространены более 15 видов, в том числе семь эндемичных. Почти все эндемики этой области имеют близкородственные виды в Гвинее-Конголезском регионе, поэтому в данном случае можно говорить о викаризме [1]. Скорее всего, он связан с наличием в прошлые географические эпохи сплошных лесных «мостов» между восточноафриканским побережьем и берегами Гвинейского залива [1].

Единственным эндемиком Замбезийского региона, в котором распространено порядка пяти–семи видов, является *V. speciosa* Brummitt, растущая на севере Замбии во влажных и переменновлажных равнинных лесах.

V. racemosa (Hochst.) Baker, произрастающая в провинции Наталь, – эндемик Южной Африки и единственный вид рода, живущий сугубо в субтропиках.

Ареалы и экологические особенности места обитания других африканско-мадагаскарских родов напоминают таковые для *Varhia*. Единственный вид рода *Leucomphalos* (*L. sarparideus*) – эндемик восточного побережья Гвинейского залива, растущий во влажных первичных тропических лесах [1]. Представитель другого монотипного рода – *Varhiopsis parviflora* – растет во влажных тропических и галерейных лесах на территории от восточной Нигерии по течению реки Конго до озера Виктория. Схожий ареал характерен для вида *Varhiastrum brachycarpum*. Однако он тяготеет к более сухим галерейным и даже сезонным переменновлажным лесам [1].

Род *Bowringia* представлен тремя видами в Африке и на Мадагаскаре. Единственный азиатский вид рода – *B. callicarpa* – распространен в Южном Китае, во Вьетнаме, Лаосе, Камбодже, а также на севере Калимантана.

Роды *Airyantha* и *Dalhousiea* представлены двумя видами, один из которых распространен в Африке, а второй – в Азии [1].

В молекулярно-филогенетический анализ на основе гена *matK* были включены 25 последовательностей гена *matK* для 23 видов. Для двух видов (*V. parviflora*, *V. massaiensis*) в

анализ были включены последовательности, полученные от двух образцов. Двадцать три последовательности принадлежали представителям трибы *Varhieae*, две взяты в качестве внешней группы. Это *Hypocalyptus sophoroides* (P.J. Bergius) Baill. и *Ormosia ormondii* (F. Muell.) Merr.

Всего было получено 72 филогенетических дерева общей длиной 338 шагов (CI = 0.72; RI = 0.79). Консенсусное филогенетическое дерево представлено на рисунке 1. Данные о нуклеотидных последовательностях получены авторами.

После выравнивания матрица данных составила 1202 позиции, из которых 184 являлись переменными и 48 позиций имели только одну замену. Филогенетически значимыми оказались 136 позиций [1].

По данным филогенетического анализа на основании морфологических и молекулярных признаков триба *Varhieae* является монофилетической группой. Наиболее близки к ней виды из маленькой монотипной южноафриканской трибы *Hypocalyptae* (Yakovl.) Schutte. Однако родство их, на наш взгляд, весьма отдаленное. Скорее всего, триба представляет отдельную ветвь мотыльковых, еще в эоцене (46–48 млн лет назад) отделившуюся от общего предкового ствола семейств и достаточно давно (вероятнее всего, на границе олигоцена и миоцена) стабилизировавшую свой объем [1].

Внутри трибы можно выделить несколько филогенетических линий. Базальное положение занимает род *Dalhousiea*, виды которого обладают такими морфологическими признаками, как наличие прилистников и крупных листовидных прицветничков с дуговым жилкованием и крупной чашечки [1]. Весьма близки друг к другу роды *Airyantha* и *Macrobarhion*, обладающие уникальным для трибы признаком – опушенными тычиночными нитями.

Близкими, на наш взгляд, являются и роды *Varhiopsis* и *Leucomphalos* с такими нетипичными для мотыльковых признаками (имеющими, по-видимому, вторичное происхождение), как радиально-симметричный венчик и относительно многочисленные тычинки [1].

Основными морфологическими признаками, имеющими важное дифференцирующее значение внутри трибы, являются форма и размеры прицветничков, характер листовой подушечки, наличие опушения тычиночных нитей, тип ариллуса и характер ориентации семени в плоде [1]. Общность видов по наличию этих признаков хорошо коррелирует с данными, полученными в результате молекулярно-филогенетического анализа участков хлоропластного генома. Такие же признаки, как характер разрыва чашечки при распускании, форма прицветничков, особенности габитуса, по-видимому, возникали в различных линиях внутри трибы неоднократно и имеют адаптивное значение [1].

На основании морфологических данных, а также молекулярно-генетического анализа нуклеотидных последовательностей интрона *trnL* и гена *matK* трибу можно разделить на две подтрибы – монотипную *Dalhousieinae* и *Varhiinae*, включающую все остальные роды. Нами были также установлены филогенетические взаимоотношения между тремя близкими родами – *Leucomphalos*, *Bowringia*, *Varhiastrum*. По результатам исследования мы объединили *Bowringia* и *Varhiastrum* в один род [1].

Филогенетический анализ на основании морфологических и молекулярных данных подтверждает вывод о немонафилетичности рода *Varhia* в его традиционном понимании. Он может быть разделен на четыре рода, при этом большая часть видов относится к восстановленному роду *Bracteolaria* [1].

ВЫВОДЫ

Триба *Varhieae* – монофилетическая группа, занимающая относительно изолированное положение среди подсемейства мотыльковых. Внутри трибы базальное положение занимает род *Dalhousiea*. Бесспорно близки друг к другу роды *Airyantha* и *Macrobarhion* с уникальным для трибы признаком – опушенными тычиночными нитями. Близкими являются и монотипные роды *Varhiopsis* и *Leucomphalos* с такими нетипичными в целом для мотыльковых признаками, как радиально-симметричный венчик и относительно многочисленные тычинки. Эти признаки имеют, на наш взгляд, вторичное происхождение.

Дальнейшим направлением работ по изучению трибы должно стать проведение молекулярно-филогенетического анализа участков ядерного генома (в частности участков ITS1 и ITS2), проведение хемосистематического (по возможности, метаболомного) анализа для выявления филогенетически значимых групп химических соединений, изучение флорально-онтогенеза в различных филогенетических линиях трибы, а также монографическая обработка наиболее крупного рода *Bracteolaria* с целью установления его внутривидовой структуры.

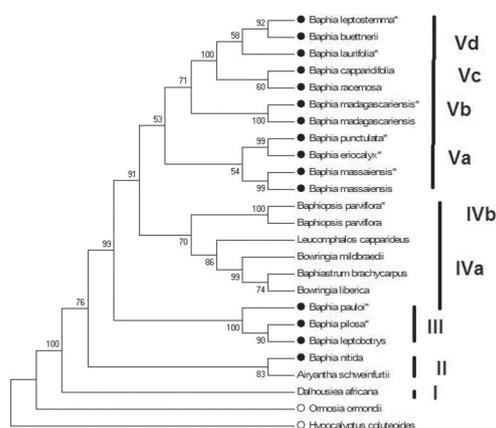


Рис. 1. Консенсусное дерево, полученное для представителей трибы *Varhieae* на основании анализа нуклеотидных последовательностей гена *matK* (цифрами обозначен уровень бутстреп-поддержки, звездочками – таксоны, черными кружками – представители рода *Varhia*, белыми – представители внешней группы)
 Fig. 1. Consensus tree obtained for the representatives of the tribe *Varhieae*, based on the analysis of nucleotide sequences of the *matK* gene (numbers denote the level of bootstrap support, asterisks – taxa, black circles – representatives of the genus *Varhia*, white circles – representatives of the outgroup)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончаров, М.Ю. Таксономическая ревизия и филогения трибы *Barbieae* Yakovl.: специальность 03.02.01 – ботаника: диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Михаил Юрьевич Гончаров; – Санкт-Петербург, 2019. – 430 с. – URL: https://www.binran.ru/files/phd/Goncharov_Tesis.pdf (дата обращения: 06.06.2019).
2. Legume Phylogeny Working Group (LPWG). A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny. *Taxon*. 2017; 66 (1): 44-77. DOI: 10.12705/661.3.
3. Polhill RM. Classification of the Leguminosae. *Phytochemical dictionary of the Leguminosae*. In: Bisby FA, Buckingham J, Harborne JB, editors. New York: Chapman and Hall, 1994; 8-39.
4. Pennington RT, Lavin M, Ireland H, et al. Phylogenetic relationships of basal papilionoid legumes based upon sequences of the chloroplast trnL intron. *Systematic Botany*. 2001; 26: 537-56.
5. Doyle JJ, Doyle JL. A rapid DNA isolation procedure for small amounts of fresh leaf tissue. *Phytochemical Bulletin*. 1987; 19: 11-15.
6. Tamura K, Stecher G, Peterson D, et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30 (10): 2725-9. DOI: 10.1093/molbev/mst197.
7. Yang Z, Rannala B. Bayesian phylogenetic inference using DNA sequences: A Markov chain Monte Carlo method. *Molecular Biology and Evolution*. 1997; 14: 717-24. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a025811.
8. Goloboff P, Farris J, Nixon K. TNT, a free program for phylogenetic analysis. *Cladistics*. 2008; 24: 774-86. DOI: 10.1111/j.1096-0031.2008.00217.x.
9. Felsenstein J. Confidence Limits on Phylogenies: An Approach Using the Bootstrap. *Evolution*. 1985; 39 (4): 783-91.
10. Zuker M, DH Mathews, DH Turner. Algorithms and thermodynamics for RNA secondary structure prediction: a practical guide. In: Barciszewski J, Clark BFC, editors. *RNA biochemistry and biotechnology*. Dordrech: NATO ASI Series, Kluwer Academic Publishers, 1999; 11-43.
11. Breteler FJ. A revision of *Leucomphalos* including *Baphiastrum* and *Bowringia* (Leguminosae–Papilionoideae). *Wageningen Agricultural University Papers*. 1994; 94 (4): 1-41.
12. Hegnauer R. Eine Übersicht über die Verbreitung und die systematische Bedeutung der Pflanzenstoffe. Bd. 2: *Monocotyledoneae*. Basel und Stuttgart: Verlag Birkhäuser, 1963; 450 p.
13. Kite GC. Taxonomic significance of the trihydroxypipelic acid in *Baphiopsis parviflora*. *Bioch. Syst. And Ecol.* 2003; 31 (1): 45-50.
14. Kato A, Kato N, et al. Iminosugars from *Baphia nitida*. *Phytochemistry*. 2008; 69: 1261-5. DOI: 10.1016/j.phytochem.2007.11.018.
15. Watson A, Fleet WJ, Asano N, et al. Polyhydroxylated alkaloids – natural occurrence and therapeutic applications. *Phytochemistry*. 2001; 56: 265-95. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)00451-9.
16. Arnone A, Camarda L, et al. Isoflavonoid constituents of the West African red wood *Baphia nitida*. *Phytochemistry*. 2001; 20 (4): 799-801.
17. Yao-Kouassi PA, Magid AA, et al. Isoflavonoid glycosides from the roots of *Baphia bancoensis*. *J. Nat. Prod.* 2008; 71 (12): 2073-6. DOI: 10.1021/np8005138.
18. Kapingu MC, Magadula JJ. Prenylated xanthenes and benzophenones from *Baphia kirkii*. *Nat. Prod. Comm.* 2009; 4 (9): 1501-4. DOI: 10.1177/1934578X0800300921.
19. Chaabi M, Chabert P. Acylated flavonol pentaglycosides from *Baphia nitida* leaves. *Phytochem. Lett.* 2010; 3 (2): 70-4. DOI: 10.1016/j.phytol.2009.12.002.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михаил Юрьевич Гончаров, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mikhail.goncharov@pharminnotech.com

Геннадий Павлович Яковлев, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: yakovlevgp@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mikhail Y. Goncharov, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: mikhail.goncharov@pharminnotech.com

Gennady P. Yakovlev, D.Sc. in Biology, Professor, 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.

Review and revision of the tribe Baphieae YakovL. (Fabaceae)

©2020. M.Y. Goncharov^{1*}, G. P. Yakovlev¹

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

e-mail: mikhail.goncharov@pharminnotech.com

Received September 14, 2020;

Revised September 26, 2020;

Accepted September 27, 2020

The article gives an overview of the small and archaic tribe Baphieae (Fabaceae, Fabales). The study is devoted to the taxonomic revision of the Baphieae tribe and the phylogenetic relationships within the group based on the morphological, anatomical, palynological and molecular characteristics. It was carried out on the basis of studying about 5,000 herbarium leaves in 12 European and African botanical institutions. The study was performed using the morphological-geographical and molecular-phylogenetic analysis methods. The article provides information on the morphological features of the species included in the tribe, their geographical distribution and chemical composition. The results of phylogenetic analysis have been presented. According to it, it can be argued that the tribe Baphieae is a monophyletic group occupying a relatively isolated position among the subfamily of moths, based on morphological and molecular characteristics. The proposals for a new structure of the tribe have been made. The identification of several phylogenetic lineages within the tribe and the basal position of the genus *Dalhousiea* have been substantiated. Further studies have been identified

KEYWORDS: tribe Baphieae; trnL intron; the matK gene; *Macrobaphia* and *Bracteolaria* sections; new data sets analysis; phylogenetic relationships within the genus; morphological and geographical method; molecular phylogenetic analysis

УДК: 577.11: 543.063.22

О создании гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в Республике Татарстан

©2020. О.Н. Трофимов^{1*}, А.В. Рубежов², М.М. Крафт², А.В. Удальцов²

¹ «Нижнекамскнефтехим», Республика Татарстан, Нижнекамск, Россия

² НПК «НЕФТЕХИМЭКОПРОЕКТ», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: e-trofimov@npknh.ru

Поступила в редакцию 26.08.2020 г.

После доработки 10.09.2020 г.

Принята к публикации 17.09.2020 г.

Существующая система инструментального мониторинга за состоянием атмосферного воздуха в Республике Татарстан систематически выявляет факты неудовлетворительного качества атмосферного воздуха, в связи с чем особое внимание стало уделяться работам по регулированию воздействия выбросов на атмосферный воздух с помощью расчетного мониторинга. В статье отмечается, что к настоящему времени создана вся необходимая нормативно-правовая база для формирования гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в республике. Приведено обоснование необходимости внедрения такой системы для трех уровней: «Предприятие» или «Группа предприятий», «Муниципальное образование», «Субъект РФ». Представлены общая схема организации и схема укрупненной архитектуры сбора экологических данных в Республике Татарстан. Приведены результаты от внедрения гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в экологическую политику Республики Татарстан.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система мониторинга атмосферного воздуха; расчетный мониторинг; выбросы автотранспорта; стационарные источники выбросов; сводные расчеты загрязнения атмосферного воздуха; геоинформационная система; заболеваемость населения

DOI: 10.17816/phf43137/2713-153X-2020-3-2-96-103

СОКРАЩЕНИЯ:

УГМС – Управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды;

ЗВ – загрязняющие вещества;

ПНЗ – посты контроля загрязнения атмосферного воздуха;

АСКЗА – автоматизированная станция контроля загрязнения атмосферы;

ПДК м.р. – максимально-разовая предельно допустимая концентрация;

ГИС «Экокарта» – геоинформационная система «Экологическая карта Республики Татарстан»;

СЗЗ – санитарно-защитные зоны;

ПДВ – предельно допустимый выброс;

ГИС – геоинформационная система;

ИЗА – индекс загрязнения атмосферы.

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Татарстан охрана атмосферного воздуха является одним из приоритетных направлений деятельности высшего руководства ведущих промышленных предприятий или компаний, органов местного самоуправления и государственной власти.

Экологическое законодательство республики, в том числе в области охраны атмосферного воздуха, основывается на Конституции Российской Федерации [1], Конституции Республики Татарстан [2], федеральных законах и состоит из Экологического кодекса Республики Татарстан [3], законов и иных нормативных правовых актов, действующих на территории Татарстана.

В соответствии со ст. 8 кодекса [3], к полномочиям Кабинета министров Республики Татарстан в экологической сфере относится участие в осуществлении государственного экологического мониторинга (государственного мониторинга окружающей среды) с правом формирования и обеспечения функционирования территориальных систем наблюдения за состоянием окружающей среды на территории Республики Татарстан, являющихся частью единой системы государственного мониторинга окружающей среды – комплексных наблюдений за состоянием окружающей среды.

В соответствии со ст. 89 кодекса [3] органы государственной власти Республики Татарстан, органы местного самоуправления в городских и иных поселениях организуют работы по регулированию выбросов вредных (загрязняющих) веществ (ЗВ) в атмосферный воздух в периоды неблагоприятных метеорологических условий.

Согласно ст. 7 федерального закона об охране атмосферного воздуха [4] органы местного самоуправления могут наделяться в этой сфере отдельными государственными полномочиями в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

В Татарстане действует Государственная программа «Охрана окружающей среды, воспроизводство и использование природных ресурсов Республики Татарстан на 2014– 2021 годы» [5]. В соответствии с паспортом программы ожидаемыми конечными результатами ее реализации в части охраны атмосферного воздуха к 2021 году являются:

- увеличение количества муниципальных районов (городских округов) Республики Татарстан, охваченных территориальной системой наблюдения за состоянием окружающей среды, в том числе атмосферного воздуха (до 40 районов);
- увеличение количества крупных городов, охваченных сводными расчетами загрязнения атмосферного воздуха (до пяти городов);
- увеличение доли уловленных и обезвреженных веществ, загрязняющих атмосферный воздух, в общем количестве загрязнений, поступающих от стационарных источников, до 60,6%;
- уменьшение доли автотранспортных средств с повышенным содержанием загрязняющих веществ в отработанных газах до 7,1% от общего количества проверенных автомобилей.

В настоящее время систематические наблюдения за состоянием атмосферного воздуха в республике прово-

дятся Управлением по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Республики Татарстан. В 2017 году наблюдения проводились на 18 постах контроля загрязнения атмосферного воздуха (из них четыре – автоматические) в крупных промышленных городах Татарстана: Казань (10 ПНЗ), Набережные Челны (5 ПНЗ) и Нижнекамск (3 ПНЗ) [6]. Отбор проб атмосферного воздуха на стационарных постах наблюдений производится (по полной программе) ежедневно четыре раза в сутки, на автоматических станциях (по основным примесям) – каждые 20 минут. Наблюдения в городах республики осуществлялись за следующими 18 примесями: пыль, диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, оксид азота, сероводород, фенол, аммиак, аэрозоль серной кислоты, формальдегид, бензол, толуол, этилбензол, ксилол, хлороформ, четыреххлористый углерод, хлорбензол, ацетон. Также осуществлялся отбор проб для определения бенз(а)пирена и тяжелых металлов. В 2017 году также проводилось экспедиционное обследование состояния атмосферного воздуха в двух городах с населением больше 100 тыс. человек: Альметьевск (восемь примесей), Зеленодольск (семь примесей).

Кроме того, функционируют 16 автоматизированных станций контроля загрязнения атмосферы Министерства экологии и природных ресурсов Республики Татарстан в городах Казань, Зеленодольск, Альметьевск, Азнакаево и в Альметьевском районе. В режиме реального времени систематически выявляются факты неудовлетворительного качества атмосферного воздуха. АСКЗА оснащены современными приборами по определению шести основных (пыль, оксид углерода, сероводород, диоксид серы, оксиды азота, аммиак) и более 20 специфических загрязняющих веществ, а также сопутствующих метеопараметров [7]. Для оперативного реагирования на факты повышенного загрязнения атмосферного воздуха и определения возможного источника загрязнения используются шесть передвижных экологических лабораторий, оснащенных комплексом приборов, аналогичных тому, который установлен на автоматических станциях. Они контролируют около двух десятков наименований вредных (загрязняющих) веществ. Данные фиксируются в автоматическом режиме каждые 20 минут.

В рамках реализации локального мониторинга уровня загрязнения атмосферного воздуха на производственных объектах действуют восемь автоматических станций. Крупнейшему нефтехимическому предприятию – Нижнекамскнефтехим – принадлежат пять из них. По одной станции расположены на предприятиях «Татнефть», «Танеко» и ТГК-16.

Специалистами территориального Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Республики Татарстан проводится контроль загрязнения атмосферного воздуха на подфакельных и маршрутных постах, а также в зоне влияния автомагистралей в городских и сельских поселениях [8]. Наибольшая доля проб с превышением значения максимально-разовой предельно допустимой концентрации в городских поселениях приходится на семь основных загрязняющих веществ: сажа, оксид углерода, взвешенные вещества, диоксид азота, дигидросульфид, аммиак, формальдегид.

Таким образом, существующая система инструментального мониторинга за состоянием атмосферного воздуха в Республике Татарстан на территориальном уровне реализуется совместными силами УГМС, Министерства экологии и природных ресурсов Республики Татарстан, Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан. На локальном уровне, т. е. на производственных территориях, – с помощью крупных предприятий нефтехимической, нефтеперерабатывающей промышленности и теплоэнергетики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом существующей ситуации при систематически выявляемых фактах неудовлетворительного качества атмосферного воздуха в Татарстане особое внимание стало уделяться проектам, направленным на повышение эффективности регулирования воздействия выбросов на атмосферный воздух с помощью расчетного мониторинга.

В соответствии со стратегией экологической безопасности и развития природно-ресурсного комплекса Республики Татарстан на 2017–2021 годы и на перспективу до 2030 года [7] обеспечена разработка систем сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха для трех крупнейших городов республики: Казань, Набережные Челны и Нижнекамск. Выполнены первые этапы работ для городов Альметьевск и Зеленодольск в части создания баз данных по стационарным источникам загрязнения атмосферы. В дальнейшем необходимо обеспечить по этим городам выполнение работ по учету выбросов от автотранспортных потоков.

Согласно основным направлениям реализации положений стратегии [7] в части охраны атмосферного воздуха, через систему сводных расчетов загрязнения воздуха с использованием баз данных о выбросах от стационарных (промышленных) и передвижных (автотранспортных) источников загрязнения предполагается осуществлять регулирование выбросов ЗВ. Это обеспечит переход к квотированию выбросов загрязняющих веществ в атмосферу.

Поскольку основную долю в загрязнение атмосферного воздуха Татарстана специфическими ЗВ вносят предприятия топливной и нефтехимической промышленности, внедрение наилучших доступных технологий на них является ключевым направлением стратегии [7].

По данным Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан [8], за последние три года в республике наблюдаются позитивные тенденции. Они обусловлены снижением негативного влияния стационарных источников выбросов в городских поселениях, что подтверждается результатами подфакельных и маршрутных исследований. В том числе зарегистрировано снижение доли проб с превышением ПДК м.р. по специфическим примесям, характерным для выбросов промышленных предприятий.

Автотранспорт является одним из основных источников выбросов в атмосферу таких ЗВ, как диоксид азота, оксид углерода, сажа. Наибольшее влияние на объем выбросов загрязняющих веществ с отработавшими газами автомобилей оказывают материально-техническое состояние базы автомобильного транспорта и качество моторного топлива. Примером перехода на новые стандарты по всем направлениям охраны окружающей среды является предприятие

«Танеко», которое обеспечивает минимизацию негативного воздействия при высоких производственных показателях. Предложения по снижению выбросов автотранспорта представлены в стратегии и в Государственной программе «Развитие рынка газомоторного топлива в Республике Татарстан на 2013–2023 годы» [9]. Ключевым направлением деятельности является реализация комплекса атмосфероохранных мероприятий, нацеленных на:

- модернизацию материально-технического состояния автотранспорта (в том числе общественного) с учетом современных экологических требований;
- оптимизацию автотранспортных потоков в крупных населенных пунктах Татарстана;
- оснащение автозаправочных станций системами улавливания и рекуперации паров моторного топлива;
- выпуск высококачественного моторного топлива;
- создание условий для приоритетного использования автотранспортными средствами в качестве моторного топлива компримированного природного газа.

Постепенное снижение уровня загрязнения, формируемого выбросами автотранспорта, уже подтверждается данными исследований атмосферного воздуха в зоне влияния автомагистралей, выполняемых Управлением Роспотребнадзора по Республике Татарстан [8].

При этом между инструментальными и расчетными значениями максимальных приземных концентраций ЗВ, формируемых выбросами автотранспорта, существует расхождение в сторону необоснованно завышенных значений расчетных концентраций диоксида азота. При проведении сводных расчетов рассеивания ЗВ от передвижных источников значения выбросов рассчитываются с использованием методики определения выбросов автотранспорта для проведения сводных расчетов загрязнения атмосферы городов (Санкт-Петербург, 2010). Приведенные в методике значения представляют собой средневзвешенные значения удельных выбросов ЗВ для рассматриваемых групп автомобилей с учетом данных об их возрасте, производителе и техническом состоянии (экологическом классе конструктивной безопасности) по состоянию на 2010 год. При этом за последние 6–8 лет произошли положительные изменения как в структуре и техническом (экологическом) состоянии эксплуатируемого в регионах автотранспорта разных категорий, так и в производстве автомобильного бензина и дизельного топлива.

Несмотря на продолжающийся рост автомобилизации, в соответствии с Государственным докладом «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2017 году» происходит интенсивное обновление автопарка автомобилями более высоких экологических классов (примерно на 2–5% в год) [10]. Таким образом, необходимость актуализации методики определения выбросов от автотранспорта для сводных расчетов на федеральном уровне является первостепенной задачей для обеспечения корректного анализа допустимости расширения действующих производств или создания новых производств, оказывающих негативное воздействие на атмосферный воздух городов России, с использованием результатов сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха.

С целью получения более точного результата сводных расчетов загрязнения атмосферы Татарстана, используя положительный опыт ведения базы данных о выбросах

стационарных и передвижных источников выбросов ЗВ в Санкт-Петербурге [11], можно рекомендовать на региональном уровне разработать отдельные методики определения выбросов в атмосферу от автотранспорта для тех городов, в которых существуют аналогичные базы данных или ведутся работы по их созданию.

В соответствии со стратегией экологической безопасности [7] с 2013 года ведутся работы по развитию новых систем технологических наработок. На текущий период разработана и введена в опытную эксплуатацию геоинформационная система «Экологическая карта Республики Татарстан» [12]. Предполагается, что ГИС «Экокарта» должна содержать подробную информацию о состоянии окружающей среды и природопользовании на всей территории Татарстана. В состав геоинформационной системы в части охраны атмосферного воздуха входят следующие подсистемы: «Государственный экологический надзор», «Природоохранные мероприятия», «Автоматические станции контроля загрязнения атмосферного воздуха», «Передвижные экологические лаборатории», «Протоколы результатов анализов», «Статистические данные» (блок «воздух»), «Сводные расчеты загрязнения атмосферного воздуха».

Среди ключевых направлений по развитию ГИС «Экокарта» до 2030 года в соответствии со стратегией [7] – наращивание функционала системы, создание новых подсистем, подключение новых заинтересованных ведомств к работе в системе, увеличение объема информации о состоянии окружающей среды и природопользовании Республики Татарстан, размещаемой в общем доступе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное выше краткое описание существующих подходов к организации территориальной системы наблюдения за состоянием атмосферного воздуха Республики Татарстан позволяет сделать вывод о том, что к настоящему времени создана вся необходимая нормативно-правовая база для создания гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха. В информационном пространстве уже предприняты первые попытки по созданию ГИС «Экокарта», предназначенной для решения задач, стоящих перед Министерством экологии и природных ресурсов Республики Татарстан. При этом, как отмечено в стратегии экологической безопасности республики [7], в настоящее время интеграция геоинформационных и информационных систем в сфере охраны окружающей среды и природопользования различного уровня осложняется по причинам:

- использование разных платформ;
- использование разных систем координат геопривязки объектов;
- отсутствие у ряда систем API интерфейса;
- периодическое обновление версий программного обеспечения системы, влекущее изменение структуры базы данных и, как следствие, необходимость внесения изменений в уже реализованную интеграцию.

При всех положительных аспектах существующих подходов к организации лабораторного (инструментального) мониторинга атмосферного воздуха промышленных городов Республики Татарстан в настоящее время такие системы обладают целым рядом недостатков.

Прежде всего это связано с ограниченностью информационной составляющей как по набору исследуемых веществ, так и количеству точек отбора проб.

Огромный массив не верифицированных качественных и количественных показателей на источнике порождает большое количество неопределенностей.

Ряд промышленных предприятий (при высококвалифицированных кадрах и хорошем оснащении лабораторий) не готовы к отслеживанию качественных и статистически достоверных показателей необходимых для:

- оценки качественного и количественного состава выбросов на источнике;
- проведения на постоянной основе оценки воздействия на атмосферный воздух, связанной непосредственно с источником антропогенного воздействия (на границе санитарно-защитной зоны, в жилой застройке).

Сеть стационарных постов мониторинга имеет:

- ограниченное количество постов наблюдений;
- ограниченное количество определяемых загрязняющих веществ;
- репрезентативность, не превышающую 200 м в условиях города (РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы» [13]).

Результаты измерений не могут адаптироваться на территорию всего населенного пункта или его части, что ограничивает их использование для поддержки управленческих решений.

Методы лабораторного контроля подразумевают только дискретные специфические данные (примеси 1–2 классов опасности). Количество ЗВ приближается к двум десяткам, при том что для промышленных предприятий Республики Татарстан необходимо замерять 100 и более показателей приоритетных загрязняющих веществ.

Поскольку результаты мониторинга не фиксируют вклад источников выбросов ЗВ в уровень формирования измеряемых приземных концентраций, учет метеорологических показателей является недостаточным. Результаты мониторинга не являются публичной информацией, т. е. не доводятся до населения. В результате возникают ситуации, когда вопросы природоохранного характера могут оказаться противопоставляемыми вопросам устойчивого развития предприятий и территории.

Ниже приведено обоснование необходимости внедрения гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха для трех уровней:

- «Предприятие» или «Группа предприятий»;
- «Муниципальное образование»;
- «Субъект РФ – Республика Татарстан».

На уровне «Предприятие» или «Группа предприятий» необходимо:

- 1) Формирование сбалансированной экологической модели, обеспечивающей устойчивое развитие, которое достигается:
 - включением в систему управления производством информации и показателей загрязнения атмосферного воздуха;

– ежедневным обеспечением технических служб и руководства предприятия актуальной информацией;
– предоставлением публичной информации о загрязнении предприятием окружающей среды с краткосрочным прогнозом (3–4 дня);

2) Формирование положительной экологической репутации предприятия, которая достигается путем:
– публичности, доступности обобщенных показателей качества атмосферного воздуха;
– определения вклада предприятия в общие объемы загрязнения;
– обеспечения соблюдения требований экологического законодательства.

3) Создание модели загрязнения атмосферного воздуха для разработки и реализации природоохранных мероприятий с учетом их целевого назначения, осуществление ранжирования как по источникам выбросов и выделения ЗВ, так и по самим загрязняющим веществам и расчетам их влияния.

4) Оценка динамики загрязнения атмосферного воздуха и эффективности природоохранных мероприятий.

5) Устойчивое развитие предприятия посредством поддержки в обосновании планов развития.

6) Постоянное сопровождение мониторинга атмосферного воздуха с оптимизацией его программ для достижения приемлемых значений показателей на населенных территориях.

7) Использование данных кадастра недвижимости и публичной картографической информации и генеральных планов застройки населенных пунктов (назначение земельных участков, определение границ жилой застройки, санитарно-защитных зон, санитарных разрывов, зон с особыми условиями использования территорий).

8) Обоснование перспектив развития предприятия при реконструкции и новом строительстве.

Таким образом, внедрение гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в экологическую политику позволит предприятию или группе предприятий соблюдать требования природоохранного законодательства и положительно решать вопросы устойчивого развития.

На уровне «Муниципальное образование» гибридная многоуровневая систем мониторинга с механизмами подготовки административных решений, направленных на исполнение природоохранного и санитарного законодательства в области охраны атмосферного воздуха на территории, позволит:

1) Своевременно информировать и выявлять несоответствие требованиям законодательства и нормативов в области охраны атмосферного воздуха;

2) Обеспечивать поддержку при подготовке обоснования административных решений, направленных на устранение несоответствий;

3) Обеспечивать текущее ежедневное информирование о результатах внутреннего и внешнего контроля за соблюдением государственных стандартов качества атмосферного воздуха (мониторинг, внешние мероприятия по контролю);

4) Обеспечивать обоснование и поддержку планов развития, градостроительного планирования и природоохранных мероприятий;

5) Обеспечивать поддержку в принятии (согласовании) текущих и перспективных проектных решений (инвентаризация, ПДВ, СЗЗ, риски для здоровья населения);

6) Повысить осведомленность граждан о качестве воздуха в настоящее время и в ближайшей перспективе.

Как следствие, внедрение гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в экологическую политику позволяет муниципальному образованию проконтролировать соблюдение требований природоохранного законодательства и положительно решить вопросы устойчивого развития предприятий и территории.

На уровне «Субъект РФ – Республика Татарстан» субъекты Российской Федерации должны быть обеспечены, кроме сведений о загрязнении атмосферного воздуха (данные систем наблюдения для выявления и оценки вкладов конкретных источников загрязнения в рамках осуществления контроля), расчетными показателями оценки риска здоровья населения. Законодательно использование методологии оценки риска закрепляет Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10.11.97 №25 и Главного государственного инспектора Российской Федерации по охране природы от 10.11.97 №03-19/24-3483 «Об использовании методологии оценки риска для управления качеством окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации» [14] развито в официальном Руководстве по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Руководство Р2.1.10.1920-04) [15].

Оценка риска для здоровья населения при анализе качества окружающей среды подразумевает, как это принято в международной практике, выполнение четырех основных этапов:

- идентификация опасности;
- оценка экспозиции;
- оценка зависимости «доза – эффект»;
- характеристика риска.

Комплексность может быть обеспечена представлением из различных источников (лабораторий, автоматизированных систем контроля, ГИС, проектов, земельных кадастров, градостроительных планов, планов застройки населенных мест, планов землепользования и застройки, генеральных планов производств, метеостанций, ПДК и гигиенических нормативов, данных выделений источников в индексе загрязнения атмосферы, границ нормируемых территорий) данных текущих и ретроспективных:

- проектных решений (перечня объектов нормирования ИЗА, данных расчетной инструментальной инвентаризации, данных из проекта ПДВ, СЗЗ, рисков для населения, норми-

руемой территории под воздействием, программ производственного контроля);

- данных результатов мониторинга, метеорологического наблюдения и результатов замеров контрольных органов;
- данных заболеваемости населения;
- сравнительных показателей расчетных величин и данных натуральных замеров;
- сравнительных данных расчетного мониторинга (максимальные разовые концентрации; неблагоприятные метеорологические условия; осредненные за год; концентрации при текущих или ретроспективных метеорологических условиях; вклады источников в расчетных концентрациях);
- маршрут движения подфакельных замеров.

Таким образом, внедрение гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха в экологическую политику позволяет субъекту Федерации обеспечить сбалансированное равновесие между устойчивым развитием территорий (сбор налогов, информирование населения, обеспечение рабочими местами и проч.) и устойчивым развитием предприятий (реконструкция, ввод новых мощностей), а также проконтролировать соблюдение требований природоохранного законодательства.

Сбор исходных данных для работоспособности гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха осуществляется в следующих видах: автоматизированные системы сбора (автоматические станции непрерывного режима работы; сбор потока данных, верификация усреднения; средства компонентов ГИС), дискретная автоматизация сбора (стационарные станции дискретного режима работы; сбор данных стандартизированных форматов в SQL-сервер 2-го уровня), дискретная автоматизация производственного контро-

ля (расчетный мониторинг с использованием результатов расчетов по данным разработанного в городе «Сводного тома нормативов ПДВ» и данных проектов СЗЗ предприятий и производственных зон).

Ниже представлена общая схема организации сбора экологических данных в Татарстане (рис. 1) для функционирования гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха.

ВЫВОДЫ

Реализация гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха будет способствовать:

1. Росту доверия между контрольно-надзорными органами как республиканского, так и федерального уровней и предприятиями.
2. Росту доверия между населением и предприятиями.
3. Росту доверия между населением и органами власти.
4. Росту публичности предприятий, органов местной и республиканской администрации.
5. Росту инвестиционной привлекательности предприятий (повышается конкурентоспособность на внутреннем и внешнем рынках) и субъектов Федерации.
6. Обоснованности корпоративных и управленческих (административных) решений.
7. Соблюдению требований природоохранного законодательства и положительному решению вопросов устойчивого развития предприятий и территорий.
8. Прозрачности и объективности контроля соблюдения требований природоохранного законодательства.
9. Систематическому снижению издержек, связанных с затратами на проведение природоохранных мероприятий (адресные затраты, подтверждаемые расчетными результатами).

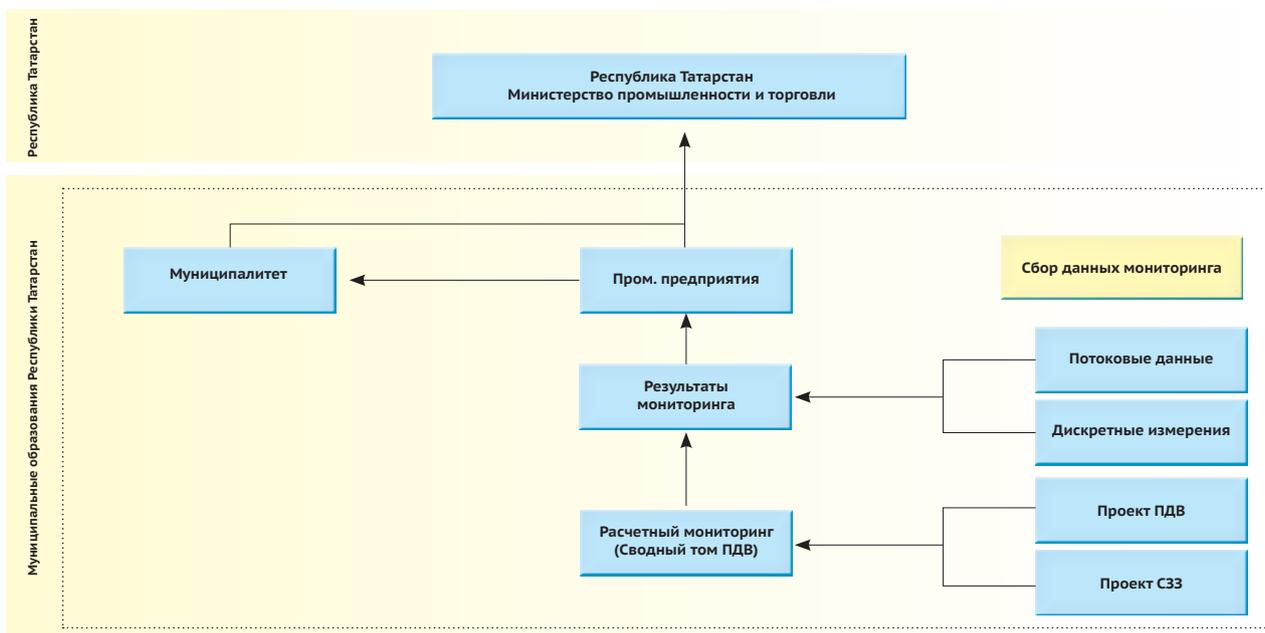


Рис. 1. Общая схема организации сбора экологических данных Республики Татарстан для функционирования гибридной многоуровневой системы мониторинга атмосферного воздуха
 Fig. 1. General scheme of organizing the environmental data collection in the Republic of Tatarstan for the functioning of a hybrid multi-level atmospheric air monitoring system

10. Вовлечению в процесс информирования о результатах управления надзорных органов и их прямое участие в оценке эффективности мероприятий, что обеспечивает доверие к показателям качества атмосферного воздуха, достигаемым компаниями.

11. Достижению сбалансированного равновесия между устойчивым развитием территорий (сбор налогов, информирование населения, обеспечение рабочими местами, снятие социальной напряженности и проч.) и устойчивым развитием предприятий (реконструкция, ввод новых мощностей).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 №6-ФКЗ, от 30.12.2008 №7-ФКЗ, от 05.02.2014 №2-ФКЗ, от 21.07.2014 №11-ФКЗ). – URL: <http://www.kodeks.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

2. Конституция Республики Татарстан от 06.11.1992 (ред. от 22.06.2012). – URL: <http://www.kodeks.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

3. Закон Республики Татарстан от 15 января 2009 года №5-ЗРТ «Экологический Кодекс Республики Татарстан» (с изменениями на 22 декабря 2018 года). – URL: <http://www.kodeks.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

4. Об охране атмосферного воздуха. Федеральный закон №96-ФЗ [принят Государственной Думой 2 апреля 1999 г.: одобрен Советом Федерации 22 апреля 1999 г.] (с изменениями на 29 июля 2018 года). – URL: <http://www.kodeks.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

5. Постановление Кабинета министров Республики Татарстан от 28.12.2013 №1083 «Об утверждении Государственной программы «Охрана окружающей среды, воспроизводство и использование природных ресурсов Республики Татарстан на 2014 – 2021 годы» (с изменениями на 27 сентября 2018 года)». – URL: <http://pravo.tatarstan.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

6. Ежегодный обзор состояния загрязнения атмосферного воздуха за 2017 г. ФГБУ «УГМС Республики Татарстан»: сайт. – URL: <http://www.tatarmeteo.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

7. Приказ Министерства экологии и природных ресурсов Республики Татарстан от 26.07.2017 №861-п «Об утверждении стратегии экологической безопасности и развития природно-ресурсного комплекса Республики Татарстан на 2017–2021 годы и на перспективу до 2030 года». – URL: <http://eco.tatarstan.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2017 году» / под редакцией М.А. Пяташиной. – Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан. – URL: <http://16.gospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

9. Постановление Кабинета министров Республики Татарстан от 26.04.2013 №283 «Об утверждении

Государственной программы Республики Татарстан «Развитие рынка газомоторного топлива в Республике Татарстан на 2013–2023 годы» (с изменениями на 23.07.2018)». – URL: <http://prav.tatarstan.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

10. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2017 году». – Москва: Минприроды России, НПП «Кадастр», 2018. – 888 с.

11. Шпакова, Е.Н. Использование результатов расчетов рассеивания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе города для оценки качества атмосферного воздуха // Охрана окружающей среды, природопользование и обеспечение экологической безопасности в Санкт-Петербурге в 2008 году / Е.Н. Шпакова, М.М. Крафт (Полуэктова); под редакцией Д.А. Голубева, Н.Д.Сорокина. – Санкт-Петербург: Комитет по природопользованию, охране окружающей среды и обеспечению экологической безопасности Санкт-Петербурга, 2009. – С. 192–196.

12. Приказ Министерства экологии и природных ресурсов Республики Татарстан от 11.03.2013 №139-п «О введении в опытную эксплуатацию ГИС «Экологическая карта Республики Татарстан»». – URL: <http://eco.tatarstan.ru> (дата обращения: 15.04.2019).

13. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. Руководящий документ РД 52.04.186-89: [разработан и внесен Государственным комитетом СССР по гидрометеорологии и Министерством здравоохранения СССР 1 июля 1991 года]. – Москва: Министерство здравоохранения СССР, 1991. – Ч. 1, разд. 1–5.

14. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10.11.97 №25 и Главного государственного инспектора Российской Федерации по охране природы от 10.11.97 №03-19/24-3483 «Об использовании методологии оценки риска для управления качеством окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации».

15. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Руководство Р 2.1.10.1920-04: [утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ 5 марта 2004 года]. – Москва: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 2004.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Олег Николаевич Трофимов, генеральный директор «Нижнекамскнефтехим», Казань, Республика Татарстан, Россия; e-mail: e-trofimov@npknh.ru

Андрей Валентинович Рубежов, заместитель главного инженера по охране окружающей среды Научно-производственной компании «НЕФТЕХИМЭКОПРОЕКТ», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: info@npknh.ru

Мария Михайловна Крафт, канд. техн. наук, ведущий специалист Научно-производственной компании «НЕФТЕХИМЭКОПРОЕКТ», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: info@npknh.ru

Андрей Владимирович Удальцов, руководитель проектов Научно-производственной компании «НЕФТЕХИМЭКОПРОЕКТ», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: info@npknh.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oleg N. Trofimov, General Manager, "Nizhnekamskneftekhim", the Republic of Tatarstan, Nizhnekamsk, Russia; e-mail: e-trofimov@npknh.ru

Andrey V. Rubezhov, Deputy Chief Engineer for Environmental Protection, "NEFTEKHIMEKOPROEKT" Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia; e-mail: info@npknh.ru

Maria M. Kraft, Ph.D. in Engineering, leading specialist Scientific and production company "NEFTEKHIMEKOPROEKT", Saint Petersburg, Russia; e-mail: info@npknh.ru

Andrey V. Udaltsov, Project manager, "NEFTEKHIMEKOPROEKT" Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia; e-mail: info@npknh.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The development of hybrid multi-level atmospheric air monitoring system in the Republic of Tatarstan

©2020. O.N. Trofimov^{1*}, A.V. Rubezhov², M.M. Kraft², A.V. Udaltsov²

¹ "Nizhnekamskneftekhim", the Republic of Tatarstan, Nizhnekamsk, Russia

² "NEFTEKHIMEKOPROEKT" Scientific and Production Company, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: e-trofimov@npknh.ru

Received August 26, 2020;

Revised September 10, 2020;

Accepted September 17, 2020

The current atmospheric air state instrumental monitoring system in the Republic of Tatarstan systematically reveals the facts of unsatisfactory quality of atmospheric air. Therefore, special attention to works on regulating the impact of emissions on the atmospheric air with the use of computing monitoring has been paid. The article notes all the necessary regulatory and legal framework to be established for the development of a hybrid multi-level atmospheric air monitoring system in the Republic of Tatarstan to date. The paper provides a rationale to introduce a hybrid multi-level atmospheric air monitoring system on three levels: the Enterprise or Group of enterprises level, the Municipal entity level, the Subject of the Russian Federation - the Republic of Tatarstan level. The general scheme of the environmental data collection and the enlarged architecture scheme of the environmental data collection system in the Republic of Tatarstan are presented. The results of the introduction of a hybrid multi-level atmospheric air monitoring system to the environmental policy of the Republic of Tatarstan are provided.

KEYWORDS: atmospheric air monitoring system; computing monitoring; vehicle emissions; emissions from stationary sources; summary calculations of air pollution; geographic information system; population morbidity

Организация практического обучения по вопросам оборота маркированных лекарственных препаратов в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете

©2020. Д.Д. Сиукаева¹

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

e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Поступила 16.09.2020 г.

Доработка 19.09.2020 г.

Принято в печать 21.09.2020 г.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет и Национальный центр дополнительного профессионального образования «Лаборатория Маркировки» приглашают руководителей и специалистов организаций фармацевтической отрасли на практическое обучение по вопросам оборота маркированных лекарственных препаратов. Высокая востребованность такого обучения связана с тем, что после введения с 1 июля 2020 года режима обязательной маркировки и начала оборота маркированных ЛП в аптечных организациях возникло большое количество вопросов, трудных ситуаций и ошибок в работе с маркированными препаратами.

Занятия проходят на базе учебного Центра цифровой маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов СПХФУ.

Основная цель центра – обеспечение специалистов промышленных фармацевтических предприятий, аптечных и медицинских организаций необходимыми теоретическими знаниями и практическими навыками для работы по обороту маркированных лекарственных препаратов с 1 июля 2020 года.

Учебный центр СПХФУ оснащен полностью укомплектованными автоматизированными рабочими местами аптечного учреждения. С помощью АРМ можно проводить приемку, возврат, учет и хранение, продажу, инвентаризацию, вывод из оборота маркированных ЛП, передачу сведений в систему мониторинга движения лекарственных препаратов.

В комплект каждого АРМ входят:

1. Компьютер.
2. 2D сканер для считывания маркировочных кодов контрольно-кассовой техники.

3. Регистратор выбытия.
4. Программное обеспечение, необходимое для передачи сведений во ФГИС МДЛП.

Оборудование предоставлено поставщиками производственного и кассового оборудования, используемого на предприятиях, в аптечных и медицинских организациях.

Все оборудование подключено к боевому промышленному контуру системы «Честный знак» и осуществляет обмен сведениями с ФГИС МДЛП в режиме реального времени.

В рамках различных курсов дополнительного профессионального образования обучающиеся могут отработать практические навыки на каждом этапе товаропроводящей цепи: от нанесения криптокода на производственном оборудовании до реализации ЛП в аптечных и медицинских организациях.

Обучение проводится сотрудниками кафедры управления и экономики фармации СПХФУ совместно с Независимым центром компетенций в области цифровой маркировки и систем прослеживания Track & Trace Educational Center. Учебные материалы подготовлены при методологической поддержке оператора национальной маркировки – Центра развития перспективных технологий.

По окончании курса ДПО и сдачи практических тестов слушатели получают удостоверение о дополнительном профессиональном образовании СПХФУ.

В настоящее время учебный Центр цифровой маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов СПХФУ предлагает три учебные программы для

СОКРАЩЕНИЯ:

СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

АРМ – автоматизированное рабочее место;

ЛП – лекарственный препарат;

МДЛП – мониторинг движения лекарственных препаратов;

ДПО – дополнительное профессиональное образование;

МО – медицинские организации.

участников рынка, рассчитанные на работников аптечных организаций, медицинских организаций и промышленных предприятий.

Курс повышения квалификации «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов в аптечных организациях» (табл. 1) предназначен для директоров (заведующих, начальников) аптек, их заместителей, руководителей структурных подразделений, провизоров и провизоров-технологов. Цель – овладение знаниями о комплексе и последовательности мероприятий и операций для взаимодействия с ФГИС МДЛП и обороте маркированных ЛП в аптечном учреждении.

Курс рассчитан на 36 академических часов. Форма обучения – заочно-очная с применением дистанционных образовательных технологий. По окончании выдается удостоверение ДПО и повышения квалификации установленного образца.

Курс повышения квалификации «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов в медицинских организациях» (табл. 2) рассчитан на главных врачей, заместителей руководителей медицинских организаций, заведующих структурного подразделения, осуществляющего медицинскую дея-

тельность, заведующих структурного подразделения МО – врачей-статистиков, врачей-методистов, главных медицинских сестер, директоров больниц сестринского ухода, хосписа, директоров аптечной организации и их заместителей, сотрудников ИТ-служб. Цель та же, но только применительно к работе МО.

Длительность курса и форма обучения те же.

Курс повышения квалификации «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов. Производственные предприятия» (табл. 3) ждет сотрудников предприятий – производителей лекарственных препаратов. Он вдвое короче первых трех – 18 ак. часов.

Более подробно с информацией, связанной с нашими курсами, вы можете ознакомиться на сайте СПХФУ <https://spsru.ru/markirovka-lekarstv/>. Записаться на обучение можно по ссылке: <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeeZ5sGNsDKHdg6lUI4MwVJgpnZMAgPStkbpEM10FTn1226Fw/viewform>

Все интересующие вопросы можно адресовать на почту: trace.dept@spsru.ru

Будем рады видеть всех желающих на курсах в качестве слушателей!

Программа курса «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов в аптечных организациях»
 Electronic Drug Labeling and Monitoring of Medicinal Product Movement in Pharmacy Organizations course programme

№	Наименование	Лекции, ак. часы	Промежуточная аттестация, ак. часы
1.	Цели и задачи внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов в РФ.	1	0,5
2	Правовые аспекты международного регулирования оборота лекарственных препаратов.	1	0,5
3	Правовые аспекты регулирования оборота лекарственных препаратов в РФ.	1	1
4	Нормативные правовые акты регулирования внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов в РФ.	4	1
5.	Модель взаимодействия аптечной организации с ФГИС МДЛП.	3	0,5
6.	Подготовка аптечного учреждения к обороту маркированных лекарственных препаратов с 01 июля 2020 года. Кейс аптечного учреждения.	3	0,5
7.	Руководство по взаимодействию аптечного учреждения с ФГИС МДЛП.	3	0,5
8.	Необходимый набор компетенций фармацевта для работы с маркированными лекарственными препаратами с 01 января 2020 года.	2	0,5
9.	Оснащение аптечного учреждения для оборота маркированных лекарственных препаратов. Программное обеспечение и оборудование.	3	0,5
10.	Основные операции льготного оборота маркированных лекарственных препаратов в аптечном учреждении. Инструкция для фармацевта.	7	0,5
11.	Основные операции коммерческого оборота маркированных лекарственных препаратов в аптечном учреждении. Инструкция для фармацевта.	6	0,5
12.	Итоговый контроль и тестирование.	2 ак. часа	
ИТОГО		36 ак. часов	

Табл. 2.
Программа курса «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов в медицинских организациях»

Table 2.
Electronic Drug Labeling and Monitoring of Medicinal Product Movement in Health Care Facilities course programme

№	Наименование	Лекции, ак. часы	Промежуточная аттестация, ак. часы
1.	Цели и задачи внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов в РФ.	1	0,5
2	Правовые аспекты международного регулирования оборота лекарственных препаратов.	1	0,5
3	Правовые аспекты регулирования оборота лекарственных препаратов в РФ.	1	1
4	Нормативные правовые акты регулирования внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов в РФ.	4	1
5.	Модель взаимодействия ЛПУ с ФГИС МДЛП.	3	0,5
6.	Подготовка лечебного учреждения к обороту маркированных лекарственных препаратов с 01 января 2020 года. Кейс лечебного учреждения.	3	0,5
7.	Руководство по взаимодействию ЛПУ с ФГИС МДЛП.	1	1
8.	Необходимый набор компетенций сотрудников аптеки ЛПУ для работы с маркированными лекарственными препаратами с 01 января 2020 года.	2	0,5
9.	Оснащение ЛПУ для оборота маркированных лекарственных препаратов. Облачное и терминальное ПО. Оборудование. Регистратор выбытия.	2	1
10.	Основные операции оборота маркированных лекарственных препаратов в ЛПУ. Паспорта процессов.	16	0,5
11.	Итоговый контроль и тестирование		2 ак. часа
ИТОГО			36 ак. часов

Табл. 3.
Программа курса «Цифровая маркировка и мониторинг движения лекарственных препаратов. Промышленные предприятия»

Table 3.
Electronic Drug Labeling and Monitoring of Medicinal Product Movement, Industrial Facilities course programme

№	Наименование
1.	Международный опыт внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов на рынках Северной Америки, в Европейском союзе, КНР, Турецкой Республике.
2.	Правовые аспекты международного регулирования оборота лекарственных препаратов.
3.	Правовые аспекты регулирования оборота лекарственных препаратов в РФ.
4.	Нормативные правовые акты регулирования внедрения маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов в РФ и перехода к обязательной маркировке лекарственных препаратов с 1 июля 2020 года.
5.	Способ и метод маркировки лекарственных препаратов в РФ. Идентификационный знак. Информационное наполнение идентификационного знака. Человекочитаемая и машиночитаемая информация. Защита идентификационного знака. Маркировка вторичной и третичной упаковок. Групповые коды.
6.	Оборудование для маркировки ЛП. Оборудование для сериализации, агрегации и складских операций. Расходные материалы для нанесения ИЗ на упаковку. Технологические особенности подбора РМ для нанесения ИЗ. Встраиваемое и мобильное оборудование для сериализации и агрегации лекарственных препаратов. Валидация оборудования.
7.	Программное обеспечение для маркировки лекарственных препаратов. Российское и зарубежное ПО уровней 1-3,1-4. Валидация программного обеспечения.
8.	Модель информационного взаимодействия отечественного производителя лекарственных препаратов с ФГИС МДЛП. Взаимодействие с ФГИС МДЛП на этапах жизненного цикла лекарственных препаратов на производстве: сериализация, агрегация, контроль качества, складские операции. План действий для производства по подготовке к эксперименту по маркировке и мониторингу движения ЛП.
9.	Опыт и выводы в рамках работы в эксперименте по маркировке и мониторингу движения лекарственных препаратов. Кейс производителя. Выбор оборудования и ПО. Обзор модуля «Производитель» в режиме реального времени на примере производителя – участника эксперимента во ФГИС МДЛП. От регистрации до основных операций в системе.
10.	Итоговый контроль и тестирование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dina D. Siukaeva, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Head of the Training Center for Digital Tracing and MMD Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Organization of practical training on the circulation of labeled drugs at the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

©2020. D.D. Siukaeva¹

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

e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Received September 16, 2020;

Revised September 19, 2020;

Accepted September 21, 2020



**АССОЦИАЦИЯ
ЗАСЛУЖЕННЫХ ВРАЧЕЙ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глубокоуважаемые читатели!

Сегодня, в связи со сложной эпидемиологической обстановкой, становится очевидным, что национальные системы здравоохранения, несмотря на существующие их различия по многим аспектам, вышли на новый уровень развития отрасли. Прежде всего, на единое целеполагание для эффективности профилактики заболеваний и оказания медицинской помощи.

В этой связи важно учитывать некоторую размытость фактора эффективности, о чем говорит практическое отсутствие отказов регуляторов здравоохранения от регистрации средств медицинского назначения, в том числе фармпрепаратов.

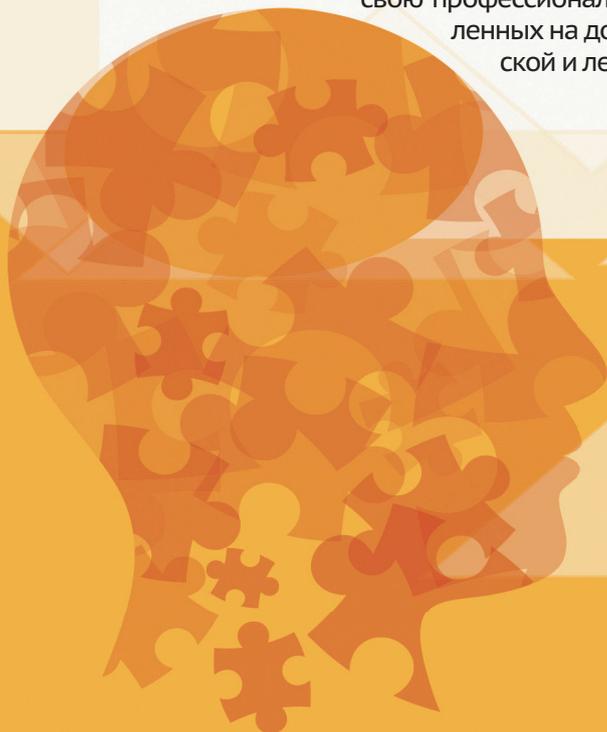
Кроме того, даже система технического контроля качества обрабатываемых на рынке здравоохранения фармпрепаратов требует дальнейшего существенного усовершенствования. Очевидно, что в готовом препарате необходимо корректно учитывать не только наличие, но и качество субстанций, а также их удельное соотношение, соответствие препарата матричному лекарственному средству, а дженерика – оригинальному препарату. Ведь качество является важным, но не исчерпывающим критерием свойств фармпрепаратов. Есть еще безопасность и основное свойство – эффективность. То, ради чего и создается любой препарат.

Данный вопрос был всесторонне проработан на Стратегических сессиях заслуженных врачей России, проведенных нашей ассоциацией во всех федеральных округах по теме «Экспертная деятельность». Признано, что ключевым решением вопроса является осуществление на регулярной основе мониторинга эффективности фармпрепаратов. Точнее, выявление наиболее эффективных из них.

Представляется, что данная информация может и должна стимулировать совершенствование федерального законодательства в сфере государственных и муниципальных закупок, а также поощрять потребительский рынок к приобретению и использованию достоверно эффективных препаратов.

Таким образом, преимущество на рынке получают те фармпроизводители, продукция которых соответствует истинным потребностям пациентов, а также врачей, осуществляющих свою профессиональную деятельность на нравственных принципах, направленных на достижение максимального эффекта от оказания медицинской и лекарственной помощи.

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



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 ее 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 ДАЕТ 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 СВОЕМ ГОРОДЕ
ИЛИ РЕГИОНЕ, СВЯЖИТЕСЬ С НАМИ.

Посетите
наш сайт: www.tyent-cis.ru

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



ЭЛИТНЫЙ РОДДОМ GENESIS DNEPR

Максимальная безопасность для матери и ребенка:

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

Наш адрес:

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



+38 (067) 627 19 05



ivf-genesis-dnepr.ua

Используйте Litoria для оформления электронных больничных листов!

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

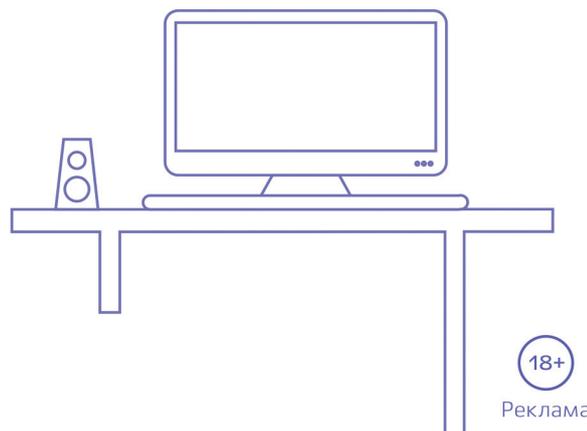
Litoria DVCS — сервис корректной проверки электронной подписи в соответствии с требованиями Федерального закона от 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» с учетом поправок, внесенных в декабре 2019 года.

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»



Litoria уже используется в решениях для ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Узнайте подробнее о линейке Litoria:

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



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



Александр Степанович Ардемасов в предвоенные годы, Великую Отечественную войну и после нее – на службе фармации

©2020. И.А. Наркевич¹, С.В. Степанов^{1*}, А.О. Волгушева¹, 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 23.09.2020 г.

После доработки 24.09.2020 г.

Принята к публикации 25.09.2020 г.

В статье на основе неопубликованных архивных документов из Центрального государственного архива историко-партийных документов реконструирована биография партийного работника, директора Ленинградского фармацевтического института (ныне Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет) А.С. Ардемасова. Его жизненный путь связан с руководством ведущими химическими предприятиями СССР: Ленинградский завод слоистых пластиков (ныне – Завод слоистых пластиков), Государственный институт прикладной химии (ныне – Российский научный центр «Прикладная химия»).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жизненный путь; руководитель; блокадный Ленинград; направления научно-исследовательской работы; предвоенный и военный периоды; годы Великой Отечественной войны; жизнь и карьера после войны

DOI: 10.17816/phf45993/2713-153X-2020-3-2-116-121

В 1939 году третий директор Ленинградского фармацевтического института Г.Я. Коган подает просьбу об освобождении его с должности. Новым руководителем становится ассистент кафедры органической химии, помощник заместителя директора по научно-учебной части Александр Степанович Ардемасов (1904–?).

Жизненный путь этого человека в корне отличается от карьеры других руководителей вуза, которые прошли путь провизоров, затем научных работников, сотрудников и руководителей фармацевтических пред-

приятий. Александр Ардемасов двигался по карьерной лестнице, направляемый на укрепление позиций на том или ином участке хозяйственной работы партией.

Александр Степанович Ардемасов родился в 1904 году в селе Поляковский Майдан Елатомского уезда Тамбовской губернии (ныне село Поляки-Майданы, Сасовский район Рязанской области) в крестьянской семье. Его отец Степан Тимофеевич (1870–1942) работал фельдшером. Мать, Мария Дмитриевна Лукина, занималась домом. В семье воспитывалось пятеро детей [1, л. 6].

До 17 лет мальчик рос в деревне. У отца было большое хозяйство. Сашу с ранних лет привлекали к сельскохозяйственным работам и готовили к жизни в сельской местности.

В 17 лет он поступает ремонтным рабочим на ст. Кустаревка Ленинской железной дороги (пос. Кустаревка Сасовского района Рязанской области). Здесь в течение нескольких месяцев 1921 года осваивает азы жизни рабочего-пролетария. Но в 1922-м его старшего брата забрали в армию, в хозяйстве не хватало рук, и юноша вернулся на родину. В 1922 году стал членом ВЛКСМ и с этого момента оказался активно вовлеченным в политическую жизнь страны [2, л. 28].

В 1923–1924 годах Александр учится в Рязанской губернской советской партийной школе, что позволило ему «закрепиться» в городе и полностью перейти на комсомольскую работу. В 1924–1925 годах он секретарь комсомольской организации ст. Сасово Ленинской железной дороги (г. Сасов Рязанской области). В 1925 году становится секретарем заведующего комитетом РЛКСМ канатного завода, но меняет работу и в том же году устраивается в волостной исполком села Поляковский Майдан. Здесь он трудится кассиром-счетоводом.

В 1926 году А.С. Ардемасов становится членом ВКП(б). В родном селе в 1928–1929-х годах возглавляет общество потребителей, а затем, в 1929–1930-х годах, – сельскохозяйственное кредитное общество в селе Чучково (ныне п. Чучково Рязанской области) [3, л. 1].

В 1930 году рязанские партийные органы назначают его секретарем и заместителем председателя райисполкома. В работе у молодого коммуниста выявился недостаток систематического образования, поэтому в 1930–1932 годах А.С. Ардемасов учится на рабфаке 1-го Ленинградского медицинского института, откуда в 1932 году поступает на фармацевтическое отделение этого учебного заведения.

В институте он попал в научную среду деятелей фармации во главе с деканом М.Х. Бергольцем, окупился в новейшие разработки в области медицины и фарма-

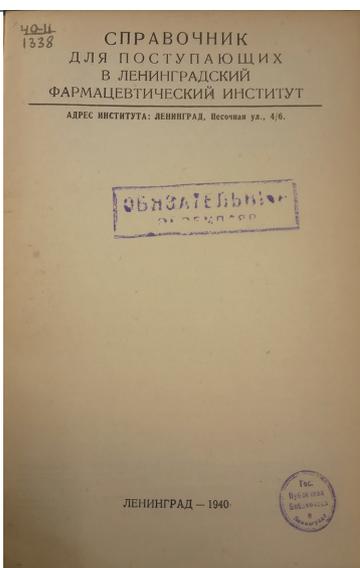
ции. При этом во время обучения (с 1932 по 1936 год) Александр Степанович является парторгом факультета и членом бюро парткома института.

В 1936 году он окончил институт и был направлен партией в г. Каракол Киргизской ССР (ныне Кыргызстан) директором научно-исследовательской станции по опытному маку. В 1938 году его переводят на партийную работу, и два года А.С. Ардемасов исполняет обязанности секретаря Караколского райкома ВКП(б) [4, л. 1].

В 1939 году партийные органы принимают его ходатайство о переводе в Ленинград, к жене и детям. А.С. Ардемасов становится ассистентом кафедры органической химии Ленинградского фармацевтического института [1, л. 11 об.]. Вскоре его назначают помощником заместителя директора Г.Я. Когана по научно-учебной части.

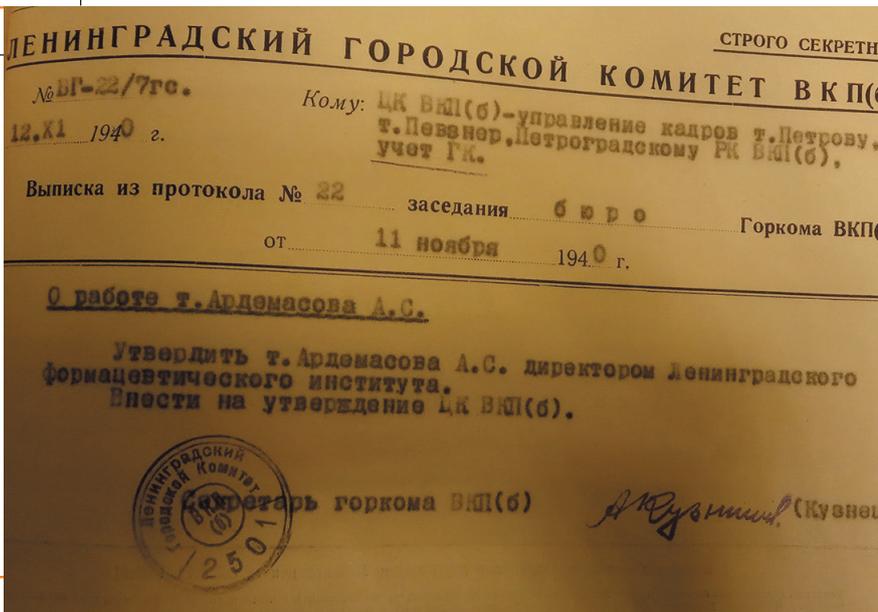
Зимой 1939–1940 годов в институте прорвало систему отопления. Студенты и преподаватели не могли заниматься в неотапливаемых помещениях. Учебный процесс оказался на грани срыва. А.С. Ардемасов, имея связи среди партийного руководства города, смог перестроить учебный план, перенести часть занятий в другие помещения [1, л. 12].

11 ноября 1940 года Ленинградский городской комитет ВКП(б) утверждает А.С. Ардемасова исполняющим обязанности директора Ленинградского фармацевтического института и представляет его на утверждение в ЦК ВКП(б) [1, л. 13]. Обращаясь к поступающим в ЛФИ в брошюре, опубликованной в 1941 году, А.С. Ардемасов писал: «Советская молодежь, желающая получить высшее фармацевтическое образование и посвятить себя почетному делу – заботе и охране трудящихся нашей Социалистической родины, – в Ленинградском фармацевтическом институте получит все условия для подготовки к этой почетной и ответственной деятельности» [5, с. 5].



Распоряжение о назначении А.С. Ардемасова директором ЛФИ

Здесь каждый желающий мог узнать, как поступить и как учиться в ЛФИ



В годы Великой Отечественной войны в блокадном Ленинграде 1941–1942 годов в институте продолжалась учеба. Не ушедшие на фронт педагоги в тяжелейших условиях вели занятия, готовились к лекциям в холодных квартирах. Студенты под артобстрелами старались не опаздывать на лекции, готовили при лунном свете задания, вместе составляли лекарственные препараты, заготавливали травы в Ботаническом институте и во дворе собственного вуза и верили в Победу [6, с. 358–360].

В начале войны правительством страны были приняты решительные меры по прекращению отсева студентов из медицинских вузов. Самовольный уход из института приравнивался к дезертирству. Условия военного времени требовали от медицинских и фармацевтических вузов конкретных результатов. Перед сотрудниками и студентами были поставлены три важнейшие задачи: медицинская помощь в случаях военного травматизма; предотвращение инфекционных заболеваний (удивительно, но факт: их в блокадном городе не было), предотвращение детской заболеваемости и смертности. Ленинградский фронт, находившийся на ближайших подступах к городу, требовал антисептических средств, материалов, лекарств. Работа фармацевтического вуза была направлена на поиск новых лечебных препаратов, комбинирование существующих химиотерапевтических веществ, фитопрепаратов, витаминов.

Директор института созвал расширенное совещание с представителями фармацевтических предприятий и учреждений, близких по своему характеру к фармацевции. В результате были сформулированы основные

направления научно-исследовательской работы, которыми институт и стал заниматься совместно с другими учреждениями.

Основными темами были:

1. Синтез фенамина.
2. Синтез стрептоцида.
3. Синтез меркузала.
4. Приготовление минеральной основы для мазей.
5. Приготовление карандашей, содержащих риванол и квасцы.
6. Приготовление хлористого кальция.
7. Приготовление антипаразитарных средств из отечественного растительного сырья.

Разрабатывались и некоторые другие направления.

Над этими темами работали непосредственно сотрудники института, что позволило не прерывать научные исследования во время войны. За 1941–1942 годы состоялось семь заседаний Ученого совета. Два из них были посвящены защитам кандидатских диссертаций, представленных ассистентом кафедры технологии лекарственных форм Н.И. Вольф, ассистентом кафедры фармакогнозии И.А. Муравьевым, ассистентом кафедры фармацевтической химии М.С. Эшман [7, с. 43].

В суровых условиях блокады усилиями немногочисленной группы преподавателей и студентов, продолжавших работать и учиться в институте вплоть до консервации осенью 1942 года, было налажено производство столь нужных фронту и городу медикаментов.

Выпуск ЛФИ
1940 г.
В центре
верхнего
ряда –
директор
А.С. Ардемасов



В апреле 1942 года студенты и преподаватели были эвакуированы вместе со Вторым Ленинградским медицинским институтом в Пятигорск, где размещался с августа 1941-го эвакуированный Днепропетровский фармацевтический институт. В августе 1942 года началась оккупация немецко-фашистскими войсками Пятигорска. К этому времени, согласно решению СНК СССР от 15.08.1942, Ленинградский и Днепропетровский фармацевтические институты были объединены под руководством директора ДФИ М.Б. Волынской. Большая часть сотрудников и студентов были направлены в эвакуацию по маршруту Тбилиси – Баку – Краснодарск – Ташкент – Семипалатинск. Только незначительная часть осталась на месте под руководством заведующего кафедрой фармацевтической химии ДФИ Н.В. Вавилова, чтобы обеспечить сохранность имущества.

В период пятимесячной оккупации институт с оставшимися студентами и преподавателями продолжал работать. После освобождения города в январе 1943 года по ходатайству народного комиссара здравоохранения СССР Г.А. Митерева распоряжением Совета Народных Комиссаров СССР 27 марта 1943 года было принято решение: «Разрешить Наркомздраву СССР объединить находящиеся в г. Пятигорске части Ленинградского и Днепропетровского фармацевтических институтов в один Пятигорский фармацевтический институт с подчинением его Наркомздраву СССР». Ныне это Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета [8, с. 43–44, 48].

Из Ленинграда были также вывезены оборудование и материалы, которые были использованы для укрепления материальной базы Пермского фармацевтического института.



Б.А. Митропольский,
зам. директора
по научно-учебной части,
врио директора после
03.09.1942 г.

Ленинградский фармацевтический институт с осени 1942 года был «законсервирован» до конца войны. Здания были переданы для военно-оборонных нужд города. Так, в 1943 году здесь размещался Особый отдел Ленинградского фронта, затем, до 1944 года, воинская часть №8731 [7, с. 42–43].

А.С. Ардемасова освободили от обязанностей директора ЛФИ 3 сентября 1942 года. Они были временно возложены на заместителя директора по научно-учебной части профессора Б.А. Митропольского [7, с. 37]. Александр Степанович остался в блокадном городе и работал в Ленинградском горкоме партии инструктором отдела оборонной промышленности до 1946 года. Был награжден медалью «За оборону Ленинграда» [9, л. 5 об.].

С января 1946 года А.С. Ардемасов был направлен директором завода слоистых пластиков Главхимпласта Наркомата химической промышленности (ныне – Завод слоистых пластиков), созданным в 1945 году на базе фабрики №29, где стал налаживать работу нового предприятия [9, л. 5 об.].

К сожалению, как следует из архивных материалов ЦГАИПД СПб, жизнь и карьера Александра Степановича после войны пошли вниз. В 1945 году с двумя детьми вернулась из эвакуации его жена А.И. Ардемасова (ур. Цедилина), до войны директор 27-й средней школы Приморского района Ленинграда. Вскоре брак распался. Судя по сохранившимся архивным документам, А.С. Ардемасов стал злоупотреблять алкоголем. Вступил в новый брак, но и здесь семейная жизнь не заладилась.

В январе 1948 года Александр Степанович назначен директором Центральной научно-исследовательской лаборатории «Главнефтеснаба», где проработал меньше года. Оставил должность вследствие решения горкома партии, получив строгий выговор «за нелепое поведение» и за то, что «не сумел возглавить руководство лабораторией» [9, л. 37].

В 1949 году его назначили заместителем директора по хозяйственной работе Государственного института прикладной химии (ныне Российский научный центр «Прикладная химия»). При этом «категорически было запрещено по вопросам науки советоваться с товарищем Ардемасовым А.С.» [9, л. 18].

Видимо, в конце 1940-х годов карьера А.С. Ардемасова закончилась. Пока сведений о дальнейшей его жизни нами не обнаружено.

А.С. Ардемасов на посту директора Ленинградского фармацевтического института оказался в сложный предвоенный и военный период. Вместе с сотрудниками и студентами работал в блокадный 1941–1942 учебный год, сумел наладить учебную деятельность в тяжелых условиях отсутствия тепла и света. Затем работал по заданию партии в отделе оборонной промышленности горкома ВКП(б) Ленинграда, что позволило ему внести свой вклад в оборону Ленинграда в Великой Отечественной войне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардемасов Александр Степанович, 1926 // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 406080. 20 л.
2. Ардемасов Александр Степанович, 1926 // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 789709.
3. Ардемасов А.С., 1926 // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 789800.
4. Ардемасов Александр Степанович, 1926 // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга. Ф. 1728. Оп. 1. Д. 600654.
5. Как поступить в Ленинградский фармацевтический институт / Ленингр. фармацевтич. ин-т. – Л.: 1-я тип. Машгиза НКМ, 1941. – 20 с.
6. Воробьева, С.А. Деятельность Ленинградского Фармацевтического института в годы Великой Отечественной войны // Высшая школа мужества: вузы Ленинграда в годы Великой Отечественной войны / [ред.-сост. М.Л. Цеханович; редкол.: Ю.С. Васильев (пред.) [и др.]]. СПб.: Издательство Политехнического университета, 2015. – С. 358–362.
7. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / И.А. Наркевич, С.А. Воробьева, Ю.А. Васягина, А.Ю. Комарков. – СПб.: Петербургский модный базар, 2019. – 448 с.
8. Вузы Северного Кавказа в годы Великой Отечественной войны : учебное пособие / Е.К. Склярова, М.А. Гутиева, А.В. Карташев, О.Н. Камалова ; под ред. Е.В. Харламова, Л.В. Жарова ; ЮФУ. – Ростов-на-Дону : СКНЦ ВШ ЮФУ АПСН, 2016. – 121 с.
9. Ардемасов Александр Степанович // Центральный государственный архив историко-политических документов Санкт-Петербурга. Ф. Р-1728. Оп. 1. Д. 334724.

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

Станислав Вячеславович Степанов, канд. 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

Алла Олеговна Волгушева, канд. ист. наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alla.volgusheva@pharminnotech.com

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Stanislav V. Stepanov, Ph.D. in Philology, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Alla O. Volgusheva, Ph.D. in Historical Sciences, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alla.volgusheva@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: zwjagin@yandex.ru

Svetlana A. Vorobeva, D.Sc. in Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

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

Alexander Stepanovich Ardemasov at the service of pharmacy during the pre-war period, the Great Patriotic War (WWII) and the post-war years

©2020. I.A. Narkevich¹, S.V. Stepanov¹, A.O. Volgusheva¹, 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 September 23, 2020;

Revised September 24, 2020;

Accepted September 25, 2020

Based on unpublished archival documents from the Central State Archive of Party Historical Documents, the article reconstructs the biography of A.S. Ardemasov, a party worker, the Director of the Leningrad Pharmaceutical Institute (now Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University) in the pre-war period, during the Great Patriotic War (WWII) and the post-war years. During his path of life, A.S. Ardemasov headed the leading chemical enterprises of the USSR: the Leningrad Laminated Plastics Plant (now the Laminated Plastics Plant, LLC, St. Petersburg), the State Institute of Applied Chemistry (now the Russian Scientific Center of Applied Chemistry).

KEYWORDS: life path; Director; besieged Leningrad; research work directions; pre-war and war periods; the Great Patriotic War period; WWII; post-war life and career

Преподавание гуманитарных и социальных наук в Петроградском (Ленинградском) химико-фармацевтическом институте в 1920-е годы

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

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

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

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

Поступила в редакцию 20.09.2020 г.

После доработки 22.09.2020 г.

Принята к публикации 25.09.2020 г.

В статье на основе неопубликованных источников из Центрального государственного архива Санкт-Петербурга исследованы место и роль гуманитарных предметов в подготовке специалистов-фармацевтов в Петроградском химико-фармацевтическом институте, затем на факультете Ленинградского медицинского института (ныне Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет). Впервые приводятся документально подтвержденные материалы о преподавательской деятельности в институте основателя социологии П.А. Сорокина и революционера и историка И.С. Книжника-Ветрова, а также биографические справки о преподавателях иностранных языков. На основе архивных документов выявлен вклад преподавателей 1920-х годов в формирование гуманитарной подготовки студентов медико-фармацевтического профиля. Показано, что уже тогда существенное внимание уделялось истории фармации, социальным основам общества и иностранным языкам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Петроградский химико-фармацевтический институт; Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; преподавание гуманитарных дисциплин; история фармации; архивные документы; иностранные языки; социальные науки; история образования

DOI: 10.17816/phf45995/2713-153X-2020-3-2-122-127

В 1919 году в России было создано первое высшее фармацевтическое учебное заведение – Петроградский химико-фармацевтический институт (ПХФИ). Его учебный план предполагал не только специальные естественнонаучные предметы, но и гуманитарные, способствовавшие повышению культурного уровня учащихся и ориентированные на развитие их исторических, культурных и обществоведческих знаний.

Начало: Питирим Сорокин

У истоков преподавания гуманитарных наук в Химико-фармацевтическом институте стоял выдающийся

русский и американский ученый-социолог Питирим Александрович Сорокин (1889–1968).

В изданных научных монографических исследованиях о П.А. Сорокине И.А. Голосенко, В.В. Василенко, Е.В. Федякиной, Ю.В. Дойкова педагогическая деятельность в ПХФИ не получила научного освещения [1–4]. Реконструировать этот факт биографии знаменитого ученого позволили документы из личных дел, которые хранятся в фондах Центрального государственного архива в Санкт-Петербурге [5, 6].

В 1909–1918 годы П.А. Сорокин учился, а затем работал в Психоневрологическом институте, где познакомился с преподавателями фармацевтического отделения, которое возглавлял профессор А.С. Гинзберг, ставший в 1919 году первым директором ПХФИ [7, с. 95]. На заседании Совета Петроградского химико-фармацевтического

института 6 октября 1919 года под председательством директора А.С. Гинзберга Питирим Александрович был избран «преподавателем по кафедре «Социология и Конституция Советской власти»» [5, л. 1].

В этом году, в условиях продовольственного голода, когда продукты выдавали по карточкам, Сорокин преподавал социологию в шести учебных заведениях: Петроградском университете, а также в институтах: сельскохозяйственном, «Живого слова», народного хозяйства, истории искусств, химико-фармацевтическом и на рабочем факультете университета [5, л. 4].

В ПХФИ с октября 1919 года он читал курсы социологии и политической экономии «с конституцией Советской власти». В ЦГА СПб сохранилась собственноручно написанная им программа по социологии (на основе учебных материалов для Петроградского университета). Она состояла из трех разделов: социальная аналитика (строение и расслоение населения), социальная механика (социальная сила и социальные процессы), социальная генетика (теория эволюции общественной жизни и отдельных ее сторон) [8, л. 29-32 об.]. Согласно учебному плану, социология преподавалась на общем курсе первого года во втором триместре обучения [9, л. 33].

В автобиографическом романе «Долгий путь» Питирим Александрович вспоминал этот период жизни: «После обеда и вечерами я уходил на работу, пешком от одного института до другого, по десять-двенадцать верст в день. Вымотанный этими усилиями и голодом, я рано ложился спать, если только не подходила очередь дежурить всю ночь. Вот так мы и жили в «Российской Совершенно Фантастической Советской Республике», как мы называли РСФСР... На лекциях я никогда не играл в политику, но приводил научные факты, независимо от того, подкрепляют ли они коммунистические теории или

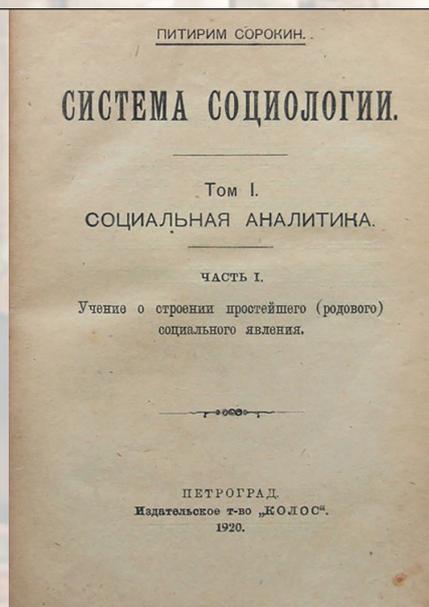
нет. Быть социологом в этих условиях – чертовски трудно, но я должен был оставаться честным социологом» [10, с. 143–144].

Лекторы выступали в плохо отапливаемых помещениях без света. Они практически не видели слушателей. «Когда появлялась надобность свериться с моими конспектами, я просил кого-нибудь одолжить огарок свечи. Обычно мне передавали стеариновый огрызок, который я задувал как можно быстрее, из экономии. Студенты же, которые писали в темноте не глядя, вообще могли заниматься, где угодно», – вспоминал Сорокин [10, с. 144]. Высказывания, как и взгляды многих преподавателей, были под контролем государства. Осуществлялся контроль и за Питиримом Александровичем, который придерживался эсеровских взглядов и достаточно критически относился к коммунистической идеологии.

В 1920 году семья Сорокиных переехала в Детское Село (ныне г. Пушкин), где он преподавал в сельскохозяйственном институте. Из-за долгой дороги ему стало сложно работать в нескольких местах.

18 сентября 1920 года Питирим Александрович Сорокин подал записку в совет Химико-фармацевтического института, где писал: «Вследствие декрета о 12 часовой норме и ряда личных обстоятельств прошу Совет Хим-Фарм. <ацетического> института освободить меня от чтения лекций по социологии и должности преподавателя института», в октябре его прошение советом института было удовлетворено [6, л. 1, 3].

В этот период жизни ученый сконцентрировал силы на научной работе. Сорокин работал над монографией «Система социологии», которая вышла в свет в 1920 году (Петроград: Колос, 1920. Т. 1: Социальная аналитика; Ч. 1. Учение о строении простейшего (родового) социального



**П.А. Сорокин,
создатель
современной
социологии,
преподаватель
ПХФИ
в 1919–1920 годах**

явления. XIV [2], 360 с. ; Т. 2 : Социальная аналитика ; Ч. 2. Учение о строении сложных социальных агрегатов. 464 с.).

Иностранные языки: средства международного общения

Помимо социологии и политической экономии, в учебный план 1919–1920 годов были включены следующие гуманитарные предметы: латинский язык, французский язык (преподаватель – Елена Георгиевна Надсон), немецкий язык (Альма Эдмундовна Трост), английский язык (Артур Клер), а также немаловажный для становления исторических взглядов на профессию фармацевта предмет – история фармации (преподаватель – Давид Яковлевич Блюменталь) [11, л. 8-8 об].

Обнаруженные в результате архивно-библиографических разысканий личные дела позволили исследовать биографии первых преподавателей иностранных языков института.

С декабря 1919-го по март 1922 года французский язык преподавала Е.Г. Надсон. Она окончила Восьмую классическую гимназию в Петрограде и курсы новых языков Лохвицкой-Скалон (1915). Затем вела французский язык и литературу в Рижской женской гимназии имени П.П. Дзениса. В 1917–1918 годах переводила научные научно-технические статьи для Научно-технического комитета Комиссариата продовольствия. Помимо ПХФИ, преподавала в Государственном рентгенологическом институте. Надсон была уволена по сокращению штатов 1 марта 1922 года [12, л. 1, 4].

С декабря 1919-го по февраль 1921 года преподавателем немецкого языка состояла А.Э. Трост. С 1920 года она работала в Гидрологическом институте и уже с весны 1921 года не могла полноценно вести занятия в ПХФИ [13, л. 2, 9].

Подданный Великобритании Артур Клер работал в институте с января 1920-го по декабрь 1921 года. Уроженец Манчестера, он учился в Оксфордском университете, затем в Коммерческом институте, где по окончании состоял приват-доцентом. Затем окончил Лондонский институт учителей. К 1920 году имел обширный педагогический опыт по обучению английскому языку и коммерческой корреспонденции в высшей школе во Франции и Испании. С 1909 года жил в России и преподавал в Санкт-Петербургской шестой мужской гимназии, затем в Горном институте. Был инструктором преподавателей английского языка в школе Берлица. В 1919–1920 годах вел занятия в Институте фотографии и фототехники и Электротехническом институте. Многочисленные командировки в Москву осенью 1920-го и весной 1921 года не позволяли Клеру вести систематическое преподавание английского языка в ПХФИ, в том же году он ушел из института [14, л. 2–3].

Общественные дисциплины

В 1921 году в учебный план Химико-фармацевтического института были введены гуманитарные предметы: «Политический строй РСФСР», «Организация производства и распределения», «История пролетарской



И.С. Книжник-Ветров, известный историк революционного движения, преподаватель ПХФИ в 1921–1922 уч. году

революции», «Исторический материализм», «Развитие общественных форм». Учебные дисциплины по заданию Наркомпроса преподавал член ЦК Пролеткульта, известный историк революционного движения, философ-анархист Иван Сергеевич Книжник-Ветров (псевд. ; наст. – Израиль Соломонович Бланк, г. ж. – 1878–1965) [15, л. 8, 42].

1 ноября 1922 года выходит декрет Совета народных комиссаров РСФСР «Об установлении перечня обязательных для всех высших учебных заведений общественных дисциплин», которым в учебные планы в обязательном порядке вводились «Исторический материализм», «Капитализм и пролетарская революция», «Политический строй и социальные задачи РСФСР». Это постановление ознаменовало полный переход гуманитарных и социальных наук на службу идеологическим задачам ВКП(б). В 1922–1923 учебном году предметы эти в ПХФИ не читались из-за отсутствия лектора [15, л. 25].

С октября 1923 года по указанию Народно-го комиссариата просвещения курс лекций общественных дисциплин был поручен профессору Н.А. Муромцеву [15, л. 64]. Большую помощь в преподавании дисциплин, а также записи и издании курсов литографическим способом оказал выпускник юридического факультета Петербургского университета 1892 года, делопроизводитель института, автор нескольких книг и брошюр по истории государственных и общественных учреждений Клавдий Владимирович Верховский (1866–1930), ранее желавший их преподавать, но получивший отказ в правлении института [15, л. 65].

Н.А. Муромцев читал курсы «Учение о государстве и политический строй СССР» и «Германская револю-

ция», а также обществоведения, в рамках которого с февраля 1924 года изучался материал о жизни и деятельности В.И. Ленина [15, л. 77]. В обязательном порядке студенты должны были прочитать работы Ленина «Государство и революция», «Пролетарская революция и ренегат Каутский» и официальные тексты Конституций РСФСР и СССР [15, л. 85]. По курсу «Германская революция» студенты изучали работы «Проблемы германской революции» (Г. Зиновьев), «Перспективы германской революции» (К. Радек) и др. [15, л. 86].

8 сентября 1924 года вышел приказ Главпрофобора, по которому институт был реорганизован в химико-фармацевтический факультет Ленинградского государственного университета, а в сентябре 1925 года передан в Первый Ленинградский медицинский институт в качестве отдельного факультета [16, с. 29].

С 1924–1925 учебного года в учебном плане были предусмотрены дисциплины «Политический строй СССР», «История социализма», «Исторический материализм», «История труда» [15, л. 93]. Весной 1925 года Муромцев покидает должность преподавателя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голосенко, И.А. Питирим Сорокин: судьба и труды / И.А. Голосенко. – Сыктывкар: Коми, 1991. – 246, [2] с.: ил.
2. Федякина, Е.В. Питирим Александрович Сорокин: общественная и научная деятельность: монография / Е.В. Федякина. – Самара: Самарский университет, 2007. – 173 с.
3. Василенко, В.В. П.А. Сорокин: опыт интеллектуальной биографии (1889–1968) / В.В. Василенко. – Ставрополь: Издательство СГУ, 2005. – 215 с.
4. Дойков, Ю.В. Питирим Сорокин: человек вне сезона. Биография: в 2 т. / Ю.В. Дойков. – Архангельск, 2008. – Т. 1: 1889–1922 гг. – URL: http://doikov.com/books/doikov_yu_pitirim_sorokin_chelovek_vne_sezona_biografiya_tom.pdf (дата обращения: 13.04.2020).
5. Сорокин Питирим Александрович, преподаватель по кафедре социологии и Конс. С.В., 1919–1922 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 1779. 3 л.
6. Сорокин П., преподаватель, 1920 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 1780. 3 л.
7. Наркевич И.А., Звягин Ю.Ю., Воробьева С.А., Перельгин В.В., Доброва Д.О. 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.
8. Программа по социологии профессора Питирима Сорокина // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 155.
9. Учебный план и объяснительная записка, 1920–1921 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 44.
10. Сорокин, П.А. Долгий путь: Автобиограф. роман / П. А. Сорокин; перевод с англ. П.П. Кротова, А.В. Липского. – Сыктывкар: Союз журналистов Коми ССР: Шыпас, 1991. – 302, [2] с.
11. Сведения об институте, 1919–1920 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 5.
12. Надсон Евгения Григорьевна, 1922–1929 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 1654. 9 л.
13. Трост, А.Э., 1919–1921 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 1818. 9 л.
14. Клер Артур, 1919–1921 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 1525. 19 л.
15. Постановление СНК о перечне обязательных для всех вузов общественных дисциплин, программ курсов лекций по общественным дисциплинам, 1925–1926 // ЦГА СПб. Ф. 3133. Оп. 1. Д. 155. 109 л.
16. 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.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в начале 1920-х годов в вузе начали складываться традиции гуманитарной подготовки студентов медико-фармацевтического профиля, у истоков которой стояли известные ученые и лекторы П.А. Сорокин и И.С. Книжник-Ветров. Немаловажно, что уже в первые учебные планы была введена дисциплина «История фармации», которая позволяет расширить знания учащихся об исторической эволюции профессии.

Изучение иностранных языков входило в учебные планы института 1920-х годов, что отражало понимание создателями высшего учебного заведения необходимости подготовки в вузе не только профессионала в своей отрасли, но и образованного человека, умеющего взаимодействовать в международном научном сообществе.

Дальнейшее изучение неопубликованных документов позволит реконструировать историю учебного процесса в СПХФУ, выявить вклад известных ученых и педагогов в создание и развитие высшего фармацевтического образования в России.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Stanislav V. Stepanov, Ph.D. in Philology, Associate Professor of the Department of social and humanitarian disciplines, 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: zwjagin@yandex.ru

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

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

Teaching the Humanities and Social Sciences at the Petrograd (Leningrad) Chemical and Pharmaceutical Institute in the 1920s

©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, Saint Petersburg, Russia

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

Received September 20, 2020;

Revised September 22, 2020;

Accepted September 25, 2020

The article, based on unpublished sources from the Central State Administration of St. Petersburg, describes the role and the place of humanitarian disciplines in the training of a pharmaceutical specialist at the Petrograd Chemical Pharmaceutical Institute, then at the faculty of the Leningrad Medical Institute (now the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University). Documented materials on the teaching activities of the founder of sociology P.A. Sorokin and the revolutionary and historian I.S. Scribe-Vetrov at the institute, as well as biographical information about teachers of foreign languages, were given for the first time. The contribution of teachers of the 1920s is revealed. In the basis of archival documents. It was shown that even in the past, considerable attention was paid to the history of pharmacy, the society foundations and foreign languages.

KEYWORDS: Petrograd Chemical and Pharmaceutical Institute; Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University; teaching humanitarian disciplines; history of pharmacy; archival documents; foreign languages; social sciences; history of education

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 приведут к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.

- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;

- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и приняты Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;

- читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;

- вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

- передавать третьим лицам электронную копию опубликованной Статьи, предоставленную ему Издателем согласно п. 5.4 настоящего Соглашения, целиком или частично для включения Статьи в базы данных и репозитории научной информации с целью продвижения академических или научных исследований или для информационных и образовательных целей при условии обеспечения ссылок на Автора, Журнал и Издателя.

5.4. Издатель обязуется:

- опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;

- по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

- предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;

– соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

– осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);

– проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;

– при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;

– размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;

– устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлекцией Журнала не вступает;

– временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;

– вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[...]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Автора, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

– по соглашению Сторон в любое время;

– по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы компьютерной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[...]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

– фамилия, имя, отчество;
– индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);
– дата и место рождения;
– сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;
– адреса места регистрации и фактического места жительства;
– адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;
– номера контактных телефонов; номера факсов;
– сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

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 Перельгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – выпускающий редактор	Юрий Звягин Тел.: + 7(911) 938-36-79 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Yuriy Zvyagin
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 Перельгин	Ivan Perelygin
Сайт издательства	simedn.ru	
Электронная версия журнала	journals.eco-vector.com/PharmForm	
Адрес редакции	191028, 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 28.09.2020 Заказ 143

Х ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» 26 ОКТЯБРЯ – 6 НОЯБРЯ 2020 ГОДА



Конференция «Молодая фармация – потенциал будущего» уже стала уникальной платформой для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований. Проведение научной фармацевтической конференции – это важное событие не только для нашего города, но и для всей России, поскольку интенсивное развитие фармацевтической отрасли является сегодня одним из приоритетов, реализуемых Правительством Российской Федерации.

*Игорь Анатольевич Наркевич,
ректор Санкт-Петербургского государственного химико-
фармацевтического университета,
председатель Редакционного совета
журнала «Формулы Фармации»*

Ежегодно с 2011 года ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (СПХФУ) проводит Всероссийскую научную конференцию студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», объединяющую ведущие фармацевтические компании России и молодых талантливых студентов и аспирантов.

В 2020 году в конференции примут участие с докладами гости из ведущих вузов России: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – медико-фармацевтический колледж, Санкт-Петербургский Медицинский колледж им. В.М. Бехтерева.

Заседания пройдут с 26 по 30 октября на 14 тематических секциях в онлайн-режиме. Пленарные заседания состоятся 2–6 ноября и будут транслироваться на официальном сайте СПХФУ <https://spsru.ru> и сайте конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ» <http://yf.spsru.ru>.





Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А 

8 (812) 499-39-00 

spcu.ru 