

ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR

Любая крупная эпидемическая вспышка вызывает негативные последствия как для отдельных людей, так и для общества в целом, охватывая практически все стороны жизни на макро- и на индивидуальном уровнях.

Мы, члены редакционной коллегии и редакционные работники, хотим выразить нашу серьезную озабоченность развитием ситуации, связанной со вспышкой вируса SARS-CoV-2 в этом году.

Эпидемия заставила и власти, и корпорации взглянуть на мир с новой стороны. После веков, когда фундаментальные перевороты мировоззрения совершались благодаря открытиям физики или химии, сейчас на первый план выходит человеческое здоровье, а в широком смысле – науки о жизни.

Роль медицинских и биологических наук, а также потребность в развитии коммуникаций в этой сфере и в практической деятельности в этих условиях выросликратно. Любое средство коммуникации, позволяющее быстро и качественно обмениваться высоко достоверной информацией относительно медицинских исследований, разработки и применения лекарственных средств, становится в таких условиях, иногда, спасательным кругом для многих людей.

Чтобы успешно определить пути преодоления негативных последствий распространений инфекций, количественно и качественно оценивать эти последствия, необходимо ориентироваться на фундаментальные знания в медицинских и биологических науках. Наши авторы в процессе принятия решений и в применении результатов научных исследований, направленных на борьбу с эпидемией, как никогда ранее, должны быть независимыми и критически информированными.

Результаты научных исследований многочисленны и разнообразны. У финансирующих организаций и институтов, в которых работают ученые, и у самих ученых есть желание и потребность в оценке качества и долгосрочного воздействия научных результатов. Существует настоятельная необходимость в совершенствовании способов оценки результатов исследований.

Редакция журнала «Формулы Фармации» поддерживает рекомендации Американского общества клеточной биологии от 16 декабря 2012 года, полу-

чившие название «Сан-Францисская Декларация об оценке научного исследования», и декларацию «Этические принципы научных публикаций», принятую Ассоциацией научных редакторов и издателей 20 мая 2016 года в Москве.

Рекомендации, которые мы постоянно даем нашим авторам в ходе общения, ориентированы, прежде всего, на улучшение качества научных статей, опубликованных в журнале «Формулы Фармации», как таковых. Однако

они могут и должны быть расширены. С целью качественной научной оценки исследований, в дополнение к собственно научным публикациям, мы рассматриваем ценность и влияние всех результатов (включая, в том числе, массивы данных и программное обеспечение).

Принимаем во внимание также широкий спектр последствий, включая такой качественный индикатор воздействия исследования, как его влияние на науку и практику.

Призываем вас ориентироваться на внедрение ряда показателей, касающихся печатающихся статей. Поощряются переход к оценке, основанной на научном содержании статьи (а не публикационной метрике журнала, в котором она была напечатана),

практика ответственного авторства и предоставления информации о конкретном вкладе каждого из авторов. Преимущественно цитируйте не обзоры, а источники, в которых полученные результаты были представле-

ны впервые. Это позволит ссылаться на авторов исследований, когда это нужно. Самостоятельно подвергайте сомнению устоявшийся порядок оценки научного исследования, который необоснованно опирается на импакт-фактор журналов. Осваивайте передовой опыт, который учитывает, в первую очередь, значение и влияние конкретных результатов исследований.

Благодарим всех, кто был с нами этот год. Уверены, что в следующем году совместными усилиями мы еще повысим качество как научных публикаций, так и самого издания.

Ставим науку во главу оценки научного исследования! С наступающим Новым годом, дорогие друзья!



Владимир Перельгин
главный редактор



Юрий Звягин
заместитель главного редактора

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.В. Перельгин, д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В.К. Донченко, д-р экон. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ А.Г. Софронов, чл.-корр. РАН,
д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ В.М. Мерабишвили, д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия) | ○ Е.В. Флисюк, д-р фармацевт. наук,
проф. (Санкт-Петербург, Россия) |
| ○ Ш.И. Левит, д-р мед. наук, проф.
(Тель-Авив, Израиль) | |

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)
- ⬡ **Vladislav K. Donchenko,**
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Vakhtang M. Merabishvili**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Shmuel Levit,**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel)

- ⬡ **Vladimir V. Perelygin,**
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Alexander G. Sofronov,** Corr. Member of
RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia)
- ⬡ **Elena V. Flisyuk,**
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St. Petersburg, Russia)

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **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, проф. (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)
- **А.И. Тюкавин**, д-р мед. наук, проф. (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. Galynkin**, 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, 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)
- **Aleksandr I. Tyukavin**, Doctor of Medicine (MD), 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

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С
И.А. Наркевич, О.Д. Немытых, Д.Д. Сиукаева,
Е.А. Цитлионок, В.О. Лисаченко, А.С. Гринюк

8

Multi-vector analysis of the market for drugs used to treat hepatitis C
I.A. Narkevich, O.D. Nemyatykh, D.D. Siukaeva,
E.A. Tsitlionok, V.O. Lisachenko, A.S. Grinyuk

Обобщенные данные критериев факторов риска применения лекарственного препарата торасемид по материалам его доклинических исследований
Н.А. Анисимова, Н.О. Селизарова, Г.А. Плиско,
Е.Д. Семивеличенко, С.М. Напалкова

18

Generalization of preclinical research materials for the registration of the generic torasemide
N.O. Selizarova, N.A. Anisimova, G.A. Plisko,
E.D. Semivelichenko, S.M. Napalkova

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Изыскание соединений с актопротекторной активностью среди производных аминокэтанола с кислотами цикла Кребса
В.Ц. Болотова, Е.Б. Шустов, С.В. Оковитый

28

Identification of actoprotective compounds among Krebs cycle acid/aminoethanol derivatives
V.Ts. Bolotova, E.B. Shustov, S.V. Okovityi

Польза или вред системных кортикостероидов при внебольничной пневмонии у взрослых: обобщение обзоров
Н.В. Ефимов, Р.Ф. Сайфуллин, В.Б. Шуньков

36

The benefits or harms of systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia in adults: an overview of reviews
N.V. Efimov, R.F. Sayfullin, V.B. Shunkov

Современные аспекты лечения инфаркта миокарда у пожилых пациентов
К.Л. Козлов, А.Н. Богомолов, Е.И. Сенькина,
Н.Г. Лукьянов, А.Э. Пухальская

52

Modern aspects of myocardial infarction treatment in older patients
K.L. Kozlov, A.N. Bogomolov, N.G. Lukianov,
E.I. Senkina, A.E. Pukhalskaya

Разработка дизайна доклинических испытаний радиофармпрепаратов для диагностики и терапии на основе пептида АМВА
А.А. Станжевский, А.А. Мосунов, Л.А. Чипига,
А.В. Водоватов, Л.Н. Наурзбаева,
С.М. Кушнаренок, Д.Д. Лаврешов, А.Е. Петрова

60

Development of the design of the preclinical trials of radiopharmaceuticals for the radionuclide diagnostics and therapy based on the AMBA peptide
A.A. Stanzhevsky, A.A. Mosunov, L.A. Chipiga,
A.V. Vodovatov, L.E. Naurzbaeva,
S.M. Kushnarenko, D.D. Lavreshov, A.E. Petrova

Поиск оптимального профиля масс нейропептидов для реализации антигипоксического и активирующего действия
Е.Б. Шустов, Д.Ю. Ивкин, А.С. Ивкина,
А.Е. Ким, С.Л. Люблинский, М.С. Нестеров

72

Search for the optimal mass profile of neuropeptides for the implementation of antihypoxic and activating actions
E.B. Shustov, D.Y. Ivkin, A.S. Ivkina,
A.E. Kim, S.L. Lublinsky, M.S. Nesterov

Антипсихотики: от первого к третьему поколению
Н.Н. Петрова, А.Г. Софронов

82

Antipsychotics: from first to third generation
N.N. Petrova, A.G. Sofronov

Аспекты, описывающие доклинические исследования ацеклофенака, как инструмент регистрации воспроизведенного препарата

Н.А. Анисимова, Н.О. Селизарова, Г.А. Плиско, Е.Д. Семивеличенко, С.М. Напалкова

90

Aspects describing preclinical trials of aceclofenac as a generic drug registration tool

N.O. Selizarova, N.A. Anisimova, G.A. Plisko, E.D. Semivelichenko, S.M. Napalkova

Подходы к оценке полового поведения самцов крыс при исследовании эффектов соединений, оказывающих стимулирующее влияние на половую функцию

С.Н. Субботина, А.А. Кряжевских, А.А. Кряжевских, М.А. Юдин, Е.И. Елецкая

98

Approaches to assessing the sexual behavior of male rats in the study of the effects of compounds that have a stimulating effect on sexual function

S.N. Subbotina, A.A. Kryazhevskikh, A.A. Kryazhevskikh, M.A. Yudin, E.I. Eletsckaya

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

Обеспечение энергетической эффективности на предприятиях фармацевтической промышленности в парадигме снижения техногенной нагрузки на окружающую среду

В.В. Перельгин, Н.А. Склярова, Ю.В. Мирошниченко, С.В. Иванов, В.А. Сахаров, И.М. Драчкова, М.В. Жариков

104

Ensuring energy efficiency at pharmaceutical enterprises in the paradigm of reducing the technogenic load on the environment

V.V. Perelygin, N.A. Sklyrova, Yu.V. Miroshnichenko, S.V. Ivanov, V.A. Sakharov, I.M. Drachkova, M.V. Zharikov

Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы

И.В. Змитрович, В.А. Власенко, В.В. Перельгин, И.С. Фигурин

118

Prevention and treatment of cancer using so-called medicinal mushrooms raw materials: criticism, facts and perspectives

I.V. Zmitrovich, V.A. Vlasenko, V.V. Perelygin, I.S. Figurin

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

«Молодая фармация – потенциал будущего» 2020: итоги конференции
Е.Ю. Загорулко, Г.А. Рожков, М.Н. Пovyдыш

128

“Young pharmacy-the potential of the future” 2020: result of conference
E.Y. Zagorulko, G. A. Rozhkov, M.N. Povydysh

Исследование антибактериальной эффективности подготовки питьевой воды с использованием «Ионизатора воды TYENT»
С.Г. Парамонов

132

Investigation of the antibacterial effectiveness of drinking water preparation using the “TYENT Water Ionizer”
S.G. Paramonov

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

Адель Федоровна Гаммерман (1888–1978 годы)
И.А. Наркевич, В.Г. Лужанин, Н.В. Беспалова, Ю.Ю. Звягин, В.В. Перельгин

140

Adel Fedorovna Hammermann (1888–1978)
I.A. Narkevich, V.G. Luzhanin, N.V. Bespalova, Yu.Yu. Zvyagin, V.V. Perelygin

УДК 339.13: 615.2: 616.36-002

Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С

©2020. И.А. Наркевич¹, О.Д. Немятых¹, Д.Д. Сиукаева¹, Е.А. Цитлионик¹,
В.О. Лисаченко¹, А.С. Гринюк¹

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

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

Поступила в редакцию 10.11.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

В работе проведена структурная оценка ассортимента лекарственных средств для терапии гепатита С. Использованы методы контент-анализа, агрегирования данных, группировки, сравнительного и маркетингового анализа. Информационную базу исследования составили Государственный реестр лекарственных средств, Регистр лекарственных средств по состоянию на 24.04.2020, а также инструкции по медицинскому применению препаратов. Выявлено, что на территории РФ зарегистрировано 52 торговых наименования лекарственных препаратов (23 международных непатентованных наименования) и 17 субстанций. Проведенный анализ по странам-производителям лекарственных препаратов демонстрирует, что лидирующие позиции в структуре предложения занимают российские производители (73,08%). Структуризация по лекарственным формам позволяет выделить таблетки, которые охватывают 32,69%, а также растворы и капсулы, составляющие 23,08% соответственно. Наибольшую долю в структуре ассортимента субстанций занимает интерферон альфа-2b (20,93%). Результаты проведенного анализа показывают, что для большинства лекарственных препаратов производитель осуществляет все стадии производства. Индекс обновления исследуемого рынка лекарственных препаратов за последние пять лет составляет 16,27%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРЛС; РЛС; гепатит С; лекарственное обеспечение; анализ ассортимента; фармацевтический рынок; торговое наименование; макроконтур лекарственных препаратов; инновационные многокомпонентные лекарственные препараты

DOI: 10.17816/phf49892/2713-153X-2020-4-2-8-17

СОКРАЩЕНИЯ:

HCV – вирус гепатита С;

ICC – Международная торговая палата;

ESOMAR – Европейское общество по изучению общественного мнения и маркетинговым исследованиям;

РФ – Российская Федерация;

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств;

РЛС – Регистр лекарственных средств;

МНН – международное непатентованное наименование;

АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация;

ТН – торговое наименование;

ИФН – интерфероны.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения вирусом гепатита С (HCV) инфицировано около 180 млн людей во всем мире, т. е. 3% населения. При этом 130 млн являются хроническими носителями вируса, а 3–4 млн заражаются вирусом гепатита С ежегодно. Стоит отметить, что у 70% заболевание является предиктором хронического гепатита [1–7].

В апреле 2016 года на ассамблее Всемирной организации здравоохранения было принято решение о глобальной ликвидации к 2030 году вирусных гепатитов как проблемы общественного здравоохранения, поскольку они являются существенным бременем для экономики государств, поражая в основном трудоспособное население. В послании Президента РФ В.В. Путина Федеральному собранию 1 марта 2018 года были поставлены задачи, среди которых также обозначена проблема борьбы с вирусными гепатитами [8–20].

Цель исследования – провести многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводился в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR [21]. В процессе работы использованы методы контент-анализа, агрегирования данных, группировки, сравнительного и маркетингового анализа. Информационную базу исследования составили данные ГРЛС и РЛС по состоянию на 24.04.2020, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов [22–34]. Обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ базы ГРЛС в части структуризации лекарственных препаратов, вакцин и субстанций по нозологиям показал, что в 72,13% случаев отсутствует указание типа гепатита. При этом в ГРЛС представлено 52 позиции препаратов, предназначенных для терапии гепатита С (табл. 1).

При анализе препаратов, предназначенных для терапии гепатита С по АТХ-классификации, выявлены три группы (рис. 1):

1. J05A «Противовирусные препараты прямого действия», составляющие 55,77%.

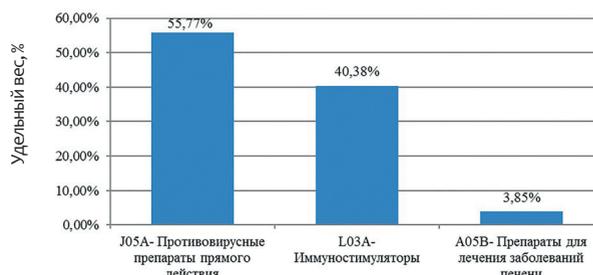


Рис. 1. Структуризация предложения лекарственных препаратов для фармакотерапии гепатита С по АТХ-классификации

Fig. 1. Structuring the supply of drugs for the pharmacotherapy of hepatitis C according to ATC - classification

2. L03A «Иммуностимуляторы», охватывающие 40,38%.

3. A05B «Препараты для лечения заболеваний печени» (3,85%).

В ходе структурного анализа ГРЛС выделено 23 МНН лекарственных препаратов. Преобладающими являются рибавирин (34,62%), интерферон альфа-2b (21,15%), пэгинтерферон альфа-2b и меглюмина акридонат – 3,85% (рис. 2).

В структуре предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по торговому наименованию выявлено преобладание двух позиций: «Рибавирин» (7,69%) и «Лайфферон» (5,77%) (рис. 3).

В ходе анализа рынка лекарственных препаратов для терапии гепатита С по формам выпуска выявлено преобладание таблеток, охватывающих 32,69% ассортимента (рис. 4).

Проведенный контент-анализ показал, что фармацевтический рынок лекарственных препаратов, применяемых для терапии гепатита С, представлен в основном однокомпонентными препаратами, на долю которых приходится 86,54% (рис. 5).

Структуризация предложения лекарственных препаратов, вакцин, субстанций в зависимости от нозологии
Structuring the supply of medicines, vaccines, substances depending on nosologies

Табл. 1.
Table 1.

Нозология	ЛП	Доля, %	Вакцины	Доля, %	Субстанции	Доля, %
Гепатит	295	79,23	0	0	132	64,07
Гепатит А	0	0	6	40	1	0,49
Гепатит А, В	0	0	0	0	1	0,49
Гепатит А, В, С	1	0,27	0	0	9	4,37
Гепатит А, В, С, D	1	0,27	0	0	3	1,46
Гепатит А, хронические гепатиты	0	0	0	0	10	4,85
Гепатит В	24	6,47	9	60	17	8,25
Гепатит В, С	13	3,50	0	0	25	12,14
Гепатит В, С, D	5	1,35	0	0	0	0
Гепатит В, D	1	0,27	0	0	0	0
Гепатит С	32	8,64	0	0	8	3,88
ИТОГО	372	100,00	15	100,00	206	100,00

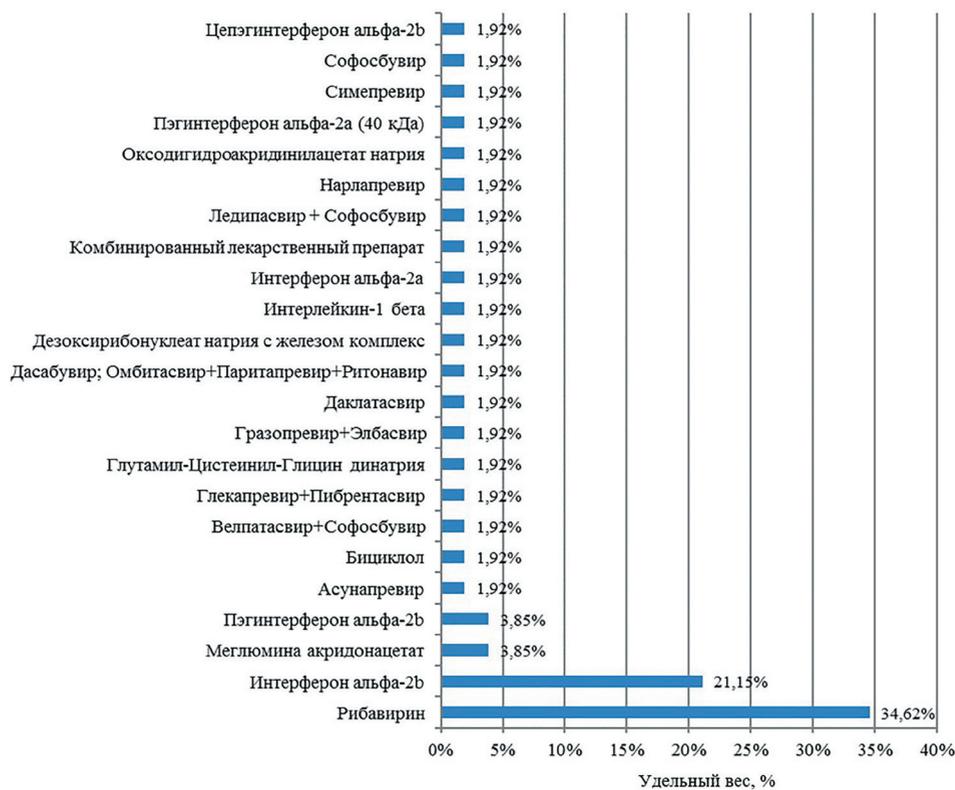


Рис. 2. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по МНН
 Fig. 2. Structuring the supply of drugs for the treatment of hepatitis C by the international non-proprietary names

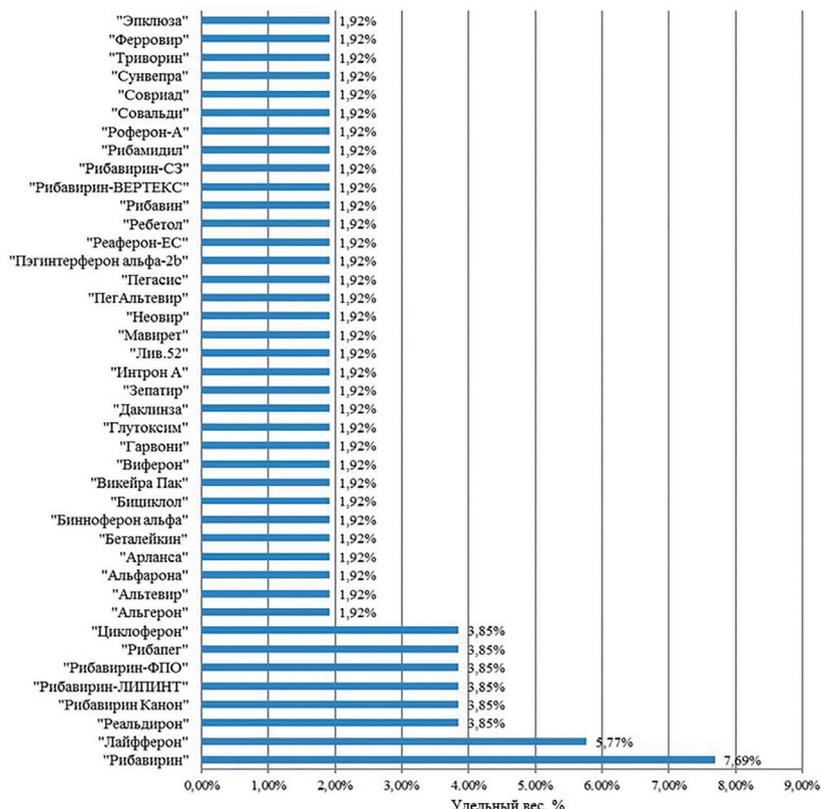


Рис. 3. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по торговому наименованию
 Fig. 3. Structuring the supply of drugs for the treatment of hepatitis C by trade name

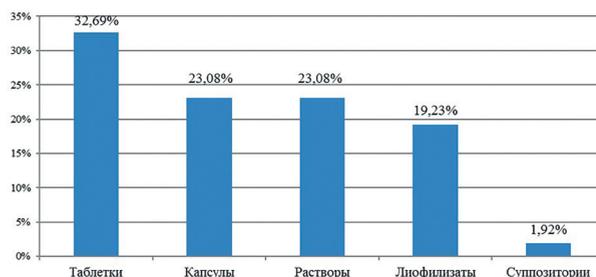


Рис. 4. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по лекарственным формам
Fig. 4. Structuring the supply of drugs for the treatment of hepatitis C by dosage forms

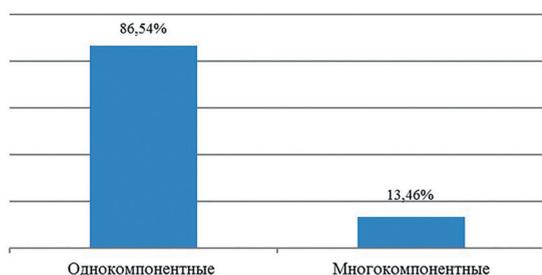


Рис. 5. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по составу
Fig. 5. Structuring the supply of drugs for the treatment of hepatitis C by components

Анализ по странам-производителям демонстрирует, что на долю российских продуцентов приходится 73,08%. В структуру импорта наибольший вклад вносят Великобритания и Израиль, занимая по 21,43% соответственно (рис. 6).

Среди предприятий-производителей стоит отметить преобладание трех компаний: АО «Вектор-Медика» (11,54%), ООО «Тева» и ООО «Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед» (по 5,77%) (рис. 7). Выявлено, что только 30% производителей осуществляют все стадии производства на территории Российской Федерации (рис. 8).

Анализ инструкций по применению лекарственных препаратов показывает, что 57,69% позиций разрешены к использованию с 18 лет (рис. 9).

В ходе структуризации ассортимента по наличию в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов выявлено, что 80,77% наименований для фармакотерапии гепатита С включены в Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 года №2406-р [35].

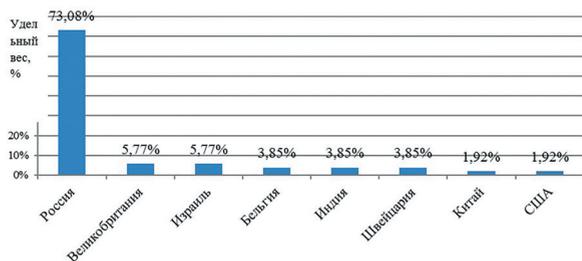


Рис. 6. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по странам-производителям
Fig. 6. Structuring the supply of drugs for the treatment of hepatitis C by manufacturing country

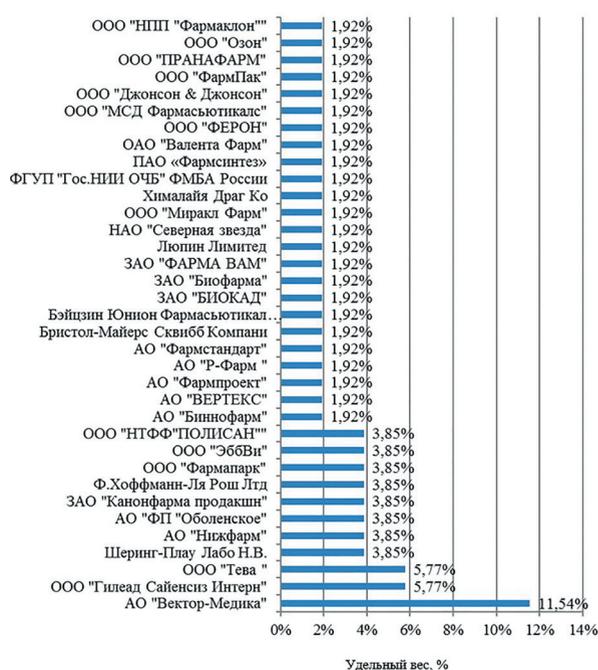


Рис. 7. Структуризация предложения лекарственных препаратов по держателю регистрационного удостоверения
Fig. 7. Structuring the supply of drugs, the registration certificate issued

Анализ предложения фармацевтических субстанций для фармакотерапии гепатита С показал преобладание интерферона альфа-2b (20,93%), рибавирин и тилорона, охватывающих по 18,60% (рис. 10).

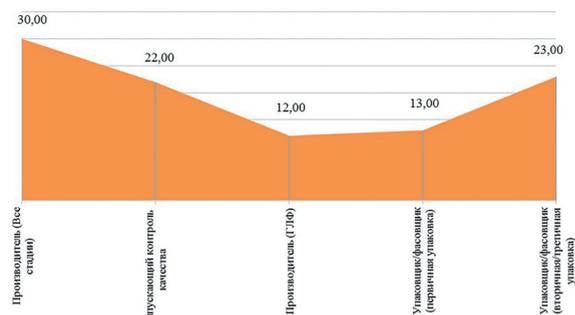


Рис. 8. Структуризация предложения лекарственных препаратов по стадиям производства
Fig. 8. Structuring the supply of drugs by stages of production

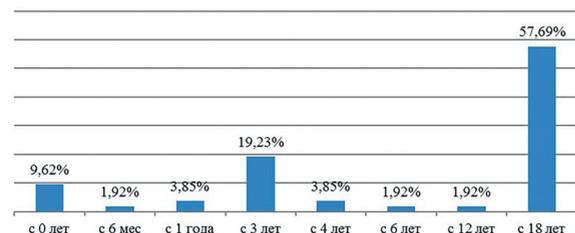


Рис. 9. Структуризация предложения лекарственных препаратов для терапии гепатита С по возрастным особенностям применения
Fig. 9. Structuring the supply of drugs for the therapy of hepatitis C according to age-related characteristics for use

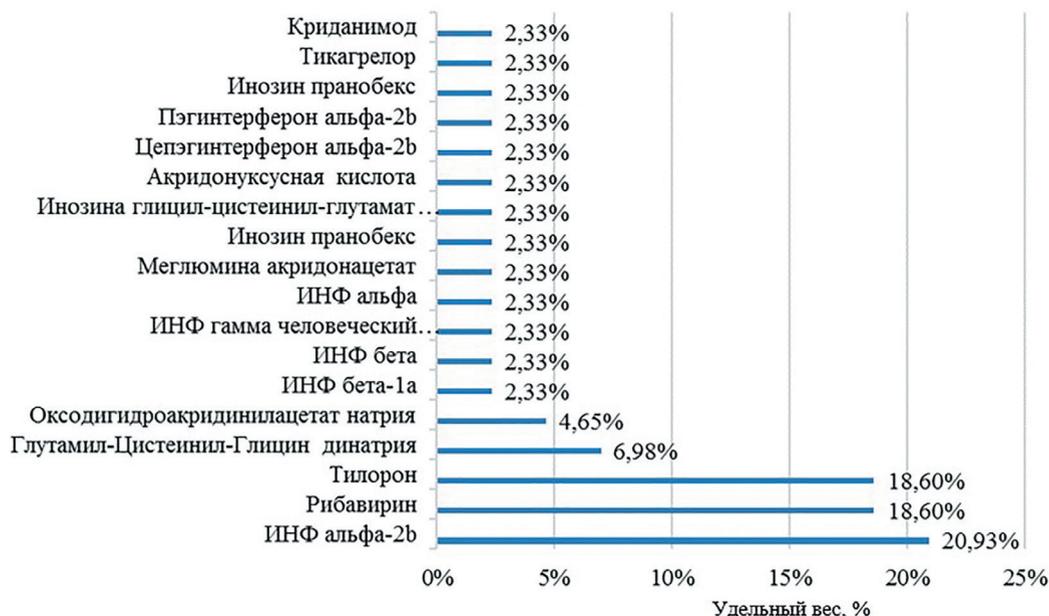


Рис. 10. Структуризация предложения фармацевтических субстанций
Fig. 10. Structuring the supply of pharmaceutical substances

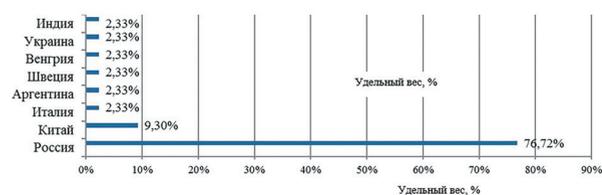


Рис. 11. Структуризация предложения фармацевтических субстанций по странам-производителям
Fig. 11. Structuring the supply of pharmaceutical substances by manufacturing country

На фармацевтическом рынке представлены субстанции в двух формах выпуска: порошки и растворы (65,12% и 34,88% соответственно).

Оценка предложения фармацевтических субстанций на российском рынке позволяет утверждать, что подавляющее (76,72%) число позиций занято отечественными производителями. Существенный вклад в структуру импорта вносят китайские производители (39,95%) (рис. 11).

В ходе структуризации фармацевтических субстанций по наименованию юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, выявлено преобладание двух отечественных компаний: ЗАО «Фарма Вам» и ООО «Фармапарк», доля которых составляет по 6,98% (рис. 12).

Систематизация регистрационных номеров лекарственных препаратов за последние пять лет позволила установить, что максимальное количество новых позиций ассортимента (6,38%) зарегистрировано в 2016 году. Значение индекса обновления (I_о) ассортимента, рассчитываемого как отношение количества наименований новых лекарственных препаратов за 2015–2020 годы к общему количеству позиций, разрешенных к при-

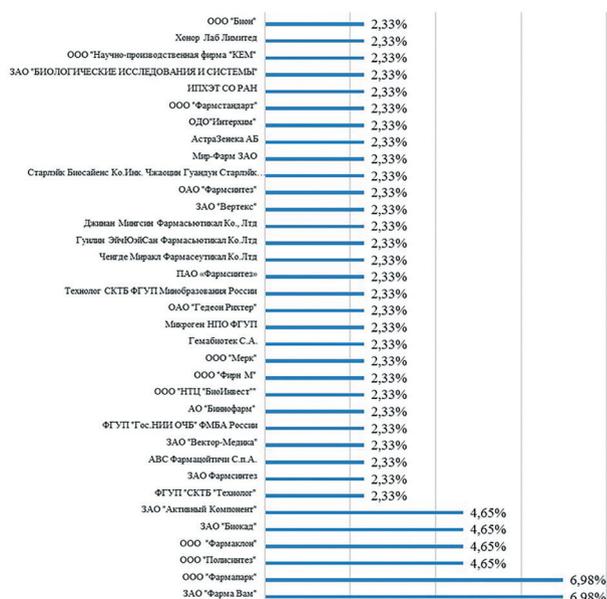


Рис. 12. Структуризация предложения фармацевтических субстанций по держателю регистрационного удостоверения
Fig. 12. Structuring the supply of pharmaceutical substances by the marketing authorization holder

менению на территории РФ, составляет 16,27% (табл. 2).

Оценка индекса Вышковского, как опережающего индикатора рынка, определяемого отношением количества запросов определенного бренда к общему числу запросов в системе RLSNET за определенный период, демонстрирует, что наибольшим информационным спросом пользуются «Виферон» (0,14), «Циклоферон» (0,09) и «Лив.52» (0,05) (табл. 3).

Анализ обновления ассортимента
Assortment update analysis

Табл. 2.
Table 2.

Год регистрации	Количество зарегистрированных новых ЛП, абс.	Количество зарегистрированных новых ЛП, %	Io, %
2016	3	6,38	16,27
2017	0	0,00	
2018	3	6,00	
2019	1	1,96	
2020	1	1,92	

Топ-5 лекарственных препаратов по значению индекса Вышковского
TOP-5 drugs by the values of the Vyshkovsky Index

Табл. 3.
Table 3.

№	ТН	МНН	ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСА ВЫШКОВСКОГО
1.	Виферон®	Интерферон альфа-2b	0,14
2.	Циклоферон®	Меглюмина акридонacetат	0,09
3.	Лив.52®	-	0,05
4.	Альтевир®	Интерферон альфа-2b	0,02
5.	Ферровир®	Дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс	0,01

ВЫВОДЫ

В результате систематизации полученных данных составлен макроконтур лекарственных препаратов для лечения гепатита С, который представлен преимущественно российскими препаратами (73,08%) производителя АО «Вектор-Медика» (11,54%). В структуре ассортимента преобладают препараты на основе рибавирина (34,62%), доля торгового наименования «Рибавирин» составляет 7,69%. При этом значительная часть препаратов представлена в виде таблетированной лекарственной формы (32,69%). В структуре предложения преобладают препараты из фармакотерапевтической группы J05A «Противовирусные препараты прямого действия» (55,77%). С 18 лет разрешены к применению 57,69% лекарственных препаратов. В структуре ассортимента фармацевтических субстанций преобладают российские (76,72%), среди которых преобладают позиции интерферона альфа-2b (20,93%). Большинство из них представлены в лекарственной форме «Порошки» (65,12%). Индекс обновления ассортимента за пять лет составляет 16,27%. По показателю индекса Вышковского лидирующие позиции занимает виферон с коэффициентом 0,14 (рис. 13).

Полученные данные дают основание полагать, что заполнение российского фармацевтического рынка лекарственными препаратами для терапии гепатита С осуществляется преимущественно российскими производителями полного цикла. При этом структурный анализ ассортимента препаратов позволяет говорить об отсутствии зависимости российского производителя от сырья из-за рубежа.

Проведенный анализ рынка демонстрирует, что возможности терапии гепатита С лимитированы ассортиментом представленных на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов.

На сегодняшний день одним из актуальных направлений совершенствования лекарственного обеспечения фармакотерапии гепатита С является разработка инновационных многокомпонентных лекарственных препаратов, безопасных для применения у разных возрастных категорий пациентов.

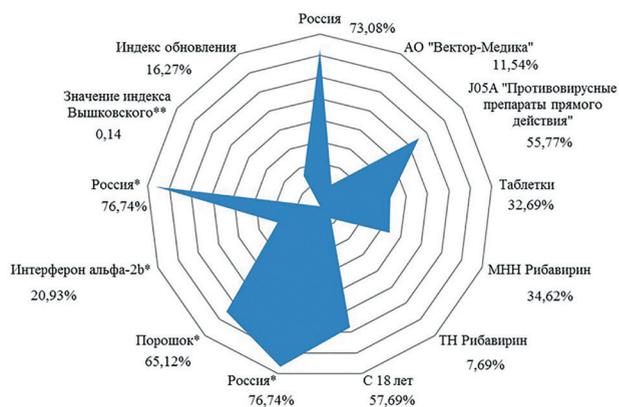


Рис. 13. Ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка лекарственных средств для терапии гепатита С

* Показатели макроконтура для фармацевтических субстанций.
** Индекс виферона.

Fig. 13. Assorted macrocontours of the pharmaceutical market of drugs for the therapy of hepatitis C

* Macro contour indicators of the pharmaceutical substances.
** Viferon index.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пименов, Н.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С в России и пути совершенствования эпидемиологического надзора: специальность 14.02.02 – эпидемиология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Николай Николаевич Пименов; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии». – Москва, 2019. – 24 с. – URL: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(pimenov\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(pimenov).pdf) (дата обращения: 24.04.2020).
2. Ганичева, Л.М. Динамика заболеваемости острыми вирусными гепатитами в Волгоградском регионе и ассортимент лекарственных препаратов для стационарного лечения, 2016 – 2018 гг. / Л.М. Ганичева, Е.А. Иоанниди, О.А. Панфилова [и др.] – DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-356-362 // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №6. – С. 356–361.
3. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Pimenov N, Bergin C, Ben-Ari Z, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015; 1: 26-45. DOI: 10.1111/jvh.12351.
4. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов, Н.А. Мамонова [и др.] – DOI: 10.17116/terarkh201587115-10 // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №11. – С. 5–10.
5. Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, М.В. Понятишина, Р.А. Ганченко. – DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – №2. – С. 74.
6. Жданов, К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения / К.В. Жданов, К.В. Козлов. – DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – №2. – С. 77–83.
7. Еналеева, А.А. Эпидемиологические аспекты гепатитов В и С в детских отделениях гематологии и онкологии (обзор литературы) / А.А. Еналеева, Л.В. Сидоренко, А.Ф. Карелин // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – №2. – С. 86–91.
8. Путин, В.В. Послание Президента Федеральному Собранию / В.В. Путин // Администрация Президента России: сайт. – URL: <http://kremlin.ru/events/president/news/56957> (дата обращения: 24.04.2020).
9. Михайлов, М.И. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) / М.И. Михайлов, Н.Д. Ющук, Е.Ю. Малинникова [и др.] // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – №2 (12). – С. 20–29.
10. Ющук, Н.Д. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №2. – С. 86–95.
11. Бацких, С.Н. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» / С.Н. Бацких, С.В. Морозов, В.П. Чуланов [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – №11. – С. 4–10.
12. Понежева, Ж.Б. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С / Ж.Б. Понежева, И.В. Семёнова // Лечащий врач. – 2017. – №2. – С. 24.
13. Бакулин, И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – №3. – С. 53–59.
14. Наркевич, И.А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Е.В. Кулдыркаева [и др.] // Фармация. – 2016. – Т. 65. – №7. – С. 3–7.
15. Борисовская, А.О. Анализ заболеваемости острым и хроническим вирусным гепатитом С за 2006–2017 гг. / А.О. Борисовская, Н.А. Заяц // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10. – №1. – С. 7.
16. Наркевич, И.А. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева [и др.] – DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43 // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – №1. – С. 31–43.
17. Абдурахманов, Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: 30-летняя история успеха / Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина [и др.] – DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000470 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №11. – С. 110–115.
18. Чуелов, С.Б. Этиотропная терапия вирусных гепатитов / С.Б. Чуелов, А.Л. Россина, В.Ф. Учайкин. – DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-32-40 // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16. – №3. – С. 32–40.
19. Наркевич, И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 194–201.
20. Наркевич И.А. Структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, В.Н. Тимченко [и др.] – DOI: 10.17816/phf34093 // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – №2. – С. 20–28.

21. Международный кодекс ICC/ESOMAR по практике проведения маркетинговых и социальных исследований, изучения общественного мнения и анализа данных // ESOMAR: сайт. – URL: https://www.esomar.org/uploads/public/knowledge-and-standards/codes-and-guidelines/ICCESOMAR_Code_Russian_.pdf (дата обращения: 24.04.2020).
22. Государственный реестр лекарственных средств: сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (дата обращения: 24.04.2020).
23. Регистр лекарственных средств: сайт. – URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 24.04.2020).
24. Наркевич, И.А. Анализ структуры ассортимента вакцин на российском фармацевтическом рынке / И.А. Наркевич, В.П. Трухин, И.И. Басакина [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – №4. – С. 94–100.
25. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России»: сайт. – URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 24.04.2020).
26. Сиукаева, Д.Д. Комплексная маркетинговая оценка рынка лекарственных средств для лечения пневмоний у детей / Д.Д. Сиукаева, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. Научно-производительный журнал. – 2017. – №4 (21). – С. 292–296.
27. Наркевич, И.А. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева [и др.] – DOI: 10.21518/1561-5936-2019-10-52-57 // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2019. – №10. – С. 52–56.
28. Бардаханова, М.С. Анализ ассортимента противовирусных препаратов для лечения респираторных инфекций на фармацевтическом рынке Забайкальского края / М.С. Бардаханова // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. – Вып. 2. – С. 26–28.
29. Ковалева, К.А. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией в Российской Федерации / К.А. Ковалева, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14 – №5 (83). – С. 43–47.
30. Акамова, А.В. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов / А.В. Акамова, О.Д. Немятых, И.А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4 (21). – С. 276–280.
31. Наркевич, И.А. Оценка структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей, больных ОРВИ / И.А. Наркевич, В.Н. Тимченко, О.Д. Немятых [и др.] – DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-47-51 // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19. – №2. – С. 47–51.
32. Наркевич, И.А. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для оказания паллиативной помощи детям в Российской Федерации / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева [и др.] – DOI: 10.21518/1561-5936-2019-7-8-28-32 // Журнал «Ремедиум». – 2019. – №7–8. – С. 28–32.
33. Сиукаева, Д.Д. Анализ госпитальных закупок противомикробных препаратов системного действия на фармацевтическом рынке Северо-Западного федерального округа / Д.Д. Сиукаева, И.А. Наркевич, О.Д. Немятых [и др.] – DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-672-686 // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41 – №4. – С. 672–686.
- Сиукаева, Д.Д. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрии (на примере стационаров Санкт-Петербурга): специальность 14.04.03 – организация фармацевтического дела: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Дина Динорьевна Сиукаева; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2019. – 229 с. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43984389> (дата обращения: 24.04.2020).
35. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/documents/64966> (дата обращения: 24.04.2020).

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

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

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

Евгения Алексеевна Цитлионик, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com

Валерия Олеговна Лисаченко, студентка 5-го курса факультета иностранных учащихся Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lisachenko.valeriya@spcpu.ru

Анастасия Сергеевна Гринюк, студентка 5-го курса факультета иностранных учащихся Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: grinyuk.anastasiya@spcpu.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

Dina D. Siukaeva, Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com

Evgenia A. Tsitlionok, Senior Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: eugenia.khotyakova@pharminnotech.com

Valeria O. Lisacenco, 5th year student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: lisachenko.valeriya@spcpu.ru

Anastasiya S. Grinyuk, 5th year student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: grinyuk.anastasiya@spcpu.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Multi-vector analysis of the market for drugs used to treat hepatitis C

©2020. I.A. Narkevich¹, O.D. Nemyatykh¹, D.D. Siukaeva¹, E.A. Tsitlionok¹,
V.O. Lisachenko¹, A.S. Grinyuk¹

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

* e-mail: gniiivm_15@mi.ru
Received November 10, 2020;
Revised December 23, 2020;
Accepted December 24, 2020

The article presents a study on the structural assessment of the range of drugs for the treatment of hepatitis C. Methods of content analysis, data aggregation, grouping, comparative and marketing analysis have been used. The information base of the study was the State Register of Medicines and National Register of Medicines of April 24, 2020, as well as instructions for the medical use of drugs. It was revealed that 52 trade names of medicinal products (23 INN) and 17 substances had been registered in the Russian Federation. The analysis carried out by pharmaceutical producing countries has shown that the leading positions in the supply structure are occupied by Russian manufacturers (73.08%). Structuring by dosage forms enables to isolate tablets, covering 32.69%, as well as solutions and capsules, which are 23.08%, respectively. The largest share in the structure of the assortment of substances is occupied by interferon alpha-2b (20.93%). The results of the analysis has shown that the manufacturer carries out all stages of production for the majority of drugs. The index of renewal of the researched drug market over the past 5 years is 16.27%.

KEYWORDS: State Register of Medicines; National Register of Medicines; hepatitis C; drug supply; assortment analysis; pharmaceutical market; trade name; macrocontour of the market of drugs; innovative multicomponent drugs

УДК: 615.22: 616-092.9: 616-035

Обобщенные данные критериев факторов риска применения лекарственного препарата торасемид по материалам его доклинических исследований

©2020. Н.А. Анисимова¹, Н.О. Селизарова¹, Г.А. Плиско¹, Е.Д. Семивеличенко¹, С.М. Напалкова¹

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

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 19.11.2020 г.

После доработки 08.12.2020 г.

Принята к публикации 11.12.2020 г.

В исследовании рассмотрены, проанализированы материалы и обобщены данные о результатах экспериментальных (доклинических) фармакологических исследований лекарственного средства торасемид в сравнении с аналогом – фуросемидом. Торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, которые по спектру фармакологических эффектов принципиально отличаются от петлевых диуретиков первого поколения.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, обнаруженные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования. В соответствующих разделах статьи приведены сведения об эффективности препаратов на основе торасемида при лечении хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам eLibrary и PubMed с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

Приведенные в исследовании обобщенные данные, по нашему мнению, могут быть использованы научными сотрудниками, занимающимися доклиническими и клиническими исследованиями, а также вопросами изучения эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: торасемид; фармакокинетика; фармакодинамика; доклинические исследования; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; петлевые диуретики; антифибротические свойства; специфическая токсичность

DOI: 10.17816/phf50500/2713-153X-2020-4-2-18-26

СОКРАЩЕНИЯ:

AUC – площадь под фармакокинетической кривой;

Cl – клиренс;

C_{max} – величина максимальной концентрации;

LD_{50} – полумлетальная доза;

VSS – объем распределения;

АГ – артериальная гипертензия;

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

$T_{1/2}$ – период полувыведения;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации;

ХПН – хроническая почечная недостаточность;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

ВВЕДЕНИЕ

Торасемид, препарат из группы петлевых диуретиков, введен в клиническую практику в начале 90-х годов XX века. Препарат относится к пиридиновым производным сульфонилмочевины и является длительно действующим мощным диуретиком. В данном обзоре рассмотрены вопросы фармакокинетики и фармакодинамики торасемида, его безопасности и специфической активности, приведенные в различных литературных источниках, описывающих его доклинические исследования.

Торасемид показан к применению при отеком синдроме различного генеза, в том числе и при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек, легких, при артериальной гипертензии [1, 2].

Оригинальный препарат торасемида «Demadex®» выпускается компанией Roche. В Российской Федерации не зарегистрирован. В нашей стране торасемид представлен только воспроизведенными препаратами, как отечественными, так и импортными.

Сведения о результатах экспериментальных (доклинических) фармакологических исследований препаратов торасемида в открытых источниках представлены недостаточно широко. Обзоры эффективности и безопасности оригинального препарата «Demadex®» касаются клинических исследований. Данные по вопросам эффективности и безопасности торасемида, как и препаратов на его основе, собраны из разных источников и представлены в соответствующих разделах статьи.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам elibrary (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Физико-химические свойства торасемида

Физико-химические свойства торасемида представлены в табл. 1.

2. Фармакология торасемида

2.1. Механизм действия торасемида

Препарат относится к группе петлевых диуретиков. Точкой приложения является восходящая часть петли Генле, где торасемид подавляет реабсорбцию натрия хлорида за счет торможения котранспорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ в люминальной мембране эпителиальных клеток. В результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция натрия и калия, а также кальция и магния. Торасемид не оказывает действия в проксимальных канальцах, что является его важным отличием от известного препарата группы петлевых диуретиков – фуросемида. В результате он не вызывает заметной потери фосфатов и бикарбонатов, а также калия.

Торасемид оказывает блокирующее действие на РААС. Механизм антиальдостеронового эффекта препарата достаточно сложный и до конца не изучен. Предполагают, что торасемид не только оказывает калийсберегающий эффект, но и блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах клеток эпителия почечных канальцев. В результате он тормозит действие альдостерона на сердце, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у пациентов с АГ и

ХСН [2, 4]. В эксперименте доказано, что торасемид способен тормозить секрецию альдостерона клетками надпочечников, дозозависимо ослаблять вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, уменьшать концентрацию ионов кальция в гладких мышечных клетках при спонтанной гипертензии [5].

2.2. Исследования фармакокинетики торасемида

Исследования фармакокинетики торасемида были проведены на лабораторных крысах и собаках (без указания породы). Биодоступность после перорального введения составляла от 80 до 100%. Период полувыведения из плазмы составлял около 1,5 час. у крыс после введения 10 мг/кг перорально или внутривенно. У собак $T_{1/2}$ составил 7,9 и 14,2 час. при введении 5 мг/кг внутривенно и перорально соответственно. Эти цифры коррелировали с длительностью диуретического эффекта.

При изучении фармакокинетики торасемида с использованием ^3H -метки было показано, что 70% меченого вещества через 24 часа обнаруживается в моче крыс и собак. У крыс торасемид, главным образом, секретируется в виде гидроксильных метаболитов. Всего лишь 1% выводится в неизменном виде. У собак же более 50% вещества выводится в неизменном виде, остальное – в виде деакилированных и гидроксильных метаболитов [6].

Метаболизм торасемида у собак изучался в GLP-совместимых исследованиях при однократном и многократном (14 дней) экспериментах. Кроме этого были проведены исследования не GLP-статуса в условиях *in vitro*.

При однократном введении исследовали дозы 0,1; 0,2; 0,8 и 1,6 мг/кг, при многократном – 0,2 мг/кг. Было показано, что биодоступность вещества составляет около 90%. Время достижения максимальной концентрации в среднем составляет менее чем один час. При приеме пищи площадь под фармакокинетической кривой увеличивается на 36%, а T_{max} несколько задерживается. Значения величины максимальной концентрации и АUC пропорционально увеличиваются в зависимости от дозы, однако сведения о накоплении вещества отсутствуют. Торасемид почти на 98% связывается с белками плазмы. Системный клиренс был низким (0,0173 л/ч/кг), и объем распределения был небольшой (0,142 л/кг). При этом $T_{1/2}$ составил 6,90 с на фоне введения дозы 0,1 мг/кг. Почечный клиренс составлял примерно

Физико-химические свойства торасемида [3] Табл. 1.
Physical and chemical properties of torasemide Table 1.

Химическое название	1-изопропил-3-[(4-(3-метилфениламино)-пиридин)-3-сульфонил]-мочевина
CAS номер	56211-40-6
Эмпирическая формула	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
Физическая форма	Белый кристаллический порошок
Молекулярная масса	348,43 г/моль
Растворимость	Нет данных
pK	7,1
Log Pow/Log Kow	3,52/2,3
pH 7.4 – Log D	1,57
Температура (точка) плавления	157 °C
Однородность и стабильность	В нормальных условиях стабилен в течение 24 месяцев (температура 25–30 °C, относительная влажность – 60–65%)

но 70% от общего клиренса и примерно 70% от введенной дозы. Были выявлены два метаболита торасемида (5878 и 5946OR), которые обнаруживали как в условиях *in vitro* в присутствии печеночных микросом, так и в опыте *in vivo*. Были определены ферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме торасемида, – P450 3A4, 2E1 и, в меньшей степени, 2C9 [6].

Влияние индукторов и ингибиторов ферментов на фармакокинетику торасемида было изучено в условиях *in vivo* на крысах-самцах линии Sprague-Dawley. Вещество вводили в дозе 2 мг/кг в виде инфузий. AUC у крыс, получивших специфический ингибитор изофермента CYP — SKF 525-A, была больше по сравнению с контрольными животными (3570 против 1350 мкг/мин/мл), что доказывает участие изоферментов в метаболизме торасемида.

В другой группе экспериментов использовали известные индукторы изоферментов CYP1A1/2, CYP2B1/2, и CYP2E1 и ингибиторы CYP2D1 и CYP3A1/2 (3-метилхолантрен, фенобарбитал, изониазид, хинин и тролеандомицин). Значение AUC у крыс, предварительно обработанных этими веществами, не отличалось достоверно от такового у контрольных животных. У крыс, которым предварительно вводили дексаметазон (основной индуктор CYP3A1/2), отмечали достоверное уменьшение AUC (1290 против 1590 мкг/мин/мл). Дексаметазон также привел к увеличению CYP2C11. Значение AUC у крыс на фоне дексаметазона было значительно выше, чем в контрольной группе (2970 против 1610 мкг/мин/мл). На основании этих данных был сделан вывод, что в метаболизме торасемида у крыс участвует изофермент CYP2C11 [7].

Данных по исследованию фармакокинетики у самцов и самок лабораторных животных в открытой литературе не приводится.

В отдельном исследовании изучали изменение фармакокинетических параметров для крыс с индуцированным сахарным диабетом (аллоксан и стрептозотцин) [10] при введении торасемида в дозе 2 мг/кг. Усредненные данные общего клиренса у здоровых крыс и у крыс с индуцированным диабетом сопоставимы.

Изменения фармакокинетики торасемида (10 мг/кг внутривенно) у крыс с моделированной острой почечной недостаточностью (введение уранилнитрата) показали, что у таких животных значение AUC достоверно меньше, чем у контрольных (4450 против 6380 мкг/мин/мл). Это было связано с увеличением скорости общего клиренса (1,57 против 2,25 мл/мин/кг). Восемичасовой диурез у крыс с почечной недостаточностью был достоверно меньше по сравнению с контрольными животными (22,0 мл/кг против 178 мл/кг). Однако восьмичасовая экскреция натрия, калия и хлоридов не отличалась [11, 12].

2.3. Первичная фармакодинамика торасемида в доклинических исследованиях

Торасемид является мочегонным средством, которое подавляет транспортер Na⁺/K⁺/2Cl⁻ в восходящей части петли

Генле. В результате возникает ограничение канальцевой реабсорбции натрия и хлоридов, что впоследствии приводит к снижению интерстициального гипертонаса, снижению реабсорбции воды и диуреза. Уменьшение объема внеклеточной жидкости, в свою очередь, снижает сердечное давление наполнения желудочков и конечного диастолического объема, тем самым улучшая функцию сердца и снижая частоту системного отека и/или отека легких.

Эффекты торасемида были изучены в опытах на собаках. На этих же животных были проведены полевые испытания при регистрации торасемида для применения в ветеринарной практике.

В работе Sogame с соавт. приводятся данные сравнительного изучения диуретического профиля торасемида и фуросемида у здоровых собак. Установлено, что диуретический (мочегонный) эффект торасемида развивается медленнее, но продолжительность его больше [13].

В опыте по определению диапазона эффективных доз для дальнейшего сравнительного исследования эффективности торасемида у собак с ХСН основным критерием было увеличение объема выведенной мочи. Результаты данного эксперимента могут свидетельствовать о доклинической эффективности торасемида как диуретического средства. В группы включали от двух до десяти здоровых собак в зависимости от значимости эксперимента (пилотное или основное). Животным вводили торасемид в диапазоне доз 0,05–10 мг/кг. Уже на фоне введения 0,05 и 0,1 мг/кг регистрировали увеличение диуреза на 50% по сравнению с контрольной группой. При введении 1; 5 и 10 мг/кг максимальное увеличение диуреза отмечали для дозы 5 мг/кг. При введении в течение пяти дней торасемида в дозах 0,15–4,5 мг/кг средний процент увеличения диуреза составил 33–50% и наблюдался при 0,15 мг/кг.

На основании этих данных и данных по исследованию линейности фармакокинетики торасемида были предсказаны диуретические эффекты данного препарата при использовании различных режимов введения.

Исчерпывающие данные по сравнительной эффективности торасемида и фуросемида содержатся в исследованиях, проведенных на собаках [14]. Пилотное экспериментальное исследование 182VCS1F1 было проведено в 2013 году во Франции, Испании и Греции. Продолжительность его составила 84 дня. Тестируемые дозы 0,2–0,8 мг/кг вводились перорально один раз в сутки. Выборка животных составила 176 особей. У всех собак была диагностирована хроническая сердечная недостаточность. Были сформированы группы, получающие традиционное лечение фуросемидом, и группы, которым перорально вводили торасемид.

Критериями включения животных в эксперимент служили: масса (не менее 3 кг), ХСН II–IV стадии и один или более эпизодов отека легких, плеврального выпота или асцита. Пер-

Фармакокинетические параметры торасемида при внутривенной инфузии
Pharmacokinetic parameters of torasemide during intravenous infusion

Табл. 2.
Table 2.

Параметры	Значение	Способ введения	Источник	Примечания
Объем распределения	225 мл/кг	внутривенная инфузия в течение минуты	[8]	Непочечный клиренс составил 3,33±0,369 мл/мин/кг. У линейных крыс он увеличен примерно в десять раз
Связывание с белками плазмы	94,1%			
T _{1/2}	73,5 мин			
Клиренс	3,74 мл/мин/кг			

Фармакокинетические параметры торасемида при внутривенном и пероральном введении
Pharmacokinetic parameters of torasemide after intravenous and oral administration

Табл. 3.
Table 3.

Параметры	Значение	Способ введения	Источник	Примечания
Биодоступность	95,6–98,8%	Перорально, порошок растворяли в воде, доводили Tris-HCl до pH=8	[9]	-
Объем распределения	169–207 мл/кг	в/в		Значения отражают данные, полученные при введении четырех доз торасемида
T _{1/2}	163–199 мин	перорально		Значения отражают данные, полученные при введении трех доз торасемида
Клиренс	1,13–1,30 мл/мин/кг	в/в и перорально		Значения отражают данные, полученные при в/в введении четырех доз (0,041–20,0806 мл/мин/кг) и пероральном введении трех доз (0,0290–0,0559 мл/мин/кг)

вичной конечной точкой эффективности признавали улучшение или стабилизацию состояния через 84 дня после начала исследования. Результат основывался на оценке (в диапазоне от одного до девяти) диспноэ, частоты кашля, толерантности к физической нагрузке, наличия асцита. В ходе исследования было установлено, что в отношении первичной конечной точки эффективности торасемид и фуросемид не отличались друг от друга ($\Delta=20\%$, $\alpha=2,5\%$, нижний предел CI для OR составил 0,43; OR=1,383, CI=0,703–2,721). Дополнительные сведения, в том числе сравнительный анализ результатов лечения в течение продолжительного времени, подтвердили сопоставимую с фуросемидом эффективность торасемида.

В этих же исследованиях отмечали большую частоту побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей у собак, получавших терапию торасемидом, по сравнению с фуросемидом (n=25 против n=5).

В 2014 году было проведено еще одно официально зарегистрированное исследование 182VC1F2, дизайн которого был идентичен исследованию 182VC1F1. Коррекции подверглись тестируемые у животных дозы – 0,2–0,6 мг/кг/сутки. В исследование было включено 251 животное.

В ходе испытания 182VC1F2 проводили регулярные кардиореспираторные исследования (исходный уровень: 7-й, 28-й, 56-й и 84-й дни), в том числе биохимические исследования и исследования периферической крови. В отношении первичной конечной точки эффективности торасемид оказался на уровне препарата сравнения ($\Delta=20\%$, $\alpha=2,5\%$, нижний предел CI для OR составил 0,43) для всей популяции, включенной в исследование (OR=1,113 (95%); CI=0,621–1,993), а также для популяции, завершившей исследование согласно протоколу (OR=1,234 (95%); CI=0,66–2,308).

В исследовании 182VC1F2, по сравнению с предыдущим 182VC1F1, отмечалась большая сопоставимость данных об эффективности торасемида и фуросемида. При этом исследователи вновь отмечали большую общую частоту неблагоприятных событий у собак, получавших торасемид (n=184), по сравнению с таковой на фоне приема фуросемида (n=104). Частота развития неблагоприятных событий на фоне приема торасемида и фуросемида была следующей:

- полиурия/полидипсия: 20 против 4;
- почечная недостаточность: 17 против 8;
- недержание мочи: 11 против 2;

- рвота: 10 против 4;
- смертность: 12 против 18.

Отмечается, что в целом риск серьезных неблагоприятных событий, приводящих к гибели животных или к выводу их из исследования от любых причин, был сходен в группах собак, получавших терапию торасемидом и фуросемидом (0,222 и 0,192 соответственно). Относительное увеличение риска развития неблагоприятных исходов из-за почечной недостаточности у собак, получавших лечение торасемидом, было выше, чем у собак, принимавших фуросемид (относительный риск равен 3,96). У собак, получавших торасемид, отмечали более выраженный рост концентрации креатинина и мочевины плазмы по сравнению с данными, полученными у животных, получавших фуросемид (11% против 5%). Исследователи полагают, что снизить подобные риски можно путем коррекции дозы торасемида.

В исследовании 182VT4F3, посвященном изучению толерантности к лечению торасемидом, было установлено, что коррекция дозы торасемида (в сторону снижения) снижает риск развития почечной недостаточности.

На основании результатов, полученных в ходе основных исследований на собаках (182VT4F1 и 182VT4F2), был сделан вывод о сходстве эффективности торасемида и фуросемида при ХСН и о сходстве общих рисков неблагоприятных событий на фоне приема этих препаратов. При этом отмечалось, что на фоне приема торасемида выше риск почечных побочных эффектов, тогда как на фоне введения фуросемида увеличивался риск других нежелательных событий. Исследователи отмечали, что на фоне введения торасемида частота развития неблагоприятных эффектов увеличивается за счет так называемых «несерьезных» эффектов (например, полиурия, полидипсия).

Таким образом, основываясь на данных пилотного и будущего полевых исследований эффективности торасемида (82VC1F1 и 82VC1F2) и данных по его фармакокинетике (биодоступность 90 %, T_{max} – менее одного часа, VSS=0,142 л/кг, CI=0,0173 л/ч/кг, T_{1/2}=6,9 с), установлено, что в дозах 0,1–0,6 мг/кг/сут препарат не уступает по своей эффективности наиболее известному диуретику из этой же группы – фуросемиду. При этом отмечается, что общий риск развития серьезных нежелательных эффектов, приводящих к смерти или необходимости прекращения лечения, одинаков для обоих препаратов.

2.4. Вторичная фармакодинамика торасемида в доклинических исследованиях

К вторичным фармакологическим эффектам торасемида относятся, в первую очередь, гипотензивный эффект и влияние на фиброзные изменения в миокарде, которые исследовались в опытах *in vitro*, *in vivo*.

Механизм антигипертензивного эффекта торасемида в субдиуретических дозах нельзя объяснить только снижением объема циркулирующей крови. Предполагается, что препарат уменьшает активность РААС, блокирует индуцированную ангиотензином II продукцию альдостерона, уменьшает связывание альдостерона в тубулярных клетках почек. Торасемид способствует уменьшению концентрации ионов кальция в гладких мышечных клетках сосудистой стенки через активацию $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция в обмен на вход ионов натрия. В конечном счете все это приводит к расслаблению мышечных клеток, снижению чувствительности к вазоконстрикторным факторам (в первую очередь к ангиотензину II ангиотензиновых рецепторов 1-го типа). Установлено также, что торасемид ингибирует образование тромбосана A_2 и увеличивает высвобождение простаглицлина сосудистой стенкой [2, 4]. Длительный антигипертензивный эффект обусловлен и снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Задача исследования, проведенного Peddle и соавт., заключалась в изучении влияния торасемида на вторичную кардиальную дисфункцию у собак с ХСН по сравнению с фуросемидом. Исследователями контролировались основные клинические признаки ХСН и качество жизни животных с ХСН. Исследование проводили на семи животных со стабильной ХСН. Собаки получали перорально фуросемид дважды в день или эквивалентную дозу торасемида (1/10 суточной дозы фуросемида, разделенная на два приема в сутки). Клинические, лабораторные, рентгенологические показатели и параметры качества жизни оценивались исходно, на 7-й и на 14-й дни исследования. В результате лечения торасемидом концентрация креатинина ($p=0,020$), мочевины ($p=0,013$), фосфора ($p=0,032$), альбумина ($p=0,019$), CO_2 ($p=0,015$) были значительно увеличены, тогда как относительная плотность мочи ($p=0,004$) и содержание хлорида ($p=0,021$) значительно сократились по сравнению с фуросемидом. Никаких различий в качестве жизни подопытных животных не обнаружено. Эти данные свидетельствуют о том, что торасемид в дозах, эквивалентных дозам фуросемида, позволяет контролировать клинические признаки ХСН у собак. Это позволяет рассматривать торасемид в качестве препарата первого или второго ряда при лечении сердечной недостаточности у собак [15].

Торасемид рекомендуется в настоящее время Европейским обществом кардиологов при лечении застойной СН и АГ [16]. Результаты экспериментального исследования [17] показали кардиопротекторный эффект торасемида на гипертонической модели крыс, получавших метиловый эфир L-нитро-аргинина, что видно по существенному снижению систолического артериального давления по сравнению с контролем. Процент увеличения в сыворотке крови оксида азота достиг 284%. Уменьшение экспрессии генов коллагена I и III составило 84,4% и 86,1% соответственно по сравнению с контролем. Процент ингибирования фиброза в группе крыс, получавших торасемид, по сравнению с контролем составил 85%. Результаты этой работы совпадают с данными Yamanaga и др. [18], которые обнаружили снижение систолического артериального давления у гипертензивных крыс, значительно большее в группе торасемида, чем в группе фуросемида.

Торасемид блокирует сосудосуживающее действие ангиотензина II в пробирке. Это действие может быть связано со способностью его блокировать повышение Ca^{2+} , вызванное ангиотензином II в клетках гладких мышц сосудов [5]. Кроме этого, торасемид увеличил содержание внутриклеточного цАМФ и содержание цГМФ в аорте и почках гипертензивных крыс, в отличие от фуросемида [18]. Влияние на экспрессию генов сердечных сократительных белков и коллагена значительно отличается среди диуретиков. Предполагают, что диуретики могут иметь различные сердечные эффекты независимо от их мочегонного и антигипертензивного действия [19]. Применение торасемида приводит не только к контролю венозного возврата к сердцу, но и улучшает механические свойства миокарда, способствуя уменьшению содержания коллагена за счет антиальдостероновых эффектов [17, 18].

Торможение фибрирования миокарда при применении торасемида и его превосходство над фуросемидом при наличии ХСН выявлено не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях [18–20]. Биопсия миокарда из межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСН II–IV функционального класса показала достоверное уменьшение экспрессии проколлагена 1-го типа и коллагена 1-го типа только на фоне приема торасемида. Это сопровождалось угнетением карбоксиконцевой протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона.

Учитывая, что торасемид способен ингибировать надпочечниковую секрецию альдостерона и его связывание с рецептором минералокортикоидов, а также уменьшать транскардиальное извлечение альдостерона у пациентов с ХСН, можно предположить, что воздействие препарата на сердечный фиброз возникает путем ингибирования профибротического действия альдостерона [20].

В исследовании TORIC авторы объяснили превосходство торасемида у пациентов с ХСН над фуросемидом по влиянию на прогноз с позиций антифибротического эффекта торасемида [21].

3. Безопасность торасемида

Безопасность торасемида была изучена в острых и хронических экспериментах на крысах и собаках. В литературе имеются данные по острой токсичности, величине полулетальной дозы LD_{50} , параметрам хронической токсичности и некоторым видам специфической токсичности торасемида.

3.1. Острая токсичность торасемида

Токсичность при однократном введении крысам оценивалась в дозе 5000 мг/кг, собакам – 8 мг/кг перорально. В ходе исследования не регистрировали гибель животных. Токсические эффекты торасемида при однократном введении были связаны с основным фармакологическим действием вещества. У подопытных животных (крыс и собак) увеличивалось потребление воды пропорционально вводимой дозе. Увеличение потребления корма было отмечено только для крыс. Отмечали уменьшение количества электролитов на фоне увеличения объема выделенной мочи. Нефротоксические эффекты проявлялись в увеличении концентрации мочевины плазмы крови, увеличении массы почек, фиброза, отложения кальция в канальцах почек и изменении их функциональной активности. При однократном введении не были выявлены токсические эффекты на глазной и слуховой нерв.

Переносимость однократного введения дозы, эквивалентной максимальной терапевтической (0,6 мг/кг), проведено на собаках в рамках исследований 182VT4F3 и 182VT4F4. В данных исследованиях была изучена обратимость поражения почек. Одна группа животных была подвергнута некропсии сразу по

сле введения, другая – через 14 дней. Результаты вскрытия показали, что поражения почек у собак носят обратимый характер. Через 14 дней отмечали частичную обратимость. В связи с этим в отчетах по исследованию делается вывод о том, что более длительный период восстановления приведет к полной обратимости токсического поражения почек.

Относительно LD₅₀ торасемида приведены следующие данные. LD₅₀ для крыс превышает 500 мг/кг при внутривенном введении и 5000 мг/кг при пероральном. Величина LD₅₀ для собак точно не определена и составляет, по данным листа безопасности, более 2000 мг/кг при пероральном приеме.

3.2. Токсичность при повторном введении

Безопасность при многократном (14 дней) введении торасемида была изучена на здоровых собаках смешанных пород [22]. Торасемид в дозе 0,2 мг/кг вводили животным раз в день. В качестве препарата сравнения использовали фуросемид (2 мг/кг), в качестве плацебо – бифидобактерии (1 мг/кг). Образцы крови и мочи были собраны исходно, через сутки после начала опыта и через 14 суток после начала введения. Оценивались: объем мочи, удельный вес, мочевины, креатинин, альдостерон и клиренс креатинина.

В результате эксперимента установлено увеличение объема выделенной мочи через сутки после первого введения. Уменьшение удельной плотности мочи, как и концентрации мочевины и креатинина, зарегистрировано через 14 суток после начала опыта. Уровень альдостерона по сравнению с исходными значениями после длительного введения препарата был увеличен. Причем на фоне введения торасемида – достоверно выше по сравнению с фуросемидом.

Безопасность торасемида изучали также в длительных, 13- и 52-недельных, экспериментах.

Изучение токсичности в 13-недельном эксперименте проводили на 32 здоровых собаках породы бигль в дозах 0,1; 0,3 и 0,6 мг/кг. Препарат вводили раз в день перорально. Единственным клинически значимым признаком проявления токсичности авторы исследования называют появление эритемы. Причем частота развития эритем зависит от величины вводимой дозы. Также отмечали достоверное увеличение потребления воды у собак, получавших максимальную (0,6 мг/кг) дозу торасемида.

Статистически значимые изменения регистрировали в клинической биохимии и гематологии: увеличение гематокритной величины, концентрации мочевины, креатинина, альбумина; уменьшение количества калия, хлорида, фосфата и магния; повышение уровня альдостерона в сыворотке. Отмечали увеличение объема выделенной мочи, сопровождавшееся уменьшением удельного веса и концентрации в моче креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфатов, увеличением фракционной экскреции кальция. Все изменения носили дозозависимый характер. Смертности животных в ходе этого исследования не наблюдали.

При проведении аутопсии регистрировали достоверное увеличение веса почек у собак, получавших максимальную дозу торасемида. Гистопатологические изменения были минимальны и касались появления в коре и мозговом слое почек базофильных клеток, соответствующих регенерации поврежденных канальцевых клеток. У одного животного отмечали дилатацию проксимальных и дистальных канальцев, еще у одного – инфильтраты в почках.

В 52-недельном исследовании, проводимом на собаках породы бигль, максимальная доза составляла 0,4 мг/кг. Регистрировалось меньшее количество побочных эффектов. Отмечали увеличение потребления воды при снижении количества потребляемой пищи. Концентрация мочевины и креа-

тинины плазмы были повышены по сравнению с контрольными данными. Гистопатологические изменения в почках отмечали у собак, получавших как низкие – 0,01 и 0,08 мг/кг – дозы торасемида, так и максимальную – 0,4 мг/кг. Исходя из полученных данных, была определена доза NOAEL, равная 0,08 мг/кг.

3.3. Специфические виды токсичности торасемида

Исследования специфической токсичности торасемида включали изучение репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности.

В результате экспериментов на беременных крысах-самках при введении им торасемида в трех дозах был сделан вывод об отсутствии тератогенного действия торасемида у крыс. В опыте на кроликах отмечали, что показатель внутриутробной гибели плодов был выше на фоне введения торасемида в дозе 1 мг/кг по сравнению с контрольными данными. У кроликов в отношении репродуктивной токсичности определена доза NOAEL 0,2 мг/кг.

Мутагенные свойства торасемида были исследованы в тесте Эймса (с активацией и без активации) и в опытах по выявлению хромосомных повреждений в условиях *in vivo* на крысах. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии мутагенной активности торасемида. На основании проведенных исследований по безопасности и мутагенности торасемида можно сделать вывод, что торасемид не является канцерогенным веществом.

Торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, который по спектру фармакологических эффектов принципиально отличается от петлевых диуретиков первого поколения. Основное отличие торасемида от петлевых диуретиков первого поколения заключается в его антиальдостероновых эффектах, в основе которых лежит его способность блокировать альдостероновые рецепторы в почках и сердце и тормозить секрецию альдостерона надпочечниками. Торасемид характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом, что создает ряд благоприятных фармакодинамических свойств препарата. В средних и высоких дозах торасемид используется для лечения ХСН, декомпенсированного цирроза печени и ХПН. В низких дозах торасемид оказывает длительное антигипертензивное действие, незначительно влияя на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. Благодаря этому он (в отличие от петлевых диуретиков первого поколения) может использоваться для длительного лечения АГ.

Торасемид является высокоэффективным антигипертензивным средством. При длительной терапии АГ он более безопасен для пациентов с сахарным диабетом, подагрой, атерогенной дислипидемией, чем тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

При лечении устойчивой АГ торасемид можно с успехом применять вместе с другими лекарственными средствами: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, сартанами, пролонгированными антагонистами кальция, β-адреноблокаторами (биспролол, метопролол сукцинат, небиволлол), рекомендуемыми всероссийским научным обществом кардиологов и обществом по АГ [23].

АГ развивается у женщин в период постменопаузы в 50% случаев, а среди лиц старшего возраста (>65 лет) – в 70%. Период менопаузы характеризуется не только повышением АД, но и развитием жесткости сосудов, быстрым поражением органов-мишеней, нарушениями липидного и углеводного обменов, развитием гиперурикемии. При этом растет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Кроме того, в пожилом возрасте начинает страдать функция почек.

Поэтому преимущество назначения торасемида в постменопаузе перед другими диуретиками очевидно. Показано, что торасемид в периоде постменопаузы является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но и улучшает функцию эндотелия, не вызывает электролитных нарушений и проявляет метаболическую нейтральность [24, 25].

Именно петлевые диуретики являются средством выбора в лечении отеков и АГ у пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью. Известно, что при хронической болезни почек число действующих нефронов уменьшается. Чтобы достигнуть положительного диуреза, используют петлевые диуретики в значительно больших дозах, чем у лиц с сохраненной функцией почек. Торасемид при ХБП назначается в дозах до 100–200 мг/сут. При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с ХБП в течение трехнедельной терапии отмечены сопоставимые результаты натрийуреза и снижения АД [26]. Однако с учетом выявленных органопротективных эффектов, хорошей переносимости, минимального развития гипокалиемии, отсутствия метаболических нарушений предпочтение следует отдавать более мощному, длительно действующему петлевому диуретику – торасемиду.

Диуретики входят в основную группу лекарственных средств для лечения ХСН [27]. Дегидратационная терапия при отечно-асцитическом синдроме, венозном застое является одной из важнейших составляющих успешного лечения пациентов с застойной СН.

Безусловным лидером в лечении отечного синдрома в течение 40 лет был фуросемид. Однако его применение, как и использование тиазидных диуретиков, приводит к таким побочным реакциям, как гипокалиемия, гипوماгнемия, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипергликемия, увеличение уровня холестерина. При этом диуретический эффект препарата длится шесть часов, поэтому при лечении тяжелой застойной СН его применяют 2–3 раза в сутки.

Применение торасемида не только приводит к контролю венозного возврата к сердцу, но и улучшает механические свой-

ства миокарда, способствуя уменьшению содержания коллагена за счет антиальдостероновых эффектов [28]. В экспериментальных и клинических исследованиях выявлено торможение фиброобразования миокарда при применении этого препарата [28–31]. Считается, что антифибротический эффект торасемида имеет самостоятельное клиническое значение.

Следует отметить, что диуретические и антифибротические свойства препарата реализуются в разные сроки лечения. Мочегонный эффект возникает сразу после приема начальной дозы. Для реализации второго эффекта требуется определенное время. Так, установлено, что обновление волокон коллагена происходит за 6–9 месяцев [32].

ВЫВОДЫ

Экспериментальные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности торасемида как диуретика.

В данном обзоре рассмотрены аспекты безопасности, фармакокинетики, первичной и вторичной фармакодинамики торасемида, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

Особого внимания заслуживает факт преимущества торасемида в сравнении с фуросемидом при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Торасемид, в отличие от фуросемида, обладает антиальдостероновыми эффектами, что сопровождается антифибротическим действием, имеющим самостоятельное клиническое значение. Следует отметить, что диуретические и антифибротические свойства препарата реализуются в разные сроки лечения.

Обобщенные данные, приведенные в исследовании, по нашему мнению, могут быть использованы научными сотрудниками, которые занимаются доклиническими и клиническими исследованиями, а также вопросами изучения эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delarge J, Lapière CL A new class of high ceiling diuretics :derivatives of 1-alkyl-3-(4-phenylaminopyridin-3-yl)sulfonylurea (author'stransl) // AnnPharmFr. 1978; 36 (7-8):369-79.
2. Dunn C.J., Fittion A., Broglen R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs1995; 49:121–142.
3. MSDS: TorsemideTablets.
4. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертонии. Кардиология, 2011; 4: 67–73.
5. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, Rodriguez JA, et al. Torsemide inhibits angiotensin II induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34 (1): 138-43.
6. EMA/383273/2015 Veterinary Medicines Division.
7. Lee DY, Lee SJ, Lee MG Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats //2005-07-14, Int J Pharm., 298 (1): 38-46.
8. Kim, E.J., Lee, M.G., 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Nagase analbuminemic rats. Biopharm. Drug Dispos., 24, 27–35.
9. Lee, D.Y., Kim, J.Y., Kim, Y.C., Kwon, J.W., et al. M.G., 2005. Dose-independent pharmacokinetics of torasemide after intravenous and oral administration to rats. Biopharm. Drug Dispos., 26, 173–182.
10. Kim Y C, Oh E Y, Kim S H, Lee M G Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in diabetic rats induced by alloxan or streptozotocin //2005-11, Biopharm Drug Dispos., 26 (8): 371-8.
11. Kim YC, Lee MG, Ko SH, Kim SH. Effect of intravenous infusion time on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the same total dose of torasemide in rabbits. Biopharm Drug Dispos., 2004-0725 (5): 211-8.
12. Lee AK, Kim EJ, Lee MG Effects of acute renal failure induced by uranyl nitrate on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats //: 2003, Res Commun Mol Pathol Pharmacol., 113-114:193-200.

13. Sogame Y, Okano K, Hayashi K, Uchida T, et al. Urinary excretion profile of torasemide and its diuretic action in dogs // 1996-04, J Pharm Pharmacol., 48 (4): 375-9.
14. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) CVMP assessment report for UpCard (EMA/V/C/003836/0000) EMA/383273/2015.
15. Peddle GD, Singletary GE, Reynolds CA, Trafny DJ, et al. Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease //2012, J Vet Cardiol, 14 (1): 253-9.
16. Remme W, Swedberg K.Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
17. Sawsan A. Sadek, Laila A. Rashed, Amira M. Bassam, Eman S. Said. Effect of aliskiren, telmisartan, and torsemide on cardiac dysfunction in hypertensive rats. Journal of Advanced Research (2015) 6, 967-974.
18. Yamanaga K, Uchida T, Kido H, Hayashi K, et al. Torsemide, but not furosemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44:64-5.
19. Kim S, Hamaguchi A, Shinkawa T, Kato Y, et al. Molecular effects of M17055, furosemide and thiazide on cardiac hypertrophy of spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 1996;279 (2): 983-90.
20. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, Ishikawa C et al. Torsemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252-3.
21. Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC Study. Eur J Heart Fail 2002; 4:507-513.
22. Hori Y, Takusagawa F, Ikada H, Uechi M, et al. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs // 2007-10, Am J Vet Res., 68(10):1058-63
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5 - 26.
24. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом. Обзоры клин. кардиол. 2005; 4: 35-42.
25. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гипотиозида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Сердце. 2011; 3: 156-160.
26. Кириченко А.А. Петлевые диуретики в практике терапевта. CONSILIUM MEDICUM (Кардиология). 2011; 1: 58-63.
27. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердеч. недостат. 2010; 11: 3-62.
28. Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка. Сердеч. недостат. 2011; 12: 326-332.
29. Lopez B., Querejrt R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028-2035.
30. Tanaka H., Vatanabe K., Harima M. et al. Effects of various diuretics on cardiac function in rats with heart failure. Yakugaku Zasshi 2009;129: 871-879.
31. Фомин В.В. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? Справочник поликлинического врача. М., 2010: 4.
32. Laurent G.J. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. Am J Physiol 1987; 252: 1-9.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Аскольдовна Анисимова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Наталья Олеговна Селизарова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Григорий Алексеевич Плиско, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Евгений Дмитриевич Семивеличенко, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: evgeniy.semivlichenko@pharminnotech.com

Светлана Михайловна Напалкова, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia A. Anisimova, Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Natalia O. Selizarova, Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Grigory A. Plisko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Evgeny D. Semivelichenko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Ph.D. in Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Generalization of preclinical research materials for the registration of the generic torasemide

©2020. N.O. Selizarova¹, N.A. Anisimova¹, G.A. Plisko¹, E.D. Semivelichenko¹, S.M. Napalkova^{1*}

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

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Received November 19, 2020;

Revised December 08, 2020;

Accepted December 11, 2020

The article reviewed, analyzed and summarized the results of experimental (preclinical) pharmacological studies of the drug Torsemide. Torsemide is the first of the new generation of loop diuretics, which fundamentally differs from the first generation of loop diuretics in the spectrum of pharmacological effects.

The present review considers safety aspects, pharmacokinetics, pharmacodynamics of Torsemide found in various studies in preclinical research. Information on the effectiveness of Torsemide-based preparations in the treatment of chronic heart failure and arterial hypertension is given in the relevant sections of the article.

The search for information sources for the review was carried out using domestic and international databases elibrary and PubMed, applying contextual queries, including international non-proprietary names, terms of preclinical studies of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and animal species used.

The summarized data presented in the study, in our opinion, may be used by researchers who are engaged in preclinical and clinical studies, as well as the issues of studying the efficacy and safety of generic drugs used in the treatment of patients with arterial hypertension and other cardiovascular pathology.

KEYWORDS: Torasemide; pharmacokinetics; pharmacodynamics; preclinical studies; arterial hypertension; chronic heart failure; loop diuretics; antifibrotic properties; specific toxicity

СПХФА

с 1919 года на службе
науке и здоровью нации



Санкт-Петербургская
государственная химико-
фармацевтическая академия

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

Контакты: тел. +7 (812) 499-39-00, доб.4230

industrialecology.dept@pharminnotech.com

УДК: 615.036.8: 612.766: 616-092.9

Изыскание соединений с актопротекторной активностью среди производных аминокэтанола с кислотами цикла Кребса

©2020. В.Ц. Болотова¹, Е.Б. Шустов¹, С.В. Оковитый¹

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

* e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 16.11.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Данное исследование проведено с учетом того, что продолжают оставаться актуальными поиск и внедрение в медицинскую практику препаратов для фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при астенических явлениях после перенесенных заболеваний, физических нагрузок у военнослужащих, спортсменов и лиц пожилого возраста.

В ходе исследования мы преследовали цель изучить влияние производных диметиламино- и диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот (производных аминокэтанола с кислотами цикла Кребса) на физическую работоспособность белых беспородных самцов мыши.

Исследования проводились на 490 беспородных мышак-самцах массой 22 – 24 г. В качестве скрининговой модели для изучения влияния новых соединений на физическую работоспособность выбран тест предельного плавания с грузом.

Для выбора наиболее эффективного из синтезированных соединений был выполнен скрининг фармакологической активности влияния новых соединений, фумарового эфира диэтиламино- и диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла Кребса, на физическую работоспособность самцов мыши.

Статистическую обработку полученных данных для установления различий между группами проводили, используя F-критерий дисперсионного анализа.

Как показали исследования, по своему влиянию на физическую работоспособность данные соединения превосходили препарат сравнения – деанола ацеглумат в оптимальной дозе 50 мг/кг.

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининговые исследования; физическая работоспособность; предельное плавание; актопротекторная активность; беспородные мыши-самцы; тест вынужденное плавание; янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола

DOI: 10.17816/phf50230/2713-153X-2020-4-2-28-35

СОКРАЩЕНИЯ:

ДЭАЭ – диэтиламиноэтанола;

ДМАЭ – диметиламиноэтанола;

ГАМК – гамма аминотетракарбоновая кислота;

КА – коэффициент активности;

Ксэ – коэффициент сравнительной эффективности;

ЦНС – центральная нервная система;

ANOVA – метод дисперсионного анализа;

ФДЭС – соединение «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат».

ВВЕДЕНИЕ

Физическая работоспособность является одним из наиболее информативных показателей состояния организма. Патологии и нарушения в работе печени [1], сердечно-сосудистой и дыхательной систем будут приводить к ее снижению. Еще одним фактором, влияющим на работоспособность, является состояние центральной нервной системы. Так, при различных травмах центральной нервной системы зачастую происходит не только снижение физической работоспособности, но и нарушение двигательной активности в целом [2].

Таким образом, физическая работоспособность является интегративным показателем здоровья организма в целом. Это делает тесты по оценке физической работоспособности важными в мониторинге наиболее значимых и распространенных заболеваний, являющихся наиболее частой причиной смерти и инвалидизации в развитых странах.

Актуальным является поиск и внедрение в медицинскую практику препаратов для фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при астенических явлениях после перенесенных заболеваний, физических нагрузок у военнослужащих, спортсменов и лиц пожилого возраста.

На сегодняшний день среди препаратов с актопротекторным действием одну из самых изученных групп составляют синтетические средства различных химических классов. Наиболее изучены производные имидазола: 2-этилтиобензимидазол («эталонный» актопротектор) и производные аминоадамантиана – адамонтилбромфениламин [3]. Тем не менее, номенклатура современных актопротекторных средств крайне ограничена, несмотря на высокую потребность в них личного состава военных формирований, сотрудников спасательных служб, спортсменов, пациентов при различных астенических состояниях.

Представляет интерес поиск новых актопротекторов среди средств неистощающего характера, которые по химической структуре близки к естественным метаболитам организма и способны повышать устойчивость организма к физическим нагрузкам без увеличения потребления кислорода и теплопродукции, повышая коэффициент полезного действия [3].

В качестве потенциальных средств с актопротекторной активностью большой интерес представляют производные аминокетанола (этанолamina), обладающие широким спектром фармакологической активности, в том числе в отношении умственной и физической работоспособности [4, 5].

Поскольку фармакологическая коррекция процессов умственного и физического утомления имеет ряд общих принципов, то соединения, обладающие ноотропным и антиоксидантным действием, перспективны для изучения в качестве актопротекторов [6].

Заметной актопротекторной активностью обладают также активаторы главного энергетического механизма клеток – цикла Кребса, к которым, в частности, относятся янтарная, яблочная, фумаровая, альфа-кетоглутаровая кислоты и препараты их солей [6–8].

В исследованиях Г.А. Фрелих и Е.И. Маевского было показано, что интермедиаты цикла трикарбоновых кислот способствуют сохранению дыхания митохондрий и поддержанию трансмембранного потенциала ионов водорода [9, 10].

Важно, что на мировом фармацевтическом рынке отсутствуют препараты с актопротекторной активностью, разработанные на основе фумаровой кислоты. В связи с этим поиск таких новых препаратов с актопротекторной активностью среди соединений, состоящих из фумарового эфира диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния производных диметиламино- и диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот на физическую работоспособность белых беспородных самцов мыши.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 490 беспородных мышах-самцах массой 22–24 г и выполнялось в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово», прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

Объектами исследования были выбраны соединения – продукты взаимодействия диметиламино- и диэтиламиноэтанола с некоторыми интермедиатами цикла трикарбоновых кислот (фумаровый эфир ДЭАЭ и ДМАЭ в виде солей: с фумаровой и янтарной кислотами, L-малатом, альфа-кетоглутаратам), которые синтезированы на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Минздрава России.

В качестве препаратов сравнения использовали:

- производное аминокетанола, 2-(диметиламино)этанол N-ацетил-L-глутаминовой кислоты (деанола ацеглумат, ООО «Экохим-инновации», Россия);
- этилтиобензимидазол (ЗАО «Фармпроект», Россия). Выбор этилтиобензимидазола происходил на основании следующих критериев:
 - наличие данных о применении вещества для фармакологической коррекции физической работоспособности;
 - доступность на российском фармацевтическом рынке;
 - возможность энтерального введения экспериментальным животным.

Деанол ацеглумат является ноотропным препаратом, по химической структуре близким к естественным метаболитам головного мозга (таким как гамма-аминомасляная и глутаминовая кислоты). Оказывает нейропротекторное действие, способствует улучшению памяти и процесса обучения, оказывает положительное влияние при астенических и адинамических расстройствах (повышая двигательную и психическую активность пациентов).

Выбор его для сравнения происходил на основании следующих критериев:

- сходство структуры с изучаемым веществом;
- наличие данных о применении вещества для фармакологической коррекции физической работоспособности;

– доступность на российском фармацевтическом рынке;
– возможность энтерального введения экспериментальным животным.

Оценка работоспособности лабораторных животных в данной работе осуществлялась с помощью теста «Вынужденное плавание» с грузом. Классическая методика теста «отчаяния» Порсолта («Вынужденного плавания») используется для испытания антидепрессивного действия веществ [11]. Однако она, в силу своей простоты, широко применяется для оценки эффектов стимуляторов работоспособности в условиях стресса. Тест принудительного плавания представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты [12, 13, 14].

Модификация данной методики Научным центром биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства позволяет применять его для оценки актопротекторных свойств. Для проведения теста животных (мышей) с дополнительным грузом 6% (аэробная нагрузка) или 10% (аэробно-анаэробная нагрузка) от массы тела, закрепленным на уровне крестца, помещали в резервуар с водой. Емкость для плавания, имеющую форму цилиндра (диаметр – 10 см, высота – 25 см) за сутки до исследования заполняли водой (22–24 °С) на треть объема таким образом, чтобы животное не имело возможности выпрыгнуть или достать до дна хвостом.

Исследование проводили в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещения). Животных накануне исследования на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде.

Лабораторным животным после взвешивания, за 45–60 минут до начала тестирования работоспособности зондом перорально вводили расчетную дозу исследуемого препарата. За 15–20 минут до начала тестирования работоспособности (для сглаживания возможной стресс-реакции) на животном фиксировали подобранный груз.

При начале исследования мышь без резких движений погружали в емкость с водой. Секундомер включали при первых плавательных движениях животного. Анализируемым показателем, отражающим физическую работоспособность лабораторных животных, было время предельного плавания животных (время до полного отказа от плавания) [15]. Увеличение длительности плавания мышей в минутах расценивали как повышение физической работоспособности животных.

Оценивали специфическую активность анализируемой субстанции, которая выражается в относительных единицах (по отношению к контролю, в безразмерном варианте или в процентном исчислении), на основе среднegrупповых значений по формуле:

$$KA = X_{\text{пр}} / X_{\text{к}},$$

где
KA – коэффициент активности;
X_{пр} – значение анализируемого показателя работоспособности при приеме препарата X;
X_к – в контрольной группе.

Кроме того, определяли коэффициент сравнительной эффективности по формуле:

$$K_{\text{сэ}} = X_{\text{пр}} / X_{\text{э}},$$

где
X_{пр} – значение анализируемого показателя в условиях тестирования работоспособности при приеме препарата;
X_э – то же при приеме эталонного препарата.

Статистическую обработку полученных данных для установления различий между группами (например, опытной и контрольной) проводили, используя F-критерий дисперсионного анализа. Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде:

среднее арифметическое (M) ± стандартная ошибка среднего (m).

Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях. Такое свойство было показано в отношении янтарнокислых солей амтизола, гутимина, этилтиобензимидазола [16], 3-оксипиридина [17], ГАМК [18] и других соединений.

Мы предполагаем, что в химической структуре разрабатываемого перспективного актопротектора должны будут присутствовать следующие фармакофорные группировки:

- катионная часть – фумаровый эфир диэтиламиноэтанола.
- анионная часть – кислотный остаток одной из солей цикла Кребса (янтарной, яблочной, фумаровой или альфа-кетоглутаровой), выбор которой будет осуществлен по результатам проведенного скрининга.

Подобные структуры, но на основе янтарного эфира диметиламиноэтанола с отчетливым позитивным влиянием на работоспособность, устойчивость к гипоксии и стрессу, воздействию низких температур известны. В медицинской литературе описано антиастеническое действие диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты [19]. Как средство повышения физической работоспособности, особенно при воздействии низких температур, применялся препарат яктон (янтарная соль янтарного эфира диметиламиноэтанола) [20]. Адаптогенное и стресспротективное действие описано для сукцината моно[(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты [21]. Так, при помещении животных на шесть часов в холодную камеру (–15/–17 °С) применение сукцинатсодержащего препарата увеличивало их выживаемость. На модели двигательного стресса с использованием методики лишения экспериментальных животных сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане препарат показал выраженное защитное действие в отношении как показателей функциональной активности ЦНС, так и развития целого ряда патофизиологических проявлений стресс-синдрома [21].

Известно, что биологическую активность проявляют метильные и этильные производные аминокислот, которые являются предшественниками или аналогами холина (триметиламиноэтанола) и ацетилхолина, а также входят в состав фосфолипидов клеточных мембран. Именно эти производные и были использованы при разработке новых соединений.

К гидроксильному остатку аминокислоты была присоединена фумаровая кислота с образованием фумарового эфира – соответствующего аминокислотного производного, ставшего катионной частью будущего соединения. В последующем были получены соли фумаровых эфиров аминокислоты и кислот цикла Кребса (янтарной, яблочной, кетоглутаровой, фумаровой). На кафедре органической химии в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете были синтезированы диэтиламиноэтанол (основание) и восемь соединений, являющихся солями кислот цикла Кребса аминокислотных производных фумаровой кислоты (табл. 1).

Для выбора наиболее эффективного из синтезированных соединений был выполнен скрининг фармакологической активности. В качестве скрининговой модели для изучения влияния новых соединений на физическую работоспособность выбран тест предельного плавания с грузом. Результаты выполнения животными этого теста зависят от их общего состояния и работоспособности, их эмоционального статуса, активности, устойчивости к гипоксии [12], что позволяет использовать данную методику в комплексе с другими биомедицинскими методиками для оценки нескольких направлений фармакологической активности, включая актопротекторную. Она стандартизирована и широко используется в биомедицинских исследованиях [15]. Скрининговое исследование выполнено на беспородных белых мышах, температура воды в бассейне 28 ± 1 °C, утяжеление – 6% от массы тела.

Так как для вновь синтезированных соединений не был известен рабочий диапазон доз, то в ходе скринингового исследования оценивалась также зависимость работоспособности животных от введенной дозы соединения. Исследовался диапазон доз от 10 до 75 мг/кг при однократном пероральном введении за час до проведения тестирования. Полученные результаты сопоставлялись не только с контрольной группой животных, которым вводилось эквивалентное количество физиологического раствора, но и с препаратом сравнения – разрешенным к клиническому применению ноотропным средством аминокетанольного ряда деанола ацеглуматом и этилти-

обензимидазола гидрохлоридом. В каждой группе было по десять животных, что позволяло корректно проводить статистическую обработку данных.

Результаты скрининговой серии исследований представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных показывает, что максимально высокую и статистически достоверную фармакологическую активность в скрининговом тесте показывают соединения «Фумарат – ДМАЭ – Фумарат» в дозе 75 мг/кг и «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» в дозе 10 мг/кг, а также сам диэтиламиноэтанол (ДЭАЭ основание) в дозе 50 мг/кг. По своему влиянию на работоспособность животных они превосходили препарат сравнения – деанола ацеглумат – в оптимальной дозе 50 мг/кг. Последний обеспечивал повышение времени предельного плавания животных на 74%, в то время как исследуемые соединения показали результаты +175%, +162% и +121% к контролю. Актопротекторная активность соединений «Фумарат – ДМАЭ – Фумарат» и «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» сопоставима с эффектом этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг).

Так как фармакологическая активность соединения обратно пропорциональна его дозе, вызывающей заданную степень эффекта, то по результатам скринингового исследования более активным может считаться вещество «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» (рис. 1).

В условиях аэробно-анаэробной физической работоспособности (плавание мышей с грузом 10%) ФДЭС был изучен в широком диапазоне доз от 1 мг/кг до 300 мг/кг (рис. 2).

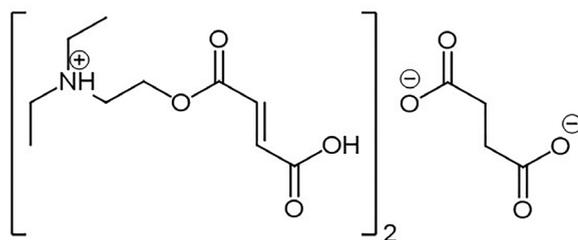


Рис. 1. Структурная формула бис[2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата
Fig. 1. Structural formula bis[2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamine} butanedioate

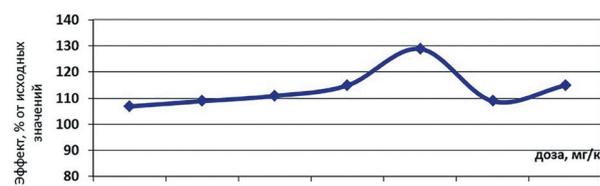


Рис. 2. Кривая «Доза – Эффект» для однократного введения ФДЭС при тестировании физической работоспособности лабораторных животных
Fig. 2. Dose-Effect curve for single administration of PDES when testing the physical performance of laboratory animals

Исследуемые соединения фумаровой кислоты
Test compounds of fumaric acid

Табл.1.
Table 1.

№ п/п	Соединение		
	Катионная часть		Анионная часть
	Кислота	Производное аминокетанола	Кислота
1	-		-
2	Фумаровая		Альфа-кетоглутаровая
3	Фумаровая	Диэтиламиноэтанол	Фумаровая
4	Фумаровая		Янтарная
5	Фумаровая		DL-яблочная
6	Фумаровая		Альфа-кетоглутаровая
7	Фумаровая	Диметиламиноэтанол	Фумаровая
8	Фумаровая		Янтарная
9	Фумаровая		DL-яблочная

Влияние изучаемых соединений на физическую работоспособность мышей при однократном введении
The effect of the studied compounds on the physical performance of mice after a single administration

Табл.2.
Table 2.

№ п/п	Препарат	Доза, мг/кг	Продолжительность плавания			
			М±m, мин	КА,%	Ксэ1,%	Ксэ2,%
1	Контроль	-	5,41±0,21	100	57	38
2	Этилтиобензимидазола гидрохлорид	25	14,23±1,23*	272	151	100
3	ДМАЭ – ацеглумат	10	5,68±0,27	105	60	39
4	ДМАЭ – ацеглумат	25	4,03±0,34	75	43	40
5	ДМАЭ – ацеглумат	50	9,41±1,21*	174	100	66
6	ДМАЭ – ацеглумат	75	8,56±1,39	158	91	61
7	ДЭАЭ – основание	10	8,54±1,17	156	90,8	60
8	ДЭАЭ – основание	25	7,95±1,08	147	84	56
9	ДЭАЭ – основание	50	11,95±1,66*	221	127	84
10	ДЭАЭ – основание	75	7,77±0,82	144	83	55
11	Фумарат – ДЭАЭ – основание	10	7,04±1,56	130	75	49
12	Фумарат – ДЭАЭ – основание	25	6,33±0,84	117	67	44
13	Фумарат – ДЭАЭ – основание	50	4,10±0,48	76	44	29
14	Фумарат – ДЭАЭ – основание	75	7,17±0,81	133	76	50
15	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	10	6,86±1,45	127	73	48
16	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	25	8,39±0,72	155	89	60
17	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	50	7,92±0,55	146	84	56
18	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	75	8,61±1,20	159	91	61
19	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	10	7,76±1,06	143	82	55
20	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	25	5,83±0,42	108	62	41
21	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	50	4,62±0,39	85	49	32,5
22	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	75	4,50±0,42	83	48	31,6
23	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	10	14,17±4,26*	262	151	99,6
24	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	25	6,06±0,89	112	64	43
25	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	50	5,19±0,97	96	55	36,5
26	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	75	4,91±0,93	91	52	34,5
27	Фумарат – ДМАЭ – основание	10	7,76±0,85	143	82	54,5
28	Фумарат – ДМАЭ – основание	25	9,23±1,16*	171	98	64,9
29	Фумарат – ДМАЭ – основание	50	5,08±0,41	94	54	35,8
30	Фумарат – ДМАЭ – основание	75	4,72±0,28	87	51	33,2
31	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	10	5,13±0,74	95	55	36
32	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	25	5,50±0,49	102	58	39
33	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	50	7,33±0,80	135	78	51,5
34	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	75	14,85±3,60*	275	158	104
35	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	10	7,84±1,37	145	83	55
36	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	25	6,73±1,78	124	72	47,3
37	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	50	6,14±0,58	114	65	43,1
38	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	75	7,32±1,35	135	78	51,4
39	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	10	6,24±0,73	115	66	44
40	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	25	8,02±1,18	148	85	56,4
41	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	50	7,25±0,93	134	77	51
42	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	75	7,69±0,48	142	82	54

Примечание: КА – актопротекторная активность анализируемой субстанции по отношению к контролю, %; Ксэ1 – коэффициент сравнительной эффективности актопротекторной активности анализируемой субстанции к ДМАЭ ацеглумату; Ксэ2 – коэффициент сравнительной эффективности актопротекторной активности анализируемой субстанции к этилтиобензимидазола гидрохлориду; * – отличие от группы контроля достоверно ($p < 0,05$, метод дисперсионного анализа ANOVA).
Note: KA – actoprotective activity of the analyzed substance in relation to the control, %; CCE1 – coefficient of comparative effectiveness of actoprotective activity of the analyzed substance to DMAE aceglumate; CCE2 – coefficient of comparative effectiveness of actoprotective activity of the analyzed substance to ethylthiobenzimidazole hydrochloride; * – significant difference from the control group ($p < 0,05$, dispersion analysis of variance ANOVA).

Кривая «Доза-Эффект» для ФДЭС при тестировании физической работоспособности животных в тесте вынужденного плавания с грузом 10% представлена на рис. 2.

Доза ФДЭС 75 мг/кг дала наибольший прирост времени плавания. Несмотря на то, что он не достиг статистической значимости различий по сравнению с показателями группы плацебо-контроля, эта доза может быть выбрана для дальнейших исследований, так как в исследованиях других авторов она показала высокую нейротропную активность [22, 23, 24]. Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено особенностями актопротекторного профиля действия соединения.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования подтвердили, что на мировом фармацевтическом рынке отсутствуют препараты с актопротекторной активностью, разработанные на основе фумаровой кислоты. В связи с этим поиск таких препаратов среди соединений, состоящих из фумарового эфира диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, является актуальным.

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EASL 2016. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016; 59: 1121–40. DOI 10.1007/s00125-016-3902-y.
2. Агеева, А.Г. Восстановительное лечение больных, перенесших мозговую инсульт, в амбулаторных условиях / А.Г. Агеева, Е.М. Лондон, С.В. Ходарев // *Материалы первого всероссийского съезда врачей восстановительной медицины РеаСпоМед*. – Москва, 2007. – 357 с.
3. Оковитый, С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения / С.В. Оковитый // *Психофармакология и биологическая наркологию*. – 2003. – Т. 3. – № 1–2. – С. 510–516
4. Оковитый, С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т. 81. – № 4. – С. 28–32.
5. Сысоев, Ю.И. Производные этаноламина как нейротропные средства / Ю.И. Сысоев, И.А. Титович, С.В. Оковитый [и др.] // *Фармация*. – 2019. – Т. 68. – № 1. – С. 48–55.
6. Шустов, Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейротропным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семенов [и др.] // *Биомедицина*. – 2015. – № 1. – С. 18–23.
7. Оковитый, С.В. Антигипоксиканты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, Янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола обладает актопротекторной активностью, увеличивая выносливость экспериментальных животных при однократном пероральном введении при аэробной и аэробно-анаэробной физической нагрузке.
8. Оковитый, С.В. Применение сукцинатов в спорте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2015. – Т. 92. – № 6. – С. 59–65.
9. Фрелих, Г.А. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю. Поломеева, А.С. Васильев [и др.] // *СМЖ*. – 2013. – № 3. – С. 7–13.
10. Маевский, Е.И. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов / Е.И. Маевский, Е.В. Гришина // *Биомедицинский журнал Medline.ru*. – 2017. – Т. 18. – С. 50–80.
11. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под редакцией А.Н. Миронова. – Москва: Издательство Гриф и К, 2012. – 944 с.
12. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба, В.Н. Каркищенко [и др.] – Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2013. – 288 с.
13. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте / М.Л. Рылова. – Ленинград: Медицина, 1964. – 148 с.
15. Каркищенко, Н.Н. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению ле-

карственных средств, влияющих на физическую работоспособность / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов Е.Б. [и др.] – Москва: ФМБА России, 2017. – 134 с.

16. Бобков, Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления. / Ю.Г. Бобков, В.М. Виноградов, В.Ф. Катков [и др.] – Москва: Медицина, 1984. – 208 с.

17. Лукьянова, Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов / Л.Д. Лукьянова // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – Москва, 1990. – С. 184 – 216.

18. Багметова, В.В. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с янтарной кислотой. / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренок [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – С. 53–55.

19. Hakus M, Guillot-Eliot N. Un nouvelle antiasthenique: la tonibral. Gas.Med.Fr. 2972; 79: 2353–6.

20. Зайцев, А.Г. Резистентность организма к холоду и ее фармакологическая коррекция: специальность 14.00.32 – авиационная, космическая и морская медицина, 14.00.25 – фармакология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Антон Георгиевич Зайцев; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова». – Санкт-Петербург, 1997. – 23 с.

21. Лозинский, М.О. Сукцинат моно[(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты, обладающий адаптогенным и стресспротективным действием / М.О. Лозинский, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк [и др.] // А.с. СССР 1433957. Бюл. – 1988. – № 40. – 12 с.

22. Титович, И.А. Нейротропная активность нового производного аминокетанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга / И.А. Титович, Ю.И. Сысоев, В.Ц. Болотова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – № 5. – С. 3–6.

23. Титович, И.А. Изучение влияния производного аминокетанола на когнитивные функции лабораторных животных / И.А. Титович, С.В. Радько, Д.С. Лисицкий [и др.] // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 102–110.

24. Титович, И.А. Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламинкетанола: специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Ирина Александровна Титович; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации». – Санкт-Петербург, 2018. – 24 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вера Цезаревна Болотова, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shustov-msk@mail.ru

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vera Ts. Bolotova, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Evgeniy B. Shustov, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shustov-msk@mail.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Identification of actoprotective compounds among Krebs cycle acid/aminoethanol derivatives

©2020. V.Ts. Bolotova¹, E.B. Shustov¹, S.V. Okovityi¹

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

* e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Received November 16, 2020;

Revised December 23, 2020;

Accepted December 24, 2020

This study was carried out taking into account the fact that the search for and introduction into medical practice of drugs for the pharmacological correction of fatigue and restoration of physical performance in asthenic phenomena after illness, physical exertion in military personnel, athletes and the elderly continues to remain relevant.

In the course of the study, we aimed to study the effect of dimethylamino and diethylaminoethanol derivatives with tricarboxylic acid cycle intermediates (aminoethanol derivatives with Krebs cycle acids) on the physical performance of white outbred male mice.

The study was carried out on 490 outbred male mice with body weight 22-24 grams. The limit swimming test with a load was chosen as a screening model to study the effect of new compounds on physical performance.

To select the most effective of the synthesized compounds, a screening of the pharmacological activity of the effect of the new compounds, fumar ester of diethylamino and dimethylaminoethanol with Krebs cycle intermediates, on the physical performance of male mice was performed.

Statistical processing of the data obtained to establish differences between groups was performed using the F-test of ANOVA.

Studies have shown that in their effect on physical performance, these compounds were superior to the reference drug - deanol aceglumate at an optimal dose of 50 mg / kg.

In the process of developing new actoprotective agents, we consider it appropriate to use the ability of the Krebs cycle acids to enhance the antihypoxic, actoprotective and nootropic activity of the base cationic groups in salts.

KEYWORDS: screening studies; physical performance; the ultimate swimming; actoprotective activity; outbred male mice; forced swimming test; succinic salt of diethylaminoethanol fumaric ester

УДК: 616-085: 615.035.1: 615.035.4

Польза или вред системных кортикостероидов при внебольничной пневмонии у взрослых: обобщение обзоров

©2020. Н.В. Ефимов¹, Р.Ф. Сайфуллин², В.Б. Шуньков¹¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: nvef@rambler.ru

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Проблема снижения летальности пациентов с внебольничной пневмонией остается крайне важной, несмотря на успехи в разработке антибиотиков. Имеется определенный консенсус по вопросам этиологического лечения типичных и атипичных вариантов заболевания. Однако эффективность кортикостероидов в качестве средства патогенетической терапии на протяжении многих лет остается предметом дискуссии, вопреки большому количеству проведенных исследований и нескольким десяткам их обзоров.

Целью нашего исследования является обобщение ряда систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний для оценки доказательств влияния адьювантного применения системных КС у взрослых с ВП на летальность, динамику симптомов, опасность осложнений и вредных побочных эффектов.

Нами с июля по сентябрь 2020 года был проведен поиск систематических обзоров, вышедших в период с 2000-го по 2020 год, в базах данных PubMed, Embase, CENTRAL в соответствии с рекомендациями Кокрановского руководства по систематическим обзорам 6-й версии. Методологический уровень отобранных обзоров оценивался по формуляру AMSTAR-2.

Отобраны 12 систематических обзоров, которые были выполнены в разных странах с 2012-го по 2018 год и охватывали 24 клинических испытания с 2791 участником. Сравнение и обобщение обзорных данных подтверждает, что дополнительное назначение КС приводит к снижению летальности при тяжелом течении ВП, а вне зависимости от тяжести ВП – к снижению риска неуспешного лечения в первые 5–7 дней от его начала, ускорению наступления признаков клинического улучшения, уменьшению риска развития дыхательной недостаточности и перевода на искусственную вентиляцию легких, уменьшению сроков пребывания в стационаре и лечения в отделении интенсивной терапии. Короткие курсы стероидной терапии не приводили к достоверному увеличению риска вредных побочных явлений, за исключением гипергликемии, которая легко контролировалась.

Наш анализ также показал, что существует целесообразность преодоления разрыва между действующими регламентами и доказательной базой актуальных систематических обзоров РКИ по вопросу применения КС при ВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничная пневмония; кортикостероиды; летальность; взрослые, адьювантная терапия, патогенетическое лечение, побочные явления, длительность стационарного лечения, гипергликемия, суперинфекция, клинические рекомендации

DOI: 10.17816/phf52805/2713-153X-2020-4-2-36-51

СОКРАЩЕНИЯ:

ВП – внебольничная пневмония;

КС – кортикостероиды;

РКИ – рандомизированные контролируемые испытания;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ОИТ – отделение интенсивной терапии;

AMSTAR – оценка методологического качества систематических обзоров;

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;

PubMed – англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций;

Embase – доступ к ключевой биомедицинской информации;

CENTRAL – архив полнотекстовых биомедицинских публикаций со свободным доступом.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония является одним из самых распространенных и смертоносных острых инфекционных заболеваний. По вопросам этиологического лечения ее типичных и атипичных вариантов имеется определенный консенсус, однако патогенетическая терапия на протяжении многих лет остается предметом дискуссии. Это в первую очередь относится к применению противовоспалительных препаратов, наиболее изученными и доступными из которых являются системные кортикостероиды.

Несогласованность отражается в национальных рекомендациях по диагностике и лечению пневмонии. Так, в российских документах [1] применение КС рекомендуется только при тяжелой внебольничной пневмонии в случае развития септического шока. В руководстве Британского национального института здоровья предусматривается назначение кортикостероидов пациентам с ВП, если КС назначены им ранее по поводу других заболеваний [2]. В соответствующем документе Голландской рабочей группы по политике в области антибиотиков совместно с ассоциацией пульмонологов констатируется опасность и нежелательность применения стероидов при пневмонии [3]. В нарративных тематических обзорах также констатируется неопределенность решения проблемы [4].

Вместе с тем, не вызывает сомнения, что основным звеном патогенеза пневмонии является воспаление с типовыми клеточными и биохимическими проявлениями, часть из которых представляют собой доказанные «мишени» для КС. Эти эффекты выявлены в многочисленных модельных экспериментах на животных и даже при моделировании воспаления легких у людей. Так, в рандомизированном контролируемом испытании на здоровых добровольцах, которым введением эндотоксина в сегмент легкого провоцировали местную и системную воспалительную реакцию, было продемонстрировано преимущественно системное противовоспалительное действие КС с защитным эффектом в отношении проницаемости капилляров [5]. Все эти сведения являются первичной основой для предложения кортикостероидов в качестве дополнения к этиотропной терапии ВП.

Выявлены и изучены также иммуносупрессивный, гипергликемический, антипростогландиновый, кардиотонический, вазотонический и минералокортикоидный эффекты, которые потенциально опасны из-за возможности вредных побочных явлений, способных перевесить полезные лечебные свойства КС [6].

На протяжении нескольких десятилетий с целью изучения возможности применения КС для лечения пациентов с ВП было выполнено множество исследований с различным дизайном. Их результаты подвергались метаанализу в ряде обзоров и оказались разнонаправленными.

Мы считаем целесообразным обобщение целого ряда систематических обзоров РКИ для оценки доказательств влияния адыювантного применения системных кортикостероидов у взрослых с внебольничной пневмонией на летальность, динамику симптомов, опасность осложнений и вредных побочных эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено обобщение систематических обзоров в соответствии с рекомендациями Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [7]. Первоначально соавторами был согласован протокол исследования

с определением его типа как обобщения результатов нескольких систематических обзоров, в которых оценивались различные исходы (конечные точки) одного лечебного воздействия при одном заболевании. Поиск релевантных источников был осуществлен в базах данных PubMed, Embase, CENTRAL с использованием комбинации ключевых слов: “pneumonia”, “community-acquired pneumonia”, “corticosteroid”, “glucocorticoid”, “steroid”, “prednisolone”, “triamcinolon”, “cortisone”, “hydrocortisone”, “dexamethasone”. Отбирались работы, опубликованные не ранее 2000 года.

В данном исследовании рассматривались полнотекстовые систематические обзоры рандомизированных клинических испытаний разных системных кортикостероидов у взрослых больных с внебольничной пневмонией любой степени тяжести, в которых оценивались такие исходы как:

- летальность;
- скорость стабилизации больного;
- задержка эффекта терапии;
- продолжительность нахождения на искусственной вентиляции легких;
- продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии;
- осложнения в виде обострения дыхательной недостаточности или генерализации инфекции и нежелательные побочные явления в виде гипергликемии, гипертензии, желудочно-кровоотечения.

Исключались обзоры РКИ при вирусных пневмониях, обзоры обзорных исследований, смешанные обзоры РКИ и обзорных исследований, нарративные тематические обзоры.

Два автора (Н.В. Ефимов и Р.Ф. Сайфуллин) независимо друг от друга по названиям, резюме и полным текстам отбирали систематические обзоры в соответствии с критериями включения и исключения, независимо оценивали их методологический уровень и риск систематических ошибок, используя инструменты AMSTAR-2 [8]. Эта система позволяет оценить общий уровень научной надежности результатов обзора как критически низкий (более одного критического недостатка), низкий (один критический недостаток), умеренный (более одного некритического недостатка) и высокий (отсутствие или один некритический недостаток). Контрольный формуляр доступен на веб-сайте AMSTAR-2 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

Поскольку данная система оценки была предложена в 2017 году, а большинство систематических обзоров выполнены раньше, два ее требования (наличие опубликованного протокола и библиографических данных исключенных исследований с более подробным описанием причины исключения) оценивались как некритические недостатки.

Указанные авторы провели также независимую выборку результатов обзоров и совместное их обсуждение. Третий автор (В.Б. Шуньков) привлекался для обсуждения спорных вопросов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальные результаты поиска дали 623 источника. После удаления 43 дубликатов для дальнейшего анализа были отобраны 580 исследований. В результате дальнейшей работы выделены 22 источника, которые были проверены на соответствие требованиям. Для обобщения были отобраны 12 систематических обзоров (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема отбора систематических обзоров для обобщения
Fig. 1. A block diagram selection of systematic reviews to summarize

Необходимо отметить, что все обзоры включали только РКИ, отбор которых из нескольких баз данных и извлечение результатов проводилось независимо не менее чем двумя авторами. Анализ риска систематических ошибок в первичных испытаниях проводился авторами обзоров с использованием современных формуляров, но в ряде случаев было оценено влияние смещений на результат. Применялись адекватные статистические методы при метаанализе с оценкой разнородности данных. В большинстве обзоров нет сведений о запросах индивидуальных данных, в нескольких – не проведена оценка публикационного смещения.

Четыре обзора Horita, 2016 [9], Jiang, 2019 [10], Huang, 2019 [11], Nie, 2012 [12] финансировались из национальных научных фондов, один [13] – из фонда Кокрановского сообщества, другие четыре – Chen, 2015 [14], Marti, 2015 [15], Vi, 2016 [16], Siemieniuk, 2015 [17] не имели финансовой поддержки, по остальным в текстах нет сведений.

Десять обзоров были исключены из шорт-листа. Данные о них представлены в табл. 1.

Из 12 систематических обзоров, отобранных для обобщения, шесть включали пациентов с тяжелым течением ВП, остальные – пациентов с ВП вне зависимости от степени тяжести. Группа с тяжелым течением ВП анализировалась дополнительно. Диагностика тяжелой пневмонии в первичных испытаниях проводилась по критериям PSI [27], CURB-65 [28], British Thoracic Society [29] или American Thoracic Society [30] с учетом сходности их прогностического уровня [31]. Оценка методологического уровня отобранных обзоров представлена в табл. 2.

Системные КС применялись на фоне антибактериальной терапии. Использовались различные препараты, преимущественно с короткой активностью (преднизолон, гидрокортизон) в средних дозах курсом 5–7 дней, реже – с длинной активностью (дексаметазон) в средних дозах курсом от одного до трех дней.

Планы всех РКИ, включенных в системные обзоры, предусматривали оценку сходного первичного исхода, но перечни вторичных исходов различались. Спектр этих конечных точек достаточно полно отражает критерии, на основе

Перечень РКИ, исключенных из финального списка, и причины исключения
The list of randomized controlled trials (RCT) excluded from the final list and the reasons for exclusion

Табл. 1.
Table 1.

№ п/п	Обзор	Причина исключения
1.	Siempos, 2008 [18]	Работа состоит из нескольких коротких обзоров разных дополнительных средств при ВП, проведен метаанализ только трех открытых РКИ применения КС
2.	Seagraves, 2018 [19]	Это краткое описание (snapshot) другого обзора
3.	Lamontagne, 2010 [20]	Бесплатный полный текст недоступен
4.	Chen, 2011 [21]	Кокрановский обзор, который был развит в 2017 году
5.	Wan, 2016 [22]	Смешанный обзор РКИ и когортных исследований
6.	Wu, 2018 [23]	Бесплатный полный текст недоступен
7.	Vanoni, 2019 [24]	Большой нарративный обзор
8.	Calfee, 2007 [20]	Разбор синдрома повреждения легких критически низкого качества по AMSTAR-2
9.	Tian, 2016 [25]	Полный текст на китайском языке
10.	Salluh, 2008 [26]	Смешанный обзор РКИ и обсервационных исследований

Оценка научной надежности включенности систематических обзоров по критериям AMSTAR-2 [8]
Scientific reliability assessment of the inclusion of systematic reviews according to the AMSTAR-2 criteria [8]

Табл.2.
Table 2.

№ п/п	Обзор	№ критериев AMSTAR-2																Общая оценка
		1	2*	3	4	5	6	7*	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
1.	Marti, 2015 [15]	+	+	+	±	+	+	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+	средняя
2.	Horita, 2015 [32]	+	-	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	низкая
3.	Shafiq, 2013 [33]	+	-	+	±	+	+	±	+	-	-	+	-	-	-	-	+	низкая
4.	Siemieniuk, 2015 [34]	+	-	+	±	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	средняя
5.	Cheng, 2014 [35]	+	-	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	низкая
6.	Stern, 2017 [13]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	высокая
7.	Briel, 2018 [6]	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	средняя
8.	Nie, 2012 [12]	+	-	+	+	+	+	-	±	±	-	+	-	+	+	+	+	средняя
9.	Huang, 2019 [9]	+	-	+	+	+	+	-	±	±	-	+	+	-	+	+	+	низкая
10.	Bi, 2016 [16]	+	-	+	±	+	+	-	+	±	-	+	-	+	+	+	+	средняя
11.	Chen, 2015 [14]	+	-	+	±	+	+	-	+	±	-	+	-	+	+	-	+	низкая
12.	Jiang, 2019 [10]	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	низкая

Примечание: «+» – соответствует критериям AMSTAR-2, «-» – не соответствует критериям AMSTAR-2, «±» – частично соответствует критериям AMSTAR-2, * – не учитывались как критические критерии.
Note: “+” – meets the AMSTAR-2 criteria, “-” – does not meet the AMSTAR-2 criteria, “±” – partially meets the AMSTAR-2 criteria, * – were not considered as critical criteria.

которых строится оценка эффективности дополнительного к антибиотикам применения системных КС при ВП бактериальной этиологии.

Первичный исход:

1. Летальность от всех причин в течение 30 дней со времени рандомизации (в нескольких РКИ – летальность от всех причин в период лечения).

Вторичные исходы:

1. Отсутствие положительного терапевтического эффекта в течение 5–7 дней от рандомизации, что определялось смертью, ухудшением рентгенологической картины легких или сохранением одного или нескольких симптомов клинической нестабильности в виде фебрильной лихорадки, тахикардии, тахипноэ, гипотонии, спутанности сознания.

2. Перевод в ОИТ.

3. Развитие острой дыхательной недостаточности с переводом на ИВЛ.

4. Развитие шока.

5. Длительность нахождения в ОИТ.
 6. Длительность нахождения на ИВЛ.
 7. Время клинического улучшения (нормализация температуры тела и показателей гемодинамики и дыхания).
 8. Продолжительность стационарного лечения.
 9. Длительность нормализации рентгенограммы легких.
 10. Развитие локальных осложнений (эмпиема плевры, абсцесс легкого или пневмоторакс).
 11. Развитие суперинфекции или вторичной инфекции не ранее 72 часов после рандомизации.
 12. Гипергликемия.
 13. Желудочно-кишечное кровотечение.
 14. Нейропсихические нарушения (спутанность сознания или судороги).
 15. Кардиальные нарушения (аритмия или блокада сердца, сердечная недостаточность, коронарная недостаточность).
- Характеристика включенных систематических обзоров представлена в табл. 3.

Описательная характеристика включенных систематических обзоров
Descriptive characteristics of the included systematic reviews

Табл.3.
Table 3.

Marti, 2015 [15]	
Включенные в обзор РКИ	14 испытаний с 1955-го по 2013 год
Пациенты	1028 взрослых пациентов с ВП, из них 167 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Различные схемы парентерального введения гидрокортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, перорального приема преднизолона в дозах от 7,5 мг до 525 мг в пересчете на преднизолон в день, длительностью от одного до девяти дней
Лечение в контрольных группах	Плацебо в дополнение к стандартному лечению
Оцененные исходы	Первичный: летальность в течение 30 дней от начала лечения. Вторичные: время наступления клинического улучшения, длительность ИВЛ, гипергликемия, желудочно-кишечное кровотечение

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 39

Методы оценки риска систематических ошибок	Шкала Jadad [2]. У 10 РКИ риск оценен как низкий
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I^2 , модель случайных эффектов. Метаанализ общий и в подгруппе с тяжелой ВП
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Horita, 2015 [9]	
Включенные в обзор РКИ	Десять испытаний с 1972-го по 2015 год
Пациенты	1780 взрослых пациентов с ВП, из них 868 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон в таб. 20–50 мг в день, гидрокортизон до 500 мг в день, метилпреднизолон по 1 мг/кг в день
Лечение в контрольных группах	Не указаны
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации. Вторичные: длительность пребывания в ОИТ, время наступления клинического улучшения
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях [36]
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I^2 , модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая
Shafiq, 2013 [33]	
Включенные в обзор РКИ	Восемь испытаний с 1972-го по 2011 год
Пациенты	1119 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения пероральных или парентеральных препаратов длительностью 3–7 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартная схема лечения без КС
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации. Вторичные: длительность пребывания в ОИТ, время наступления клинического улучшения, назначение ИВЛ, длительность госпитализации, длительность нормализации рентгенологической картины, развитие шока
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I^2 , модель случайных эффектов. Дополнительный анализ в подгруппах, находившихся в ОИТ и не находившихся в ОИТ
Оценка обзора по AMSTAR-2	Крайне низкая
Siemieniuk, 2015 [17]	
Включенные в обзор РКИ	12 РКИ
Пациенты	1978 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения парентеральных препаратов длительностью до семи дней
Лечение в контрольных группах	Плацебо в дополнение к стандартной схеме лечения
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации. Вторичные: перевод на ИВЛ, время наступления клинического улучшения, развитие ОРДС. Продолжительность госпитализации, развитие гипергликемии, желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	По критериям GRADE
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I^2 , модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Cheng, 2014 [35]	
Включенные в обзор РКИ	Четыре РКИ с 2005-го по 2011 год
Пациенты	264 взрослых пациента с тяжелой ВП (по CURP-65 \geq 3 или PSI \geq 4)

Схемы применения КС в основных группах	Гидрокортизон в/в 240 мг/д. Метилпреднизолон в/в болюс 200 мг, затем 20 мг каждые 6 часов с последующим снижением частоты введения. Преднизолон таб. 40 мг/д. Длительность курсов 7–9 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с добавлением плацебо (в одном из испытаний нет сведений)
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации или за 30 дней наблюдения Вторичные: продолжительность стационарного лечения, длительность пребывания в ОИТ, длительность нахождения на ИВЛ, побочные эффекты (метаанализ не проводился)
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях и критерии GRADE
Статистические методы метаанализа	Гетерогенность по I ² и Q критериям, модель случайных эффектов
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая

Stern, 2017 [13]

Включенные в обзор РКИ	13 РКИ с 1956-го по 2015 год
Пациенты	1954 взрослых с ВП, в том числе связанной с медицинской помощью, из них с тяжелой ВП – 999 человек
Схема применения КС в основных группах	Системные КС перорально или парентерально продолжительностью до девяти дней в дополнение к антибиотикотерапии
Лечение в контрольных группах	Антибиотики с плацебо или без плацебо
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в течение 30 дней от рандомизации Вторичные: отсутствие положительного эффекта в течение 5–7 дней от начала лечения, развитие острой дыхательной недостаточности, развитие сепсиса, перевод в ОИТ, длительность госпитализации, скорость клинического улучшения после начала лечения, побочные эффекты КС
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, оценка неоднородности по I ² критерию. Оценка в подгруппах с тяжелой ВП и легкой ВП. Оценка публикационного смещения по Эггеру и воронкообразному графику
Оценка обзора по AMSTAR-2	Высокая

Briel, 2018 [6]

Включенные в обзор РКИ	Шесть испытаний с 2005-го по 2015 год
Пациенты	1506 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон таб. 40–50 мг/д, или гидрокортизон болюсом 200 мг в/в, затем 10 мг каждый час, или метилпреднизолон 0,5 мг/кг в/в дважды в день в течение четырех дней, или дексаметазон в/в по 5 мг в день в течение трех дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без плацебо
Оцененные исходы	Первичный: 30-дневная смертность от всех причин Вторичные: длительность стационарного лечения, направление в ОИТ, время клинической стабилизации, безуспешность лечения в первые 72 часа, безуспешность лечения длительностью после 72 часов, повторная госпитализация, гипергликемия, желудочно-кишечное кровотечение, плевральный выпот или эмпиема, нервно-психические нарушения
Методы оценки риска систематических ошибок	Критерии GRADE
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, гетерогенность по I ² критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя

Nie, 2012 [12]

Включенные в обзор РКИ	Девять испытаний с 1956-го по 2011 год
------------------------	--

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 39

Пациенты	970 пациентов с ВП, из них 214 – с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Использовались различные кортикостероиды, включая гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и метилпреднизолон в течение 1–9 дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность Вторичные: желудочно-кишечные кровотечения, суперинфекция
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях. Оценка публикационного смещения по Эггеру
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, гетерогенность по I ² критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Huang, 2019 [11]	
Включенные в обзор РКИ	Девять испытаний с 1993-го по 2015 год
Пациенты	916 взрослых пациентов с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Преднизолон 40 мг/д, или гидрокортизон от 200 до 600 мг/д, или метилпреднизолон от 50 до 200 мг/д. Длительность лечения КС – от двух до семи дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин Вторичные: длительность нахождения в ОИТ, длительность ИВЛ, развитие гипергликемии, появление желудочно-кишечного кровотечения, неблагоприятные сердечные события
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I ² критерию. Оценка публикационного смещения по Эггеру и воронкообразному графику
Оценка научной надежности обзора по AMSTAR-2	Низкая
Bi, 2016 [16]	
Включенные в обзор РКИ	Восемь испытаний с 1993-го по 2015 год
Пациенты	528 взрослых с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Различные типы кортикостероидов, включая гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон и преднизолон. Продолжительность лечения кортикостероидами составляла от одного до девяти дней
Лечение в контрольных группах	Стандартное лечение с плацебо или без него
Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: длительность нахождения в ОИТ, продолжительность стационарного лечения, развитие ОРДС, перевод на ИВЛ, нежелательные явления
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I ² критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Средняя
Chen, 2015 [14]	
Включенные в обзор РКИ	Семь испытаний с 2005-го по 2012 год
Пациенты	944 взрослых с ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения системных КС
Лечение в контрольных группах	Стандартная терапия с плацебо или без него

Оцененные исходы	Первичный: летальность от всех причин в период госпитализации Вторичные: продолжительность стационарного лечения, длительность нахождения в ОИТ, нежелательные явления, такие как суперинфекция, гипергликемия и желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I ² критерию
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая
Jiang, 2019 [10]	
Включенные в обзор РКИ	Девять испытаний с 1993-го по 2017 год
Пациенты	665 взрослых с тяжелой ВП
Схема применения КС в основных группах	Разные схемы назначения системных КС
Лечение в контрольных группах	Стандартная терапия с плацебо или без него
Оцененные исходы	Летальность от всех причин, развитие септического шока, перевод на ИВЛ, желудочно-кишечное кровотечение
Методы оценки риска систематических ошибок	Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях
Статистические методы метаанализа	Модель случайных или фиксированных эффектов, неоднородность по I ² критерию. Дополнительный анализ в подгруппах с разными дозами или продолжительностью введения КС
Оценка обзора по AMSTAR-2	Низкая

Результаты и их доказательный уровень по каждому из включенных системных обзоров
The results and the evidence level for each of the included system reviews

Табл.4.
Table 4.

Системный обзор		Выводы авторов обзора	
Martí, 2015 [15]			
Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась RR 0.85 (0.55–1.29)	p>0.05, I ² 40,9%	Есть надежные доказательства того, что дополнительное назначение КС при ВП приводит к ускорению клинической стабилизации, уменьшению срока пребывания в стационаре Статистически значимое снижение летальности в группе пациентов с тяжелой ВП является ненадежным из-за малого числа случаев
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже в основной группе RR 0.47 (0.23–0.96), NNT 11	p<0.05, I ² 0,0%	
Длительность стационарного лечения	При применении КС – 9.0 (7.6–10.7), без КС – 10.6 (7.4–15.3)	p<0.001	
Среднее время клинической стабилизации	При применении КС – 3.3 (2.7–4.1), без КС – 4.3 (3.6–5.1)	p<0.0001	
Перевод на ИВЛ	Был реже в основной группе RR 0.41 (0.29–0.60), NNT 7	p<0.0001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Одинаковая частота в основной и контрольной группах		
Horita, 2015 [9]			
Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась OR 0.85 (0.53–1.21)	p>0.05, I ² 0,0%	КС сокращают продолжительность пребывания в больнице по поводу ВП КС сокращают время клинической стабилизации ВП, КС снижают летальность при тяжелой ВП Частота нежелательных побочных явлений была невысокой, и ее статистический анализ не проводился
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже в основной группе OR 0.49 (0.19–0.9)	p=0.03, I ² 0,0%	
Среднее время клинической стабилизации	При применении КС было меньше в среднем на 1.16 дней ((-1.73) – (-0.58))	p<0.001	

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 43

Длительность стационарного лечения	При применении КС короче в среднем на 0.98 дней ((- 1.26) – (- 0.71))	p<0.001	
Побочные явления	В некоторых испытаниях наблюдались редкие нежелательные явления, их метаанализ не проводился из-за различия в их описании		
Shafig, 2013 [33]			
Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась RR 0.73 (0.42–1.27)	p=0.27, I ² 0,0%	Доказательства умеренного уровня предполагают, что дополнительная стероидная терапия у взрослых, госпитализированных с ВП, сокращала продолжительность пребывания в стационаре, но не влияла на летальность. Менее надежные данные (из-за редкости событий) указывают на возможность уменьшения риска развития шока и риска задержки нормализации рентгенологической картины легких
Длительность стационарного лечения	При применении КС короче в среднем на 1.11 дней ((- 2.12) – (- 0.28))	p=0.01, I ² 3,0%	
Развитие шока после назначения лечения	Наблюдалась реже в основных группах RR 0.12 (0.03–0.41)	p=0.00	
Стойкость аномалий рентгенограммы легких более 7 дней	Наблюдалась реже в основных группах RR 0.13 (0.06–0.22)	p=0.01	
Siemieniuk, 2015 [17]			
Летальность от всех причин	Была ниже при применении КС RR 0.67 (0.45–1.05); RD 2.8%	Умеренная степень доказательности по GRADE	У госпитализированных взрослых с внебольничной пневмонией системная терапия кортикостероидов может снизить смертность примерно на 3%, потребность в механической вентиляции примерно на 5% и пребывание в стационаре примерно на день
Перевод на ИВЛ	Был реже при назначении КС RR 0.45 (0.26–0.79); RD 5.0%	Умеренная степень доказательности по GRADE	
Развитие ОРДС	Было реже при применении КС RR 0.24 (0.10–0.56); RD 6.2%	Умеренная степень доказательности по GRADE	
Время клинической стабилизации	При применении КС сократилось в среднем на 1.22 дня ((- 2.08) – (- 0.35))	Высокая степень доказательности по GRADE	
Развитие желудочно-кишечного кровотечения	Одинаковая частота в основной и контрольной группах	Высокая степень доказательности по GRADE	
Cheng, 2014 [35]			
Летальность от всех причин в течение 30 дней со дня рандомизации	Была ниже при применении КС RR 0.47 (0.23–0.96)	p=0.03, I ² 46,0%	На основании имеющихся ограниченных данных мы предполагаем, что, хотя стероидная терапия может снизить летальность и улучшить прогноз взрослых пациентов с тяжелыми ВП, результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за нестабильности объединенных оценок
Stern, 2017 [12]			
Летальность при ВП любой тяжести	Была ниже при применении КС RR 0.66 (0.45–0.92)	p=0.015, I ² 0,0%	Кортикостероиды снизили смертность среди взрослых с тяжелой ВП. У людей с ВП, получавших кортикостероиды, была меньшая частота клинических неудач, более короткое время до выздоровления, более короткое пребывание в больнице и меньшее количество осложнений. У людей, получавших кортикостероиды, гипергликемия встречалась чаще, чем у тех, кто не получал кортикостероиды. Лечение кортикостероидами не было связано с повышением частоты других серьезных нежелательных явлений.
Летальность при нетяжелой ВП	Не отличалась в основной и контрольной группах RR 0.95 (0.45–2.00)	p=0.89, I ² 20,0%	
Летальность при ВП тяжелой степени	Была ниже при применении КС RR 0.58 (0.40–0.84) NNT 18	p=0.004, I ² 12,0%	
Отсутствие положительного эффекта в течение 5–7 дней от начала лечения	Наблюдалось реже при применении КС RR 0.40 (0.23–0.70)	p=0.002, I ² 72,0%	
Время до наступления клинической стабилизации	При применении КС сократилось в среднем на 1.83 дня ((-2.45) – (-1.21))	p<0.00001, I ² 83,0%	

Перевод на ИВЛ	Был реже при назначении КС RR 0.40 (0.20–0.71)	p=0.0062, I ² 0,0%	Степень доказательности этих заключений преимущественно умеренная, но высокая степень доказательности снижения числа клинических неудач при использовании КС
Развитие шока	Наблюдалось реже при назначении КС RR 0.18 (0.09–0.34)	p<0.00001, I ² 0.0%	
Перевод в ОИТ	Различие между группами статистически незначимо RR 0.73 (0.45–1.18)	p=0.19, I ² 0,0%	
Длительность нахождения в ОИТ	При применении КС была меньше в среднем на 1.88 дня ((– 2.96) – (–0.86))	p=0.00058, I ² 46,0%	
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1.88 дня ((– 4.92) – (– 0.89))	p=0.0048, I ² 91,0%	
Развитие вторичной инфекции	Различие между группами статистически незначимо RR 1.19 (0.73–1.93)		

Briel, 2018 [6]

Летальность от всех причин в течение 30 дней со дня рондомизации	Различие между группами статистически незначимо OR 0.75 (0.46–1.21)	p=0.24	Дополнительное лечение кортикостероидами у пациентов, госпитализированных с ВП, сокращало время достижения клинической стабильности и время пребывания в стационаре примерно на день без значительного влияния на смертность (высокая степень доказательности). Кортикостероиды могут повышать риск повторной госпитализации, связанной с ВП (умеренная степень доказательности). Кортикостероиды могут повышать риск развития гипергликемии (высокая степень доказательности)
Перевод в ОИТ	Различие между группами статистически незначимо OR 0.74 (0.45–1.21)	p=0.23	
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1,15 дня ((– 1,75) – (– 0,55))	p<0.001	
Повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки	Была чаще при применении КС – 5%, в контрольной группе – 2,7% OR 1,85(1,03–3,32)	p=0.04	
Время до наступления клинической стабилизации	Сокращалось при применении КС в среднем на 1.03 дня ((– 1.62) – (– 0.43))	p=0.001	
Нозокомиальная инфекция	Различие между группами статистически незначимо OR 1.31 (0.77–2.24)	p=0.32	
Гипергликемия с потребностью в инсулинотерапии	Встречалась чаще при применении КС OR 2.15 (1.60–2.90)	p<0.001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Различие между группами статистически незначимо OR 0.95 (0.27–3.33)	p=0.093	
Нервно-психические нежелательные явления	Различие между группами статистически незначимо OR 2.98 (0.6–14.9)	p=0.18	

Nie, 2012 [32]

Летальность при ВП любой тяжести	Не отличалась в основной и контрольной группах RR 0.62 (0.37–1.04)	P=0.07, I ² 13,0%	Результаты указывают на улучшение выживаемости пациентов с тяжелой ВП при назначении КС. При пролонгированном назначении КС (более пяти дней), вероятно, снижается летальность при любой тяжести ВП. Из-за малого числа наблюдений уровень доказательности низкий
Летальность при ВП тяжелой степени	Была ниже при применении КС OR 0.26 (0.11–0.64)	P=0,003, I ² 0,0%	
Летальность при ВП любой тяжести при применении КС более 5 дней	Была ниже, чем в контрольной группе без КС OR 0.51 (0.26–0.97)	P=0.04, I ² 37,0%	
Желудочно-кишечное кровотечение	Различие между группами статистически незначимо OR 1.67 (0.41–6.88)	P=0.47, I ² 0,0%	
Гипергликемия	Развивалась чаще при применении КС OR 1.72 (0.40–2.05)	p<0.00001, I ² 21.0%	

Продолжение на следующей стр.

Начало на стр. 43

Huang, 2019 [11]			
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже при применении КС OR 0.63 (0.42–0.95)	P=0.03, I ² 0,0%	Применение КС при тяжелой ВП эффективно и безопасно
Длительность нахождения в ОИТ	При применении КС была меньше в среднем на 2.52 дня ((- 4.88) – (- 0.15))	p=0.04	
Перевод на ИВЛ	Шансы отличались статистически незначимо OR 0.53 (0.28–1.02)	p=0.06	
Гипергликемия	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.00 (0.60–1.67)	p=0.99	
Желудочно-кишечное кровотечение	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.00 (0.38–2.6)	p=0.99	
Кардиальные нежелательные явления	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.59 (0.18–1.90)	p=0.38	
Vi, 2016 [16]			
Летальность от всех причин	Была ниже при применении КС RR 0.46 (0.28–0.77)	p=0.003	Дополнительная терапия КС снижает летальность от всех причин у пациентов с тяжелой ВП. При применении КС более пяти дней этот эффект более выражен. Кроме того, исследование показало, что лечение КС было безопасным и уменьшало риск развития ОРДС и необходимость ИВЛ. Степень доказательности умеренная из-за ограниченного количества пациентов с тяжелой ВП
Летальность от всех причин при лечении КС более 5 дней	Была ниже при применении КС RR 0.41 (0.21–0.83)	p=0.01, I ² 15,1%	
Развитие ОРДС	Шансы были ниже в основной группе RR 0.23 (0.07–0.80)	p=0.02	
Перевод на ИВЛ	Шансы были ниже в основной группе RR 0.50 (0.27–0.92)	p=0.02	
Гипергликемия с необходимостью инсулинотерапии	Равные шансы развития в основной и контрольной группах OR 1.03 (0.60–1.67)	p=0.91	
Желудочно-кишечное кровотечение	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.66 (0.19–2.31)	p=0.52	
Chen, 2015 [14]			
Летальность при ВП любой тяжести	Различия между основной и контрольной группами статистически незначимо RR 0.77 (0.46–1.27)	p=0.30	Применение КС при ВП может существенно сократить продолжительность болезни и имеет благоприятный профиль безопасности. КС не влияют на уровень летальности при ВП. Результаты оригинальных исследований согласуются между собой, что результируется надежностью метаанализа
Длительность пребывания в стационаре	При применении КС была меньше в среднем на 1.7 дня ((- 2.01) – (- 1.39))	p<0.00001	
Длительность нахождения в ОИТ	Различия статистически незначимы 1.17 (1.68–4.02)	p=0.42	
Развитие суперинфекции	Отношение шансов статистически незначимо RR 1.32 (0.66–2.63)	p=0.42	
Гипергликемия	Отношение шансов развития статистически незначимо RR 1.84 (0.76–4.41)	p=0.17	
Желудочно-кишечное кровотечение	Отношение шансов развития статистически незначимо RR 1.98 (0.37–10.59)	p=0.42	

Jiang, 2019 [10]			
Летальность при тяжелой ВП	Была ниже при применении КС RR 0.47 (0.3–0.74)	p=0.01	Дополнительное назначение КС дало благоприятные результаты при лечении тяжелой ВП, о чем свидетельствует снижение летальности от всех причин, частоты развития септического шока и потребности в механической вентиляции без повышения риска нежелательных явлений
Развитие суперинфекции	Равные шансы в группах OR 1.11 (0.14–9.13)	p=0.92	
Развитие септического шока	Наблюдалось реже в основной группе OR 0.15 (0.07–0.29)	p<0.001	
Перевод на ИВЛ	Происходил реже при назначении КС OR 0.32 (0.20–0.58)	p<0.001	
Желудочно-кишечное кровотечение	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 0.83 (0.27–2.52)	p=0.74	
Гипергликемия	Шансы развития отличались статистически незначимо OR 1.3 (0.68–2.49)	p=0.42	

Примечание: RR – отношение рисков, OR – отношение шансов, в скобках даны 95% доверительные интервалы, p – вероятность α-ошибки эффекта, NNT – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного летального исхода.
 Note: RR – risk ratio, OR – odds ratio, 95% confidence intervals are given in parentheses, p – probability of α-error of effect, NNT – number needed to treat, the number of patients who must be treated to prevent one death.

Обзор, изданный в 2017 году Кокрановской группой по острым респираторным инфекциям [13], отличается наиболее высоким методическим уровнем, широтой поиска информации и является эталоном. Его результаты подкрепляются данными других обзоров, выполненных с меньшей тщательностью, на менее объемном материале, но с использованием адекватных инструментов отбора и анализа первичных данных. Необходимо отметить, что между авторами систематических обзоров нет принципиальных разногласий при оценке влияния КС на летальность, но при дополнительном расчете по подгруппам убедительно показано, что этот эффект проявляется у пациентов с тяжелой ВП.

Общая оценка вреда

С учетом первого этического принципа медицины начнем обобщение с оценки возможного вреда от назначения КС в виде дополнения к этиотропному лечению пациентов с ВП. В испытаниях было показано:

- отсутствие увеличения риска смерти пациентов с ВП, получавших КС;
- отсутствие повышенного риска развития генерализации инфекции и вторичных инфекционных осложнений;
- отсутствие увеличения частоты вредных побочных реакций со стороны нервной системы, сердца и желудочно-кишечного тракта;
- более частое развитие гипергликемии, требующей коррекции инсулином.

Все включенные обзоры подтверждают отсутствие повышенного риска вредных побочных явлений при проведении краткосрочных курсов стероидной терапии в средних дозах или ультракоротких курсов в повышенных дозах.

В обзоре Briel, et al. [6] есть указание на учащение случаев повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки в группе пациентов, получавших КС. Этот исход рассматривался только в одном этом обзоре. В протоколы первичных РКИ этот исход не был включен. Особенностью обзора является то, что

авторы получили индивидуальные данные и провели статистический анализ базового материала. Авторы отмечают, что их результаты могут не совпадать с данными первичных РКИ. Кроме того, увеличение числа случаев повторной госпитализации не соотносится с данными о снижении летальности и обострений при применении КС. Исходя из этих фактов, авторы указывают на целесообразность экономического анализа, хотя польза для пациентов очевидна.

Оценка пользы

В пользу назначения адьювантного назначения КС свидетельствует ряд клинически значимых эффектов:

- снижение летальности при тяжелом течении ВП;
- снижение риска неуспешного лечения в первые 5–7 дней от его начала;
- ускорение наступления признаков клинического улучшения;
- уменьшение риска развития дыхательной недостаточности и перевода на ИВЛ;
- уменьшение сроков стационарного лечения и лечения в ОИТ.

В нескольких обзорах при проведении дополнительного анализа достоверно показано, что все положительные эффекты КС были более выражены в группе пациентов с тяжелым течением болезни, а снижение летальности отмечалось только в этой группе.

Риск систематических ошибок и степень доказательности результатов

Кортикостероиды применяются в клинической практике со второй половины прошлого века, и их эффективность при многих заболеваниях была подтверждена скорее практическим опытом, чем научными исследованиями. Это доступные и сравнительно недорогие препараты, давно допущенные к применению во всех странах. Дополнительные клинические исследования КС, как правило, не финансируются производителями, поэтому смещения результатов при конфликте интересов маловероятны. Однако у исследователей вполне может иметься личный опыт применения данных препаратов по показаниям и вне инструкций, под влиянием которого возможны систематические ошибки.

Анализ, проведенный авторами обзоров, показал, что основными причинами относительно высокого риска ошибок являются недостаточное сокрытие распределения пациентов, недостаточное ослепление и публикационные смещения. Результатом их воздействия может быть переоценка пользы и недооценка вреда.

Исходя из этого, степень доказательности первичного и ряда вторичных исходов следует оценить как умеренную. Поскольку метаанализы показали весьма выраженное снижение риска неуспешности лечения в первые 5–7 дней от его начала и ускорение наступления признаков клинического улучшения, степень доказательности этих результатов можно оценить как высокую, с уверенностью в том, что они близки к истинному эффекту КС.

Полученные в условиях РКИ результаты применения КС отражают их идеальную эффективность. Однако степень выраженности положительной клинической динамики не вызывает сомнения в их эффективности и в реальных условиях.

Сильные стороны и ограничения полученных научных результатов

Надежность обобщенных сведений определяется тем, что они основываются только на результатах РКИ. Это уменьшает опасность системных ошибок, свойственных обсервационным исследованиям.

Проведенная интегративная оценка первичных и, в особенности, комплекса вторичных исходов позволила оценить разрыв между существующими регламентами и доказательной базой актуальных систематических обзоров РКИ. В действующих российских клинических рекомендациях по ВП [1] положение о нецелесообразности применения КС в «рутинной практике» при тяжелой ВП обосновывается ссылкой на шведские рекомендации 2017 года [37]. Авторы этих рекомендаций ссылаются на устаревший Кокрановский обзор 2011 года [21], который был переработан в 2017 году. Вторая ссылка [38] не содержит обоснования. Кроме того, неясно, что авторы подразумевают под рутинным использованием КС, если их назначение при ВП является назначением не по инструкции (off-label) и требует коллегиального обоснования.

Лимитация полученных результатов определяется их применимостью только в отношении пациентов с ВП бактериальной этиологии на фоне проводимой антибактериальной терапии. Эффективность КС в условиях отсутствия этиотропной терапии при острых вирусных заболеваниях легких в настоящее время

интенсивно изучается и, вероятно, будет учтена при получении надежных результатов. В любом случае должна быть предусмотрена максимально скорая этиологическая диагностика.

Хотя польза от применения КС при ВП очевидна, на основе проведенного обобщения нет возможности представить надежные сведения об оптимальных препаратах, дозах и продолжительности лечения КС. В нескольких обзорах был проведен дополнительный анализ подгрупп, который указывает на предпочтительность средних доз эквивалентных 1 мг/кг массы тела преднизолона в день продолжительностью 5–7 дней. Однако доказательность этих результатов слабая из-за малого числа наблюдений. В ряде обзоров обсуждались данные о возможных «стероид-усиливающих» [39] влияниях антибиотиков и зависимости эффективности патогенетического лечения от патогена [40], но доказательная база была недостаточной для подтверждения этих гипотез.

Несомненно, следует согласиться с общим мнением авторов обзоров о целесообразности организации дополнительных испытаний для разработки более четких индивидуальных критериев выбора оптимальной схемы патогенетической терапии пациентов с ВП.

Выводы

Результаты проведенного обобщения систематических обзоров подтверждают пользу дополнительного к антибактериальной терапии применения системных КС у взрослых пациентов с ВП бактериальной этиологии любой тяжести. У пациентов с тяжелой ВП КС уменьшают риск смертельного исхода и, при любой тяжести данной патологии, ускоряют наступление клинической стабилизации, уменьшают риск неуспешного лечения, снижают частоту развития тяжелой дыхательной недостаточности и укорачивают срок пребывания на стационарном лечении. Краткосрочный курс стероидной терапии увеличивает частоту развития контролируемой гипергликемии и не приводит к увеличению риска других вредных побочных эффектов.

Полученные сведения могут быть использованы при переработке и развитии рекомендаций и стандартов лечения ВП, а также уточнении инструкций по применению КС.

Работа выполнена по личной инициативе. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки от какой-либо организации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. – 2019. – 97 с. – URL: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20Do%A0Do%A4.pdf (дата обращения: 20.11.2020).
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1–12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
3. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/ NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med*. 2012; 70 (2): 90–101.
4. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, et al. Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (19): 4765. DOI: 10.3390/ijms20194765.

5. Bartko J, Schoergenhofer C, Schwameis M, et al. Dexamethasone inhibits endotoxin-induced coagulopathy in human lungs. *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (12): 2471–7. DOI: 10.1111/jth.13504.
6. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (3): 346–54. DOI: 10.1093/cid/cix801.
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. Available from: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf.
9. Horita N, Kaneko T. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia. *CHEST.* 2016; 149 (4): 1104. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.018.
10. Jiang S, Liu T, Hu Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Medicine.* 2019; 98 (26): e16239. DOI: 10.1097/MD.00000000000016239.
11. Huang J, Guo J, Li H, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (13): e14636. DOI: 10.1097/MD.00000000000014636.
12. Nie W, Zhang Y, Cheng J, et al. Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2012; 7 (10): e47926. DOI: 10.1371/journal.pone.0047926.
13. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.
14. Chen L, Chen J, Chen Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Emerg Med.* 2015; 6 (3): 172–8. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.03.002.
15. Marti C, Groscurin O, Harbarth S, et al. Adjunctive Corticotherapy for Community Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10 (12): e0144032. DOI: 10.1371/journal.pone.0144032.
16. Bi J, Yang J, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11 (11): e0165942. DOI: 10.1371/journal.pone.0165942.
17. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (7): 519–28. DOI: 10.7326/M150715.
18. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, et al. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62 (4): 661–8. DOI: 10.1093/jac/dkn283.
19. Seagraves T, Gottlieb M. Are Corticosteroids Beneficial in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia? *Ann Emerg Med.* 2019; 74 (1): e1–3. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.05.001.
20. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest.* 2007; 131 (3): 913–20. DOI: 10.1378/chest.06-1743.
21. Chen Y, Li K, Pu H, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; 3. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub2.
22. Wan Y-D, Sun T-W, Liu Z-Q, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2016; 149 (1): 209–19. DOI: 10.1378/chest.15-1733.
23. Wu W-F, Fang Q, He G-J. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018; 36 (2): 179–84. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.07.050.
24. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci (Basel).* 2019; 7 (1): 10. DOI: 10.3390/medsci7010010.
25. Tian XL, Jiang M, Sun XF, et al. [The indications for glucocorticoids in treating community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2016; 39 (4): 280–5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.006.
26. Salluh JI, Póvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (3): R76. DOI: 10.1186/cc6922.
27. Community-Acquired Pneumonia Clinical Decision Support Implementation Toolkit [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ahrq.gov/hai/tools/ambulatory-care/cap-toolkit/index.html>.
28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58 (5): 377–82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377.
29. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults.* *Thorax.* 2001; 56 (Suppl 4) : iv1–64. DOI: 10.1136/thorax.56.suppl_4.iv1.

30. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (Suppl 2): S27-72. DOI: 10.1086/511159.
31. Fang W-F, Yang K-Y, Wu C-L, et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011; 15 (1): R32. DOI: 10.1186/cc9979.
32. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis 2015 Update. *Sci Rep*. 2015; 5 (1): 14061. DOI: 10.1038/srep14061.
33. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2013; 8 (2): 68–75. DOI: 10.1002/jhm.1992.
34. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
35. Cheng M, Pan Z-y, Yang J, et al. Corticosteroid Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiratory Care*. 2014; 59 (4): 557–63. DOI: 10.4187/respcare.02758.
36. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>.
37. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infectious Diseases*. Taylor & Francis. 2018; 50 (4): 247–72. DOI: 10.1080/23744235.2017.1399316.
38. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №4. – С. 13–48. – URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/437> (дата обращения: 20.11.2020).
39. Fost DA, Leung DY, Martin RJ, et al. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103 (6): 1031–5. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70175-2.
40. Wirz SA, Blum CA, Schuetz P, et al. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. *The European Respiratory Journal*. 2016; 48 (4): 1150–9. DOI: 10.1183/13993003.00474-2016.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Владимирович Ефимов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением клинических исследований Клинической больницы «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nvef@rambler.ru

Рузиль Фларитович Сайфуллин, канд. мед. наук, старший ординатор клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: +79118307913@ya.ru

Виктор Борисович Шуньков, канд. мед. наук, врач-терапевт отделения клинических исследований Клинической больницы «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: +79118307913@ya.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nikolay V. Efimov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of Clinical Research Department, “Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nvef@rambler.ru

Rusal F. Sayfullin, Ph.D. in Medicine, Senior Resident of the Hospital Therapy Clinic, Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; e-mail: +79118307913@ya.ru

Victor B. Shunkov, Ph.D. in Medicine, General Practitioner of the Clinical Research Department, “Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; e-mail: +79118307913@ya.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The benefits or harms of systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia in adults: an overview of reviews

©2020. N.V. Efimov^{1*}, R.F. Sayfullin², V.B. Shunkov¹

¹“Russian Railways-Health” Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: nvef@rambler.ru

Received December 01, 2020;

Revised December 23, 2020;

Accepted December 24, 2020

Background: The problem of reducing mortality in patients with community-acquired pneumonia remains extremely important despite the progress in the development of antibiotics. There is a certain consensus on the etiological treatment of typical and atypical variants of the disease, however, the efficacy of corticosteroids as a means of pathogenetic therapy for many years has remained a subject of discussion, in spite of the large number of studies conducted and several dozen reviews of them.

The aim of our study is to summarize more than one systematic review of randomized controlled trials to assess the evidence for the effect of adjuvant systemic CS in adults with CAP on mortality, symptom dynamics, risk of complications, and harmful side effects.

Methods: From July to September 2020, we searched for systematic reviews in the PubMed, Embase, CENTRAL databases in accordance with the recommendations of the Cochrane Guidelines for Systematic Reviews 6 version up to 2020. The methodological level of the selected reviews was assessed using the AMSTAR-2 form.

Results: 12 systematic reviews were selected that were performed in different countries from 2012 to 2018, covering 24 clinical trials with 2,791 participants. Comparison and generalization of review data confirms that additional prescription of CS led to a decrease in mortality in severe CAP, and with any severity of CAP - to a decrease in the risk of treatment failure in the first 5–7 days from its onset, acceleration of the onset of signs of clinical improvement, and a decrease in the risk of development respiratory failure and transfer to artificial lung ventilation, reducing the length of hospital stay and treatment in the intensive care unit. Short courses of steroid therapy did not increase the risk of harmful plug events, with the exception of hyperglycemia, which was easily controlled.

Our analysis has also shown that there is a feasibility of bridging the gap between existing regulations and the evidence base for current systematic reviews of RCTs on the use of CS in CAP.

KEYWORDS: community-acquired pneumonia; corticosteroids; mortality; adults, adjuvant therapy, pathogenetic treatment, side effects, duration of inpatient treatment, hyperglycemia, superinfection, guidance

УДК: 616.127-005.8

Modern aspects of myocardial infarction treatment in older patients

©2020. K.L. Kozlov^{1,2}, A.N. Bogomolov^{2*}, N.G. Lukianov¹, E.I. Senkina², A.E. Pukhalskaya²¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: endovsurg@gmail.com

Received November 14, 2020;

Revised November 30, 2020;

Accepted December 08, 2020

In this study, the authors attempted to systematize current information based on recommendations, large studies and meta-analyses of the treatment of myocardial infarction in the elderly. Cardiovascular heart disease represents the leading cause of death in people aged 65 years and over. Acute myocardial infarction is one of the most socially important diseases with a high rate of mortality and disability. In elderly and old patients atypical forms of myocardial infarction are common. High rate of comorbidities, functional and socioeconomic status, side effects associated with drug administration create difficulty in the diagnosis and selection of treatment in the elderly. These patients need a prolonged monitoring with using an additional examinations and dynamic observation. Compared to younger subjects, elderly patients with acute myocardial infarction are less likely to receive evidence-based treatment, including myocardial revascularization therapy. Endovascular revascularization is currently the main standard for the treatment of acute myocardial infarction, but the advantage of the use of interventional cardiology techniques in elderly patients has been insufficiently studied. Older patients are generally underrepresented in cardiovascular trials. Modern scientific literature, illuminating issues of application of pharmacological and endovascular treatment of acute myocardial infarction in elderly and old age patients, contains fragmented and, in some cases, contradictory data, which forces researchers to continue studying new and promising methods of diagnosis and treatment of myocardial infarction in the elderly.

KEYWORDS: myocardial infarction; acute coronary syndrome; unstable angina; percutaneous coronary intervention; the elderly

DOI: 10.17816/phf50175/2713-153X-2020-4-2-52-59

ABBREVIATIONS:

AMI – acute myocardial infarction;
CABG – coronary artery bypass grafting;
CHF – chronic heart failure;
LV – left ventricle;
PCI – percutaneous coronary intervention;
PPCI – primary percutaneous coronary intervention;
STEMI – myocardial infarction within ST segment elevation
NRMI – National Registry of Myocardial Infarction;
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events;
TIME – Randomized Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients;
STREAM – Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction;
MI – myocardial infarction;
ACUITY – Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strateg Y;
NYHA III–IV FC – New York Heart Association III–IV Functional Class.

INTRODUCTION

According to statistics, every year about one million people die from cardio-vascular disease in the Russian Federation [1]. It is known that ischemic heart disease plays the main role and causes 85% of death among all cardio-vascular diseases in elderly and old group of patients. Elderly age of patients with acute myocardial infarction (AMI) is associated with higher rate of mortality during hospitalization and in a long-term period [2]. Today enlargement trend in number of elderly and old patients with ischemic heart disease is noticed. It puts a priority on the prevention of age-related diseases and health conditions of the elderly population [3].

SEARCH STRATEGY

For this review, data were identified by searches of PubMed between January 1, 1996 and October 1, 2020 using the following terms: “myocardial infarction”, “acute coronary syndrome”, “unstable angina”, “percutaneous coronary intervention” and “the elderly”. Both full-text papers and abstracts were reviewed. Additional papers were identified from personal libraries and the reference lists of retrieved articles.

Features of AMI in elderly

During involution, a number of changes in human organism are taking place. Adaptation reserves go less: a response on pathogenic factors goes down, immune system decreases, a frequency of addition pathology and its condition increases, metabolism of drugs changes [4]. Unstable angina and AMI in elderly and old patients often goes atypically and characterizes several features. Description of symptoms differs from the classical one of substernal pressure with exertion. A character or location of pain may be different in elderly patients and sometimes present as an upper abdomen pain. Most elderly patients with AMI have arrhythmias or conduction disorders but only of minority of these are of clinical significance. Left bundle-branch block occurred in 5% of those <65 years but 33.8% of those ≥85 years of age. The incidence of painless AMI increases with age, which leads to increased delays to hospitalization. In the NRMI registry (The National Registry of Myocardial Infarction) chest pain at presentation occurred in 89.9% of ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients <65 years versus 56.8% of those ≥85 years of age. The common occurrence of heart failure and atypical symptoms in older patients may divert diagnostic suspicion away from an acute ischemic event. Accordingly, a diagnosis of “other” (as opposed to unstable angina, rule-out AMI, or AMI) was more often recorded at admission in older adults (5% of those <65 versus 24% of those ≥85 years of age) [5].

Elderly patients have more extensive coronary artery disease and more comorbidity. Higher atherosclerosis degree and longer ischemic heart disease widely exist in elderly patients, accompanied by collateral vessels formation [6]. Due to collateral vessels, acute occlusion of one artery does not cause a cardiogenic shock, while in young people occlusion of coronary artery often causes a large ischemic zone, acute myocardial dysfunction, acute cardiac insufficiency and cardiogenic shock [7]. In this situation, late reperfusion therapy may lead to aneurism and more over – may lead to myocardial rupture due to reperfusion damage [8]. However, according to the NRMI registry, acute heart failure as evidenced by Killip class ≥2 at

presentation occurred in 11.7% of STEMI patients <65 years versus nearly half (44.6%) of those ≥85 years of age. This can be explained by the fact that elderly patients in this study at baseline had a worse myocardial contractile function due to prior myocardial infarction and therefore, a greater risk of developing heart failure. Among STEMI patients in the NRMI registry, ST-segment elevation was present on the electrocardiogram of 96.3% of patients <65 years but only 69.9% of those ≥85 years of age. In the SHOCK Trial Registry, shock occurs in >10% of AMI patients ≥75 years and is known to be due to advanced ventricular dysfunction or to ventricular muscle rupture [9].

Mortality rate in STEMI patients increase with age. In the GUSTO-I trial, the 30-day mortality rate increased from 3.0% among those <65 years to 30.3% among patients ≥85 years [10].

In elderly and old patients a frequency and duration of diabetes mellitus is also bigger [11]. With the passage of time, it leads to micro- and macroangiopathy, which may become a reason of diffuse damage of coronary arteries and painless variant of AMI [12]. As a result – the fewer patients feel pain, the less they call emergency and get necessary help [2].

Because of the lower intensity of clinical manifestations of AMI, old people have longer latency to necessary treatment. In the Vital Heart Response registry [13] time from symptoms to first medical contact were longer for ≥75 years vs those <75 years (median, 93 vs 78 min $p=0.008$) as well as time to PPCI (median, 166 vs 136 min $p<0.001$).

Strategy of treatment of AMI in elderly and reperfusion therapy

Most patients with AMI are admitted to coronary care units. The aims of the coronary care units are to reduce mortality, relieve symptoms, rapid treatment of complications and to minimize cardiovascular disability in the survivors. The main strategy of treatment of AMI is reperfusion therapy that is associated with lower risk of death and disability. Recent guidelines suggest that patients with AMI should undergo reperfusion therapy as soon as possible.

Elderly people have good results of reperfusion therapy. In the Vital Heart Response registry in those ≥75 years outcomes by reperfusion (PCI, fibrinolysis and none) were: in-hospital death 13.3%, 9.4% and 19.7% ($p=0.018$), and composite of death, recurrent-AMI, cardiogenic shock and congestive heart failure 28%, 20% and 33.2% ($p=0.022$).

Elderly patients with STEMI more often have relative and absolute contraindications to reperfusion, so eligibility for reperfusion declines with age, and yet elderly patients are less likely to receive reperfusion even if eligible.

Timely reperfusion therapy improves outcomes in patients with STEMI. But it is known that elderly patients are less likely to receive reperfusion. In the GRACE registry, 30% of elderly patients with STEMI presenting within 12 hours of symptoms did not receive therapy due to comorbidity compared to 13% of the younger patients.

Common reasons for excluding the elderly from reperfusion are their delayed presentation (>6 hours from symptom onset) and electrocardiographic changes that are abnormal at baseline or of unclear duration [14]. In addition, many elderly patients present without ongoing chest pain and up to 9% have absolute contraindications

to fibrinolytic therapy [15]. Relative contraindications, like poorly controlled hypertension, prior stroke, dementia, and chronic anticoagulation (eg, warfarin) are even more common than absolute contraindications in the elderly [16].

Interventional methods in treatment of AMI in elderly

The main strategy in treating people with AMI is effective revascularization, using pharmacology method or interventional procedures. For the last 10 years percutaneous coronary interventions (PCI) and stenting of infarct-associated artery became the main standard methods in treating patients with AMI or unstable angina. Numerous of research tells us that introducing interventional methods significantly decreases the rate of mortality and increases quality of life parameters [17]. Elderly patients become candidates for revascularization in the majority of cases [1]. In the field of gerontology, it is interesting to determine, that there is much more good results of revascularizations among elderly patients, than among younger person [2]. In TIME research study it was shown that during revascularization the absolute risk of bleeding in elderly patients was paradoxically less, than in younger ones [18]. Moreover, the rate of mortality in the first 6 month after revascularization in the elderly was much minor, than in patients under 70 years old, said in research Rana O. and co. (7.0% against 1.8% consequently) [19].

Together with technology development and increased accessibility in terms of modern medicine – the efficacy of treatment patients with AMI also grows. The results of meta-analyses De Luka L. and co. tell us, that during the last 10 years a number of PCI and frequency of medical prescription has increased.

During the period of treatment a rate of mortality in the first 30 days decreased from 14.6% (95% CI 9.9 – 20.4) to 9.5% (95% CI 7.7 – 11.6). Using of interventional cardiology in patients with AMI for the last 10 years significantly increased – from 26.6% to 68.4% ($p < 0.0001$); a frequency of revascularization for this period raised from 9.9% to 51.7% ($p < 0.0001$). In this research 39.6% were older than 75 years [20].

Fibrinolytic therapy

Thrombolysis as well as primary angioplasty are recommended as reperfusion strategy for elderly patients presenting with AMI. Fibrinolytic therapy may be beneficial and lead to reduced morbidity and mortality if used carefully in selected elderly patients.

Data from the Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group show that thrombolytic therapy significantly reduces mortality by 15% (from 29.4% with control treatment to 26.0%, $p = 0.03$) in patients over 75 years of age presenting within 12 h of symptom onset, with ST-segment elevation or bundle branch block [21]. However, in the 5788 patients ≥ 75 years of age presenting with any electrocardiographic changes within 24 h of symptom onset, thrombolytic therapy reduced mortality nonsignificantly from 25.3% to 24.3% (95% confidence interval -16 to 36).

In the Vital Heart Response registry for those receiving no reperfusion therapy the composite event occurred in 33% in the elderly compared to 17% of the younger. With PPCI and fibrinolysis, it was 28% and 20% in the elderly and 16% and 10% in the younger, respectively. This was similarly shown when observing in-hospital death rates in the elderly with: no reperfusion therapy 20%, PPCI 13% and fibrinolytic 9% and in the younger patients no reperfusion therapy 6.5%, PPCI 4.6% and fibrinolytic 2.2%. But these rates differ from previously published registry data analysis by Thiemann,

et al. [22] who found that the 30-day crude mortality rates in elderly who received fibrinolytic were 18% compared to 15.4% for no reperfusion therapy. As studied in the Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction study (STREAM), safety of the fibrinolysis in the elderly may be improved further with incorporation of the half dose fibrinolytic strategy in patients >75 years.

Despite evidence from several randomized trials that thrombolytic therapy has clear net benefits and is a cost-effective treatment in the elderly, older age is associated with higher risk of complications, especially when it is performed with long time delay (more than 6 hours on a development of AMI symptoms). AMI patients older than 75 years treated with thrombolytics have an increased risk of intracerebral hemorrhage of approximately 1.4%. The risk of fatal cardiac rupture gets higher in patients older than 70 years, receiving thrombolytic treatment with an incidence of 0.5 to 2% [23]. In the PRIMM75 study, thrombolysis in >75 years AMI patients was demonstrated as the strongest predictor of free wall rupture with a three-fold increase compared with those who did not receive reperfusion therapy [24].

Pharmacological therapy of AMI in elderly

There is no doubt that adequate and comprehensive pharmacological therapy in patients with AMI is also very important. Drugs treatment aims at: pain relief, most often attempted using opiates (morphine), pharmacological coronary artery reperfusion (thrombolytic therapy), prevention of acute thrombosis in coronary arteries during PCI and early postoperative period (IIb-IIIa glycoprotein receptor blockers, bivalirudin, unfractionated heparin); drugs-accessed vasodilatation (prolonged and short-effective nitroglycerine, calcium antagonists); prevention of myocardial and vessels remodeling (angiotensin converting enzyme inhibitors), reduction of the necessary oxygen in myocardial tissue (beta-blockers), stabilization of atheromas (statins). In special cases, when complications take place, it may be necessary to use drugs for stimulating contraction (phenylephrine, dopamine); correction of bradycardia (atropine); antiarrhythmic drugs (amiodarone, lidocaine).

Evidence for adjunctive treatments such as lipid-lowering agents, β -blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and nitrates in elderly post-myocardial infarction (MI) patients are discussed. It has been proved that intravenous nitrates may reduce early and late mortality rates in elderly patients with AMI. It has been shown that beta blockers also help to elderly patients' survival. Recent large study confirm that the use of combined oral and intravenous atenolol in elderly patients can reduce vascular mortality by 23% after AMI. Thrombolytic therapy can improve left ventricular function and reduce mortality in AMI. Recent studies have confirmed significant benefits in terms of reductions early and late vascular mortality in elderly patients after thrombolysis [25]. In addition, thrombolytic therapy can produce a satisfactory coronary artery patency rate with an acceptable degree of safety up to 80 years of age.

Aspirin is still the most widely used and convenient antiplatelet agent. Therapy with aspirin has been shown to significantly reduce mortality, recurrent-AMI and stroke after AMI in elderly patients [25]. The use of aspirin is associated with 22% lower odds of 30-day mortality in elderly AMI patients.

It has been shown that unfractionated heparin reduce the incidence of left ventricular mural thrombus and early mortality in AMI patients.

For patients ≥ 75 years with AMI the loading dose of clopidogrel and the intravenous enoxaparin can be omitted due to high risk of bleeding complications and the subcutaneous dose of enoxaparin can be reduced from 1 to 0.75 mg/kg.

It is known that elderly patients get less medicines than younger ones because of poorer tolerability of drugs, a high degree of accumulation in the kidney and liver pathology, contraindications and lower adherence to treatment: beta-blockers are delivered in 55.9% against 71.2% ($p < 0.001$), statins – 44.3% against 62.3% respectively ($p < 0.001$) [6]. Despite this, the frequency of the appointment of recommended drugs in the elderly has increased in recent years. Thus, early administration of beta-blockers by hospitalization, as well as using statins and dual antithrombotic therapy since 2001 to 2010, have significantly increased in this group of patients ($p < 0.0001$) [20].

Drugs side effects in elderly patients with AMI

Elderly people have an increased risk of drugs side effects. Particularly it is associated with high risk of bleeding in terms of using dual antiplatelet therapy and anticoagulants, as well as in case of hypotension, bradycardia and renal failure. Besides the high risk of bleeding, which often takes place in elderly patients, the medium dosage of antithrombotic medicines may be too high [26]. The bleeding rates are higher in the elderly with major bleeding occurring in 13% vs 7% in the younger patients with STEMI. The rates of hemorrhagic stroke in the elderly are low and does not differ significantly between the elderly and younger patients (4 (0.6%) vs 13 (0.4%) $p = 0.52$). Although, ischemic stroke occurred more frequently in the elderly (8 (1.2%) vs 7 (0.2%), $p = 0.002$). In case of using unfractionated heparin, enoxaparin, IIb/IIIa glycoprotein and P2Y₁₂ receptor blockers in elderly, the risk of major bleeding also increases. Besides that, the risk of major bleeding is getting higher while a number of antithrombotic agents increases, including anticoagulants, aspirin, P2Y₁₂ blockers and especially GP IIb/IIIa blockers, as well as using femoral approach instead of radial approach during angiography and PCI [27]. A frequency of major bleeding complications is also bigger in case of using too high dosage of drugs. We can widely see it in patients with a high risk of hemorrhage side effects, particularly in women, elderly and patients with chronic kidney disease [26]. Using novel antithrombotic drugs during PCI makes it possible to reduce the risk of bleeding side-effects. Thus, according to ACUITY study, using Bivalirudin compared with combination of unfractionated heparin and GP IIb/IIIa blockers significantly reduced a risk of major bleeding (6.2% against 9.8% accordingly; $p = 0.008$) [28].

Contrast-induced nephropathy is one of the most dangerous side effect after PCI in patients with chronic kidney disease. In Kim, et al. [29] trial was shown that contrast-induced nephropathy was associated significantly with high mortality rate during hospitalization (18.2% against 3.7%, $p = 0.001$) [30]. It is also important that the age of patients was not a factor of high risk of contrast-induced nephropathy. It means that it is necessary to be very careful when using high dosage of contrast during PCI (usually 3-4 ml per 1 kg of body weight) to prevent a toxic side effect on kidney.

Myocardial revascularization as a treatment for CHF in the outcome of MI in the elderly

Ischemic heart disease is the cause of systolic chronic heart failure (CHF) in two thirds of cases, often combined with diabetes mellitus and arterial hypertension. According to the Russian epidemiological studies, the prevalence of CHF in the general population is 7% (including clinically pronounced – 4.5%), increasing from 0.3% in the age group from 20 to 29 years to 70% in people over 90 years old [31].

The main goals in treating of the elderly patients with chronic heart failure are to eliminate symptoms of CHF (shortness of breath, edema, etc.), to reduce the number of hospitalizations and to improve prognosis. At the same time, a decrease in mortality and the number of hospitalizations are the main criteria for the effectiveness of therapeutic measures. As a rule, this is accompanied with a reversal LV remodeling and a decrease of natriuretic peptides concentration [32]. Among all non-drug methods in CHF treatment, the most common one is myocardial revascularization (stenting of the coronary arteries or CABG – coronary artery bypass grafting). Revascularization of the myocardium in patients with CHF is recommended while angina attacks resistant to antianginal therapy are maintaining [33]. CABG surgery is recommended as the method of choice in patients with CHF with multivessel coronary artery disease with acceptable surgical risk. At the same time, an important condition for performing revascularization is the presence of a viable myocardium. Therefore, the evaluation of patients with heart failure should include an assessment of its viability. During CABG, it is possible to perform aneurysmectomy and plasty of the left ventricle in patients with severe CHF (NYHA III-IV FC), in the presence of a large aneurysm or a large thrombus in its cavity [34].

DISCUSSION

The age is a well-established risk factor for coronary artery disease and AMI [35]. Treatment tactics in older patients can be challenging for clinicians due to increased risk of adverse events with an increase of the age [36]. Older age was found to be a predictor of less use of an invasive approach in the treatment of AMI [37]. At the same time, in-hospital mortality after PCI decreased for all age groups over the past few years with the largest absolute reductions in patients ≥ 80 years of age [38]. The proportion of elderly patients among patients referred for PCI continues to increase. At the same time, despite the increase in proportion of elderly people with more complex lesions who underwent PCI, there is a decrease in the incidence of serious cardiovascular and cerebrovascular events over 10 years from 1% to 0.4% [39]. According to research results, although age is an important risk factor, older patients with AMI may benefit similarly or more from early invasive procedures [40].

In view of the increase in life expectancy and the rising topicality of active aging, there is a need to increase the proportion of older people in clinical trials, since they have higher rates of cardiovascular disease. At the same time, chronological age does not always adequately reflect the state of the body. Using the concept of biological age can potentially lead to more meaningful results. Certainly, one needs to consider other factors, such as frailty, cognitive impairment, risk of bleeding, and other concomitant medical conditions, that all can affect the decisions for

revascularization in this age group. Our review of the current literature demonstrates that age by itself should not preclude elderly patients from revascularization [41].

CONCLUSIONS

Multiple studies have shown that the use of invasive cardiac procedures offered to older patients decreases as the patients grow older because of higher-risk features, such as heart failure, diabetes mellitus, and higher GRACE scores in the elderly patients. The use of PCI in the elderly is inadequate despite the fact that elderly patients may have higher benefit after PCI in AMI compared with younger age groups [37]. An early invasive approach is a safe treatment strategy for most elderly patients with AMI and has been shown to reduce mortality significantly. Our review of the literature suggests that there are robust evidence-based guidelines recommending PCI in higher-risk patients, such as elderly patients presenting with AMI; however, it remains underused in this population.

Although mortality rates from cardiovascular disease have declined significantly over the past two decades, the rate of decline has been much smaller for older patients compared with younger ones [42]. Therefore, clinicians should consider expanding the indication for invasive AMI treatments in the elderly.

REFERENCES

1. Kozlov K, Shanin V. Ischemic heart disease. Saint-Petersburg: JeLBI-SPb; 2015.
2. Bogachev A, Kozlov K, Oleksyuk I. Coronary revascularization versus optimal medical therapy in elderly patients with stable angina. *Advances in Gerontology*. 2012; 2 (3): 261-7. PMID: 22550874.
3. Robinson M. Global health and global aging. San Francisco: Jossey-Bass; 2007. ISBN: 978-0-470-17583-5.
4. Tavrovskaja T, Kachesova A, Sokolova O. Myocardial infarction: thrombolysis, hospital mortality, myocardial rupture. *Journal of arrhythmology*. 2008; 51: 28-35.
5. Alexander K, Newby L, Armstrong P. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; (115): 2570-89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182616.
6. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo F, Consuegra-Sánchez L, et al. Infarto de miocardio en mayores de 75 años: una población en aumento. Estudio CASTUO. *Revista Clínica Española*. 2015; 215 (4): 195-203. DOI: 10.1016/j.rceng.2014.11.001.
7. Deok M, Eun-Ho L, Hyun J, et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur. Heart J*. 2014; 35 (3): 176-83. DOI: 10.1093/eurheartj/eh346.
8. Dubey L. A rare case of stenting of spontaneous dissection of Shepherd's Crook right coronary artery. *ARYA Atheroscler*. 2014; 10 (2): 129-32. PMID: 25161681; PMCID: PMC4144368.
9. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36 (suppl A): 1104-9. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00846-9.
10. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation*. 1996; 94: 1826-33. DOI: 10.1161/01.cir.94.8.1826.
11. Kirkman M, Briscoe V, Clark N, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012; 35 (12): 2650-64. DOI: 10.2337/dc12-1801.
12. Chiariello M, Indolfi C. Silent Myocardial Ischemia in Patients with Diabetes Mellitus. *Circulation*. 1996; 93 (12): 2089-91. DOI: 10.1161/01.CIR.93.12.2089.
13. Toleva O, Ibrahim Q, Brass N, et al. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction—insights from the Vital Heart Response registry. *Open Heart*. 2015; 2 (1): e000235. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000235.
14. Krumholz HM, Friesinger GC, Cook EF, et al. Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality

- among patients with suspected acute myocardial infarction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 127-31. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb04938.x.
15. Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 Study. *Am. Heart J.* 2003; 146 (5): 839-47. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00408-3.
16. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (3): 671-719. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA.
17. Anisimov V, Baranov V, Khavinson V. Programme "Prevention of Age-Related Pathology and Accelerated Aging, Reducing Premature Mortality and the Extension of the Working Life Span of the Population": guidelines. Saint Petersburg: IPK KOSTA; 2008.
18. Pfisterer M. Long-Term Outcome in Elderly Patients with Chronic Angina Managed Invasively Versus by Optimized Medical Therapy: Four-Year Follow-Up of the Randomized Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME). *Circulation.* 2004; 110 (10): 1213-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140983.69571.BA.
19. Rana O. Percutaneous coronary intervention in the very elderly (≥ 85 years): trends and outcomes. *Br. J. Cardiol.* 2013; 20: 27-31. DOI:10.5837/bjc.2013.006.
20. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart.* 2014; 1 (1): 148. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000148.
21. White H. Debate: Should the elderly receive thrombolytic therapy or primary angioplasty? *Trials.* 2000; 1: 150-4. DOI: 10.1186/cvm-1-3-150.
22. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation.* 2000; 101 (19): 2239-46. DOI: 10.1161/01.CIR.101.19.2239.
23. Becker RC, Hochman JS, Cannon CP, et al. Fatal cardiac rupture among patients treated with thrombolytic agents and adjunctive thrombin antagonists: observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33 (2): 479-87. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00582-8.
24. Bueno H, Martínez-Sellés M, Pérez-David E, et al. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (17): 1705-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi284.
25. ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both of neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988; 2 (8607): 349-60. PMID: 2899772.
26. Alexander K. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2005; 294 (24): 3108. DOI:10.1001/jama.294.24.3108.
27. Zhen-xian Y, Yu-jie Z, Ying-xin Z, et al. Safety and feasibility of transradial approach for primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction. *Chinese medical journal.* 2008; 121 (9): 782-6. DOI: 10.1097/00029330-200805010-00004.
28. Mehran R, Nikolsky E, Lansky A, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Early (30-Day) and Late (1-Year) Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes Treated with Alternative Antithrombotic Treatment Strategies. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2009; 2 (8): 748-57. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.018.
29. Kozlov K, Semigolovskij N, Shnejder J. Angiography, angioplasty and stenting of the coronary arteries in the diagnosis and treatment of coronary heart disease. Guidelines. Saint-Petersburg: JeLBI-SPb; 2001.
30. Kim J, Yang J, Choi S, et al. Predictors of Outcomes of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Kidney Disease. *The American Journal of Cardiology.* 2014; 114 (12): 1830-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.022.
31. Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation - data from EPOCH - CHF. *Journal of Heart Failure.* 2006; 7 (1): 112-5. DOI: 10.18087/cardio.2475
32. Khubulava GG, Kozlov KL, Bogomolov AN, et al. Auxiliary devices in the treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. *Pharmacy Formulas.* 2020; 2 (3): 40-57. DOI: 10.17816/phf41944/2713-153X-2020-3-2-40-57.
33. 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 (4): 476-90. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
34. 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.
35. Kung H-C, Hoyert DL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2008; 56 (10): 1-120. PMID: 18512336.
36. Engberding N, Wenger NK. Acute Coronary Syndromes in the Elderly. *F1000 Research.* 2017; 6: 1791. DOI: 10.12688/f1000research.11064.1.
37. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare

professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115: 2570-89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl067.

38. Singh M, Peterson ED, Roe MT, et al. Trends in the association between age and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention: National Cardiovascular Data Registry experience. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2: 20-6. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.826172.

39. Rajani R, Lindblom M, Dixon G, et al. Evolving trends in percutaneous coronary intervention. *Br. J. Cardiol.* 2011; 18: 73-6.

40. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2435-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.007.

41. Kumar S, McDaniel M, Samady H, et al. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9 (3): e014477. DOI: 10.1161/JAHA.119.014477.

42. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in heart disease deaths in Olmsted County, Minnesota, 1979-1994. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74 (7): 651-7. DOI: 10.4065/74.7.651.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Nikolay G. Lukianov, Ph.D. in Medicine, Associate Professor, Associate 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: loncorio01@rambler.ru

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

Anastasia E. Pukhalskaya, 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: nastyapuh96@mail.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирилл Ленарович Козлов, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по учебно-методической работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия; профессор 1-й кафедры и клиники хирургии усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии 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 Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: endovsurg@gmail.com

Екатерина Ивановна Сенькина, научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 5436588@gmail.com

Николай Георгиевич Лукьянов, канд. мед. наук, доцент, доцент 1-й кафедры и клиники хирургии усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: loncorio01@rambler.ru

Анастасия Эдуардовна Пухальская, научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nastyapuh96@mail.ru

The Authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Современные аспекты лечения инфаркта миокарда у пожилых пациентов

©2020. К.Л. Козлов^{1,2}, А.Н. Богомолов^{2*}, Е.И. Сенькина¹, Н.Г. Лукьянов², А.Е. Пухальская²

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

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

* e-mail: endovsurg@gmail.com

Поступила в редакцию 14.11.2020 г.

После доработки 30.11.2020 г.

Принята к публикации 08.12.2020 г.

В данном исследовании авторы предприняли попытку систематизировать текущую информацию на основе рекомендаций, крупных исследований и метаанализов лечения инфаркта миокарда у пожилых людей. Сердечно-сосудистые заболевания сердца представляют собой ведущую причину смерти людей старше 65 лет. Острый инфаркт миокарда – одно из наиболее социально значимых заболеваний с высоким уровнем смертности и инвалидности. У пациентов нередко атипичные формы инфаркта миокарда. Высокий уровень сопутствующих заболеваний, функциональный и социально-экономический статус, побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, создают трудности в диагностике и выборе лечения у пожилых людей. Эти пациенты нуждаются в длительном наблюдении с использованием дополнительных обследований и динамического наблюдения. По сравнению с более молодыми пациентами пожилые пациенты с острым инфарктом миокарда с меньшей вероятностью получают научно обоснованное лечение, включая терапию реваскуляризации миокарда. Эндоваскулярная реваскуляризация в настоящее время является основным стандартом лечения острого инфаркта миокарда, но преимущества использования методов интервенционной кардиологии у пожилых пациентов изучены недостаточно. Пациенты старшего возраста обычно недостаточно представлены в сердечно-сосудистых исследованиях. Современная научная литература, освещающая вопросы применения фармакологического и эндоваскулярного лечения острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста, содержит разрозненные, а в некоторых случаях противоречивые данные, что заставляет исследователей продолжать изучение новых и перспективных методов диагностики и лечения инфаркта миокарда у пожилых людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; нестабильная стенокардия; чрескожное коронарное вмешательство; пожилые люди

УДК: 615.277.3: 616-006.38: 616-092.9

Разработка дизайна доклинических испытаний радиофармпрепаратов для диагностики и терапии на основе пептида AMBA

©2020. А.А. Станжевский¹, А.А. Мосунов², Л.А. Чипига^{*1,3,4}, А.В. Водоватов^{3,5}, Л.Н. Наурзбаева², С.М. Кушнарченко², Д.Д. Лаврешов², А.Е. Петрова²

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

Поступила в редакцию 03.12.2020 г.

После доработки 15.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Настоящее исследование связано с одним из перспективных направлений ядерной медицины – использованием пептидов – аналогов бомбезина, меченных ⁶⁸Ga для диагностики и ¹⁷⁷Lu для терапии рака предстательной железы. В Российской Федерации проведение подобных доклинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов находится на стадии разработки дизайна исследования.

Целью данной работы являлась разработка дизайна доклинических испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов для оценки биораспределения пептида – аналога бомбезина, предназначенного для диагностики и терапии РПЖ.

Исследование проведено на основе анализа материалов, опубликованных в рецензируемых научных журналах. Отбор публикаций был осуществлен с использованием системы PubMed Central по ключевым словам: radionuclide therapy, nuclear medicine, AMBA, ⁶⁸Ga и ¹⁷⁷Lu. Была выполнена сравнительная оценка выборок животных/пациентов, методик сбора и регистрации данных и результатов накопления РФЛП в очагах и радиочувствительных органах и тканях.

Результаты исследования позволили установить минимальные требования к объему выборки экспериментальных животных (не менее 30 особей для каждого РФЛП), регистрации накопленной активности (прямая радиометрия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) и временным точкам (не менее пяти замеров в течение 120–240 минут для РФЛП, меченного ⁶⁸Ga, и пяти замеров в течение 336 часов для РФЛП, меченного ¹⁷⁷Lu) для оценки биораспределения РФЛП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биораспределение РФЛП; дизайн доклинических исследований; радионуклидная терапия; радионуклидная диагностика; ядерная медицина; использование пептидов; экспериментальные животные; злокачественные новообразования

DOI: 10.17816/phf52958/2713-153X-2020-4-2-60-71

СОКРАЩЕНИЯ:

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

ПСМА – простатоспецифический мембранный антиген;

РПЖ – рак предстательной железы;

GRP – гастрин-релизинг пептид;

GRPR – рецептор гастрин-релизинг пептида;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

AMBA – пептиды – аналоги бомбезина;

VOI – представляющие интерес объемы;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло более 25 лет после первого использования ^{111}In -пентетреотида в отделении ядерной медицины медицинского центра Erasmus (Роттердам) [1]. За это время спектр РФЛП для пептидной рецепторной терапии нейроэндокринных опухолей существенно увеличился, а накопленный опыт распространяется на другие гистологические типы опухолей [2, 3]. Наиболее яркими примерами этого являются радиолигандная терапия простатоспецифическим мембранным антигеном (ПСМА) для лечения РПЖ или CXCR4-направленная эндорадиотерапия при злокачественных новообразованиях, экспрессирующих хемокиновые рецепторы, – относительно новый маркер РПЖ.

ПСМА представляет собой мембранный гликопротеин, высокий уровень экспрессии которого отмечается, прежде всего, в клетках РПЖ и его метастазах. ПСМА также известен как фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II – интегральный мембранный протеин с молекулярной массой около 100 кД, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [4]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах клеток предстательной железы. Повышенная экспрессия ПСМА наблюдается в клетках целого ряда злокачественных новообразований, в том числе в первичной опухоли и метастазах РПЖ [3–6].

В настоящее время в зарубежной литературе широко представлены результаты доклинических и клинических исследований РФЛП на основе молекул-ингибиторов ПСМА, меченных различными изотопами: ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga [7]. В клинике для диагностики, определения распространенности РПЖ, а также прогнозирования ответа на радионуклидную рецепторную терапию и оценку ее эффективности наиболее часто применяются РФЛП на основе ПСМА, меченные ^{68}Ga или ^{18}F [7, 8]. При этом известно, что часть опухолей (около 15%) не экспрессируют рецепторы ПСМА и, соответственно, не визуализируются с помощью ПЭТ, а также являются нечувствительными к ПСМА радионуклидной терапии [8]. При этом экспрессия ПСМА находится в обратной корреляции со степенью дифференцировки опухолевых клеток.

Таким образом, на мембранах высокодифференцированных клеток РПЖ ПСМА рецепторы могут отсутствовать либо экспрессироваться в незначительном количестве. Это диктует необходимость поиска новых мишеней для диагностики терапии РПЖ [9].

Многообещающей альтернативой ПСМА диагностике и терапии является использование AMBA, меченных ^{68}Ga или ^{177}Lu [9, 10]. Бомбезин представляет собой аналог гастрин-рилизинг пептида (GRP). Рецептор гастрин-рилизинг пептида (GRPR) представляет собой связанный с G белком рецептор, экспрессируемый в различных органах млекопитающих, особенно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе [11]. После связывания с лиганд-гастрин-рилизинг пептидом GRPR может активировать и вызывать экзокринную или эндокринную секрецию для регуляции множества физиологических процессов [12].

Примечательно, что сверхэкспрессия GRPR представлена в нескольких типах опухолей: предстательной железы, мочевых путей, желудочно-кишечных стром, молочной железы и легких, – и связана с пролиферацией и ростом этих злокачественных новообразований [13]. В частности, GRPR почти на 100% экспрессируется в клинических образцах РПЖ, исследованных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуногистохимии или анализов связывания

радионуклидов, что делает этот рецептор привлекательной мишенью для визуализации и терапии РПЖ.

Наиболее перспективным аналогом бомбезина в качестве предшественника РФЛП, показавшим наилучшие фармакокинетические свойства, является NH-CH₂-CO-[4-аминобензоил]-QWAVGHLM-NH₂. Внедрение РФЛП для ПЭТ и радионуклидной терапии на основе данного предшественника позволит существенно расширить возможности диагностики и лечения РПЖ [14].

На сегодняшний день информация по методикам применения пептидов – аналогов бомбезина крайне ограничена в связи с тем, что большинство исследований все еще находятся на стадии клинических или доклинических испытаний.

Для успешной разработки и применения отечественных РФЛП, содержащих AMBA, меченных ^{68}Ga или ^{177}Lu , в целях диагностики и терапии необходимо:

- оценить биораспределение препаратов в организме человека или животного;
- разработать фармакокинетические модели;
- на их основе выполнить оценку накопленной активности в опухолевых очагах и поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях.

Это, в свою очередь, позволит провести проспективную оценку доз облучения пациентов, участвующих в клинических испытаниях РФЛП.

Целью данной работы является обзор доступных исследований по биораспределению AMBA для разработки требований к методике сбора данных, необходимых для оценки накопления РФЛП на основе ^{68}Ga и ^{177}Lu в организме животных и человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был выполнен анализ исследований, опубликованных в рецензируемых научных журналах. Отбор публикаций проводился с использованием системы PubMed Central по ключевым словам: radionuclide therapy, nuclear medicine, AMBA, ^{68}Ga и ^{177}Lu . Для каждого литературного источника оценивались следующие параметры: дизайн исследования, методика сбора и регистрации данных, результаты накопления РФЛП в очаге мишени и радиочувствительных органах и тканях.

Сводная информация о дизайне исследований представлена в табл. 1–3.

Как следует из табл. 1–3, рассмотренные исследования существенно отличаются между собой по своему дизайну:

- экспериментальные выборки не являются репрезентативными (3–24 особи, около 10 особей в среднем), что не позволяет полностью устранить эффекты индивидуальной радиочувствительности к вводимому РФЛП, особенности метаболизма;
- опухоли варьируют по своему типу, объему и локализации, что безусловно сказывается на биораспределении введенного РФЛП;
- исследования не гармонизированы друг с другом по временным точкам регистрации данных, методам регистрации данных, вводимым активностям и концентрации РФЛП; не представлены сведения о соотношении активностей, вводимых животным, к активностям, предполагаемым для введения пациентам для диагностики и терапии;
- для проведения непрямо́й радиометрии были использованы специальные системы для животных (MicroPET

Характеристика экспериментальных выборок животных/пациентов
Characteristics of the experimental samples of animals/patients

Табл. 1.
Table 1.

Источник [Source]	РФЛП [Radiopharmaceutical]	Объект исследования [Object of study]	Возраст [Age]	Характеристика нозологии, размер опухоли [Characteristics of nosology, tumor size]	Локализация [Localization]	Объем выборки, шт. [Sample size, pieces]
Schroeder, et al. 2011 [15]	⁶⁸ Ga-AMBA	Мыши NMRI nude spontaneous mutant (Taconic Denmark) [Mouse]	6–7 недель [weeks]	VCaP, 200–600 мм ³ [mm ³] PC-3	Правое плечо [Right shoulder]	8
					Правое плечо [Right shoulder]	3
Dam, et al. 2016 [16]	⁶⁸ Ga-NOTA-AMBA	Мыши C.B-17 SCID spontaneous mutant (Taconic Denmark) [Mouse]	7–11 недель [weeks]	PC-3, 8–12 мм [mm]	Правый бок [Right side]	8
Pandey, et al. 2016 [17]	⁶⁸ Ga-AMBA	Здоровые швейцарские мыши [Healthy swiss mice]	.*	.*	.*	8
Prignon, et al. 2015 [18]	⁶⁸ Ga-AMBA	Мыши S/SOPF swiss Nu/Nu (Charles River) [Mouse]	5–6 недель [weeks]	Гранулы 17β-эстрадиола (E2) [17β-estradiol (E2) granules] ZR75-1, 8×10 ⁶ клеток [cells]	Шея [Neck]	10
					Правый бок [Right side]	
Layman, et al. 2013 [19]	⁶⁸ Ga-AMBA	Мыши NCr nude spontaneous mutant (Taconic Farms Inc.) [Mouse]	6–8 недель [weeks]	PC-3	Подкожно [Subcutaneously]	10
Baum, et al. 2007 [20]	⁶⁸ Ga-AMBA	Человек [human]	58±10,6 лет [years]	гистологически подтвержденные злокачественные новообразования (медуллярной щитовидной железы, предстательной железы, толстого кишечника и молочной железы, матки) [histologically confirmed tumors (thyroid, prostate, large intestine and breast, uterus)]	.*	10
					.*	
Maddalena, et al. 2009 [21]	¹⁷⁷ Lu-AMBA	Мыши NCr nude spontaneous mutant (Taconic Farms Inc.) [Mouse]	4–5 недель [weeks]	LNCaP (594 мг) или DU145 (485 мг) [LNCaP (594 mg) or DU145 (485 mg)]	Правый бок [Right side]	13
Liu, et al. 2010 [22]	¹⁷⁷ Lu-AMBA	Мыши SCID (Тайбэй, Тайвань, Китай) [Mouse (Taipei, Taiwan, China)]	4 недели [weeks]	PC-3M-luc-C6, 0,01 – 0,2 г [g]	Правый бок [Right side]	24

* данные в литературном источнике отсутствуют
* data is absent in the literature source

Диапазоны вводимых активностей, дозировки РФЛП
The range of injected activities, dosage of radiopharmaceuticals

Табл. 2.
Table 2.

Источник [Source]	РФЛП [Radiopharmaceutical]	Дозировка РФЛП [Dosage of radiopharmaceutical]	Активность радионуклида в РФЛП [Radionuclide activity in a radiopharmaceutical]	Способ введения [Method of injection]
Schroeder, et al. 2011 [15]	⁶⁸ Ga-AMBA	300 пмоль/100 мкл [pmole/μl]	1,5–0,5 МБк [MBq]	В хвостовую вену [Into the tail vein]
Dam, et al. 2016 [16]	⁶⁸ Ga-NOTA-AMBA	29,5 ± 9,9 пмоль [pmole] 0,29 ± 0,04 нмоль [nmole]	250 ± 100 кБк [kBq] 6,07 ± 1,1 МБк [MBq]	В хвостовую вену [Into the tail vein]
Pandey, et al. 2016 [17]	⁶⁸ Ga-AMBA	0,1 мл [ml]	~740 кБк [kBq]	В хвостовую вену [Into the tail vein]
Prignon, et al. 2015 [18]	⁶⁸ Ga-AMBA	430 ± 9 пмоль [pmole]	2,14 ± 0,56 МБк [MBq]	-*
Layman, et al. 2013 [19]	⁶⁸ Ga-AMBA	-*	3,7 МБк [MBq]	В хвостовую вену [Into the tail vein]
Baum, et al. 2007 [20]	⁶⁸ Ga-AMBA	25–50 мкг [μg]	160 МБк [MBq]	-*
Maddalena, et al. 2009 [21]	¹⁷⁷ Lu-AMBA	0,1 мл; 118,4 ГБк/ммоль; масса пептида 0,32 мг/м ² [0,1 ml; 118,4 GBq/mmole; peptide mass 0,32 mg/m ²]	0,185 МБк [MBq]	В боковую хвостовую вену [Into the lateral tail vein]
Liu, et al. 2010 [22]	¹⁷⁷ Lu-AMBA	0,1 мкг в 80 мкл 0,9% хлорида натрия [μg in μl of sodium chloride]	0,37 МБк [MBq] 14,8 МБк/0,95 мкг [MBq/μg]	В хвостовую вену [Into the tail vein]

* данные в литературном источнике отсутствуют
* data is absent in the literature source

Методы сбора и регистрации данных
Acquisition and reconstruction methods

Табл. 3.
Table 3.

Источник [Source]	РФЛП [Radiopharmaceutical]	Способ регистрации [Registration method]	Оборудование [Equipment]	Временные точки после введения [Time points after injection]	Характеристики протокола регистрации [Registration protocol characteristics]
Schroeder, et al. 2011 [15]	⁶⁸ Ga-AMBA	ПЭТ/КТ [PET/CT]	Siemens INVEON	0–30 мин [min]	Реконструкция методами 2DFBP и OSEM3D/MAP [Reconstruction by methods 2DFBP and OSEM3D/MAP]
		Гамма-счетчик [Gamma counter]	Perkin Elmer Compugamma LKB1282	60 мин [min]	-*
Dam, et al. 2016 [16]	⁶⁸ Ga-NOTA-AMBA	ПЭТ/КТ [PET/CT]	Siemens INVEON	0–90 мин [min], 4 и 24 часа [hr]	Реконструкция методом OSEM3D/MAP [Reconstruction by methods OSEM3D/MAP]
		Гамма-счетчик, счетчик лунок [Gamma counter, hole counter]	Perkin Elmer 2470 Wizard Atomlab 950	1 и 4 часа [hr]	-*
Pandey, et al. 2016 [17]	⁶⁸ Ga-AMBA	Сцинтилляционный детектор [Scintillation detector]	NaI (Tl)	1 час [hr]	-*

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

Prignon, et al. 2015 [18]	^{68}Ga -AMBA	Гамма-счетчик [Gamma counter]	Perkin Elmer 1480 Wizard 3	1 час [hr]	Корректировка с учетом распада радионуклида [Correction taking into account radionuclide decay]
	^{68}Ga -AMBA	ПЭТ/КТ [PET/CT]	Siemens INVEON	1 и 3 часа [hr]	Реконструкция методом 2D OSEM [Reconstruction by methods 2D OSEM]
Layman, et al. 2013 [19]	^{68}Ga -AMBA	Гамма-счетчик [Gamma counter]	Perkin Elmer 2470 Wizard	1 и 24 часа [hr]	проводилось при 511 кэВ с симметричным энергетическим окном [was carried out at 511 keV with a symmetric energy window]
Baum et al. 2007 [20]	^{68}Ga -AMBA	ПЭТ/КТ [PET/CT]	GE Healthcare	60–90 мин [min]	-*
Maddalena et al. 2009 [21]	^{177}Lu -AMBA	Гамма-счетчик [Gamma counter]	Perkin Elmer 1480 Wizard 3	1 час и 24 часа [hr]	-*
		Гамма-счетчик [Gamma counter]	Perkin-Elmer Packard Cobra II	30 мин [min], 1, 4, 8, 24 и 48 часов [hr]	-*
Liu et al. 2010 [22]	^{177}Lu -AMBA	ОФЭКТ/КТ [SPECT/CT]	Gamma Medica XSPECT	1, 4, 8, 24 и 48 часов [hr]	(3-D) алгоритм конусной балки Фельдкамп (КТ), (2-D) алгоритм обратной проекции с фильтром (ОФЭКТ) [(3-D) Feldkamp Taper Beam (CT), (2-D) Filtered Rear Projection (SPECT)]

* данные в литературном источнике отсутствуют.
* data is absent in the literature source.

scanner Siemens INVEON [15, 16, 19], microSPECT/CT scanner system Gamma Medica XSPECT [13]), что крайне затруднительно реализовать в России в связи с малым числом таких специализированных систем ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ);

– отсутствуют сведения о калибровке оборудования для прямой радиометрии, а также методики пробоподготовки, что особенно актуально для интерпретации результатов измерения активности в органах целиком [15–17, 21, 23].

Представленные различия в дизайне исследований делают крайне затруднительной достоверную сравнительную оценку полученных данных.

Накопленные активности в рассмотренных работах измеряли методом не прямой радиометрии с использованием современных диагностических систем ПЭТ и ОФЭКТ, а также методом прямой радиометрии (табл. 3). При прямой радиометрии животных умерщвляли через интервалы, соответствующие необходимым временным точкам, извлекали и взвешивали необходимые органы и измеряли активность радионуклида в каждом из органов с использованием различных гамма-счетчиков (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерений, как правило, приводились в виде процента от введенной активности, нормированного на грамм ткани (%ID/g) [15–19, 21, 23], или как процент от введенной активности, накопленный в данном органе к мо-

менту измерения (%ID) [19]. Результаты оценки накопленных активностей радионуклидов ^{68}Ga и ^{177}Lu в РФ/П в органах и тканях представлены в табл. 4–6, соответственно.

В работе Dam, et al. 2016 [16] использовали NOTA-AMBA, меченный ^{68}Ga . По результатам ПЭТ опухоль PC-3 четко определялась на протяжении всего времени сканирования. Максимальное накопление в опухоли было зафиксировано через 20 минут после введения РФ/П. Меченный пептид быстро выводился из кровотока, высокое накопление наблюдалось в GRPR-положительных тканях: в поджелудочной железе, желудке, надпочечниках, кишечнике и опухоли. Поскольку основным путем выведения является мочевыводящая система, умеренное накопление наблюдалось в почках. Первоначальное накопление ^{68}Ga -NOTA-AMBA отмечалось в опухоли (10,3%ID/g) через час и снижалось до 6,4%ID/g через четыре часа. Данные о биораспределении представлены в табл. 4.

В работе Pandey, et al. 2016 [17] было показано, что значительное накопление пептида AMBA, меченного ^{68}Ga , было обнаружено в поджелудочной железе –15,5%ID/g (табл. 4). Накопление в поджелудочной железе подтвердило специфичность препарата в отношении рецепторов GRP. Накопление ^{68}Ga -AMBA в крови, печени и других органах было незначительным. У животных, которым дополнительно ввели «холодный» пептид (не меченный радионуклидом), накопление в поджелудочной железе значительно снизилось (до 3,5%ID/g), что подтверждает

Сравнительная оценка параметров биораспределения ⁶⁸Ga-AMBA для данных, полученных путем прямой радиометрии
 Табл. 4. Table 4.

Comparison of the biodistribution parameters of ⁶⁸Ga-AMBA for data obtained by direct radiometry

Орган [Organ]	Время, ч [Time, h]	Schroeder RPJ, et al, 2011, опухоль VCaP %ID/r [15] [VCaP tumor %ID/g]	Dam JH, et al, 2016, %ID/r [16] [%ID/g]	Pandey U, et al, 2016, %ID/r [17] [%ID/g]	Prignon A, et al, 2015, %ID/r [18] [%ID/g]	Объединенная выборка, ср. (мин. – макс.) [Combined sample, mean (min-max)]		
						ср. [mean]	мин. [min]	макс. [max]
Печень [Liver]	1	0,9	0,32	1,4	0,72	0,83	0,32	1,4
	4		0,16			0,16		
Почки [Kidney]	1	2,2	4,52	3,7	3,8	3,56	2,2	4,52
	4		2,26			2,26		
Кровь [Blood]	1	0,8	0,32	0,7	0,73	0,64	0,32	0,8
	4		0,06			0,06		
Поджелудочная железа [Pancreas]	1	57,5	120,65	15,5	23,96	54,40	15,50	120,65
	4		87,74			87,74		
Опухоль [Tumor]	1	9,5	10,3			9,9		
	4		6,4			6,4		
Толстая кишка [Large intestine]	1	8,5	27,74			18,12		
	4		19,84			19,84		
Тонкая кишка [Small intestine]	1		11,94			8,39		
	4		9,68			9,68		
Кишечник [Intestines]	1			16,4	1,61	9,01		
Желудок [Stomach]	1		15,48	0,8	0,87	5,72	0,8	15,48
	4		9,84			9,84		
Селезенка [Spleen]	1		1,613	0,2	0,78	0,86	0,2	1,61
	4		1,29			1,29		
Легкие [Lung]	1		1,29	1,8	0,48	1,19	0,48	1,8
	4		0,32			0,32		
Мышцы [Muscle]	1	0,7		0,4		0,55		

специфичность ⁶⁸Ga-AMBA, дополненного «холодным» пептидом.

Результаты, представленные в работе Prignon, et al. 2015 [18] показали, что наибольшее накопление ⁶⁸Ga-AMBA наблюдалось в поджелудочной железе в соответствии с высокой экспрессией рецепторов GRP (GRPRs) в этом органе (табл. 4). Это отражает эффективность меченого радионуклидом аналога бомбезина в отношении GRPR.

Результаты, представленные в табл. 4, свидетельствуют о значительных (вплоть до 20 раз) расхождениях накопленных активностей в радиочувствительных органах и тканях, полученных в разных работах. Максимальные накопленные активности были зарегистрированы в поджелудочной железе, кишечнике и почках. Для желудка, селезенки и крови представлены крайне несогласованные результаты.

При оценке биораспределения РФЛП, меченого ⁶⁸Ga, в статьях Schroeder, et al. 2011 [15] и Baum, et al. 2007 [20] методом ПЭТ количественную оценку накопления РФЛП проводили по полученным ПЭТ-изображениям путем ручного

обрисовывания представляющих интерес объемов в заранее выбранных органах (почки и мочевой пузырь) и опухолях. В статье Schroeder, et al. 2011 [15] для количественной оценки накопленной в органах активности определяли объемную активность в представляющих интерес объемах (VOI) (МБк/мл), относили ее ко всей общей введенной активности и нормировали на грамм ткани. В статье Baum, et al. 2007 [20] количественно накопленную активность ⁶⁸Ga определяли с использованием максимального стандартизованного уровня накопления РФЛП в VOI (SUV_{max}, в г/мл).

$$SUV_{max} = \frac{\text{максимальная объемная активность в опухоли (Бк/мл)} \times \text{масса тела (г)}}{\text{введенная активность (Бк)}}$$

Результаты оценки накопленных активностей радионуклидов ⁶⁸Ga в РФЛП в органах и тканях, полученные на основании ПЭТ, представлены в табл. 5. Максимальное накопление РФЛП наблюдалось в поджелудочной железе, ЖКТ и почках. К сожалению, ограниченное количество временных точек не позволяет сделать более конкретные выводы.

Биораспределение ⁶⁸Ga-AMBA, полученное с использованием ПЭТ

Табл. 5.

Table 5.

Biodistribution of ⁶⁸Ga-AMBA obtained by PET

Орган [Organ]	Время, мин [Time, min]	Schroeder RPJ, et al, 2011, опухоль VCaP %ID/g [15] [VCaP tumor %ID/g]	Layman, et al, 2013, %ID [19] [%ID]	Layman, et al, 2013, %ID/g [19] [%ID/g]	Baum RP, et al, 2007 (человек, SUVmax) [human, SUVmax] [20]
Печень [Liver]	60		23,17		1,44
	180		20,18		
	15	20,45			
	20	65,9			
Почки [Kidney]	25	90,9			9,34
	30	106,82			
	60		8,56		
	180		14,00		
Кровь [Blood]	180			1,31	
Поджелудочная железа [Pancreas]	60				89,6
	180		1,89		
	0,5	1,1			
	5	3,75			
Опухоль [Tumor]	10	5,9			
	15	6,25			
	20	6,3			
	25	6,43			
	30	5,53			
	60			3,23	
	180			10,73	
	0,5	5,55			
Мочевой пузырь [Bladder]	5	8,33			
	10	16,11			
	15	20,00			
	20	19,44			
	25	16,67			
	30	16,11			
	60		0,70		
	180		5,61		
Толстая кишка [Large intestine]	60		6,58		
	180		15,44		
	1440				
Тонкая кишка [Small intestine]	60				4,84
Селезенка [Spleen]	60				1,44
Легкие [Lung]	60				0,75
Мышцы [Muscle]	60			1,07	0,94
	180			0,77	
Кожа [Skin]	60		0,21		
	180		0,81		

В работе Schroeder, et al. 2011 [15] при использовании ⁶⁸Ga-AMBA все опухоли VCaP и PC-3 были четко определены с помощью ПЭТ. Высокое накопление наблюдалось в опухолевой ткани, а также в GRPR-положительной ткани поджелудочной железы и в органах, отвечающих за выведение (почки и мочевой пузырь), в то время как накопление в остальных органах было низким. Динамическое накопление в опухоли VCaP, мочевом пузыре и почках с течением времени представлено в табл. 5. Отмечена высокая скорость накопления в опухоли, достигающая пиковых значений в течение 3–5 минут и выходящая на плато примерно через 20 минут после введения.

В опухоли VCaP накопление ⁶⁸Ga-AMBA составило 6,7 %ID/г. Также было получено накопление в опухоли PC-3 примерно через 20 минут после введения – 9,2%ID/г. Выведение из почек ⁶⁸Ga-AMBA росло со временем, что привело к накоплению в мочевом пузыре через десять минут после введения. Накопление ⁶⁸Ga-AMBA в опухолях VCaP через 60 минут составило 9,5%ID/г, высокое накопление было отмечено в GRPR-положительной поджелудочной железе (57,5%ID/г). Накопление ⁶⁸Ga-AMBA в толстом кишечнике было 8,5%ID/г, в почках – 2,2%ID/г, при низком уровне накопления в крови – 0,5%ID/г. Также было зафиксировано накопление в других органах, в сердце оно составило 0,2%ID/г ткани, в печени 0,9%ID/г. Данные о биораспределении для животных с опухолью VCaP представлены в табл. 4 и 5.

В работе Lauman, et al. 2013 [19] результаты оценки, полученные при использовании микроПЭТ сканера, проде-

монстрировали быстрое накопление в печени – 23,17%ID за час и дальнейшее поддержание на уровне 20,8%ID до трех часов, что связано со свободным ⁶⁸Ga. Также наблюдалось довольно высокое накопление в ЖКТ и почках через три часа – 15,44 и 14,00%ID, соответственно. Максимальное накопление в опухоли (10,73%ID) было отмечено через три часа после введения. Данные о биораспределении представлены в табл. 5.

В работе Baum, et al. 2007 [20] по результатам ПЭТ-сканирования было получено высокое накопление ⁶⁸Ga-AMBA в поджелудочной железе (SUV до 54,9), слабое поглощение в пищевод-желудочном соединении, низкое накопление в других органах и очень быстрое выведение из почек. Дополнительно в работе было определено биораспределение ⁶⁸Ga-AMBA (SUVmax) для остальных органов, не вошедших в сравнительную табл. 5: головной мозг – 0,44, гипофиз – 1,22, щитовидная железа – 1,11, левый желудочек – 2,18, пищеводно-желудочное соединение – 3,68, легкие – 0,75, левая почка/правая почка – 4,6/4,74, хвост/тело/головка поджелудочной железы – 28,25/29/32,35, печень – 1,44, селезенка – 1,44, тонкая кишка – 4,84, восходящая ободочная кишка – 3,44, средняя ягодичная мышца – 0,94, молочная железа – 1,15. Обобщенные данные для сравнения представлены в табл. 5.

Результаты оценки биораспределения ¹⁷⁷Lu-AMBA представлены в табл. 6.

Сравнительная оценка параметров биораспределения ¹⁷⁷Lu-AMBA
Comparison of the biodistribution parameters of ¹⁷⁷Lu-AMBA

Табл. 6.
Table 6.

Орган [Organ]	Время, ч [Time, h]	Maddalena ME, et al. 2009 (опухоль DU145, %ID/г) [21] [tumor DU145, %ID/g]	Maddalena ME, et al. 2009 (опухоль LNCaP, %ID/г) [21] [tumor LNCaP, %ID/g]	Lantry LE, et al. 2006 (опухоль PC-3, %ID/г) [13] [tumor PC-3, %ID/g]	Liu I, et al. 2010*, %ID/г [22] [%ID/g]	Объединенная выборка, ср. (мин. – макс.) [Combined sample, mean (min-max)]		
						ср. [mean]	мин. [min]	макс. [max]
Печень [Liver]	0,5				0,91	0,91		
	1	0,24	0,21	0,25	0,58	0,32	0,21	0,58
	4				0,49	0,49		
	8				0,24	0,24		
	24	0,08	0,07	0,21	0,25	0,15	0,07	0,25
	48				0,21	0,21		
Почки [Kidney]	0,5				8,07	8,07		
	1	4,21	2,84	2,95	6,05	4,01	2,84	6,05
	4				4,7	4,7		
	8				5,22	5,22		
	24	0,92	1,09	0,91	3,52	1,61	0,91	3,52
	48				2,17	2,17		
Опухоль [Tumor]	0,5				2,33	2,33		
	1	0,95	1,52	6,35	1,07	2,47	0,95	6,35
	4				0,88	0,88		
	8				0,73	0,73		
	24	0,52	0,83	3,39	0,45	1,30	0,45	3,39
	48				0,33	0,33		

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

	0,5				18,5	18,50		
Поджелудочная железа [Pancreas]	1	17,14	14,65	17,78	19	17,14	14,65	19
	4				25,6	25,60		
	8				15,9	15,90		
	24	12,41	11,86	12,28	10,5	11,76	10,5	12,41
	48				7,81	7,81		
	0,5				0,53	0,53		
Мышцы [Muscle]	1	0,1	0,08	0,09	0,32	0,15	0,08	0,32
	4				0,02	0,02		
	8				0,04	0,04		
	24	0,01	0,02	0,03	0,03	0,02	0,01	0,03
	48				0,01	0,01		
	0,5				2,01	2,01		
Кровь [Blood]	1	0,2	0,16	0,46	0,69	0,38	0,16	0,69
	4				0,04	0,04		
	8				0,02	0,02		
	24	0,01	0,01	0,03	0,01	0,02	0,01	0,03
	48				0	0		
	0,5				5,57	5,57		
ЖКТ [GIT]	1	10,91	15,19	11,22	4,37	10,42	4,37	15,19
	4				6,91	6,91		
	8				2,97	2,97		
	24	5,17	7,21	5,77	1,98	5,03	1,98	7,21
	48				1,1	1,1		

* Данные для желудка, тонкого кишечника и толстого кишечника были суммированы и приведены как данные для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

* Data for stomach, small intestine and large intestine were summarized and presented as data for gastrointestinal tract (GIT).

В работе Maddalena, et al. 2009 [21] профиль биораспределения ^{177}Lu -AMBA в моделях с низким уровнем рецепторов GRPR продемонстрировал выведение через мочевыводящие пути и основное накопление в поджелудочной железе. Все полученные значения представлены в табл. 6, в том числе данные из исследования Lantry, et al. 2006 [13] для опухоли PC-3.

В работе Liu, et al. 2010 [22] результаты продемонстрировали, что ^{177}Lu -AMBA накапливается в опухоли, надпочечниках, поджелудочной железе, тонком и толстом кишечнике. Наблюдалось быстрое выведение из крови и почек, что указывает на выведение с мочой. Накопление ^{177}Lu -AMBA через 24 часа сохранялось в поджелудочной железе, почках и опухоли (10,4, 3,52 и 0,45% ID/g), что подтверждалось результатами сканирования на ОФЭКТ. Отношение накопления в опухоли к накоплению в крови достигало максимума в течение 24 часов, а затем снизилось.

Как следует из табл. 6, ^{177}Lu -AMBA аналогично ^{68}Ga -AMBA преимущественно накапливается в поджелудочной железе, ЖКТ и почках. При этом результаты значительно лучше согласуются между собой по сравнению с ^{68}Ga -AMBA; различия в определении накопленной активности не превышали 8 раз.

Результаты, представленные в табл. 4–6, указывают на следующие общие недостатки всех рассмотренных работ:

- малое количество выбранных временных точек (как правило, две), что не позволяет адекватно оценить процессы распределения РФЛП по организму и его метаболизма;

- ограниченное количество рассмотренных органов и чрезмерное упрощение представленных результатов. Например, ЖКТ в большинстве работ представлен в виде единого органа, без подразделения на толстый/тонкий кишечник;

- несогласованность формата представления результатов существенно затрудняет сравнительную оценку накопленных активностей в органах и тканях;

- оценка накопления, введенного РФЛП, по результатам разных работ значительно отличается: до 20 раз для AMBA, меченного ^{68}Ga , и до восьми раз для AMBA, меченного ^{177}Lu .

ВЫВОДЫ

Выполненный анализ литературных источников позволил сделать следующие выводы по перспективной методике проведения экспериментальной оценки биораспределения РФЛП на основе ^{68}Ga и ^{177}Lu -AMBA для оценки поглощенных доз в опухоли и радиочувствительных органах и тканях:

- необходимы данные не менее чем по пяти временным точкам;

- целесообразно использовать выборку мышей объемом не менее пяти особей на временную точку для каждой комбинации РФЛП и типа опухоли;

- оценку накопления радионуклида целесообразно проводить методами прямой и непрямой радиометрии (ПЭТ): не менее пяти особей – для непрямой радиометрии, не менее 25 особей – для прямой радиометрии на каждый РФЛП и тип опухоли;

– в связи с тем, что специализированные ПЭТ для животных в Санкт-Петербурге отсутствуют, с целью оценки биораспределения для непрямой радиометрии РФЛП, меченного ^{68}Ga , допустимо динамическое сканирование ПЭТ в течение 120–240 минут после введения РФЛП с целью контроля результатов прямой радиометрии. Точки для прямой радиометрии целесообразно выбирать в этом же временном интервале;

– для оценки биораспределения РФЛП, меченного ^{177}Lu , целесообразно проводить сбор данных методом прямой радиометрии, выбирать временные точки в течение 336 часов после введения РФЛП (5–10 точек);

– дизайн исследования должен предусматривать регистрацию накопленной активности как минимум двух периодов полураспада для целей оценки выведения РФЛП из организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bass RT, Buckwalter BL, Patel BP, et al. Identification and characterization of novel somatostatin antagonists. *Mol Pharmacol.* 1996; 50: 709–15.
2. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy. *Nucl Med.* 2017; 58 (suppl): 61S–66S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186783.
3. Пойда, М.Д. ^{68}Ga -ПСМА – меченный биомаркер для позитронной эмиссионной томографии (обзор литературы) / М.Д. Пойда, Д.В. Рыжкова, А.А. Станжевский. – DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-46-52 // Трансляционная медицина. 2018. – Т. 5. – №5. – С. 46–52.
4. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–5.
5. Conway RE, Petrovic N, Li Z, et al. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Mol Cell Biol.* 2006; 26 (14): 5310–24. DOI: 10.1128/MCB.00084-06.
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004; 91 (3): 528–39. DOI: 10.1002/jcb.10661.
7. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9 (17): 6357–62.
8. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics.* 2015; 5 (12): 1388–401. DOI: 10.7150/thno.13348.
9. de Visser M, Bernard HF, Erion JL, et al. Novel ^{111}In -labelled bombesin analogues for molecular imaging of prostate tumours. *Eur J Nucl Med Mollmaging* 2007; 34: 1228–38. DOI: 10.1007/s00259-006-0356-3.
10. Cornelio DB, Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann Oncol* 18:1457–66. DOI: 10.1093/annonc/mdm058.
11. Xiao D, Wang J, Hampton LL, et al. The human gastrin-releasing peptide receptor gene structure, its tissue expression and promoter. *Gene.* 2001; 264: 95–103. DOI: 10.1016/S0378-1119(00)00596-5.
12. Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006; 5 (2): 197–204. DOI: 10.2174/187152706776359673.
13. Lantry LE, Cappelletti E, Maddalena ME, et al. Lu-AMBA: synthesis and characterization of aselective ^{177}Lu -labeled GRP-R agonist for systemic radiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2006; 47 (7): 1144–52.
14. Schroeder RPJ, Müller C, Reneman S, et al. A standardised study to compare prostate cancer targeting efficacy of five radiolabelled bombesin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37 (7): 1386–96. DOI: 10.1007/s00259-010-1388-2.
15. Schroeder RPJ, van Weerden WM, Krenning EP, et al. Gastrin-releasing peptide receptor-based targeting using bombesin analogues is superior to metabolism-based targeting using choline for in vivo imaging of human prostate cancer xenografts. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2011; 38 (7): 1257–66. DOI: 10.1007/s00259-011-1775-3.
16. Dam JH, Olsen BB, Baun C, et al. In vivo evaluation of a bombesin analogue labeled with Ga-68 and Co-55/57. *Mol. Imaging Biol.* 2016; 18 (3): 368–76. DOI: 10.1007/s11307-015-0911-z.
17. Pandey U, Mukherjee A, Jindal A, et al. Preparation and evaluation of a single vial AMBA kit for ^{68}Ga labeling with potential for imaging of GRP receptor-positive cancers. *J Radioanal Nucl Chem.* 2016; 307: 1115–24. DOI: 10.1007/s10967-015-4290-3.
18. Prignon A, Nataf V, Provost C, et al. ^{68}Ga -AMBA and ^{18}F -FDG for preclinical PET imaging of breast cancer: effect of tamoxifen treatment on tracer uptake by tumor. *Nucl Med Biol.* 2015; 42 (2): 92–8. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.10.003.
19. Layman R. Quantitative PET/CT Imaging Based Biodistribution Validated in a Porcine Model using a Targeted Peptide Radiotracer, AMBA. Ohio State University; 2013.
20. Baum RP, Prasad V, Mutloka N, et al. Molecular imaging of bombesin receptors in various tumors by Ga-68 AMBA PET/CT: first results [abstract]. *J Nucl Med.* 2007; 48 (Suppl 2): 79.
21. Maddalena ME, Fox J, Chen J, et al. ^{177}Lu -AMBA Biodistribution, Radiotherapeutic Efficacy, Imaging, and Autoradiography in Prostate Cancer Models with Low GRP-R Expression. *Journal of Nuclear Medicine.* 2009; 50 (12): 2017–24. DOI: 10.2967/jnumed.109.064444.
22. Liu I, Chang C-H, Ho C, et al. Multimodality imaging and preclinical evaluation of ^{177}Lu -AMBA for human prostate tumours in a murine model. *Anticancer Res.* 2010; 30: 4039–48.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Артем Алексеевич Мосунов, студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: zawq2000@gmail.com

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

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

Лаура Талгатовна Наурзбаева, студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: naurzbaeva.laura@gmail.com

Станислав Михайлович Кушнарченко, студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: arichikaaris@mail.ru

Дмитрий Денисович Лаврешов, студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ldd99@mail.ru

Петрова Анна Евгеньевна, студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Artem A. Mosunov, student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: zawq2000@gmail.com

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

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

Laura T. Naurzbaeva, student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: naurzbaeva.laura@gmail.com

Stanislaus M. Kushnarenko, student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: arichikaaris@mail.ru

Dmitry D. Lavreshov, student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ldd99@mail.ru

Anna E. Petrova, student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Development of the design of the preclinical trials of radiopharmaceuticals for the radionuclide diagnostics and therapy based on the AMBA peptide

©2020. A.A. Stanzhevsky¹, A.A. Mosunov², L.A. Chipiga^{*1,3,4}, A.V. Vodovatov^{3,5},
L.E. Naurzbaeva², S.M. Kushnarenko², D.D. Lavreshov², A.E. Petrova²

¹A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

²Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Saint Petersburg, Russia

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

Received December 03, 2020;

Revised December 15, 2020;

Accepted December 24, 2020

The present study is related to one of the promising areas of nuclear medicine: the use of peptides – bombesin analogues, labeled with ⁶⁸Ga – for diagnosis and ¹⁷⁷Lu – for therapy of prostate cancer. In the Russian Federation, preclinical trials of similar radiopharmaceutical drugs are in the study design stage. The aim of the current study was to develop the design of the preclinical study for the radiopharmaceutical drugs to assess the biodistribution of a peptide, an analogue of bombesin, intended for the diagnosis and treatment of prostate cancer.

The study was based on the meta-analysis of the available publications in peer-reviewed journals. The analysis was performed using the full-text archive of biomedical and life sciences journals PubMed Central for the following keywords: “radionuclide therapy”, “nuclear medicine”, “AMBA”, “⁶⁸Ga” и “¹⁷⁷Lu”. The study included the comparative analysis of the animal and patient samples, methods of data collection and results of the accumulation of radiopharmaceuticals in nodules and radiosensitive organs and tissues.

The results of the study allowed proposing the minimal requirements for the animal samples (at least 30 animals for each radiopharmaceutical), data collection (direct radiometry and PET) and time points (not less than 5 measurements in 120-240 minutes for the radiopharmaceuticals labeled with ⁶⁸Ga and 5 measurements in 336 hours for the radiopharmaceuticals labeled with ¹⁷⁷Lu) for the assessment of the biodistribution of the radiopharmaceuticals.

KEYWORDS: biodistribution of radiopharmaceuticals; preclinical study design; radionuclide therapy; radionuclide diagnostic; nuclear medicine; the use of peptide; experimental animals; malignant neoplasms

УДК: 616-092.9: 616-008: 615.324: 612.76

Поиск оптимального профиля масс нейропептидов для реализации антигипоксического и активирующего действия

©2020. Е.Б. Шустов^{1,2}, Д.Ю. Ивкин^{1*}, А.С. Ивкина¹, А.Е. Ким³, С.Л. Люблинский⁴, М.С. Нестеров⁴

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

² Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научный центр биомедицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 03.12.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

В данном исследовании на лабораторных крысах изучалась зависимость проявления фармакологических эффектов нейротропных пептидов природного и синтетического происхождения от их структуры. Сначала проводилось исследование относительных молекулярных профилей пептидных комплексов с помощью ВЭЖК (гельпроникающая хроматография) с внутренним стандартом. Затем пептидные комплексы вводились животным ректально и проверялась их биологическая активность на двух независимых моделях: антигипоксической активности (методика барокамерного подъема с определением времени жизни животных на критической высоте) и оценки физической работоспособности (время вынужденного плавания до отказа животных с грузом 10% от массы тела). Полученные данные о биологической активности (ее повышении) сопоставляли с особенностями структуры пептидов. Для оценки влияния дозы препаратов на их активность был выполнен однофакторный дисперсионный анализ.

Было показано, что антигипоксическая активность и стимулирование работоспособности в той или иной степени присущи всем исследуемым пептидным препаратам, являются дозозависимыми и связанными с особенностями молекулярно-массового распределения пептидных компонентов. Также установлено, что специфическая антигипоксическая активность пептидных препаратов из тканей мозга связана с компонентами, имеющими диапазон масс от 5 до 10 кДа. Определены оптимальные для реализации биологической активности соотношения долей пептидных компонентов по диапазонам масс.

Кроме того, хроматографические характеристики (молекулярно-массовое распределение по диапазонам масс) природных нейропептидных комплексов могут быть использованы для прогнозирования выраженности их биологических эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейропептиды; хроматография; статистическое моделирование; антигипоксическая активность; работоспособность; лабораторные животные

DOI: 10.17816/phf52964/2713-153X-2020-4-2-72-81

СОКРАЩЕНИЯ:

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;
ВПП – время первого падения;
ВЖ – время жизни на высоте;
ВВП – время восстановления позы;
СО – стандартный образец;
ППК – полипептидный природный комплекс;
ВП – время плавания с грузом.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из активно развивающихся групп лекарственных средств являются нейротропные пептиды природного и синтетического происхождения («Церебролизин», «Кортексин», «Эпиталамин», «Семакс», «Селанк», «Рифотирион» «Ноопепт» и их аналоги). Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что к числу их типичных фармакологических эффектов относятся антигипоксическое действие, как проявление универсального нейропротекторного эффекта, и способность повышать физическую работоспособность, как проявление активирующего эффекта препаратов [1–6].

В то же время в литературе практически отсутствуют данные, характеризующие особенности строения пептидных препаратов и их фармакологического действия. Если для синтетических нейропептидов эта задача мало отличается от обычно стоящих перед фармакологами задач исследования «структура – эффект», то для природных нейропептидных препаратов, представляющих собой комплекс из нескольких пептидных фракций, зачастую неустановленного строения, подобная задача может вообще не иметь решения до расшифровки первичной структуры всех компонентов и изучения их свойств по отдельности.

Нам представляется, что изучение относительных массовых профилей нейропептидов, получаемых при современных хроматографических исследованиях (например, гелепроникающая ВЭЖХ) при сопоставлении с результатами оценки влияния препаратов их комбинаций на устойчивость к гипоксии и физическую работоспособность животных, позволит приблизиться к пониманию закономерностей формирования эффектов действия нейропептидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовались выпускаемые фармацевтической промышленностью готовые лекарственные формы препаратов «Семакс» (производитель ИМГ РАН, Россия), «Кортексин» (производитель «Герофарм», Россия) и «Даларгин» (производитель «Бион», Россия), а также экспериментальные полипептидные комплексы, полученные по оригинальной технологии методом ферментативного гидролиза из тканей определенных участков мозга телят.

Биологическая активность изучаемых пептидов проверялась на двух независимых моделях: антигипоксической активности (методика барокамерного подъема с определением времени жизни животных на критической высоте) и оценки физической работоспособности (время вынужденного плавания до отказа животных с грузом 10% от массы тела).

Одной из методических проблем становится формирование объединенного аналитического массива данных, так как исследования активности отдельных препаратов и их комбинаций, осуществляемые даже в одной организации, проводятся в разное время, на разных по количественным характеристикам группах животных и зачастую из-за большой разницы между данными контрольных групп не могут быть объединены в единый массив.

Методически корректное объединение данных в единый аналитический массив может быть достигнуто статистической технологией популяционного переноса. Эта технология основана на статистических свойствах нормированного Z-распределения, позволяющего оценить место конкретного наблюдения в популяционной выборке, соответствующей нормальному статистическому распределению частот встречаемости случайной величины. Для этого необходимо получить Z-оценки наблюдений (или соответствующие им T-балльные значения наблюдений):

$$Z(X_i) = \frac{X_i - X_m}{\sigma},$$

где

X_i – конкретное наблюдение (его значение);

X_m – среднее значение в соответствующей контрольной группе наблюдений;

σ – стандартное отклонение по выборке соответствующей контрольной группы.

T-баллы оценки наблюдения X_i определяются по следующей формуле:

$$T = 50 + 10 \times Z(X_i).$$

В соответствии со свойствами Z-распределения, оно имеет нормальный характер с максимумом в области 0 и стандартным отклонением равным 1. Соответственно, T-распределение также носит нормальный характер с максимумом в области 50 и стандартным отклонением, равным 10. И Z-оценки, и T-оценки разных наблюдений могут объединяться в единый массив, также проявляющий свойства статистически нормального распределения, что позволяет использовать этот прием для решения задач популяционного переноса результатов экспериментальных исследований [6]. Для удобства интерпретации мы использовали T-оценки экспериментальных данных.

Животные

Для исследования были использованы беспородные белые крысы, полученные из питомника «Рапполово». Исследования антигипоксической активности проводились на крысах-самцах 3-месячного возраста массой 250 ± 20 г. Исследования по работоспособности выполнялись на крысах-самках массой 200 ± 20 г, предварительно обученных к плаванию с грузом.

В наших исследованиях мы придерживались требований, утвержденных:

1. Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;

2. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении Правил лабораторной практики»;

3. Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2-изд., перераб. и доп. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.).

Применялись также стандартные операционные процедуры Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения РФ.

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждой крысы (поведение и общее состояние). Дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования крысы, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации. Животные, не соответствующие критериям, были исключены из исследования в течение карантина.

Крысы содержались в вентилируемых клетках группами по три в клетке. В качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки из хвойных пород деревьев. В качестве корма – стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Кормление осуществлялось по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводная очищенная вода всем крысам давалась ad libitum в стан-

дартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18–22 °С, относительная влажность 60–70%. Освещение в помещениях – естественно-искусственное, с 12-часовым циклом.

Методики исследования

Оценку влияния препаратов на индивидуальную устойчивость к гипоксии проводили в приточно-вытяжной барокамере при скорости «подъема» животных, равной 165 м/с, до критической высоты (11500 м), на площадке которой животные находились до агонального состояния, с последующим восстановлением (с прежней скоростью) нормального барометрического давления и, соответственно, парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

В ходе исследования регистрировались следующие показатели:

ВПП – время первого падения (переход в лежачее положение), характеризующее порог реакции организма на данное воздействие, с;

ВЖ – время жизни на высоте (появление агонального дыхания), характеризующее порог переносимости воздействия, с;

ВВП – время восстановления позы, характеризующее стойкость и тяжесть сформировавшегося у животного критического гипоксического состояния, с.

Основным анализируемым показателем являлось время жизни животного на критической высоте [7, 8].

Тест вынужденного плавания представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты. Для проведения теста лабораторным животным в области основания хвоста прикрепляется груз, пропорциональный весу животного [9–11].

В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкий, умеренный, средней интенсивности, высокой интенсивности) планируется к изучению, выбирается соответствующая масса груза:

- 2,5–3% от массы тела – низкий уровень нагрузок большой длительности;
- 5% – умеренный уровень нагрузок средней длительности;
- 7,5% – средний уровень интенсивности нагрузок;
- 10% – высокий уровень нагрузок, выполнение которых возможно только короткое время.

Тест предельного плавания с грузом 2,5–3% обычно используется для оценки аэробного порога работы животных, более 10% – анаэробного порога, 7,5–10% – для изучения смешанной (аэробно-анаэробной) физической работоспособности. Груз 10% от массы тела обычно используется также при тестировании препаратов в интересах спорта высших достижений. В нашей работе тестирование работоспособности осуществляли с грузом 10%.

Экспериментальные животные были рандомизированы на равноценные группы по десять особей, по две группы на каждый исследуемый пептидный препарат (одна – для исследования физической работоспособности, вторая – для исследования устойчивости к гипоксии) и две контрольные группы.

Путь введения и используемые дозы

Для пептидных препаратов выбор пути введения не является очевидным – пероральный (внутрижелудочный зондовый) исключен, так как пептиды крайне быстро разрушаются ферментами пищеварительного тракта животных. Инъекционные пути введения, включая внутрибрюшинный, также не являются допустимыми, так как пептиды быстро разрушаются пептидазами крови и тканей, а в брюшной полости активно захватываются перитонеальными макрофагами. Интраназальное введение препаратов животным сложно воспроизводимо по техническим причинам.

Поэтому для исследования пептидных препаратов у лабораторных животных обычно используют или внутриликоврное введение, или ректальное введение. В своих исследованиях мы остановились на ректальном как технически более простом и не вызывающем травматические повреждения черепа животных. Наличие таких повреждений исключает возможность проведения как барокамерных исследований, так и тестирования работоспособности в течение длительного периода после введения препаратов.

Разовую дозу непосредственно перед введением растворяли в 0,2 мл 5%-го раствора крахмальной слизи. Вводили металлическим зондом ректально. После чего животное фиксировали в положении вниз головой на пять минут для предотвращения обратного высвобождения раствора.

Исследуемые соединения вводились лабораторным животным однократно в утренние часы, за час до планируемого тестирования переносимости физической нагрузки или гипоксии. Контрольным животным вводили эквивалентное количество физиологического раствора в 5%-м растворе крахмальной слизи.

Дозировки препаратов определяли, исходя из рекомендуемых для человека средних терапевтических доз, с учетом поправочных коэффициентов видового переноса, принятого в проведении доклинических исследований [12]. Таким образом, для «Даларгина» применялась доза 0,56 мг/кг, для «Семакса» – 0,22 мг/кг, «Кортексина» – 1 мг/кг, экспериментальных пептидных препаратов – 2,5 мг/кг. При подготовке дозировок комбинированных препаратов указанные дозы не корректировались, и комбинированный препарат представлял собой сумму пептидных компонентов.

Методика хроматографического исследования

Исследование выполнено методом ВЭЖК (гельпроникающая хроматография) с внутренним стандартом. В качестве растворителя использован раствор натрия хлористого 0,15 М в фосфатном буфере при pH=7,0. Стандартный раствор готовили из стандартных образцов смеси калибровочных белков для гельпроникающей хроматографии (GE GelFiltrationCalibrationKit LMW, кат. №28-4038-41 или аналогичного качества) и стандартного образца даларгина (ООО «Бион», №/LC-000531 или аналогичного качества). По результатам хроматографирования смеси стандартных образцов белков (рис. 1) строилась градуировочная зависимость относительного объема удерживания от молекулярной массы белков в координатах Kav, lgMг (рис. 2).

Условия хроматографирования:

- хроматографическая колонка, заполненная модифицированным силикагелем, размером 7,8х300 мм, зернением 3 мкм (например, PhenomenexYarra SEC-2000 или аналогичная);
- подвижная фаза – раствор натрия хлористого 0,15 М в фосфатном буфере при pH=7,0;

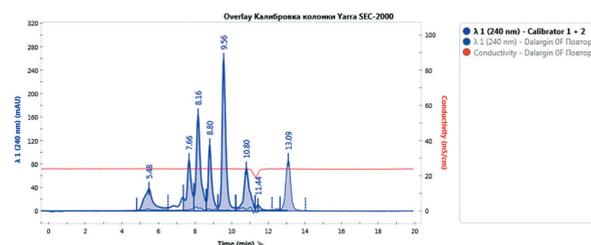


Рис. 1. Типичный вид хроматограммы СО калибровочного раствора белков (GelFiltrationCalibrationKit LMW) и СО калибровочного раствора «Даларгина»
Fig. 1. Typical chromatogram of a standard protein calibration solution (GelFiltrationCalibrationKit LMW) and a standard dalargin calibration solution



Рис. 2. Типичный вид градуировочной зависимости CO калибровочных растворов (GelFiltrationCalibrationKit LMW) и CO «Даларгина»
Fig. 2. Typical calibration curve of a standard protein calibration solution (GelFiltrationCalibrationKit LMW) and a standard sample of dalargin

- скорость потока – 1,0 мл/мин;
- температура хроматографической колонки – 25 °С;
- детектор – УФ, 240 нм;
- объем пробы – 50 мкл;
- время хроматографирования – 20 мин.

При проведении анализа внутренний стандарт добавлялся как в смесь стандартного образца субстанции, так и в испытуемую пробу. Количество вносимого внутреннего стандарта фиксировано и составляет 0,5 мг/мл.

При проведении количественного определения площади пиков стандартов сгруппированы в группы в соответствии с их молекулярной массой и сравниваются не напрямую, а косвенно – через площадь пика внутреннего стандарта.

Последовательность определения:

1. Проводят анализ смеси стандартного образца и внутреннего стандарта, размечают пики и измеряют их площади.

2. Для каждого компонента стандарта субстанции рассчитывают относительные факторы отклика (относительно внутреннего стандарта).

3. В тех же условиях проводят анализ пробы с добавкой внутреннего стандарта, размечают пики группы пиков (по времени удерживания) и внутреннего стандарта, измеряют их площади.

4. Для каждой группы пиков суммируют их площадь и вычисляют отношение суммарной площади к площади пика внутреннего стандарта.

5. Установив отношение площади группы пиков к площади пика внутреннего стандарта, а также относительный фактор отклика, для каждой группы пиков производят расчет их количества в аликвоте пробы, введенной в хроматограф.

Относительные факторы отклика определяются по следующим формулам (для каждой группы пиков на хроматограмме стандартов):

$$k_1 = (S_{ct} IS / S_{ct} 1) \times (X_{ct} 1 / X_{ct} S);$$

$$k_2 = (S_{ct} IS / S_{ct} 2) \times (X_{ct} 2 / X_{ct} IS);$$

$$k_3 = (S_{ct} IS / S_{ct} 3) \times (X_{ct} 3 / X_{ct} IS);$$

где

k_1 – относительный фактор отклика для 1-й группы пиков;

$S_{ct} 1$ – площадь 1-й группы пиков стандартного образца;

$S_{ct} IS$ – площадь пика внутреннего стандарта (на хроматограмме стандартов);

$X_{ct} 1$ – количество (или масса) стандарта 1-й группы пиков в объеме стандартного образца, введенного в хроматограф;

$X_{ct} IS$ – количество (или масса) внутреннего стандарта в объеме стандартного образца, введенного в хроматограф.

Формулы расчета для каждой группы пиков выглядят следующим образом:

$$X_{p1} = k_1 \times (\eta_{IS} / S_{IS}) \times S_{p1};$$

$$X_{p2} = k_2 \times (\eta_{IS} / S_{IS}) \times S_{p2};$$

$$X_{p3} = k_3 \times (\eta_{IS} / S_{IS}) \times S_{p3};$$

где

X_1 – количество (или масса) 1-го аналита в объеме пробы, введенной в хроматограф;

k_1 – фактор отклика для 1-го аналита;

S_{p1} – площадь 1-й группы пиков;

S_{IS} – площадь пика внутреннего стандарта (на хроматограмме пробы);

η_{IS} – количество (или масса) внутреннего стандарта в объеме пробы, введенной в хроматограф.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве примера на рис. 3 представлены хроматографические профили некоторых проанализированных нейропептидов.

В табл. 1 представлены относительные массовые профили исследуемых пептидов.

Анализ табл. 1 показывает, что синтетические пептидные препараты («Семакс», «Даларгин») имеют только один диапазон молекулярно-массового распространения, что является ожидаемым, так как их молекулярная масса менее 1 кДа.

Обращает на себя внимание, что объединение этих двух препаратов в одной водной фазе ведет к существенному изменению молекулярно-массового распределения: значительная часть пептидов смеси

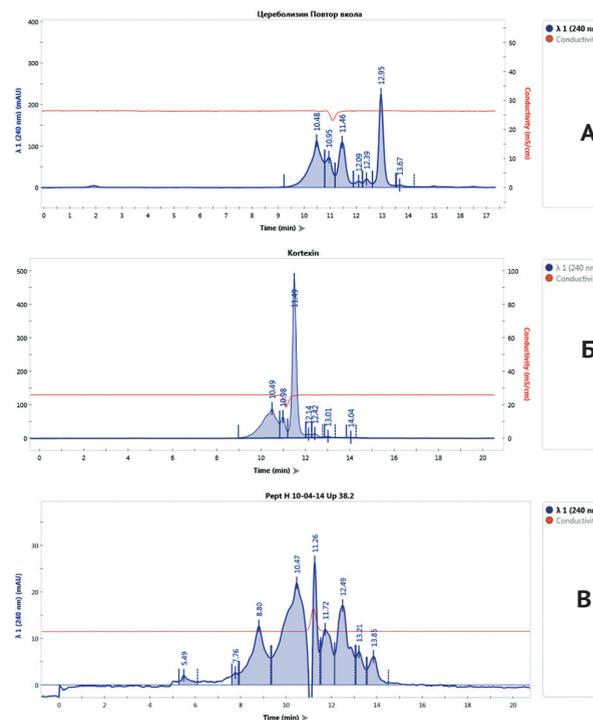


Рис. 3. Хроматографические профили некоторых пептидов, включенных в исследование. А – «Церебролизин», Б – «Кортексин», В – нейропептидный комплекс из гиппокампа головного мозга животных

Fig. 3. Chromatographic profiles of some peptides included in the study. А – Cerebrolysin, В – Cortexin, С – neuropeptide complex of the animal brain's hippocampus

имеет молекулярную массу в диапазоне от 1 до 5 кДа, отсутствующую у исходных соединений. Вероятно, эти пептиды вступают в физико-химическое взаимодействие с образованием агрегатов или комплексных солей друг с другом.

«Кортексин» имеет молекулярно-массовое распределение в трех диапазонах, а природные пептидные комплексы из тканей мозга – в четырех.

Результаты изучения биологической активности пептидных препаратов представлены в табл. 2.

С целью дальнейшего анализа проведено ранжирование пептидов по выраженности биологического действия (табл. 3).

Анализ табл. 3 показывает, что некоторые пептиды оказывают преимущественно антигипоксическое действие («Кортексин», пептидные комплексы из ствола и коры мозга) или стимулирование работоспособности («Даларгин», «Семакс», «Семакс» + «Даларгин», пептидные комплексы «Д» и «Е»). В то же время, сочетание «Кортексина» с «Даларгином», а также пептидный комплекс из гиппокампа и комплекс «Г» пептидов мозга проявляют сбалансированное

Относительные молекулярные профили исследуемых пептидов
Relative molecular profiles of the studied peptides

Табл. 1.
Table 1.

Препараты или пептидные комплексы	Доля фракций, %			
	Молекулярно-массовое распределение, кДа			
	30–10	10–5	5–1	>1
«Даларгин»				98
«Семакс»				100
«Кортексин»		33,37	62	3
«Кортексин» + «Даларгин»		5	18	77
«Семакс» + «Даларгин»			75,55	24
ППК «А» – гиппокамп	14,88	38,73	39,11	4,77
ППК «Б» – ствол мозга	2,54	43,5	49,04	4,92
ППК «В» – кора мозга	11,39	35,39	43,15	5,4
ППК «Г» – различные отделы мозга, комбинация	30	36,27	25,51	5,58
ППК «Д» – различные отделы мозга, комбинация	13,83	25,63	23,54	35,48
ППК «Е» – различные отделы мозга, комбинация	12,7	20,23	48,87	18,2

Биологическая активность исследуемых пептидных препаратов (M±m)
Biological activity of the studied peptide drugs (M±m)

Табл. 2.
Table 2.

№ препарата	Препарат	Гипоксия		Работоспособность	
		ВЖ, с	Т-баллы	ВП, с	Т-баллы
0	Контроль	95 ± 3	50 ± 1	135 ± 6	50 ± 2
1	«Даларгин»	170 ± 8	79 ± 3	201 ± 12	331±38
2	«Семакс»	218 ± 23	97 ± 9	221 ± 60	397 ± 198
3	«Кортексин»	201 ± 11	91 ± 4	172 ± 44	235 ± 143
4	«Кортексин» + «Даларгин»	250 ± 15	110 ± 5	275 ± 62	576 ± 202
5	«Семакс» + «Даларгин»	293 ± 25	126 ± 10	198 ± 10	319 ± 33
6	ППК «А» – гиппокамп	532 ± 47	418 ± 128	309 ± 71	684 ± 233
7	ППК «Б» – ствол мозга	538 ± 23	418 ± 73	186 ± 27	280 ± 90
8	ППК «В» – кора мозга	552 ± 44	460 ± 130	289 ± 66	621 ± 215
9	ППК «Г» – различные отделы мозга, комбинация	551 ± 46	456 ± 135	373 ± 95	896 ± 311
10	ППК «Д» – различные отделы мозга, комбинация	498 ± 30	298 ± 87	369 ± 92	886 ± 300
11	ППК «Е» – различные отделы мозга, комбинация	487 ± 22	267 ± 67	344 ± 61	800 ± 200

действие, примерно в равной степени влияя и на устойчивость к гипоксии, и на работоспособность.

Ранговый коэффициент корреляции между показателями активности пептидов равен 0,62, что свидетельствует об умеренной статистически значимой связи между ними.

При анализе такого показателя, как сумма рангов эффектов, видно, что пептиды могут быть разбиты на три подгруппы по выраженности своего действия. Так, в исследованных средних терапевтических дозах активность «Даларгина», «Семакса», «Кортексина» и сочетания «Даларгина» с «Кортексином» и «Семаксом» может считаться умеренной. Активность пептидных комплексов из гиппокампа и ствола мозга, пептидных комплексов «Д» и «Е» может считаться средней. Активность пептидного комплекса из коры и комплекса «Г» может считаться высокой.

В графическом варианте указанные особенности пептидных препаратов представлены на рис. 4.

Полученные результаты свидетельствуют о вариативности эффектов изучаемых препаратов, связанных с их свойствами. К числу таких свойств могут быть отнесены доза изучаемых препаратов и их физико-химические особенности.

Для оценки влияния дозы препаратов на их активность был выполнен однофакторный дисперсионный анализ. Диапазон вводимых доз для изучаемых препаратов варьировал от 0,22 мг/кг («Семакс») до 8,06 мг/кг (ППК «Е» – различные отделы мозга, комбинация). В целях анализа они были сгруппированы в три уровня: низкие (до 2 мг/кг), средние (до 5 мг/кг) и высокие (более 5 мг/кг). Контрольные животные формировали группу «0».

Результаты дисперсионного анализа фактора дозы по уровням активности пептидов представлены в табл. 4.

Таким образом, фактор дозы играет существенную роль в выраженности биологического эффекта изучаемых пептидов (от 30 до 40% вариативности степени эффекта зависит от дозы препарата). Коэффициенты ранговой корреляции

дозы препарата с выраженностью антигипоксического эффекта, стимуляции работоспособности и общей эффективности (по сумме рангов) равны 0,47, 0,69 и 0,67 соответственно.

Обращает на себя внимание, что все пептиды, отнесенные к группе умеренной активности, попали в группу низкой вводимой дозы. Вероятно, умеренная активность изучаемых пептидов (особенно в отношении влияния на работоспособность, для которой характерны более высокая корреляционная связь и несколько больший коэффициент детерминации факторной модели) была связана с более низкой дозой их введения. Для препаратов со средней и высокой активностью

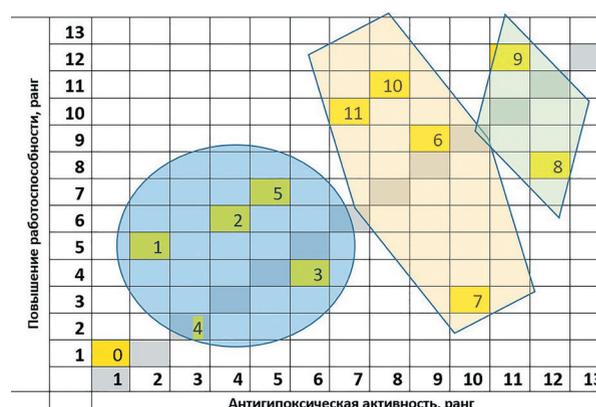


Рис. 4. Графическая характеристика биологической активности пептидов

Fig. 4. Graphic characteristics of the biological activity of peptides

Примечание: обозначение пептидных препаратов в поле рисунка (на желтом фоне) соответствует номерам препаратов в табл. 2 и 3. Диагональная зона отражает сбалансированность эффектов.

Note: the designation of peptide drugs in the field of the figure (yellow background) corresponds to the drug numbers in Tables 2 and 3. Diagonal zone reflects the balance of effects

Ранговая оценка биологической активности пептидных препаратов
Ranking by the biological activity of peptide drugs

Табл. 3.
Table 3.

№ препарата	Препарат	Устойчивость к гипоксии	Работоспособность	Сумма рангов	Преобладание эффекта
0	Контроль	1	1	2	Баланс
1	«Даларгин»	2	5	7	Работа
2	«Семакс»	4	6	10	Работа
3	«Кортексин»	6	4	10	Гипоксия
4	«Кортексин» + «Даларгин»	3	2	5	Баланс
5	«Семакс» + «Даларгин»	5	7	12	Работа
6	ППК «А» – гиппокамп	9	9	18	Баланс
7	ППК «Б» – ствол мозга	10	3	13	Гипоксия
8	ППК «В» – кора мозга	12	8	20	Гипоксия
9	ППК «Г» – различные отделы мозга, комбинация	11	12	23	Баланс
10	ППК «Д» – различные отделы мозга, комбинация	8	11	19	Работа
11	ППК «Е» – различные отделы мозга, комбинация	7	10	17	Работа

Результаты дисперсионного анализа влияния фактора «Доза препарата» на биологическую активность пептидных препаратов

Табл. 4.

The results of dispersion analysis of the effect of the "Drug Dose" factor on the biological activity of peptide drugs

Table 4.

Активность	Центроиды групп, Т-баллы				Степень влияния, D	Достоверность, p
	0	Низкий	Средний	Высокий		
Антигипоксическая, Т-баллы	50	91	174	341	0,31	7x10 ⁻³⁰
% от контроля	100	182	349	681		
Стимуляция работоспособности, Т-баллы	50	323	540	861	0,40	10 ⁻¹¹
% от контроля	100	647	1081	1722		

такой закономерности не выявлено. Вероятно, для этих препаратов более значимым является фактор их состава.

В качестве характеристики состава пептидных комплексов в данной работе мы использовали характеристики их молекулярно-массового распределения (табл. 1). С учетом выделения четырех диапазонов масс, доля массы пептидов в соответствующем диапазоне определялась как самостоятельный фактор для дисперсионного анализа.

Так как для факторного анализа необходима группировка данных по уровням анализируемого фактора, на основе частотного анализа были определены границы диапазонов молекулярно-массового распределения.

Они составили для диапазона:

- 30–10 кДа: 10 и 25% (менее 10% – низкий уровень, от 11 до 25% – средний, более 25% – высокий);
- 10–5 кДа: 10 и 35% (менее 10% – низкий уровень, от 11 до 35% – средний, более 35% – высокий);
- 5–1 кДа: 30 и 60% (менее 30% – низкий уровень, от 31 до 60% – средний, более 60% – высокий);
- Менее 1 кДа: 10 и 50% (менее 10% – низкий уровень, от 11 до 50% – средний уровень, более 50% – высокий).

В табл. 5 представлены результаты дисперсионного факторного анализа влияния пептидов на устойчивость к гипоксии, в табл. 6 – на работоспособность животных.

При анализе табл. 5 обращает на себя внимание, что уровень антигипоксической активности пептидов фактически не зависит от доли пептидов в массовом диапазоне 30 – 10 кДа, но их присутствие при этом является крайне необходимым. Выполненный анализ фактора

присутствия пептидов выявил коэффициент детерминации модели D=0,52 при p=10⁻⁵⁹.

Таким образом, для реализации высокой антигипоксической активности пептидные комплексы должны иметь присутствие на минимальном уровне (до 10%) компонентов с массой 30–10 кДа, высокий уровень (более 35%) присутствия компонентов с массой 10–5 кДа, средний уровень (от 30 до 60%) присутствия компонентов с массой 5–1 кДа и невысокий (до 50%) уровень пептидов в диапазоне менее 1 кДа.

При анализе табл. 6 обращает на себя внимание, что уровень способности пептидов стимулировать работоспособность фактически не зависит от доли пептидов в массовом диапазоне 30–10 кДа и 10–5 кДа, но их присутствие при этом является крайне необходимым. Выполненный анализ фактора присутствия пептидов выявил коэффициент детерминации модели D=0,43 при p=5x10⁻¹³ для диапазона 30–10 кДа и D=0,38 при p=3x10⁻¹¹ для диапазона 10–5 кДа.

Таким образом, для реализации высокой способности стимулировать работоспособность пептидные комплексы должны иметь средний или высокий уровень присутствия (более 10%) компонентов с массой 30–10 кДа, низкий уровень (до 10%) присутствия компонентов с массой 10–5 кДа, низкий или средний уровень (до 60%) присутствия компонентов с массой 5–1 кДа и низкий (до 10%) уровень пептидов в диапазоне менее 1 кДа.

Объединяя описания пептидных комплексов с максимальной эффективностью в отношении как антигипоксической активности, так и физической работоспособ-

Результаты дисперсионного анализа влияния молекулярно-массового распределения по диапазонам масс на устойчивость к гипоксии

Табл. 5.

The results of dispersion analysis of the effect of molecular weight distribution over mass ranges on resistance to hypoxia

Table 5.

Диапазон	Центроиды групп по уровням, Т-баллы			Степень влияния, D	Достоверность, p
	низкий	средний	высокий		
30–10 кДа	417	361	456	0,02	0,74
10–5 кДа	110	118	438	0,44	10 ⁻²⁰
5–1 кДа	148	391	101	0,33	10 ⁻¹⁵
1–0 кДа	178	172	93	0,10	2x10 ⁻⁷
Коэффициент множественной детерминации модели				0,28	5x10 ⁻¹¹

Результаты дисперсионного анализа влияния молекулярно-массового распределения по диапазонам масс на стимулирование работоспособности

Табл. 6.

The results of dispersion analysis of the effect of molecular weight distribution over mass ranges on performance stimulation

Table 6.

Диапазон	Центроиды групп по уровням, T-баллы			Степень влияния, D	Достоверность, p
	низкий	средний	высокий		
30–10 кДа	280	748	897	0,14	0,13
10–5 кДа	576	640	620	0,01	0,97
5–1 кДа	786	597	105	0,36	3x10 ⁻⁶
1–0 кДа	543	330	211	0,09	0,02
Коэффициент множественной детерминации модели				0,20	5x10 ⁻⁴

ности, можно сконструировать ориентировочный вариант хроматограммы оптимального пептида. По трем из четырех диапазонов массы компонентов удается определить универсальную оптимальную структуру. По одному диапазону оптимальная массовая доля будет варьировать в зависимости от доминирующего вида желательной активности:

- в диапазоне 30–10 кДа – около 10%;
- в диапазоне 10–5 кДа – более 35% при доминировании антигипоксической активности и менее 10% – при доминировании влияния на работоспособность, от 10 до 35% – при сбалансированной активности;
- в диапазоне 5–1 кДа – от 30 до 60%;
- в диапазоне менее 1 кДа – до 10%.

Таким образом, можно предположить, что именно пептидные компоненты с массой в диапазоне от 10 до 5 кДа определяют специфическую антигипоксическую активность природных нейропептидных комплексов. Пептидные компоненты в других массовых диапазонах при оптимальных значениях определяют неспецифическую активность пептидных препаратов.

На рис. 5 представлены сформированные по результатам исследования модельные хроматограммы оптимальных пептидных комплексов.

Оба анализируемых фактора (доза и структура) являются значимыми и статистически достоверными. В связи с этим нами была рассчитана двухфакторная модель влияния на биологическую активность пептидных препаратов. Она представлена в табл. 7

Полученная двухфакторная модель является значимой и достоверной. Она описывает более 70% всей вариативности как индивидуальной устойчивости к гипоксии, так и физической работоспособности животных при использовании нейропептидных препаратов.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования позволили нам сделать ряд выводов:

1. Антигипоксическая активность и стимулирование работоспособности в той или иной степени присущи всем исследуемым пептидным препаратам, являются дозозависимыми и связанными с особенностями молекулярно-массового распределения пептидных компонентов.
2. Установлено, что специфическая антигипоксическая активность пептидных препаратов из тканей мозга связана с компонентами, имеющими диапазон масс от 5 до 10 кДа.

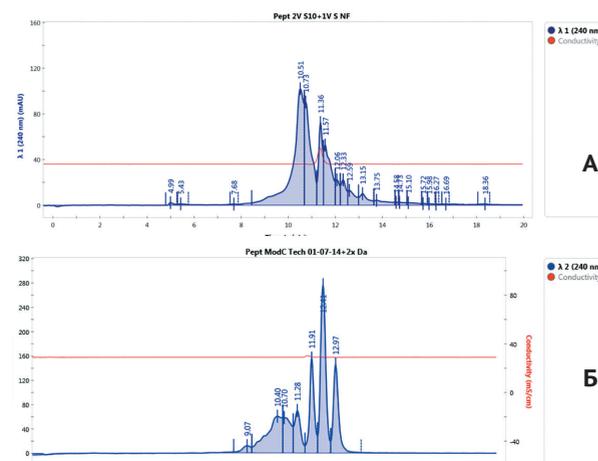


Рис. 5. Условные хроматограммы оптимальных пептидов. А – с антигипоксической активностью, Б – со стимулирующей активностью в отношении физической работоспособности Fig. 5. Conditional chromatograms of optimal peptides. A – with antihypoxic activity, B – with stimulating activity in relation to physical performance

Двухфакторная модель (доза и структура) влияния введения пептидных препаратов на их биологическую активность

Табл. 7.

Two-factor model (dose and structure) for the effect of the administration of peptide drugs on the biological activity

Table 7.

Фактор	Антигипоксическая активность		Повышение работоспособности	
	Степень влияния, D	Достоверность, p	Степень влияния, D	Достоверность, p
Фактор А – доза	0,31	7x10 ⁻³⁰	0,40	10 ⁻¹⁷
Фактор В – структура	0,28	10 ⁻⁹	0,20	5x10 ⁻⁴
Взаимодействие А*В	0,14	2x10 ⁻⁷	0,17	2x10 ⁻⁴
Суммарно контролируемые факторы и их взаимодействие	0,73	6x10 ⁻¹⁵	0,77	6x10 ⁻⁸
Не контролируемые факторы	0,27		0,23	

3. Определены оптимальные для реализации биологической активности соотношения долей пептидных компонентов по диапазонам масс.

4. Характерные виды нейропротекторной активности пептидных препаратов (антигипоксическая и стимулирование работоспособности) в той или иной степени присущи всем исследуемым пептидным препаратам, являются дозозависимыми и связанными с особенностями молекулярно-массового распределения пептидных компонентов.

5. Специфическая антигипоксическая активность нейропептидов во многом связана с пептидными компонентами массой 5–10 кДа. Пептидные компоненты массой от 30 до 10 кДа и менее 5 кДа в основном определяют неспецифическую нейропротекторную активность, включая активирующую

действие, выявляемое по способности повышать физическую работоспособность.

6. Хроматографические характеристики (молекулярно-массовое распределение по диапазонам масс) природных нейропептидных комплексов могут быть использованы для прогнозирования выраженности их биологических эффектов.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили многочисленные исследования других научных коллективов, проведенные в течение последних десятилетий, и показали, что к числу типичных фармакологических эффектов относятся антигипоксическое действие, как проявление универсального нейропротекторного эффекта, и способность повышать физическую работоспособность, как проявление активирующего эффекта препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин, И.П. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10 Семакс (15-летний опыт разработки и изучения / И.П. Ашмарин, В.Н. Незавибатько, И.Ф. Мясоедов [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Т. 47. – Вып. 1. – С. 420–430.

2. Новиков, В.С. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция / В.С. Новиков, С.И. Сороко, Е.Б. Шустов. – Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2018. – 548 с.

3. Хавинсон, В.Х. Пептидэргическая регуляция гомеостаза / В.Х. Хавинсон, И.М. Кветной, Г.А. Рыжак // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122. – № 2. – С. 190–203.

4. Шустов, Е.Б. Пептидная биорегуляция резистентности к экстремальным воздействиям / Е.Б. Шустов, М.Т. Гасанов, Г.Д. Капанадзе [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 2. – С. 4–14.

5. Ястребов, Д.В. Эффективность пептидных биорегуляторов при экстремальных воздействиях / Д.В. Ястребов, М.Ю. Бахтин. – Санкт-Петербург: Наука, 1997. – 70 с.

6. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 3. Векторы фармакорегуляции / Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба, В.Н. Каркищенко [и др.]; под редакцией Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2014. – 356 с.

7. Каркищенко, Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных

средств: методические рекомендации. МР21-44-2017 / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов [и др.] – Москва: ФМБА России, 2017. – 98 с.

8. Шустов, Е.Б. Анализ параметров индивидуальной устойчивости лабораторных животных к гипоксии в интересах биологического моделирования нейропротекторного и антигипоксического действия лекарственных средств / Е.Б. Шустов, Н.Н. Каркищенко, В.В. Каркищенко [и др.] // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 149–157.

9. Каркищенко, В.Н. Особенности интерпретации показателей физической работоспособности лабораторных животных по показателям плавательных тестов / В.Н. Каркищенко, Н.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов [и др.] // Биомедицина. – 2016. – № 4. – С. 34–46.

10. Каркищенко, Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации. МР21.43 / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов [и др.] – Москва: ФМБА России, 2017. – 133 с.

11. Оковитый, С.В. Работоспособность. Утомление. Коррекция / С.В. Оковитый, Е.Б. Шустов, В.Ц. Болотова. – Москва: КНОРУС, 2019. – 330 с.

12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Ремедиум, 2000. – 398 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений Борисович Шустов, профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Дмитрий Юрьевич Ивкин, доцент, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Арина Сергеевна Ивкина, научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com

Алексей Евгеньевич Ким, канд. мед. наук, преподаватель кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexrapp@mail.ru

Станислав Людвигович Люблинский, канд. биол. наук, заведующий лабораторией Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; e-mail: scbmt@yandex.ru

Максим Сергеевич Нестеров, заведующий лабораторией биоаналитических исследований Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; e-mail: mdulya@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Evgeny B. Shustov, Professor, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; Chief Researcher, Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Dmitry Y. Ivkin, Associate Professor, Ph.D. in Biology, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Arina S. Ivkina, Researcher at the Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com

Alexey E. Kim, Ph.D. in Medicine, Teacher of the Department of Pathological Physiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alexpann@mail.ru

Stanislav L. Lublinsky, Ph.D. in Biology, Head of the Laboratory of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; e-mail: scbmt@yandex.ru

Maxim S. Nesterov, Head of the Bioanalytical Research Laboratory of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; e-mail: mdulya@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Search for the optimal mass profile of neuropeptides for the implementation of antihypoxic and activating actions

©2020. E.B. Shustov^{1,2}, D.Y. Ivkin^{2*}, A.S. Ivkina³, A.E. Kim³, S.L. Lublinsky⁴, M.S. Nesterov⁴

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

² Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Received December 03, 2020;

Revised December 23, 2020;

Accepted December 24, 2020

In this study, the dependence of the pharmacological effects of neurotropic peptides of natural and synthetic origin on their structure was studied in laboratory rats. First, the study of the relative molecular profiles of peptide complexes was carried out using HPLC (gel-penetrating chromatography) with an internal standard. Then peptide complexes were administered to animals rectal and verified their biological activity on two independent models – antihypoxic activity (method of altitude the lift timing of the animal's life at a critical height) and the model of assessment of physical performance (time of forced swim test of animals with a load of 10% of the body weight to failure). The obtained data on biological activity (increase) were compared with the features of the structure of peptides. To assess the effect of drug doses on their activity, a single-factor analysis of variance was performed.

It has been shown that antihypoxic activity and performance stimulation are more or less inherent in all the studied peptide preparations, and are dose-dependent and related to the features of the molecular mass distribution of peptide components. It was also found that the specific antihypoxic activity of peptide preparations from brain tissues is associated with components having a mass range from 5 to 10 kDa. The optimal proportions of the peptide components for the implementation of biological activity by mass ranges were determined.

In addition, the chromatographic characteristics (molecular weight distribution over mass ranges) of natural neuropeptide complexes can be used to predict the severity of their biological effects.

KEYWORDS: neuropeptides; chromatography; statistical modeling; antihypoxic activity; productivity; laboratory animals

УДК: 615.214:616.89

Антипсихотики: от первого к третьему поколению

©2020. Н.Н. Петрова¹, А.Г. Софронов²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: petrova_nn@mail.ru

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 16.12.2020 г.

Принята к публикации 23.12.2020 г.

Обзор посвящен сравнительному анализу антипсихотиков трех поколений. При написании обзора проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Medline, Elsevier, использован простой фильтр по ключевым словам. Рассматриваются фармакологические и клинические вопросы антипсихотической терапии, раскрываются механизмы действия антипсихотиков разных поколений. Обсуждаются современные тенденции в развитии подходов к терапии шизофрении, раскрывается понятие «атипичности» антипсихотиков. Представлен сравнительный анализ показаний к применению, переносимости (безопасности применения) и эффективности различных антипсихотических препаратов с акцентом на воздействии на негативную (первичную, персистирующую) симптоматику. Приводится положенная в основу новых подходов к терапии шизофрении гипотеза, основанная на воздействии на дофаминовые ауторецепторы, состоящие из высокой плотности D_2 - и низкой плотности D_3 -рецепторов. Показано, что антипсихотики третьей генерации открывают новые возможности в терапии психозов в рамках персонализированного подхода в психиатрии с достижением функционального выздоровления пациентов. Дается характеристика препаратам – представителям третьего поколения антипсихотиков: арипипразолу и карипразину. Подчеркивается уникальность карипразина как единственного препарата, который ингибирует D_3 -рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов с шизофренией. Приводятся данные доказательных исследований эффективности карипразина в терапии негативных, в том числе преобладающих негативных симптомов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики; механизмы; эффективность; третья генерация; D_3 -рецепторы; частичные агонисты дофаминовых рецепторов; шизофрения; негативные симптомы; карипразин

DOI: 10.17816/phf55260/2713-153X-2020-4-2-82-89

СОКРАЩЕНИЯ:

ЭПС – экстрапирамидный синдром;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс различных видов терапии при шизофрении дал толчок к развитию нескольких фармакологических моделей для изучения нейрорецепторных мишеней антипсихотиков и их связи со специфическими симптомами шизофрении и побочными эффектами терапии. Доминирующей является дофаминовая гипотеза – модель, сфокусированная на дисбалансе дофаминергической активности.

В соответствии с этой гипотезой, гиперактивность мезолимбических дофаминергических путей связана с развитием психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, в то время как гипоактивность – с негативными и когнитивными симптомами. Антипсихотики снижают дофаминергическую активность как в мезолимбической области, так и в других дофаминергических структурах, где изначально избытка дофамина не существует, что вызывает развитие экстрапирамидных побочных явлений и гиперпролактинемии.

Считается, что в патогенезе шизофрении, кроме дофамина, принимают участие и другие нейротрансмиттеры, включая серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, глутамат, норадреналин, ацетилхолин и различные нейропептиды. Роль и значение этих нейромедиаторов недостаточно ясны. Однако, как показывают нейрофизиологические исследования, проведенные на разных этапах течения заболевания, при манифестации болезни наблюдаются множественные нейрохимические аномалии.

Первый антипсихотический препарат – хлорпромазин – обнаружил во время его первоначального применения для усиления наркоза при хирургических вмешательствах способность редуцировать галлюцинации и бред и оказывать успокаивающее действие. Благодаря этим эффектам антипсихотические препараты вначале назывались «большими транквилизаторами».

Основной предполагаемый механизм действия антипсихотиков первой генерации (традиционных, типичных) заключается в том, что они блокируют дофаминовые D₂-рецепторы. Следствие воздействия на базальные ганглии – развитие экстрапирамидного синдрома. С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что имеется узкий диапазон дозирования («терапевтическое окно»), в пределах которого возможно достижение антипсихотической эффективности типичных антипсихотиков без развития ЭПС. Дозы ниже порогового показателя связывания D₂-рецепторов (занятость приблизительно 60% D₂-рецепторов) клинически неэффективны при шизофрении. Дозы, которые повышают занятость D₂-рецепторов до 70% и выше, вызывают ЭПС.

Действие антипсихотиков первой генерации обычно начинается с противотревожного эффекта с последующей редукцией позитивных симптомов. В сравнении с плацебо, эти препараты при длительном применении на 80% снижают частоту рецидивов, но это свойство утрачивается при использовании низких доз. Кроме того, антипсихотики первой генерации эффективны преимущественно в отношении позитивной симптоматики, могут усугублять негативные, когнитивные и депрессивные симптомы, а многие больные недостаточно отвечают на лечение этими препаратами. Наиболее распространенными побочными эффектами при терапии типичными антипсихотиками являются острая дистония, акатазия и паркинсонизм. Поздняя дискинезия наблюдается у 5% больных ежегодно в первые пять лет лечения типичными антипсихотиками, с повышением этого показателя до 50%

среди лиц старшего возраста (атипичные антипсихотики вызывают позднюю дискинезию примерно в десять раз реже). Традиционные антипсихотики рекомендованы для купирования психомоторного возбуждения, если только больной раньше не был резистентен к этим препаратам или не обнаруживал серьезных экстрапирамидных побочных эффектов [1].

Современные тенденции в развитии новых подходов к терапии шизофрении [2]:

1. Создание новых фармакологических препаратов.
2. Дальнейшее развитие психотерапии.
3. Разработка новых методов физических воздействий типа транскраниальной магнитной стимуляции.
4. Улучшение качества психиатрической помощи путем внедрения алгоритмов (руководств) и развитие более эффективных моделей.
5. Развитие ранних персонализированных вмешательств.

1. Влияние антипсихотиков на негативные симптомы

Регуляторные органы здравоохранения Европы и США считают, что при психических расстройствах важной мишенью для терапевтического вмешательства и разработки новых лекарственных средств являются негативные симптомы. Первичные и стойкие негативные симптомы (уплощенный аффект, ангедония, абулия, асоциальность и алогия) являются ключевой особенностью шизофрении. Они связаны с существенными нарушениями функционирования, и пациенты с такими симптомами составляют отдельную клиническую субпопуляцию. Считается, что негативные симптомы, сохраняющиеся в периоды стабилизации заболевания, лишь в очень незначительной степени купируются антипсихотическими препаратами [3, 4].

Только редкие исследования были направлены на оценку влияния антипсихотиков на негативные симптомы как основной критерий исходов лечения. Антипсихотики второй генерации в мета-анализе Möller с соавт. (2015) не обнаружили хорошей эффективности в отношении негативных симптомов, хотя некоторые препараты продемонстрировали лучшую эффективность, чем антипсихотики первой генерации. Причем некоторые из последних также показали возможность воздействия на негативную симптоматику. Большинство антипсихотиков (амисульприд, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipрасидон) превосходили плацебо в терапии негативных симптомов, а амисульприд и zipрасидон продемонстрировали наибольшую величину эффекта [5].

Мета-анализ Smith, Leucht и Davis (2018) позволил сделать предположение, что антипсихотики не равнозначны по эффективности. Клозапин (размер эффекта 0.88 vs. плацебо), амисульприд (0.6 vs плацебо), оланзапин (0.59 vs. плацебо), рисперидон (0.56 vs плацебо) показали небольшие, но статистически значимые различия по сравнению с некоторыми другими антипсихотиками (0.33–0.50). Амисульприд (0.47 vs плацебо) и карипразин (размер эффекта в одном исследовании в сравнении с рисперидоном 0.29) демонстрируют достоверно большую эффективность по сравнению с другими антипсихотиками в терапии первичных негативных симптомов. С точки зрения побочных эффектов, клозапин и оланзапин дают наибольший риск прибавки веса, сертиндол и амисульприд оказывают наибольшее влияние на интервал QT. Повышение пролактина в большей степени оказалось свойственно палиперидону, рисперидону и амисульприду.

Отмечено, что адьювантная терапия антидепрессантами может улучшить ответ у пациентов с шизофренией с тяжелыми депрессивными или негативными симптомами. У пациентов с множественными эпизодами шизофрении, с отсутствием терапевтического ответа на адекватные дозы препарата и длительность курса терапии перевод на антипсихотик с другим рецепторным профилем может улучшить терапевтический ответ, хотя доказательства целесообразности такой тактики ограничены. У пациентов с первым эпизодом недавнего исследования замены антипсихотика на антипсихотик с другим рецепторным профилем через четыре недели не выявили эффекта. Мало свидетельств в пользу целесообразности применения доз выше терапевтических, за исключением особых обстоятельств. Исследователи сделали вывод, что антипсихотики не равны по тяжести различных побочных эффектов и по ряду показателей клинической эффективности [6].

Антипсихотики второй генерации считаются предпочтительными для пациентов с доминирующими негативными симптомами, так как ассоциированы с меньшим когнитивным повреждением и лучшим функциональным исходом по сравнению с антипсихотиками первой генерации [7]. В этих случаях оправдана замена антипсихотика первого поколения на антипсихотик второго поколения.

Следует отметить методологические трудности большинства исследований, которые продолжались не более 12 недель и были гетерогенными по отношению к фазе болезни (острая и хроническая шизофрения).

Существует мало исследований отдельных атипичных антипсихотиков с анализом их влияния на преобладающие персистирующие негативные симптомы. Чаще оценивают эффективность терапии, дополнительной к антипсихотической, как правило, с применением современных антидепрессантов. Несколько исследований небольшого объема рассмотрели адьювантную глутаматергическую терапию (аминоацидный глицин и d-серин), а также новые фармакологические агенты.

В большинстве исследований эффективности антипсихотиков их сравнивают с плацебо или другими антипсихотиками, как правило, в течение 6–12 недель, на примере острых пациентов, у которых негативные симптомы улучшаются по мере нивелирования позитивных симптомов. В таких исследованиях трудно определить, связан ли эффект терапии в отношении негативной симптоматики с влиянием на первичные или вторичные негативные симптомы [8].

В рамках мета-анализа плацебо-контролируемых исследований на примере 1714 пациентов было проведено сравнение восьми антипсихотиков (арипипразол, галоперидол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, риперидон, зипрасидон, молиндон) в терапии позитивной и негативной симптоматики на ранней стадии шизофрении. Все препараты продемонстрировали эффективность в редукации общего балла PANSS по сравнению с плацебо. Однако только три препарата (молиндон, оланзапин и риперидон) были связаны со статистически значимой по сравнению с плацебо редукацией общего балла PANSS на 6-й неделе. Галоперидол, оланзапин и риперидон продемонстрировали статистически достоверное снижение по шкале позитивных симптомов PANSS vs плацебо, однако значимого снижения по шкале негативных симптомов не было выявлено. Препараты различались по показателям приверженности терапии и набора веса, что подчеркива-

ет необходимость соотносить эффективность и профиль побочных эффектов при выборе антипсихотика [9].

Есть данные мета-анализа эффективности антипсихотиков второго поколения при лечении негативной симптоматики, свидетельствующие о наибольшей эффективности оланзапина. Однако было подчеркнуто, что этот эффект особенно заметен, если рассматривать сочетанное воздействие препарата на негативную и позитивную симптоматику. В качестве препарата первого выбора при доминирующей негативной симптоматике был предложен амисульприд, в качестве терапии второй линии – оланзапин и арипипразол [10].

Мета-анализ, включавший 150 двойных слепых исследований, сравнивавших антипсихотики первой и второй генерации, с привлечением 21533 участников, показал, что четыре препарата второго поколения (амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон) были более эффективны, чем традиционные антипсихотики в терапии и позитивных, и негативных симптомов. Остальные пять (арипипразол, кветиапин, сертиндол, зипрасидон и зотепин) не отличались по эффективности от первого поколения даже в отношении негативной симптоматики. Serveri с соавт. [11] высказали мнение, что улучшение негативной симптоматики зависит от улучшения позитивных симптомов. Тем не менее, размер эффекта для коррекции негативных симптомов часто был больше, чем для позитивных, что может свидетельствовать в пользу прямого влияния антипсихотиков современной генерации на негативную симптоматику. Комбинация антипсихотиков и антидепрессантов также улучшала негативные симптомы, хотя остается неясным, является ли этот результат следствием влияния на первичную негативную симптоматику. Также неясны механизмы этого влияния.

Полагают, что карипразин должен быть препаратом выбора для преобладающих негативных симптомов. Последующие стратегии могут включать амисульприд, оланзапин или кветиапин, а также дополнительное применение антидепрессантов [11].

Эффективность отдельных антипсихотиков второго поколения в отношении депрессии, как правило, не учитывается при анализе влияния препаратов на негативные симптомы. Например, рисперидон не имеет преимуществ по сравнению с антипсихотиками первой генерации, в то время как арипипразол и кветиапин отличаются в лучшую сторону в плане коррекции депрессивных симптомов в структуре шизофрении. Перекрестное воздействие на депрессивную и негативную симптоматику в исследованиях часто не разделялось, что мешало обеспечить дифференцированную оценку эффекта препаратов в отношении негативных симптомов и депрессии [12].

Эффективность амисульприда в отношении негативных симптомов может быть объяснена с позиции гипотезы гиподофаминергии в префронтальной коре как патофизиологического механизма негативных симптомов. В низких дозировках амисульприд (целевые дозы в исследованиях, включенных в мета-анализ, колебались от 50 до 300 мг/сут) связываются с пресинаптическими рецепторами во фронтальной коре, повышая трансмиссию дофамина в этой области [13]. При этом амисульприд демонстрирует выраженный эффект в отношении депрессивных симптомов. Это позволяет предполагать, что препарат оказывает влияние скорее на вторичные (депрессивные), чем на первичные негативные симптомы [14].

Два небольших исследования продемонстрировали эффективную терапию негативных симптомов, независимую от вторичных эффектов. В одном (n=35) оланзапин оказался эффективнее галоперидола, при том что не было найдено различий в воздействии на депрессивные или позитивные симптомы [15]. Второе исследование (n=44) выявило, что кветиапин эффективнее рисперидона в отношении негативных симптомов, но не в отношении позитивных [14].

Карипразин оказался более эффективным, чем рисперидон, у 460 пациентов с преобладающими негативными симптомами [16]. Кроме того, препарат вызывает заметно большее улучшение личного и социального функционирования, обеспечивает дополнительные качественные годы жизни при отсутствии различий в экстрапирамидных побочных эффектах этих препаратов [17].

В период с 27 мая 2013 года по 17 ноября 2014 года было обследовано 533 пациента и рандомизирован 461 пациент (86%) (230 в группе карипразина и 231 – рисперидона). Средние суточные дозы составляли 2–4 мг для карипразина и 3–8 мг для рисперидона. Побочные эффекты (например, бессонница, акатизия, головная боль, тревога), усиление симптоматики шизофрении наблюдались у 54% пациентов, получавших лечение карипразином, и 57% пациентов, получавших рисперидон. Использование карипразина привело к большему изменению показателя PANSS-FSNS (Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms) к 26-й неделе, чем для рисперидона (-8,90 балла для карипразина против -7,44 баллов для рисперидона; размер эффекта 0,31). Результаты подтверждают эффективность карипразина в лечении преобладающих негативных симптомов шизофрении [17].

Атипичные антипсихотики объединялись на основании фармакологической серотонин 5-HT₂/дофамин D₂ гипотезы Meltzer и Nash [18], в соответствии с которой терапевтическая эффективность антипсихотиков второго поколения обусловлена их действием на рецепторы 5-HT_{2a}, а именно коэффициентом, отражающим отношение 5-HT_{2a}-аффинитета к D₂-аффинитету. Препараты, имеющие сильный антагонизм в отношении 5-HT_{2a}-рецепторов (например, сертиндол, оланзапин, арипипразол, кветиапин, клозапин), называются дофамино-серотониновыми антагонистами. Предполагается, что блокада 5-HT_{2a}-рецепторов в мезокортикальных структурах опосредованно способствует увеличению содержания дофамина в префронтальной коре, что может лежать в основе антинегативного и прокогнитивного эффектов.

Однако на основании гипотезы Meltzer и Nash [18] современные антипсихотики не могут быть объединены в одну группу. Азенапин, клозапин, луразидон, оланзапин, илоперидон, палиперидон, рисперидон, сертиндол, зипрасидон и зотепин можно разделить на серотонин 5-HT₂/дофамин D₂ антагонистов, но это не относится к амисульприду и сульприду.

Karup и Seeman [19] предположили, что «атипичность» антипсихотиков обусловлена тем, что они связываются с постсинаптическими D₂-рецепторами с относительно низким аффинитетом и высокой скоростью диссоциации [19], т. е. они оккупируют D₂-рецепторы достаточно долго для достижения антипсихотического эффекта, но недостаточно для развития побочных эффек-

тов в виде ЭПС, гиперпролактинемии или вторичной негативной симптоматики.

Быстрая диссоциация с D₂-рецепторами отчасти является предиктором низкого риска ЭПС, однако маловероятно, что этот феномен может полностью объяснить факт «атипичности». Например, оланзапин, рисперидон и зипрасидон имеют высокий аффинитет к D₂-рецепторам и низкую скорость диссоциации.

2. Антипсихотики третьего поколения

У ряда антипсихотических препаратов (арипипразола и, возможно, амисульприда) дофаминергический эффект условно располагается в спектре «прямой D₂-агонизм – обратный D₂-агонизм». Эта особенность позволила выделить соответствующие препараты в новую группу антипсихотиков, обозначаемых как «частичные агонисты дофаминовых рецепторов», в которую входят арипипразол и карипразин.

Предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне. При переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают дофаминергическую трансмиссию за счет блокады D₂-рецепторов, ослабляя проявления психоза. При его дефиците (в префронтальных корковых зонах) – стимулируют за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что может проявляться ослаблением апато-абулической симптоматики и улучшением в когнитивной сфере. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этой группы препаратов для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Данные особенности позволили выделить частичные агонисты дофаминовых рецепторов в группу антипсихотиков третьего поколения.

На рис. 1 схематично представлен спектр D₂-активности антипсихотиков третьего поколения. В левой части спектра (обратные агонисты или чистые антагонисты) располагаются традиционные нейролептики с выраженным антидофаминергическим эффектом (в частности, галоперидол). В правой части спектра расположены прямые дофаминовые агонисты (экспериментальные препараты прамипексол и ОРС-4392, не прошедшие клинические испытания ввиду своей психотомиметической и выраженной дезингибирующей активности). Ближе к центру в правой части спектра располагаются антипсихотики арипипразол, карипразин и бифепрунокс, являющиеся частичными дофаминовыми агонистами [20].

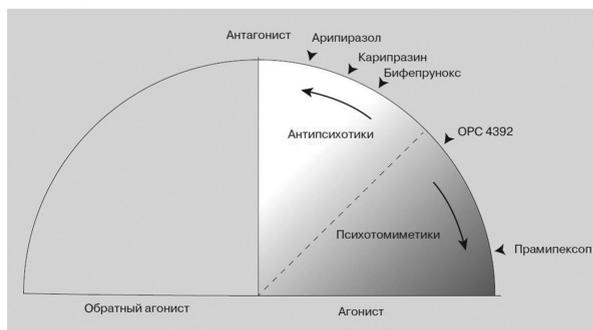


Рис. 1. Спектр действия в группе антипсихотиков третьего поколения [20, 21]

Fig. 1. Action spectrum in the group of third-generation antipsychotics [20, 21]

Хотя антагонизм D2-рецепторов был принят как способ контроля позитивных симптомов шизофрении, новая гипотеза, разработанная в конце 1970-х годов, стала включать воздействие на дофаминовые ауторецепторы, состоящие из высокой плотности D2- и низкой плотности D3-рецепторов. При активации они вызывают как уменьшение синтеза, так и высвобождение дофамина. Поведенческая реакция на препарат, являющийся полным D2-агонистом, обычно двухфазная: торможение при применении малых доз препарата (результат стимуляции ауторецепторов) и стимуляция при более высоких дозах (прямая постсинаптическая активация). Одним из основных механизмов, объясняющих этот двухфазный эффект, является больший пресинаптический D2-подобный рецепторный запас. Согласно фармакологической теории, частичный агонист должен быть намного более эффективным при активации пресинаптических рецепторов, когда есть высокий рецепторный запас.

Данные доклинических исследований с применением наиболее валидных животных моделей шизофрении свидетельствуют о том, что «атипичность» современных антипсихотиков связана не только с их антагонизмом в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов, но и, возможно даже в большей степени, определяется их способностью выступать в роли прямых агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов и мощных антагонистов/обратных агонистов 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ серотониновых и α₂ адренергических рецепторов. Показана роль данных рецепторов в регуляции префронтального уровня дофамина и норадреналина, что, в свою очередь, имеет критическое значение при регуляции когнитивных функций, мотивации и настроения.

Различия в фармакологической активности лекарственных средств могут носить более глубокий характер с учетом особенностей воздействия на уровне вторичных посредников. Существование множества активных конформаций рецептора, сопряженных с активацией различных G-белков и β-аррестина, определяет возможность дифференцированной регуляции лигандами независимых внутриклеточных каскадов. При этом лиганды могут различаться по степени внутренней эффективности (E_{max}) в отношении каждого конкретного пути внутриклеточной передачи сигнала.

Приведенные данные, свидетельствующие о сложности и многоуровневости взаимодействия фармакологических агентов с центральной нервной системой, дают основание полагать, что более глубокое понимание механизма действия применяемых в клинической практике препаратов будет способствовать выявлению клинических коррелятов модуляции активности отдельно взятых рецепторов и внутриклеточных каскадов, индивидуализации терапии и в будущем приведет к созданию лекарственных средств с улучшенной переносимостью и эффективностью [22].

2.1. Арипипразол

Ribeiro и соавт. [23] обобщили результаты анализа систематических обзоров по арипипразолу и показали, что препарат проявлял сходную эффективность с антипсихотиками первого и второго поколения (за исключением оланзапина и амисульприда) при меньшей частоте нежелательных явлений. Механизм действия арипипразола связывают или с D2-парциальным агонизмом, или D2-функциональной селективностью. Хотя гипотеза парциального агонизма арипипразола принята более широко, есть точка зрения, что гипотеза D2-функциональной селективности может объединить все данные об арипипразоле, а также позволяет объяснить действие новых соединений, которые не являются чистыми антагонистами D2-рецепторов [24].

Функциональная селективность свойственна препаратам, которые вызывают различную передачу сигналов через один рецептор (например, полный агонист на одном пути и антагонист на втором). Этот механизм рассматривается как чрезвычайно важный для больных шизофренией. Последние исследования позволяют предполагать, что, возможно, существуют различия в функциональной селективности (преимущественной активации тех или иных внутриклеточных сигнальных каскадов) в соматосенсорной коре между теми 5-HT_{2A}-агонистами, которые вызывают типичные для галлюциногенов поведенческие эффекты (в частности, кивание головой) у мышей, и теми, которые таких эффектов не вызывают, как, например, лизурид. При этом интересно отметить, что те 5-HT_{2A}-агонисты, которые не вызывают у мышей этих типичных для галлюциногенов поведенческих эффектов, также не являются галлюциногенными у человека даже в высоких дозах, несмотря на то что являются весьма активными, высокопотентными 5-HT_{2A}-агонистами [25, 26].

2.2. Карипразин

Карипразин обладает частичным агонизмом к D2- и D3-рецепторам с преимущественным воздействием на последние. Являясь частичным агонистом D2-рецепторов, он в этом отношении близок к арипипразолу, однако высокое сродство к D3-рецепторам (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков, включая оланзапин и рисперидон), в значительной степени превосходящее влияние на D2-рецепторы, делает профиль его рецепторной активности уникальным. Уникальность рецепторного профиля карипразина состоит также в том, что он является единственным препаратом, который ингибирует D3-рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов с шизофренией [27]. Кроме того, карипразин – частичный агонист серотониновых 5HT_{1A} рецепторов, антагонист 5HT_{2B} и 5HT_{2A} рецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов. Эти свойства объясняют эффективность препарата в терапии негативных симптомов, что подтверждают данные нового наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. На 28-м конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА, 4–7 июля 2020 года) были представлены новые данные по эффективности карипразина в лечении негативных симптомов шизофрении. В ходе наблюдательного исследования в амбулаторной психиатрической сети было подтверждено положительное влияние карипразина на негативные симптомы у пациентов, для которых прежняя терапия оказалась неэффективной. При этом был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата. Влияние карипразина на изменение сердечного ритма и интервал QT было минимальным, сопоставимым с приемом плацебо [28].

На конгрессе ЕРА (2020) также были представлены результаты ретроспективного сравнительного анализа применения карипразина и рисперидона в лечении шизофрении. Препараты показали сопоставимую эффективность в отношении купирования общих симптомов обострения шизофрении, но только первый продемонстрировал положительное воздействие на терапию первичных негативных симптомов у пациентов, находящихся в острой фазе заболевания. Карипразин показал также большую эффективность при лечении пациентов с преобладающими негативными симптомами шизофрении [29].

В настоящее время карипразин справедливо относят к антипсихотикам третьего поколения с эффективностью в отношении первичных негативных симптомов [30], с возможностью терапии не только шизофрении, но и биполярного аффективного расстройства [31]. О безопасности препарата

свидетельствует его хорошая переносимость у пациентов подросткового и старшего возраста [32]. Инновационные характеристики карипразина позволяют обеспечить стабильную качественную ремиссию шизофрении [33].

ВЫВОДЫ

Таким образом, антипсихотики разных генераций имеют различия по многим параметрам (фармакокинетическим, химическим, механизму действия и т. д.) и не являются гомогенной группой препаратов. Новая генера-

ция антипсихотиков, в отличие препаратов первого поколения, создание которых в значительной степени носило эмпирический характер, основана на результатах биохимических, нейрофизиологических исследований функционирования головного мозга. Антипсихотики третьей генерации открывают новые возможности в терапии психозов в рамках персонафицированного подхода в психиатрии, обеспечивая не только достижение качественной ремиссии заболевания, но и перспективу функционального выздоровления пациентов [34–37].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones PB, Buckley PF. Schizophrenia. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006: 167.
2. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015; 69: 661-73. DOI: 10.1111/pcn.12322.
3. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 2007; 33: 1013-22. DOI: 10.1093/schbul/sbl057.
4. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res*. 2013; 150: 346-52. DOI: 10.1016/j.schres.2013.07.026.
5. Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2015; 265 (7): 567-78. DOI: 10.1007/s00406-015-0596-y.
6. Smith RC, Leucht S, Davis JM. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2019; 236: 545-59. DOI: 10.1007/s00213-018-5133-z.
7. Solmi M, Murru 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.S11732.1
8. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychiatry*. 2004; 19 (1): 21-6. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.004.
9. Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016; 30: 27-39. DOI: 10.1007/s40263-015-0308-1.
10. Овсепян, А.А. Современные проблемы диагностики и терапии негативных и когнитивных симптомов и исходные состояния при шизофрении / А.А. Овсепян, П.В. Алфимов, Т.С. Сюняков // Психиатрия. – 2013. – Вып. 3. – №59. – С. 71–76.
11. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; 15: 1525-35. DOI: 10.2147/NDT.S201726.
12. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9657): 31-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
13. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7 (1): S15-S20. DOI: 10.1017/S1461145704004109.
14. Riedel M, Muller N, Strassnig M, et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(6): 432-37. DOI: 10.1007/s00406-005-0622-6.
15. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (3): 368-79. DOI: 10.4088/JCP.v68n0303.
16. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10074):1103-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0.
17. Németh B, Molnár A, Akehurst R, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res*. 2017; 6 (8): 639-48. DOI: 10.2217/ceer-2017-0024.
18. Meltzer H, Nash F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev*. 1991; 43 (4): 587-604.
19. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 360-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.3.360.
20. Мосолов, С.Н. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков / С.Н. Мосолов, П.В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №1. – С. 2–19.
21. Kim DH, Stahl SM. Antipsychotic Drug Development. In: Swerdlow NR, editor. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Berlin: Springer_Verlag Berlin Heidelberg; 2010. DOI: 10.1007/7854_2010_47.

22. Шагиахметов, Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: больше сходств или различий? Теоретические предпосылки / Ф.Ш. Шагиахметов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – №2. – С. 4–9.
23. Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB, et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 74 (10): 1215-33. DOI: 10.1007/s00228-018-2498-1.
24. Richard B. Mailman and Vishakantha Murthy Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16 (5): 488-501. DOI: 10.2174/138161210790361461.
25. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, et al. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron journal.* 2007; 53(3): 439-52. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.008.
26. Cussac D, Boutet-Robinet E, Ailhaud MC, et al. Agonist-directed trafficking of signalling at serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C-VSV} receptors mediated Gq/11 activation and calcium mobilisation in CHO cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 594 (1-3): 32-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.07.040.
27. Шмуклер, А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – №2. – С. 72–75.
28. Cariprazine Significantly Improved Negative Symptoms of Schizophrenia Based on Real Life Data from a New Observational Study by Gedeon Richter Plc. *Pnewswire* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pnewswire.com/news-releases/cariprazine-significantly-improved-negative-symptoms-of-schizophrenia-based-on-real-life-data-from-a-new-observational-study-by-gedeon-richter-plc-301089116.html>.
29. Davenport L. Cariprazine Trumps Risperidone for Negative Schizophrenia Symptoms. *Medscape Medical News* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/933683>.
30. Laszlovszky I, Kiss B, Barabácssy Á, et al. Cariprazine, a new type – dopamine D₂ receptor preferring – partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms. (Published in Hungarian with English abstract). *Neuropsychopharmacol Hung.* 2019; 21: 103-18.
31. Earley W, Burgess M, Rekeďa L, et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry.* 2019; 176: 439-48. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824.
32. Szatmári B, Barabácssy Á, Harsányi J, et al. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 61. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00061.
33. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, et al. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: A post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. *J Clin Psychiatry.* 2019; 80 (2): 18m12495. DOI: 10.4088/JCP.18m12495.
34. Гурович, И.Я. Выздоровление при шизофрении. Концепция «recovery» / И.Я. Гурович, Е.Б. Любов, Я.А. Сторожакова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18. – №2. – С. 7–14.
35. Kato T, Kanba S. Making psychiatry a clinical neuroscience-based medicine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2019; 73 (1): 1. DOI: 10.1111/pcn.12798.
36. Perna G, Nemeroff CB. Personalized Medicine in Psychiatry: Back to the Future. *Personalized medicine in psychiatry.* 2017; 1-2: 1-84. DOI: 10.1016/j.pmp.2017.01.001.
37. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing MV, et al. Personalized medicine in psychiatry. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2017; 71 (1): 1-8. DOI: 10.1080/08039488.2016.1216163.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Николаевна Петрова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Александр Генрихович Софронов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nataliia N. Petrova, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Alexander G. Sofronov, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Antipsychotics: from first to third generation

©2020. N.N. Petrova¹, A.G. Sofronov²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

*e-mail: petrova_nn@mail.ru

Received December 01, 2020;

Revised December 16, 2020;

Accepted December 23, 2020

The review is devoted to comparative analysis of antipsychotics of three generations. When writing the review, a systematic search in the databases PubMed, Medline, Elsevier was carried out, a simple filter for keywords was used. Pharmacological and clinical issues of antipsychotic therapy were considered, the mechanisms of action of antipsychotics of different generations were revealed. Current trends in the development of approaches to the therapy of schizophrenia and the concept of “atypicality” of antipsychotics were discussed. A comparative analysis of indications for use, tolerance (safety of use) and efficacy of various antipsychotic drugs with an emphasis on the effect on negative (primary, persistent) symptoms has been conducted. The hypothesis underlying new approaches to the therapy of schizophrenia, based on the effect on dopamine autoreceptors, consisting of a high density of D₂ and low density of D₃ receptors, has been presented. It has been shown that antipsychotics of the third generation open up new possibilities in the therapy of psychosis within the framework of a personalized approach in psychiatry with the achievement of functional recovery of patients. The characteristics of the drugs – representatives of the third generation of antipsychotics – aripiprazole and cariprazine were given. The uniqueness of cariprazine as the only drug that inhibits D₃ receptors in vitro, as well as in vivo in patients with schizophrenia was emphasized. The data of evidence-based studies of the effectiveness of cariprazine in the treatment of negative, including predominant negative symptoms were presented.

KEYWORDS: antipsychotic agents; third generation; D₃ receptors; dopamine receptor partial agonist; schizophrenia; negative symptoms; cariprazine

УДК: 616-009.7: 616.857: 616-092.9

Аспекты, описывающие доклинические исследования ацеклофенака, как инструмент регистрации воспроизведенного препарата

©2020. Н.А. Анисимова¹, Н.О. Селизарова¹, Г.А. Плиско¹, Е.Д. Семивеличенко¹, С.М. Напалкова^{1*}¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 19.11.2020 г.

После доработки 08.12.2020 г.

Принята к публикации 11.12.2020 г.

В данном обзоре рассмотрены аспекты токсичности, специфической активности, фармакокинетики и фармакодинамики ацеклофенака, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам elibrary и PubMed с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

Ацеклофенак – один из самых назначаемых препаратов при острых и хронических болях. Относится к нестероидным противовоспалительным препаратам, которые рассматриваются в качестве лекарственных средств первого выбора в терапии воспаления и боли.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации ацеклофенак представлен в виде таблеток, порошка для приготовления суспензии, крема для наружного применения, что позволяет назначать его при различных заболеваниях. Особенно эффективно он показал себя при симптоматическом лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, для купирования острой и хронической боли.

Обзор материалов доклинических исследований, приведенных в различных литературных источниках и включающих в себя аспекты изучения токсичности, специфической активности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата ацеклофенак, по нашему мнению, позволит использовать полученные в ходе нашего исследования данные как один из инструментов для дальнейшей регистрации дженериков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацеклофенак; фармакокинетика; фармакодинамика; доклинические исследования; дженерики; общая токсичность; местнораздражающее действие; специфическая токсичность

10.17816/phf50498/2713-153X-2020-4-2-90-97

СОКРАЩЕНИЯ:

AUC – площадь под фармакокинетической кривой;

 C_{max} – максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования; K_e – константа скорости элиминации; $T_{1/2}$ – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств;

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ПГ – простагландины;

ЦОГ – циклооксигеназа.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты рассматриваются в качестве лекарственных средств первого выбора в терапии воспаления и болевого синдрома (например, ревматоидный артрит, остеоартрит) [1–4]. Эффект НПВП опосредуется ингибированием циклооксигеназы, которая играет ключевую роль в контроле воспаления, нарушая синтез простагландинов. ПГ представляют собой семейство химических веществ, которые вырабатываются клетками организма и способствуют развитию воспаления, боли и лихорадки, поддерживают функцию свертывания крови, защищают слизистую оболочку желудка от разрушающего воздействия соляной кислоты [5, 6].

Ацеклофенак представляет собой [[2-(2,6-дихлорфенил)амино]ацетил]окси]уксусную кислоту. В США и Европе ацеклофенак доступен для перорального, ректального и инъекционного введения [7]. В Российской Федерации в ГРЛС зарегистрированы таблетки короткого действия, таблетки с модифицированным высвобождением, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь и крем для наружного применения.

Побочные эффекты ацеклофенака включают желудочно-кишечные расстройства, дерматологические и аллергические реакции [8]. Первоначальные исследования токсического действия предоставляют информацию о вреде здоровью, который может возникнуть в перспективе при применении ацеклофенака [9]. Острая передозировка препаратом может привести к потенциально смертельному повреждению печени. В редких случаях даже терапевтическая доза может быть опасной [10]. Нефротоксичность ацеклофенака менее выражена, чем у диклофенака [11].

Механизмом действия ацеклофенака является подавление циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины. Известны две изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вовлеченные, соответственно, в продукцию физиологических и провоспалительных ПГ. ЦОГ-1 определяется в эндотелии, слизистой оболочке желудка и почках, в то время как ЦОГ-2 индуцируется провоспалительными цитокинами и эндотоксином в клетках *in vitro* и очаге воспаления *in vivo*.

Ацеклофенак ингибирует оба изофермента, но преимущественно экспрессию ЦОГ-2, и таким образом приближается к селективным. Однако препарат ингибирует еще и синтез таких воспалительных цитокинов, как IL-1b, который производится многими клетками, в том числе хондроцитами. Как известно, именно IL-1b подавляет синтез хондроцитов и активизирует дегградацию хряща, повышая высвобождение протеолитических ферментов. В этом отношении противовоспалительная ингибирующая активность ацеклофенака многосторонне влияет на воспаление и боль, подавляя и ЦОГ-2, и IL-1b.

Несмотря на длительное присутствие ацеклофенака на фармацевтическом рынке, представлено мало доступной информации о доклинических исследованиях профиля токсичности препарата.

В данном обзоре рассмотрены аспекты токсичности, специфической активности, фармакокинетики и фармакодинамики ацеклофенака, приведенные в различных источниках, описывающих его доклинические исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников информации для обзора осуществлялся по отечественным и международным базам elibrary (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием контекстных запросов, включающих международные непатентованные названия, термины доклинических

исследований фармакокинетики, фармакодинамики и используемые виды животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Физико-химические свойства ацеклофенака, химический анализ

Ацеклофенак (CAS 89796-99-6) представляет собой белый кристаллический порошок, который практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в спирте [12]. Раствор в метаноле дает максимум поглощения при 275 нм [13]. Структура ацеклофенака ([[[2-(2,6-дихлорфенил)амино]ацетил]окси]уксусной кислоты) представлена на рис. 1.

Молекулярная формула ацеклофенака – C₁₆H₁₃Cl₂NO₄, относительная молекулярная масса – 354,2.

Экспериментально доказана стабильность ацеклофенака в плазме при комнатной температуре в течение шести часов [14].

2. Фармакодинамика ацеклофенака

Исследования *in vitro* показали, что ацеклофенак ингибирует медиаторы воспаления: ПГ E₂, интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли TNF [15].

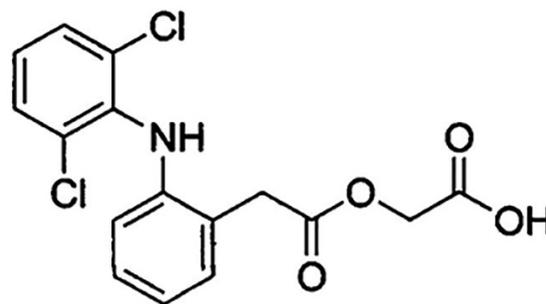
Ацеклофенак продемонстрировал стимулирующее действие на синтез гликозаминогликанов в хряще человека при остеоартрите [16] и хондропротекторные эффекты, опосредованные подавлением металлопротеаз и синтезом протеогликанов, в кроличьих суставных хондроцитах и ревматоидных синовиальных клетках человека [17, 18].

Исследования с использованием цельной крови человека показали, что ацеклофенак и его метаболит 4'-гидроксиацеклофенак вызывают 50%-е ингибирование ЦОГ-2 (IC₅₀ = 0,77 и 36 мкМ, соответственно) и имеют относительно незначительное влияние на ЦОГ-1 (IC₅₀ = 100 мкМ) [9]. Чем выше значение IC₅₀, тем меньше ингибирующее действие соединения. Диклофенак, другой метаболит ацеклофенака, ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (IC₅₀ = 0,6 и 0,04 мкМ, соответственно). ЦОГ-2/ЦОГ-1 селективность была продемонстрирована для ацеклофенака, но не для пироксикама, индометацина, кетопрофена, теноксикама [19].

В исследованиях *in vivo* на грызунах ацеклофенак облегчал боль и лихорадку и показал более слабое ulcerогенное действие, чем напроксен или индометацин, и аналогичный или более низкий ulcerогенный потенциал, чем диклофенак [20, 21].

Модель каррагинан-индуцированного отека лапы крысы использовали для оценки противовоспалительного действия ацеклофенака при введении в виде стандартной лекарственной формы и сферических агломератов [22]. Голодавшие в течение ночи крысы были разделены на три группы (n = 6):

Группа I: чистый ацеклофенак (10 мг/кг) в 0,5%-м растворе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.



Ацеклофенак

Рис. 1. Структурная формула ацеклофенака
Fig. 1. Structural formula of aceclofenac

Группа II: агломераты ацеклофенака (10 мг/кг) в 0,5% КМЦ.
Группа III (контроль): 2,5 мл 0,5% КМЦ.

Через 30 минут после введения лекарственного средства крысы получали подкожное введение в подошвенную область левой задней лапы 0,05 мл 1%-го раствора каррагинана в физиологическом растворе. Объемы подушечки были измерены с помощью плетизмометра перед введением каррагинана, через один, два, три, четыре и пять часов после введения. Исследователи рассчитывали процент ингибирования отека в течение всех временных интервалов.

Препарат в форме сферических агломератов показал максимальное ингибирование отека (83,6±1,70%) через четыре часа, в то время как чистый препарат продемонстрировал максимальную активность (82,9±1,42) через пять часов. Значения ингибирования отека ацеклофенаком, введенным в виде агломератов, были выше по сравнению с обычной формой препарата во всех временных точках.

Тест «Уксуснокислые корчи» был использован на мышах для оценки анальгетической активности препарата [22, 23]. Голодавшие в течение ночи мыши были разделены на три группы (n = 6) и получали ацеклофенак или КМЦ перорально, как указано в процедуре исследования противовоспалительной активности. Через час после введения ацеклофенака был введен раствор 1%-й уксусной кислоты (0,1 мл/10 г, внутривентриально). Число корчей регистрировали в течение 30 минут. Обезболивающую активность оценивали по доле уменьшения корчей (брюшные сокращения, схватки).

Эффект чистого ацеклофенака и его агломератов на уксуснокислые корчи у мышей оценивали в сравнении с контрольной группой (без медикаментозного лечения). Контрольные животные показали 34,83±13,04 схваток. Обезболивающее действие агломератов ацеклофенака (8,83±1,42 схваток) было быстрее, и процент ингибирования сокращений (74,64±1,52%) был более высоким по сравнению с таковыми для чистого препарата (количество сокращений – 10,16±1,90; ингибирование сокращений – 70,82±1,25%). Эти наблюдения могут свидетельствовать о повышенной анальгетической активности, которая может быть связана с повышением скорости абсорбции и биодоступности ацеклофенака в сферических агломератах.

3. Фармакокинетические доклинические исследования

Фармакокинетические исследования проводились на крысах, голодавших в течение ночи. Животные были разделены на три группы (n = 6):

Группа I: чистый ацеклофенак (10 мг/кг) в 0,5% КМЦ.

Группа II: агломераты ацеклофенака (10 мг/кг) в 0,5% КМЦ.

Группа III: порошкообразный препарат, полученный путем измельчения таблеток ацеклофенака (10 мг/кг) в 0,5% КМЦ.

После введения соответствующих препаратов образцы крови отбирали из орбитальной пазухи через определенные ин-

тервалы времени (полчаса, час, два часа, четыре часа, шесть часов, восемь часов) в гепаринизированные пробирки. Отделяли плазму немедленно, используя холодное центрифугирование (оборудование Remi Ltd., Мумбай) при 3000 оборотах в минуту в течение 15 минут. Плазму хранили при -72 °C до анализа.

Абсорбция ацеклофенака после перорального введения была быстрой во всех трех группах, показателем чего является низкое значение T_{max} , равное одному часу. Однако величина C_{max} была более высокой при применении сферических агломератов ацеклофенака, что указывает на более высокую скорость абсорбции данной лекарственной формы. Период полувыведения ацеклофенака в агломератах был меньше, что указывает на его более быстрое выведение из организма.

Кроме того, было показано меньшее значение среднего времени существования и высокое – константы скорости элиминации агломератов по сравнению с препаратом и чистым веществом. Значение площади под фармакокинетической кривой при введении агломератов ацеклофенака свидетельствует о повышенной биологической доступности и более быстром поглощении ацеклофенака из агломератов по сравнению с другими лекарственными формами препарата.

Для количественного определения ацеклофенака в плазме крови крыс использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [24]. В эксперименте выявлена стабильность образцов крови с ацеклофенаком через шесть часов экспозиции при комнатной температуре, после трех циклов замораживания при -70 °C и оттаивания, после длительного хранения при -70 °C в течение 30 дней.

Фармакокинетические параметры, которые исследовали у крыс после однократного приема ацеклофенака внутрь в дозе 9 мг/кг, были сопоставимы с данными других исследований, за исключением T_{max} , которое в данном исследовании в четыре раза меньше. Вероятно, это отклонение обусловлено тем, что у крыс ацеклофенак ведет себя как пролекарство, быстро превращается в диклофенак путем гидролиза [25].

Достоверность T_{max} по P. Musmade et al. подтверждена в работе K. Noh et al. [26], в которой представлены фармакокинетические параметры ацеклофенака и трех его метаболитов у крыс после перорального (20 мг/кг) или внутривенного (10 мг/кг) однократного введения. Определяли клиренс, биодоступность и объем распределения, также оценивалась фармакокинетика метаболитов ацеклофенака.

Данные по фармакокинетике пролонгированных таблеток ацеклофенака (добавление гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы глиок влажное гранулирование) представлены в статье S. SHANMUGAM [27]. Лишенные на ночь корма крысы линии Вистар были разделены на три группы (n = 6). Животные группы I получили ацеклофенак, суспендированный в 0,5%-м растворе натриевой соли КМЦ, перорально в дозе 10

Фармакокинетика препаратов ацеклофенака пролонгированного действия
Pharmacokinetics of long-acting aceclofenac drugs

Табл. 1.
Table 1.

Параметр	Чистый ацеклофенак	Воспроизведенный препарат	Препарат сравнения
C_{max} , мкг/мл	3,48±0,192	2,15±0,474	2,34±0,259
T_{max} , ч	1,00±0,000	2,00±0,000*	2,00±0,000*
$T_{1/2}$, ч	3,34±0,984	4,33±1,150	4,08±0,718
AUC_{0-t} , мкгч/мл	13,63±0,755	17,99±0,602*	18,48±,956*
K_e , ч ⁻¹	0,207±0,004	0,160±0,001*	0,170±0,004**

Примечания: * – значимо по сравнению с чистым ацеклофенаком (p < 0,05),

** – значимо по сравнению с препаратом сравнения (p < 0,05).

Notes: * – significant compared to pure aceclofenac (p < 0,05),

** – significant compared to the comparison drug (p < 0,05).

мг/кг (чистый ацеклофенак). Животные группы II получили созданные авторами таблетки из гранул ацеклофенака с замедленным высвобождением, которые суспендировали в 0,5%-м растворе КМЦ, перорально в дозе 10 мг/кг. Животные группы III получали выпускаемые фармацевтической промышленностью измельченные гранулы ацеклофенака с замедленным высвобождением. Их также суспендировали в 0,5%-м растворе КМЦ и вводили перорально в дозе 10 мг/кг. Образцы крови были собраны с интервалом полчаса, час, два часа, четыре часа, шесть часов, восемь часов и двенадцать часов после введения дозы в гепаринизированные пробирки из орбитального синуса животных. Плазму немедленно отделяли с использованием холодной центрифуги при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и до анализа хранили при -20 °С.

Концентрацию ацеклофенака в плазме определяли методом ВЭЖХ. Полученные фармакокинетические параметры отражены в табл. 1.

4. Доклинические исследования ацеклофенака

4.1. Исследования общей токсичности

Оценка субхронической токсичности ацеклофенака проведена на 48 крысах линии Wistar SPF-статуса (24 самца и 24 самки), полученных из вивария Индийского института химической биологии, Калькутта [28]. Животные были акклиматизированы в течение семи дней до начала испытания и случайным образом разделены на четыре группы, каждая из которых состояла из шести самцов и шести самок. Размещались группы в комнате с барьерной системой, где поддерживались следующие условия:

- температура от 20 до 24 °С;
- относительная влажность от 30 до 70%;
- частота вентиляции 18 раз в час;
- 12-часовой цикл день/ночь.

Животных содержали в клетках из поликарбоната на мягком подстилке, заменяемой раз в трое суток. Крысы получали чистую воду AquaGuard в стеклянных бутылках (без ограничения доступа) и гранулированный корм, поставляемый Ghosh Enterprise, Калькутта.

Ацеклофенак суспендировали в воде и вводили крысам внутрибрюшинно в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг в объеме воды, равном 1 мл/100 г массы тела. Свежие суспензии тестируемых образцов готовили ежедневно в течение 28 дней. Контрольным животным вводили только растворитель (воду). Внутрибрюшинный путь введения был выбран как один из наиболее точных для дозирования вещества.

Животные каждого пола были разделены на четыре группы (n= 6). Животные группы I получали стерильную воду и использовались для контроля. Группы II, III и IV получали следующие дозы: 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг массы тела, соответствующие низкой, средней и высокой дозам, в течение 28 дней.

После окончания эксперимента голодавших в течение ночи животных забивали и собирали образцы крови и тканей. Гематологические, биохимические и гистологические параметры были оценены во всех группах.

Кровь для анализов отбирали из орбитального синуса с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Подсчет количества клеток крови проводили в мазке крови, гематологические параметры были изучены с помощью счетчика клеток Sysmex-K1000. Изучали следующие параметры: гемоглобин, количество эритроцитов, ретикулоцитов, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов, белых кровяных телец, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов.

Биохимические исследования сыворотки были проведены с использованием Robonik ASP-300. Азот мочевины (мг%),

аланинаминотрансфераза (МЕ/л), аспаратаминотрансфераза (МЕ/л), щелочная фосфатаза (МЕ/л) и уровень сахара были оценены в образце плазмы.

Все животные были умерщвлены с помощью CO₂-камеры. Проводилась аутопсия с фиксацией веса следующих органов: печень, почки и сердце. Массы органов были записаны как абсолютные значения. Вычислялись их относительные значения (процент от массы тела). Образцы тканей органов животных из групп контроля и животных на самом высоком уровне дозы (20 мг/кг) были сохранены в 10%-м формалине для гистопатологической экспертизы (сердце, почки, печень, легкие, желудок).

Данные по массе тела и относительному весу органов, показатели гематологии и биохимии сыворотки были статистически проанализированы. Полученные данные выражали в виде среднего значения плюс/минус стандартное отклонение. Статистические данные анализировали с помощью теста Деннета, в котором приводилось сравнение контрольных групп и групп, получавших препарат. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Во всех группах крыс в течение всего периода дозирования не зафиксировано существенных изменений в массе тела. Тем не менее животные из групп контроля и низких доз имели нормальный вес тела, а при высоких и средних дозах скорость увеличения массы тела снизилась по сравнению с контрольной группой. Среднее потребление корма в сутки было приблизительно равно 7,77 г как для самцов, так и для самок.

При прекращении приема препарата на 29-й день не наблюдалось существенных изменений в значениях гематологических параметров по сравнению с контрольными группами. Полученные значения находились в пределах биологических и лабораторных норм для самцов и самок крыс. Биохимические показатели содержания белка, щелочной фосфатазы, азота мочевины и сахара в крови были сравнимы с контрольной группой и находились в нормальных биологических и лабораторных пределах. Однако значения АЛТ и АСТ были высокими в случае, и средних доз ацеклофенака. Никаких признаков значительной токсичности не наблюдалось ни в одном органе при гистопатологическом анализе животных, получавших малую дозу ацеклофенака.

Таким образом, результаты гистологических исследований подтверждают безопасность ацеклофенака, как и другие исследованные физиологические, биохимические и гематологические параметры. Однако высокие (20 мг/кг) и средние дозы (10 мг/кг) лекарственного средства у всех животных вызывали очаговые зоны гиперемии, преимущественно в антральном отделе желудка. Кроме того, в группе высоких доз у некоторых животных наблюдалось кровотечение из прямой кишки, черный стул и гибель четырех животных через 12 дней после начала эксперимента.

В другом исследовании изучено влияние ацеклофенака в дозах 2, 5 и 10 мг/кг при внутривенном введении [29]. Результаты, полученные на самцах и самках, свидетельствуют о высокой безопасности препарата без гендерных различий.

Интерес представляет исследование токсичности ацеклофенака на птицах (цыплятах), описанное в статье Patel N. J. и соавт. [30].

Ацеклофенак является смертельным для птиц в дозах, которые вводят скоту, чтобы уменьшить боль и отеки вследствие ревматизма или артрита. Корма для птицы включают много побочных продуктов животного происхождения, таких как мясо и костная мука, кровь, баранина соевая и т. д., которые, вероятно, содержат ацеклофенак. Это приводит к развитию висцеральной подагры у птиц. Птицы практически не вырабатывают фермента уриказы, конечного продукта

белкового метаболизма мочевой кислоты, и, следовательно, имеют потенциал для развития подагры. Мочевая кислота вырабатывается печенью и выводится из организма через почки. Патология возникает в результате тяжелой почечной дисфункции, в то время как снижение почечной фильтрации приводит к увеличению уровня мочевой кислоты в крови [31].

Для более глубокого понимания токсических эффектов ацеклофенака авторы провели исследование на суточных цыплятах BV-300. В общей сложности 100 цыплят были закуплены у местного коммерческого инкубатора (Shakti Pvt. Ltd., Sarsa, Ананд, Гуджарат, Индия) и содержались при стандартных условиях в клетках.

Ацеклофенак, обладающий меньшим токсическим потенциалом, чем диклофенак, был использован в дозе, вдвое большей, чем диклофенак в предыдущем исследовании на цыплятах-бройлерах [32]. Цыплята были случайным образом разделены на четыре группы, состоящие из 25 птиц каждая. Таблетку ацеклофенака (100 мг) измельчали до тонкого порошка и смешивали с кормом. Цыплята групп II, III и IV получали градуированные дозы ацеклофенака в размере десяти частей на миллион (низкая доза), 20 частей на миллион (средняя доза), 30 частей на миллион (высокая доза) соответственно с кормом каждый день в течение 21 дня. Цыплята группы I использовали для контроля и кормили чистым кормом. Взвешивание цыплят проводили с недельными интервалами. Показатели смертности и заболеваемости регистрировали в течение всего периода эксперимента.

После завершения эксперимента выжившие птицы из всех групп были подвергнуты эвтаназии посредством цервикальной дислокации. Образцы тканей органов (почки, печень, сердце, легкие, селезенка и кишечник) были собраны в 10%-м формалине для гистопатологического исследования. Кусочки ткани из почек и печени фиксировали в абсолютном спирте и окрашивали с помощью специального метода окрашивания De-Galantha для демонстрации кристаллов уратов.

Данные по потреблению корма, массе тела и смертности были подвергнуты одностороннему испытанию ANOVA, где $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимая и $p < 0,01$ – как весьма значительная.

У цыплят из групп I и II не выявили каких-либо наблюдаемых патологических клинических признаков, тогда как птенцы групп III и IV показали сходные признаки, которые постепенно становились более выраженными в группе IV. Птицы демонстрировали тенденцию апатично стоять на одном месте с взъерошенными серыми перьями и понижшими крыльями. У них появились истощение, обезвоживание, подавленность. Глаза стали вялыми и сморщенными. Появились такие знаки, как анорексия, выщипывание пера и неравномерный рост. Такие птицы показали перемежающуюся хромоту и неспособность стоять.

Большинство клинических признаков, наблюдаемых при введении ацеклофенака цыплятам, соответствовало более ранним отчетам, посвященным токсичности диклофенака и кетопрофена [33, 34]. Максимальная смертность (16%) наблюдалась в группе IV, начиная с 16-го по 19-й день. В группе III смертность была 4%, начиная с 19-го дня.

Дозозависимое снижение массы тела наблюдалось во всех группах цыплят, получавших ацеклофенак. В конце 1-й недели только птенцы группы IV показали значительное снижение ($p < 0,05$) массы тела. В течение эксперимента наблюдалось снижение потребления корма в группе IV, а затем в группах III и II, по сравнению с контрольной.

Вскрытие птиц, погибших в ходе эксперимента, показало истощение и обезвоживание. При вскрытии брюшной полости – отложение уратов в виде сухих белых пятен над различными висцеральными органами. Пораженные почки

были более расширенными и матовыми, с меловыми белыми отложениями уратов и контактными точечными кровоизлияниями на поверхности. Степень поражения почек варьировалась от легкой до умеренной. При микроскопическом анализе были отмечены признаки поражения: трубчатые кровоизлияния, паренхиматозная дегенерация, некроз канальцев и отложение кристаллов мочевой кислоты.

О поражении почек подагрическим нефритом, уратами и осаждением мочевой кислоты сообщили и другие авторы [35–37]. Печень мертвых птиц имела меловые белые отложения на ее поверхности, что соответствует результатам Japa и соавт. [38]. В миокарде наблюдалось осаждение уратов, наряду с разрушением кардиомиоцитов и инфильтрацией воспалительных клеток, что подтверждает результаты Mir и соавт. [39], Patel [40] и Шульц и соавт. [41]. Повреждения селезенки представлены скоплениями селезеночной паренхимы с фокальной или мультифокальной зоной некроза и истощением лимфоцитов (от легкой до умеренной степени). Наблюдалось кровоизлияния в альвеолярной паренхиме и другие легочные поражения, от легкой до умеренной степени тяжести.

Исследования подострой токсичности, противовоспалительного и болеутоляющего эффектов, фармакокинетических параметров были проведены на крысах Wistar и швейцарских мышях-альбиносах [42]. Самцы крыс линии Wistar (массой 200–250 г) и швейцарские мыши-альбиносы (весом 25–30 г) были размещены в повышенных проволочных клетках, по четыре животных на клетку, со свободным доступом к пищевым продуктам (корма Lipton, Мумбай, Индия) и воде. Использовали пероральное введение чистого лекарственного средства, агломератов и порошковой массы, полученной из продаваемых таблеток.

Исследование подострой токсичности проводили на крысах линии Wistar [43]. Крысы были разделены на три группы ($n = 6$) и получали ацеклофенак перорально в течение 30 дней, как и в схеме исследования противовоспалительной активности. Определяли гематологические параметры (такие как общее количество эритроцитов, количество лейкоцитов и гемоглобина) в крови, собранной из ретроорбитального синуса в гепаринизированные пробирки на 15-й и 30-й день исследования. В первый и последний дни лечения уровень глюкозы в крови был проверен с помощью прибора Accu-Chek (Roche, США). Крысы в течение ночи перед введением препаратов были лишены пищи. На 31-й день образцы крови собирали от каждой крысы индивидуально в негепаринизированную трубку и анализировали сывороточные уровни АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности с помощью автоанализатора (Hitachi 911, Токио, Япония).

Не было ни одного случая смерти животных при изучении подострой токсичности. У всех животных не наблюдалось никаких отличий в отношении приема пищи и потребления воды, общего поведения и других физиологических видов деятельности. Результаты тестируемых гематологических и биохимических показателей крови животных не отразили каких-либо изменений.

4.2. Изучение местнораздражающего действия

В исследовании субхронической токсичности у белых крыс ацеклофенак при внутривенном введении вызывал желудочно-кишечные кровотечения, приводящие к анемии [29]. Хроническое пероральное введение ацеклофенака может приводить к неблагоприятным эффектам со стороны слизистой оболочки желудка из-за ингибирования синтеза простагландинов [44] и благодаря его кислотному характеру [45]. При местном нанесении возможно умеренное или слабое местное раздражение, ко-

торое сопровождается покраснением и мягким зудом, исчезающими с прерыванием лечения. Возможно развитие реакций светочувствительности при лечении участков кожи, которые подвергаются сильному солнечному свету без надлежащей защиты [46].

4.3. Исследования специфической токсичности ацеклофенака

Результаты доклинических исследований специфических видов токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность, канцерогенность, репродуктивная токсичность) на животных показывают, что у крыс не было выявлено доказательств тератогенеза. У кроликов лечение ацеклофенаком (10 мг/кг/день) приводило к ряду морфологических изменений у плодов некоторых животных. Ацеклофенак не проявлял мутагенную активность в трех исследо-

ваниях *in vitro* и в исследовании *in vivo* у мышей. Препарат не оказался канцерогенным ни у мышей, ни у крыс [47].

ВЫВОДЫ

Данный обзор обобщает сведения, приведенные в различных источниках, описывающих доклинические исследования токсичности, специфической активности, фармакокинетики и фармакодинамики ацеклофенака.

Материалы, полученные в ходе исследования, по нашему мнению, могут быть использованы научными работниками, которые занимаются доклиническими исследованиями лекарственных препаратов, так как на их основе возможно обоснование эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) для их дальнейшей регистрации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD et al. Management of NSAID induced gastropathy: an economic decision analysis. *Clinical therapeutics* 1997; 19 (6): 496–509. DOI: 10.1016/s0149-2918(97)80021-5.
2. Miller LG, Prichard JG. Prichard: Current issues in NSAID therapy. *Primary Care* 1990; 17 (3): 589–601.
3. Peloso PM. Strategies and practice for use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1996; 1(105): 29–43.
4. Simon LS. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Rheumatology* 1995; 7: 159–166.
5. Higgins CB, Brasunwald E. The prostaglandins: biochemical, physiologic and clinical considerations. *The American Journal of Medicine* 1972; 53 (1): 92–112.
6. Sharma R, Vegad JL. Avian gout: causes, treatment and prevention. *Poultry line*. 2000; 10 (8): 19–21.
7. Skaikh IM, Jadhav KR, Gide PS, Kadam VJ, Pisal SS. Topical delivery of aceclofenac from lecithin organogels: preformulation study. *Current Drug Delivery* 2006; 3 (4): 417–427.
8. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflammation Research*. 2001; 50 (8): 391–399.
9. Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Archives of Toxicology* 1983; 54 (4): 275–287.
10. Prieto de Paula JM, Romero CR, Villamandos NYV. Hepatic toxicity caused by aceclofenac. *Gastroenterología Hepatología* 1997; 20 (3): 165.
11. Aydin G, Gokcimen A, Oncu M, et al. Histopathological changes in liver and renal tissues induced by different doses of diclofenac sodium in rats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 2003; 27: 1131–1140.
12. Aceclofenac. *British Pharmacopoeia* 1. 2004; 36–38.
13. Aceclofenac. *European Pharmacopoeia* 6.2. 2008; 3685–3686.
14. Gowda KV, Rajan DS, Mandal U, et al. Evaluation of bioequivalence of two formulations containing 100 milligrams of aceclofenac. *Drug Dev Ind Pharm*. 2006; 32: 1219–1225.
15. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001; 61: 1351–1378.
16. Dingle JT, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. *Clin. Drug Invest*. 1997; 14: 353–362.
17. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4'-Hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur. J. Pharmacol*. 2000; 401: 429–436.
18. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm. Res*. 2000; 49: 133–138.
19. Lindbury P, Vojnovic I, Warner T. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. *Osteoarthr. Cartil*. 2000; 8 (Suppl. B): S40–S41.
20. Arañó A, Zapatero MI, Basi N, et al. Comparison of the anti-inflammatory effect and gastrointestinal tolerability of aceclofenac and diclofenac. *Arzneim-Forsch*. 1996; 46: 398–400.
21. Grau M, Guasch J, Montero J, et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneim-Forsch*. 1991; 41: 1265–1276.
22. Kulkarni SK. *Handbook of experimental pharmacology*, 2nd revised and enlarged edition. India: Vallabh Prakashan; 1997: 52–56.
23. Mutalik S, Paridhavi K, Mallikarjuna RC, et al. Analgesic and antipyretic effect of *Solanum melongena*. *Indian J. Pharmacol*. 2003; 35: 312–315.
24. Musmade P, Subramanian G, Srinivasan KK. High performance liquid chromatography and pharmacokinetics of aceclofenac in rats. *Analytica Chimica Acta* 2007; 585: 103–109.

25. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, et al. Comparative metabolism of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey and human. *Drug Metab Dispos.* 1996; 24 (9): 969–975.
26. Noh Keumhan, Shin Beom Soo, Kwon Kwang-il et al. Absolute bioavailability and metabolism of aceclofenac in rats/ *Arch. Pharm. Res.* Опубли. онлайн 18.03.2014.
27. Shanmugam S. Bioequivalence Study of Aceclofenac Formulations in Animal Model. *Asian Journal of Chemistry.* 2010; 22 (10): 8249–8251.
28. Rajesh S, Pallavi B, Pramjit A. Sub-chronic toxicological evaluation of aceclofenac in rats. 2001; 2 (3): 62–72.
29. Tamta A, Payasi A, Chaudhari M, et al. Sub-acute toxicity of aceclofenac drug in albino rat. *Iranian Journal of Toxicology.* 2009; 2 (3): 240–245.
30. Patel NJ, Joshi BP, Prajapati KS, et al. Pathomorphological changes of aceclofenac toxicity in layer chicks. *Veterinary World [Internet].* 2014. Available from: <https://veterinaryworld.org/Vol.7/Feb-2014/10.pdf>
31. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 2004; 427: 630–633.
32. Gajera AB. M.V. Sc. thesis. Pathological studies on experimental feeding of diclofenac sodium in broilers. Anand: Anand Agricultural University; 2006.
33. Ghanvat DP. M.V. Sc. thesis. Toxicopathological studies of ketoprofen in layer chicks. Anand: Anand Agricultural University; 2012.
34. Jain, T., Koley, K. M., Vadlamudi, V. P., et al. () Diclofenac induced biochemical and histopathological changes in white leghorn birds (*Gallus domesticus*). *Indian J Pharmacol.* 2009; 41(5): 237–241.
35. Irtaza H, Khan MZ, Khan A, et al. Toxicological effects of diclofenac in four avian species. *Avian Pathol.* 2008; 37 (3): 315–321.
36. Senthilkumar K, Thirumurugan R. Visceral gout in a Bengal vulture. *Indian Vet. J.* 2005; 82 (7): 795–796.
37. Sharma R, Vegad JL. Avian gout: causes, treatment and prevention. *Poultry line.* 2000; 10 (8): 19–21.
38. Jana S, Mukhopadhyay SK, Niyogi D, et al. Epidemiological studies of gout in broiler birds in West Bengal. *Indian J. Vet. Pathol.* 2009; 33 (2): 222–224.
39. Mir MS, Darzi MM, Khan AA, et al. Investigation of an outbreak of gout in Kashmir Favorella poultry. *Indian. J. Vet. Pathol.* 2005; 29 (1): 35–37.
40. Patel AK. M.V.Sc. thesis. Epidemiological and experimental studies on etiology of visceral gout in broiler chicks. Anand: Anand Agricultural University; 2005.
41. Shultz S, Baral HS, Charman S, et al. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Crossmark.* 2004; 271 (6): 458–460.
42. Achutha NU, Srinivas M, Meka SR, et al. Preparation and, in vitro, preclinical and clinical studies of aceclofenac spherical agglomerates / *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2008; 70: 674–683.
43. Mutalik S, Sulochana B, Chetana M, et al. Preliminary studies on acute and subacute toxicity of an antidiabetic herbal preparation, Dianex. *Indian J. Exptl. Biol.* 2003; 41: 316–320.
44. Hooper L, Brown TJ, Elliott RA, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *The British Medical Journal.* 2004; 329 (7472): 948–952.
45. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs.* 2000; 60 (3): 555–574.
46. Bujan JJC, Alvarez-Eire GMG, Martinez W, et al. Photoallergic contact dermatitis from aceclofenac. *Contact Dermatitis.* 2001; 45 (3): 170.
47. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. ACECLOFENAC 100 mg film-coated tablets. UK/H/3717/001/DC. UK Licence No: PL 23088/0008 ASTRON RESEARCH LIMITED. 19th August 2011. Available from: http://e-lactancia.org/media/papers/DS-Aceclofenac-2007_1.pdf.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Аскольдовна Анисимова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Наталья Олеговна Селизарова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Григорий Алексеевич Плиско, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Евгений Дмитриевич Семивеличенко, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Светлана Михайловна Напалкова, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia A. Anisimova, Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Natalia O. Selizarova, Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Grigory A. Plisko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: grigoriy.plisko@pharminnotech.com

Evgeny D. Semivelichenko, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Ph.D. in Biological Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Aspects describing preclinical trials of aceclofenac as a generic drug registration tool

©2020. N.O. Selizarova¹, N.A. Anisimova¹, G.A. Plisko¹, E.D. Semivelichenko¹, S.M. Napalkova^{1*}

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

* e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Received November 19, 2020;

Revised December 08, 2020;

Accepted December 11, 2020

The paper presents the aspects of the toxicity, specific activity, pharmacokinetics and pharmacodynamics of aceclofenac, given in various sources describing its preclinical studies.

The search for information sources for the study was carried out using domestic and international databases: eLibrary and PubMed using contextual queries, including terms of the international nonproprietary name, preclinical studies of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and animal species.

Aceclofenac is one of the most prescribed drugs for acute and chronic pain. It refers to non-steroidal anti-inflammatory drugs, considered as drugs of first choice in the treatment of inflammation and pain.

On the pharmaceutical market of the Russian Federation, aceclofenac is presented in the form of tablets, powder for suspension preparation, cream for external use, which allows it to be prescribed for various diseases. It has shown itself to be highly effective in the symptomatic treatment of diseases of the musculoskeletal system, for the relief of acute and chronic pain.

A review of preclinical studies materials cited in various literature sources and including aspects of studying the toxicity, specific activity, pharmacokinetics and pharmacodynamics of aceclofenac, in our opinion, will allow using the data obtained in our study as one of the tools for further registration of generics.

KEYWORDS: aceclofenac; pharmacokinetics; pharmacodynamics; preclinical studies; generics; general toxicity; local irritant effect; specific toxicity

УДК: 616-01/09: 616-092.9

Подходы к оценке полового поведения самцов крыс при исследовании эффектов соединений, оказывающих стимулирующее влияние на половую функцию

©2020. С.Н. Субботина^{1*}, А.А. Кряжевских^{1,2}, А.А. Кряжевских^{1,2}, М.А. Юдин¹, Е.И. Елецкая²

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

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

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Поступила в редакцию 02.10.2020 г.

После доработки 23.11.2020 г.

Принята к публикации 25.12.2020 г.

В работе проведен сравнительный анализ информативности методов оценки копуляторного поведения самцов крыс при введении соединений, оказывающих стимулирующее влияние на половую активность животных. Социальная значимость проблемы сексуальных дисфункций определяет актуальность разработки различных экспериментальных моделей полового поведения, позволяющих проводить оценку эффективности и безопасности новых лекарственных средств. Вероятность обнаружения активирующего действия фармакологических средств на половую активность напрямую зависит от правильности выбора экспериментальной модели. В качестве фармакологических агентов использовали препараты центрального механизма действия – галантамина гидробромид (1 мг/кг) и локсидан (1,7 мг/кг), препараты периферического действия – йохимбина гидрохлорид (2,6 мг/кг) и варденафила гидрохлорид (1,7 мг/кг). Показано, что определение стимулирующих эффектов соединений центрального механизма действия возможно при использовании методов с различной продолжительностью тестирования (от 15 до 180 мин). Так, введение галантамина способствует усилению половой активности самцов по показателям «скорость копуляции», «количество совершенных эякуляций» и «длительность постэякуляторного рефрактерного периода», локсидана – по показателям «общее количество интромиссий» и «относительное время отдыха» в тестах ограниченной длительности. В тесте, отражающем завершённый половой цикл самцов, стимулирующие эффекты галантамина показаны по показателям «количество совершенных копулятивных серий» и «количество совершенных эякуляций». Для оценки активирующих эффектов соединений периферического механизма действия показана целесообразность использования экспериментальных моделей с продолжительностью тестирования 30 мин и более. Наиболее информативным является тест парного взаимодействия самца с самкой до достижения самцом состояния «полового истощения». Приведен метод с высокой информативностью, которая обеспечивает большую вероятность обнаружения активирующего действия соединений на половую функцию самцов крыс. Определение стимулирующих эффектов соединений центрального механизма действия возможно при использовании методов с различной продолжительностью тестирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: копуляторное поведение; завершённый половой цикл; половое истощение; постэякуляторный рефрактерный период; галантамина гидробромид; локсидан; йохимбина гидрохлорид; варденафила гидрохлорид

DOI: 10.17816/phf46372/2713-153X-2020-4-2-98-103

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается высокий уровень нарушений репродуктивного здоровья людей [1, 2]. Сохраняющаяся тенденция роста половых расстройств актуализирует необходимость поиска новых средств и методов фармакологической коррекции изменений в сексуальной сфере [3, 4].

Для оценки нейротропных свойств соединений, обладающих выраженной специфической активностью и влияющих на состояние центральной нервной и эндокринной систем, в рамках доклинических исследований следует проводить изучение полового поведения [5–7]. С учетом этого выбор адекватной методики оценки является одной из важных задач, определяющей положительный исход эксперимента. Правильный подбор и применение методов исследования поведенческих реакций экспериментальных животных (в том числе реакций, связанных с особенностями полового поведения) позволят минимизировать трудности при интерпретации полученных результатов и обеспечат высокую вероятность обнаружения как активирующего, так и угнетающего действия фармакологических средств на половую активность животных [8]. В пользу необходимости правильного выбора наиболее чувствительной и в то же время простой в исполнении методики свидетельствует зачастую низкая информативность методов ограниченной длительности, чаще всего используемых в эксперименте [9].

В этой связи целью настоящего исследования являлось проведение сравнительного анализа информативности методов оценки копулятивного поведения самцов крыс при введении им соединений различного механизма действия, оказывающих стимулирующее влияние на половую активность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Половое поведение самцов крыс изучали с использованием теста парного взаимодействия самца с рецептивной самкой при различной длительности тестирования:

- тест 1: оценка половой активности самца при парном взаимодействии с самкой в течение 15 мин;
- тест 2: оценка половой активности самца при парном взаимодействии с самкой в течение 30 мин;
- тест 3: оценка половой активности самца при парном взаимодействии с самкой до достижения самцом состояния «полового истощения».

Критериями достижения состояния «полового истощения» считали отсутствие активности у самца в течение 30 мин после последней эякуляции (критерий насыщения), отсутствие копуляции в течение 60 мин после предъявления рецептивной самки (критерий инертности) или отсутствие эякуляции при сохранении копулятивной активности более 60 мин (критерий несостоятельности).

Проводили оценку следующих параметров полового поведения:

- общее количество интромиссий;
- общее время копулятивной активности самца (мин);
- количество копулятивных серий;
- количество эякуляций;

– длительность рефрактерных периодов между копулятивными сериями (мин);

– скорость копуляции – количество интромиссий в минуту;

– относительное время отдыха (%).

Инструментом анализа информативности тестов различной длительности являлась сравнительная оценка полового поведения самцов крыс на фоне введения следующих фармакологических соединений:

1. Галантамина гидробромид (субстанция Sigma Aldrich, США) в дозе 1 мг/кг. Обратимый ингибитор холинэстеразы. Преимущественно центрального механизма действия. Реализация стимулирующих эффектов обеспечивается повышением активности холинергической системы, усилением процессов возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга.

2. Локсидан (таблетки «Усолье-Сибирский Химфарм-завод», Россия) в дозе 1,7 мг/кг. Психостимулирующее средство. Активирующее центральное действие обеспечивается через стимуляцию катехоламинергических, в т. ч. норадрен- и дофаминергических систем.

3. Йохимбина гидрохлорид (субстанция Sigma Aldrich, США) в дозе 2,6 мг/кг. Антагонист α_2 -адренорецепторов и агонист имидазолиновых рецепторов. Реализация стимулирующих эффектов обеспечивается влиянием на центральные (повышение либидо, антидепрессивные эффекты) и периферические α_2 -адренорецепторы. Периферическое действие выражается в усилении притока крови к органам малого таза, повышении потенции.

4. Варденафила гидрохлорид (субстанция Sigma Aldrich, США) в дозе 1,7 мг/кг. Ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа. Оказывает преимущественно периферическое стимулирующее действие, проявляющееся в усилении эректильной функции.

Рабочие растворы соединений вводили самцам внутрижелудочно, за 30 мин до тестирования, из расчета 1 мл на 100 г веса животного. Контрольной группе животных вводили растворитель (воду для инъекций) в том же объеме.

Исследования проводили на белых беспородных крысах, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Все опытные и контрольные животные были взяты из одного привоза и прошли карантин в течение 14 суток.

Подготовка самок состояла в предварительном, за 14 дней до эксперимента, проведении овариэктомии. Рецептивность самок достигали путем последовательного подкожного введения масляного раствора β эстрадиола (Sigma Aldrich, США) в дозе 50 мкг на крысу (первый день цикла) и масляного раствора прогестерона (Дальхимфарм, Россия) в дозе 500 мкг на крысу (третий день цикла).

Подготовка самцов заключалась в проведении последовательных (каждые три дня в течение двух недель) тренировок взаимодействия с рецептивными самками. Целью тренировок являлось формирование у самцов полового опыта.

Контрольную и опытные группы формировали из животных с близкими средними значениями показателей полового поведения. Каждая экспериментальная группа включала шесть самцов.

При проведении эксперимента учитывали видоспецифические особенности полового поведения крыс.

Предварительно в течение двух недель в условиях вивария формировали новые циркадные ритмы крыс: с 22.00 до 10.00 – светлая фаза, с 10.00 до 22.00 – темная фаза суточного цикла. опыты проводили в течение темной фазы суточного цикла при тусклом красном освещении.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 2010 с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 1. Данные представлены в виде медианы и процентиля [25; 75].

Показано, что однократное введение галантамина способствует усилению половой активности самцов крыс.

В тесте 1 отмечали высокую скорость копуляции, увеличение числа совершенных копулятивных серий и эякуляций за относительно короткий период копулятивной активности. Статистически значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы свидетельствовали о высоком уровне возбуждения самцов.

В тесте 2 регистрировали высокие значения количества совершенных интромиссий и, как следствие, высокие значения скорости копуляции.

Влияние соединений, стимулирующих половую функцию, на показатели копуляторного поведения самцов крыс в тестах 1-3

Табл. 1.

The influence of compounds that stimulate sexual function on indicators of copulatory behavior of male rats in tests 1-3

Table 1.

Показатели полового поведения	Экспериментальная группа	Тест 1	Тест 2	Тест 3
Общее количество интромиссий	Контроль	27,5 [22,5; 30,0]	33,5 [27,5; 45,5]	73,0 [55,5; 122,5]
	Галантамин	24,0 [20,0; 27,0]	40,0 [32,0; 45,0]	53,0 [48,0; 69,0]
	Локсидан	43,0 [29,0; 47,0]	59,5 [48,0; 65,0]*	75,0 [67,0; 89,0]
	Варденафил	22,5 [16,0; 28,0]	53,5 [52,0; 70,0]*	54,5 [37,0; 88,0]
	Йохимбин	27,5 [17,0; 37,0]	36,5 [35,0; 40,0]	62,5 [58,0; 68,0]
Общее время копулятивной активности, мин	Контроль	6,4 [5,3; 9,5]	10,6 [8,4; 14,3]	82,6 [39,6; 89,2]
	Галантамин	4,9 [4,5; 5,5]	9,5 [8,5; 13,2]	103,8 [39,2; 147,2]
	Локсидан	10,5 [8,3; 12,8]*	16,5 [14,7; 21,0]	57,3 [42,8; 66,8]
	Варденафил	6,8 [6,1; 7,4]	13,2 [11,6; 20,9]	48,1 [18,2; 78,6]
	Йохимбин	10,8 [8,4; 11,9]*	14,2 [13,4; 14,5]	93,1 [46,6; 113,0]
Количество копулятивных серий	Контроль	2,0 [1,5; 3,0]	4,0 [3,0; 4,0]	6,5 [6,0; 8,0]
	Галантамин	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [3,0; 4,0]	9,0 [7,0; 10,0]*
	Локсидан	1,5 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 4,0]	8,0 [6,0; 9,0]
	Варденафил	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 4,0]	8,5 [8,0; 10,0]*
	Йохимбин	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	9,0 [9,0; 10,0]*
Количество эякуляций	Контроль	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]	6,0 [5,0; 7,5]
	Галантамин	3,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 4,0]	8,0 [7,0; 9,0]
	Локсидан	1,0 [1,0; 2,0]	2,5 [2,0; 4,0]	8,0 [6,0; 9,0]
	Варденафил	2,0 [1,0; 2,0]	4,0 [2,0; 4,0]	8,5 [8,0; 10,0]*
	Йохимбин	2,0 [1,0; 2,0]	4,0 [4,0; 4,0]	9,0 [8,0; 9,0]*
Скорость копуляции ед/мин	Контроль	3,8 [3,1; 4,6]	3,4 [2,6; 4,0]	1,3 [0,9; 1,7]
	Галантамин	4,8 [4,6; 5,1]*	4,0 [2,9; 5,3]	0,7 [0,4; 1,3]
	Локсидан	4,2 [2,8; 5,8]	3,7 [2,8; 4,8]	1,3 [0,9; 1,8]
	Варденафил	3,3 [1,6; 4,3]	4,2 [4,2; 4,5]	1,4 [1,1; 2,3]
	Йохимбин	2,8 [2,2; 3,3]	2,8 [2,4; 3,4]	0,7 [0,5; 1,2]
Относительное время отдыха, мин	Контроль	49,0 [15,9; 60,3]	61,9 [45,1; 69,5]	45,4 [36,0; 55,4]
	Галантамин	61,0 [56,4; 65,1]	61,6 [49,3; 71,8]	45,9 [45,2; 62,8]
	Локсидан	13,4 [0,2; 30,9]*	37,1 [22,7; 51,2]	56,1 [53,6; 63,5]
	Варденафил	42,9 [34,6; 56,2]	54,7 [30,5; 55,9]	64,5 [48,4; 82,4]
	Йохимбин	25,8 [21,0; 27,4]	49,0 [43,4; 55,3]	42,5 [39,9; 61,3]

* – отличия от контрольных значений статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса).

* – differences from control values are statistically significant at $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test).

В тесте 3 у самцов отмечали увеличение общего времени копулятивной активности. Количество выполненных копулятивных серий и эякуляций превышало значения контроля и составило 9,0 [7,0; 10,0] и 8,0 [7,0; 9,0] (в контроле 6,5 [6,0; 8,0] и 6,0 [5,0; 7,5]), соответственно.

Оценка полового поведения самцов после однократного введения локсидана позволила выявить стимулирующие эффекты образца в тестах ограниченной длительности (тест 1 и тест 2) только по показателям «относительное время отдыха» и «длительность постэякуляторного рефрактерного периода» (рис. 1). Статистически значимое увеличение показателей относительно контрольных значений свидетельствовало о высоком уровне половой мотивации у самцов.

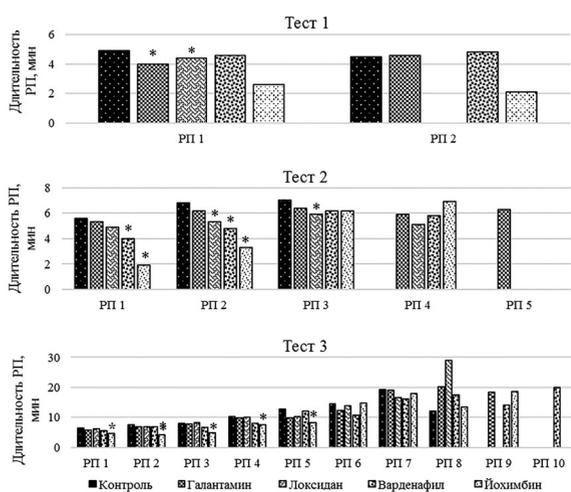


Рис. 1 – Длительность постэякуляторных рефрактерных периодов (РП). Данные представлены в виде медианы

* – отличия от контрольных значений статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса)

Fig. 1 – Duration of postovulatory refractory periods (RP). Data is presented as median

* – differences from control values are statistically significant at $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test)

В тесте 3 регистрировали увеличение более чем на 20% количества совершенных копулятивных серий и эякуляций. При этом продолжительность копулятивной активности снижалась до 57,3 [42,8; 66,8] мин против 82,6 [39,6; 89,2] мин в контроле.

Таким образом показано, что изучение стимулирующих эффектов соединений центрального механизма действия возможно при использовании методов с различной продолжительностью тестирования.

Анализ эффективности варденафила при различных вариантах тестирования показал низкую информативность тестов ограниченной длительности.

В тесте 1 показатели полового поведения самцов не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. В тесте 2 статистически значимое увеличение общего количества совершенных интромиссий свидетельствовало о достаточно высоком уровне генитальной стимуляции, необходимой для завершения копу-

лятивной серии эякуляцией. Стимулирующее действие соединения в тесте 2 отмечали только по показателю «длительность постэякуляторного рефрактерного периода». Достоверное снижение значений показателя после первой и второй копулятивных серий и низкие значения после четвертой копулятивной серии отражали высокий уровень половой мотивации и возбуждения самцов.

Наиболее информативным в отношении стимулирующего действия варденафила на половое поведение самцов крыс являлся тест 3. Отмечали статистически значимое увеличение количества копулятивных серий и эякуляций, совершенных самцами до достижения состояния «полового истощения». При этом общее время копулятивной активности – более чем в 1,7 раза ниже, чем в группе контрольных животных, а скорость копуляции соответствовала контрольной.

Схожие результаты были получены при анализе эффективности применения йохимбина. Активирующее действие $\alpha 2$ -адреноблокатора на половую активность самцов отмечали в тестах 2 и 3. Оно проявлялось в статистически значимом повышении значений показателей «количество копулятивных серий» и «количество эякуляций», а также снижении длительности постэякуляторных рефрактерных периодов, отражающих ингибирующее действие эякуляций на механизм возбуждения. Так, регистрировали более быстрое восстановление копулятивной активности самцов после первой и второй копулятивной серии в тесте 2 и после первых пяти серий в тесте 3.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне возбуждения животных, которым вводили соединения периферического действия. Однако выявление их эффективности стало возможным только при использовании методов с продолжительностью тестирования 30 мин и более.

ВЫВОДЫ

Определение стимулирующих эффектов соединений центрального механизма действия возможно при использовании методов с различной продолжительностью тестирования.

Несомненно, что наиболее информативными являются тесты, отражающие завершённый половой цикл самцов. Однако применение тестов ограниченной длительности также позволит по отдельным взятым показателям выявить активирующее действие фармакологических соединений.

Напротив, при исследовании эффектов образцов преимущественно периферического действия целесообразно использование методов, отражающих функциональное состояние копуляторно-эякуляторного механизма самцов и уровень половой мотивации в середине и на заключительных стадиях цикла полового поведения, когда активность самцов снижена. Одним из таких методов является тест 3, длительность тестирования при использовании которого в ряде случаев превышает 180 мин. Трудоемкость метода оправдывается его высокой информативностью, которая обеспечивает большую вероятность обнаружения активирующего действия соединений на половую функцию самцов крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №4. – С. 4–14.
2. Джамалудинова А.Ф., Ганян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. – 2017. - №14.2 (148.2). – С. 10–13.
3. Горпинченко И.И. Мужчина в XXI веке. Сексологические и андрологические аспекты // Здоровье мужчины. – 2012. – №4. – С. 15–18.
4. Calabro R.S., Caccialo A., Bruschetta D. et al. Neuroanatomy and function of human sexual behavior: A neglected or unknown issue? // Brain and Behavior. – 2019. – Vol. 9 – No.12 [e01389].
5. ГОСТ 32378-2013 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной токсичности одного поколения. Переиздание – апрель 2019 г.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под. ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
7. Руководящий документ OECD Test №415:2007 «Исследование репродуктивной токсичности одного поколения» («One-Generation Reproduction Toxicity Study!», IDT).
8. Субботина С.Н., Парфёнова А.А., Юдин М.А., Быкова А.Ф. Сравнительный анализ информативности методов оценки полового поведения самцов крыс // Журнал высшей нервной деятельности. – 2020. – Т. 70, №2. – С. 277–288.
9. Белозерцева И.В. Экспериментальная фармакология полового поведения // В кн.: Фармакология поведения. – СПб.: Издательство СПбГМУ. – 2013. – С. 105–137.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светлана Николаевна Субботина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mail.ru

Анастасия Альбертовна Кряжевских, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mail.ru

Алексей Александрович Кряжевских, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mail.ru

Михаил Анатольевич Юдин, д-р мед. наук, доцент Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mail.ru

Елизавета Игоревна Елецкая, младший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: eletckaya_195@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Svetlana N. Subbotina, Ph.D. in Biology, senior researcher of the research Department of the State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mail.ru

Anastasiya A. Kryazhevskikh, laboratory assistant-researcher of the research Department of the State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; master student of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mail.ru

Aleksey A. Kryazhevskikh, laboratory assistant-researcher of the research Department of the State Scientific Research Test Institute of the military medicine Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; master student of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mail.ru

Mikhail A. Yudin, Doctor of Medicine (MD), Docent, State Scientific Research Test Institute of the military medicine Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; email: gniiivm_15@mail.ru

Elizaveta I. Eletskaya, Junior researcher at the Center for experimental pharmacology of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; email: eletckaya_195@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.



Approaches to assessing the sexual behavior of male rats in the study of the effects of compounds that have a stimulating effect on sexual function

©2020. S.N. Subbotina¹, A.A. Kryazhevskikh^{1,2}, A.A. Kryazhevskikh^{1,2}, M.A. Yudin¹, E.I. Eletskaia²

¹ State Scientific Research Test Institute of the military medicine Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

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

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru
Received October 02, 2020;
Revised November 23, 2020;
Accepted December 25, 2020

The paper presents a comparative analysis of information content of methods for assessing the copulatory behavior of male rats with the introduction of compounds that have a stimulating effect on the sexual activity of animals. The social significance of the problem of sexual dysfunctions determines the relevance of the development of various experimental models of sexual behavior that allow assessing the effectiveness and safety of new drug. The probability of detecting the activating effect of pharmacological agents on sexual activity directly depends on the correct choice of the experimental model. The drugs of the central mechanism of action – galantamine hydrobromide (1 mg/kg) and loxidan (1,7 mg/kg), were used as pharmacological agents; drugs of peripheral action were yohimbine hydrochloride (2,6 mg/kg) and vardenafil hydrochloride (1,7 mg/kg). It has been shown that the determination of the stimulating effects of compounds of the central mechanism of action is possible using methods with different testing duration (from 15 to 180 min). Thus, the introduction of galantamine enhances the sexual activity of males in terms of the «copulation rate», «the number of perfect ejaculations» and «the duration of the post-ejaculatory refractory period», loxidan – in terms of the «total number of intromissions» and «relative rest time» in tests of limited duration. In the test showing the completed sexual cycle of males, the stimulating effects of galantamine are shown in terms of «the number of completed copulatory series» and «the number of completed ejaculations». To assess the activating effects of compounds of the peripheral mechanism of action, the expediency of using experimental models with a test duration of 30 minutes or more was shown. The most informative test is the test of paired interaction between a male and a female until the male reaches the state of «sexual exhaustion». A method with high information content is presented, which provides a high probability of detecting the activating effect of compounds on the sexual function of male rats.

Determination of the stimulating effects of compounds of the central mechanism of action is possible using methods with different test duration.

KEYWORDS: copulative behavior; completed sexual cycle; sexual exhaustion; post-ejaculatory refractory period; galantamine hydrobromide; loxidan; yohimbine hydrochloride; vardenafil hydrochloride

УДК: 574/577: 504.05: 504.06

Обеспечение энергетической эффективности на предприятиях фармацевтической промышленности в парадигме снижения техногенной нагрузки на окружающую среду

©2020. В.В. Перелыгин¹, Н.А. Склярова¹, Ю.В. Мирошниченко², С.В. Иванов¹, В.А. Сахаров¹, И.М. Драчкова¹, М.В. Жариков³

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 25.11.2020 г.

После доработки 24.12.2020 г.

Принята к публикации 28.12.2020 г.

В этой статье мы предлагаем подходы к оптимизации системы экологического менеджмента на предприятиях-производителях лекарственных средств и экологической политики фармацевтических корпораций в целом. В ходе исследования выяснилось, что существующие показатели негативного воздействия на окружающую среду в результате хозяйственной деятельности промышленных фармацевтических предприятий не учитывают всю специфику технологических процессов. На современных фармацевтических предприятиях прямые экологические риски в рабочих зонах сведены к минимуму. Фактически их оценка подменяется расчетом барьерных и изоляторных мероприятий, что находится в рамках расчета санитарно-эпидемиологических рисков только для работников предприятий. В ходе предпроектных, проектных работ и создания фармацевтических производственных предприятий благодаря требованиям и обязательному применению GxP негативное воздействие на окружающую среду на самом предприятии в границах его санитарной зоны фактически сводится к нулю. Но остаются вопросы: каким образом и в каком объеме фармацевтический хозяйствующий субъект в ходе своей деятельности оказывает негативное воздействие на окружающую среду за пределами своей локации?

С этой статьи мы начинаем серию публикаций результатов наших исследований по многостороннему анализу экологических рисков в фармацевтических организациях разного профиля и группах фармацевтических предприятий, объединенных в отдельные компании.

По сравнению с теми подходами к оценке экологических рисков в результате деятельности фармацевтических производственных предприятий, которые, в основном, ориентированы на выполнение требований GxP и относятся к контролю качества производимой фармацевтической продукции, мы предлагаем учитывать и показатели, связанные с энергосберегающей политикой фармацевтической промышленности России.

Основная цель комплексного подхода к разработке экологической политики и системы экологического менеджмента в организациях фармацевтической отрасли состоит в том, чтобы менеджмент производственных предприятий комплексно проводил мониторинг и оценку всех экологических рисков и энергосбережения. В частности, с учетом обеспечения энергетической эффективности для снижения негативного воздействия на окружающую среду.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энергетическая эффективность; энергосбережение; система экологического менеджмента; оценка экологических рисков; предприятия-производители лекарственных средств; GxP; энергетический аудит предприятия; наилучшие доступные технологии

DOI: 10.17816/phf50668/2713-153X-2020-4-2-104-117

СОКРАЩЕНИЯ:

GxP – Правила надлежащей производственной практики;

ЕАЭС – Евразийский экономический союз;

СЭМ – система экологического менеджмента;

НДТ – наилучшие доступные технологии;

РСПП – Российский союз промышленников и предпринимателей;

БСЭ – бечмаркинг и схемы энергоменеджмента;

GRI – Международная организация Глобальной инициативы по отчетности;

G4 – 4-е издание руководства GRI;



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в организациях фармацевтической промышленности одним из основных аспектов регулирования производства лекарственных средств является проведение фармацевтических инспекций [1]. Утверждены Правила проведения фармацевтических инспекций. Они устанавливают единый порядок проведения фармацевтических инспекций производства лекарственных средств на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Евразийской экономической комиссией [2–4]. В случае отрицательного результата действие сертификата может быть приостановлено или прекращено [1, 5].

Решение о приостановлении или прекращении действия разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств принимается уполномоченным органом в порядке, установленном законодательством государства – члена ЕАЭС, и никак не учитывает экологические риски негативного воздействия на окружающую среду.

Целью данной работы стал анализ методов и инструментов, применение которых может позволить оценить экологические риски в результате хозяйственной деятельности предприятий-производителей фармацевтической промышленности на примере обеспечения их энергетической эффективности в парадигме снижения техногенной нагрузки на окружающую среду.

В соответствии с обозначенной целью нами были поставлены следующие задачи исследования:

- проанализировать современные общие тенденции и подходы к обеспечению энергосбережения и энергетической эффективности промышленных организаций в Российской Федерации;

- проанализировать фармацевтическую отрасль с целью выявления специфических факторов, влияющих на энергетическую эффективность на производственных предприятиях фармацевтической промышленности;

- предложить подходы к использованию для снижения техногенной нагрузки на окружающую среду от результатов хозяйственной деятельности фармацевтических производственных предприятий целевых показателей в области энергосбережения и повышения энергетической эффективности, достижение которых обеспечивается в результате реализации региональной, муниципальной программ в области энергосбережения и повышения энергетической эффективности.

Объектом исследования является экологическая политика фармацевтических организаций.

Предметом исследования выступает система экологического менеджмента, как часть системы менеджмента качества организации.

Основные специальные термины:

- энергосбережение – реализация организационных, правовых, технических, технологических, экономических

и иных мер, направленных на уменьшение объема используемых энергетических ресурсов при сохранении соответствующего полезного эффекта от их использования;

- энергетическая эффективность – характеристики, отражающие отношение полезного эффекта от использования энергетических ресурсов к затратам энергетических ресурсов, произведенным в целях получения такого эффекта, применительно к продукции, технологическому процессу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно принятому порядку, фармацевтический инспекторат проводит инспекции производства лекарственных средств на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики. При положительном результате инспекции уполномоченным органом выдается сертификат, подтверждающий соответствие объекта требованиям [1–4].

В ходе проведения инспекции члены инспекционной группы, в соответствии с программой инспекции, выполняют осмотр проверяемых объектов, знакомятся с документацией и записями, опрашивают ответственных лиц инспектируемого субъекта и наблюдают за их деятельностью на рабочих местах.

На заключительном совещании с ответственными лицами инспектируемого субъекта в сфере обращения лекарственных средств инспекторы оглашают предварительные итоги инспекции. Проходит обсуждение выявленных несоответствий с целью их устранения путем выполнения необходимых корректирующих и предупреждающих действий.

В случае выявления критических несоответствий ведущий инспектор незамедлительно направляет информацию об этом в соответствующий уполномоченный орган.

В Приложении №1 к Правилам проведения фармацевтической инспекции в разделе «Объект инспекции» не предусмотрены вопросы, связанные с проверкой экологической политики и системы экологического менеджмента на предприятии [1].

На основании сведений, полученных при проведении фармацевтической инспекции, считается, что данный фармацевтический производитель соответствует Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС (Приложение №2 к Правилам проведения фармацевтической инспекции) [1].

Если фармацевтический инспекторат выявляет несоответствия требованиям GxP ЕАЭС, на этом основании соответствующий орган может принять решение о приостановлении или прекращении действия разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств [1].

Таким образом, решения менеджмента фармацевтического предприятия по результатам анализа, оценки

ENi – стандарт методологии бечмаркинга энергоэффективности;

MURE – базы данных энергоэффективности индикаторов;

Цикл PDCA – планирование, осуществление, проверка, действие;

ООН – Организация Объединенных Наций;

ИСО (ISO) – Международная организация по стандартизации;

ГОСТ Р ИСО – Национальный стандарт России ИСО;

МСП – малые и средние предприятия;

ЮНИДО – Организация Объединенных Наций по промышленному развитию;

ИТС – информационный технический справочник.

Извлечение из Приложения 1 к Правилам проведения фармацевтических инспекций
 Extract from Appendix 1 to the Rules for Conducting Pharmaceutical Inspections

Табл. 1.

Table 1.

Объект инспекции (раздел Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза)
I. Фармацевтическая система качества
Руководство по качеству
Ответственность и обязанности руководства
Анализ со стороны руководства
Система управления изменениями
Система управления поставщиками и подрядчиками
Работа с отклонениями и несоответствиями
Система корректирующих и предупреждающих действий
Система выпуска продукции в обращение
Обзоры качества продукции
Система управления рисками для качества
II. Персонал
Организационная структура
Ключевой персонал
Система обучения
Гигиена персонала
Консультанты
III. Помещения и оборудование
Проект и квалификация помещений, оборудования и инженерных систем
Мониторинг, очистка и обслуживание
Складские, производственные и вспомогательные зоны
Зоны контроля качества
IV. Документация
Управление документацией и записями
Хранение документов
Процедуры и записи
V. Производство
Предотвращение перекрестной контаминации
Валидация процессов и процедур очистки
Исходные и упаковочные материалы
Технологический процесс и контроль в процессе производства
Упаковка
Производственная документация и записи
Готовая продукция: хранение и реализация
Обращение с несоответствующей продукцией
VI. Контроль качества
Система контроля качества
Надлежащая лабораторная практика
Документация по контролю качества
Отбор проб
Проведение испытаний
Контрольные и архивные образцы
Программа текущего испытания стабильности
Валидация и трансфер методик испытаний

экологических рисков и в целом по организации системы экологического менеджмента на предприятии не могут повлиять на работу предприятия и фактически их могут игнорировать.

Необходимо найти причины и основания, побуждающие менеджмент к снижению техногенной нагрузки от хозяйственной деятельности фармацевтического предприятия на окружающую среду, которые не предусмотрены в GxP EAЭС, но применяются в экологической политике и СЭМ многих социально ориентированных отраслей [6].

Методологической основой исследования является анализ научной литературы, нормативных правовых актов и документов, корпоративных сборников по теме исследования, а также анализ вторичных данных, методы оценки бизнеса и устойчивого развития, эконометрический анализ экологической безопасности и интерпретация полученных результатов [7–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Россия имеет высокую удельную энергоёмкость экономики, превышающую аналогичный показатель развитых стран более чем в 2–3 раза [11, 12].

Большинство работ в области энергетики за последние годы посвящено проблемам энергосбережения и связано с мировыми экологическими проблемами загрязнения окружающей среды и истощением природных ресурсов [13, 14]. На уровне государств разрабатываются программы по энергосбережению, сокращению выбросов углекислого газа в атмосферу. Поэтому большинство известных рекомендаций, разработанных по вопросам повышения энергоэффективности, касаются воздействия на макроэкономические процессы и рассматриваются на глобальном уровне управления. Однако реальные процессы энергоэффективности формируются на конкретных производствах [15].

Энергетическая стратегия и энергоэффективность

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 09.06.2020 №1523-р утверждена Энергетическая стратегия Российской Федерации на период до 2035 года, которая пришла на смену Энергетической стратегии Российской Федерации на период до 2030 года.

Энергетическая стратегия – основной документ стратегического планирования в сфере энергетики, определяющий направления и приоритеты государственной энергетической политики, цели, задачи, ключевые меры и показатели развития энергетики на долгосрочный период [16].

В числе приоритетов государственной энергетической политики Российской Федерации – переход к экологически чистой и ресурсосберегающей энергетике, рациональное природопользование и энергетическая эффективность, максимально возможное использование оборудования, имеющего подтверждение производства на территории Российской Федерации, максимальное использование преимуществ централизованных систем энергоснабжения [17].

Достижение энергоэффективности возможно, в том числе, за счет оптимизации энергетического менеджмента на всех промышленных предприятиях [18, 19]. Применение наилучших доступных технологий в промышленном производстве направлено на оптимальное сочетание энергетических, экологических и экономических показателей.

Особое внимание особенностям энергопотребления, характерным для объектов I категории, уделено в информационно-техническом справочнике по наилучшим доступным технологиям ИТС 48-2017 «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности» [20]. В нем предприятия фармацевтической отрасли отмечены как имеющие меньшую (по сравнению с другими отраслями) энергоемкость. Другой информации по вопросу энергоэффективности фармацевтической отрасли в целом нет.

В любом случае предприятия, производящие лекарственные средства, используют электроэнергию как для непосредственного обеспечения технологического процесса, так и для вспомогательных процессов. В данной работе мы рассматриваем возможные подходы к снижению энергопотребления предприятий фармацевтической отрасли и решения в области управления энергоэффективностью данных производств.

Необходимо учитывать особенности производства лекарственных средств в организациях фармацевтической промышленности, которые, обеспечивая качество своей продукции, руководствуются мировыми стандартами GxP. Производственные процессы на основе промышленной технологии лекарств ориентированы на выпуск качественных лекарственных препаратов с определенными характеристиками, прошедших долгий путь доклинических и клинических испытаний. Вряд ли на стадии работы предприятия менеджмент будет рассматривать внедрение НДТ, да и есть ли в этом необходимость?

Но в снижении себестоимости своей продукции бизнес заинтересован всегда. И в этом направлении мы видим перспективы реализации некоторых видов природоохранной деятельности, которые можно включить в перечень направлений по обеспечению экологической безопасности в экологическую политику и систему экологического менеджмента предприятий-производителей фармацевтической промышленности.

Энергетическую эффективность предприятий-производителей лекарственных средств можно оценить путем обязательного и добровольного энергетического аудита.

В ходе энергетического обследования предприятия-производителя лекарственных средств, учитывая сказанное выше о технологических процессах, при составлении энергетического паспорта мы предлагаем повышенное внимание уделить обследованию оборудования и сооружений по очистке атмосферного воздуха, сточных вод, сбору и хранению отходов производства и потребления, инфраструктуры предприятия (здания, строения, сооружения должны соответствовать требованиям энергетической эффективности) и содержания территории. Стимулирование энергосбережения и повышение энергоэффективности предприятия на правовых, экономических и организационных основах должно привести к снижению техногенной нагрузки на окружающую среду [19, 21].

Применение бенчмаркинга

Бенчмаркинг энергоэффективности – это сбор и анализ информации для оценки и сравнения эффективности использования топливно-энергетических ресурсов. Индикаторы энергоэффективности позволяют сравнивать текущее положение дел в компании с другими компаниями отрасли. Целевые показатели энергоэффективности устанавливаются на основе данных, полученных от наиболее успешных компаний [22–25].

В дальнейшем, в зависимости от уровня энергоэффективности, предприятиям присваивается рейтинг, в соответствии с которым могут предоставляться налоговые льготы, субсидироваться кредитные ставки, применяться другие способы поощрения. Это мотивирует беречь энергию и повышает энергоэффективность предприятий, городов, регионов и стран в целом [22].

Согласно стандарту EN16231:2012 Energy Efficiency benchmarking methodology (Методология бенчмаркинга энергоэффективности) бенчмаркинг проходит в несколько этапов [26]:

- определение цели и планирование процесса;
- сбор данных и их верификация;
- анализ полученных данных;
- создание отчетных материалов.

Основные открытые информационные источники в области политики энергоэффективности в ЕС – это базы данных MURE [22].

В России отсутствует общая методология формирования рейтинга и осуществления бенчмаркинга энергетической эффективности в промышленности [27–29]. В 2015 году к разработке такой методологии для промышленных предприятий приступил Минпромторг России. Аналогичную работу для предприятий топливно-энергетического комплекса выполнило ФГБУ «Российское энергетическое агентство» в рамках сотрудничества с ЮНИДО и Австрийским энергетическим агентством, чей многолетний опыт был представлен в России на коллоквиуме в ФГБУ «Российское энергетическое агентство» 17–18 июля 2015 года [22].

Различают два типа бенчмаркинга энергоэффективности:

- внешний, направленный на выявление наиболее энергоэффективных установок, товаров и услуг в отрасли,
- внутренний, занимающийся поиском структурных подразделений промышленного предприятия с различным уровнем энергоэффективности для распространения лучшей практики внутри компании и на дочерних предприятиях [22].

Основная проблема, возникающая при проведении внешнего бенчмаркинга, связана с конфиденциальностью анализируемых данных. В Европе разработан специальный проект для информационной поддержки бенчмаркинга. Интернет-приложение – часть европейского проекта БСЭ «Бенчмаркинг и схемы энергоменеджмента на МСП – малых и средних предприятиях» [23] – успешно протестировано 175 малыми и средними предприятиями в 19 странах Европы. От каждой из участвовавших стран были назначены национальные администраторы, отвечающие за выбор компаний и контролирующие качество предоставленных данных. Глобальный администратор отвечает за конфигурацию программного приложения с новыми классификациями в соответствии с согласованной методологией. С помощью идентификационного ключа зарегистрированные компании получают доступ к БСЭ-приложению и могут сравнить свое энергопотребление с другими компаниями в том же классе (промышленном секторе). При этом наименований компаний, с которыми идет сравнение, они не знают. Связь между названием компании и идентификационным ключом известна только национальному администратору проекта [22].

Необходимым элементом бенчмаркинга является система рейтингования и сравнения показателей энергетической эффективности промышленных предприятий

и холдингов, позволяющая выявить наиболее успешный опыт, а также служащая мотивирующим фактором. Опыт подобного рейтингования в России есть. В конце 2014 года агентство «Интерфакс-ЭРА» представило рейтинг энергетической эффективности российского бизнеса, сравнив энергозатраты на единицу произведенной продукции у 4500 предприятий всех отраслей и регионов России и Казахстана. Сравнивались объемы и качество данных о потреблении всех видов топлива, электрической и тепловой энергии, раскрытых в годовых отчетах компаний [22].

Система энергетического менеджмента (СЭМ)

Бенчмаркинг можно рассматривать как составную часть системы всеобщего управления качеством, основанной на принципе непрерывного совершенствования процессов (цикл Деминга), так как в связи с постоянно изменяющимися условиями конкурентной среды предприятия, участвующие в проекте, обмениваются опытом непрерывно. Применительно к энергопотреблению бенчмаркинг опирается на внедренную в организациях систему энергоменеджмента (в соответствии с ГОСТ Р ИСО 50001–2012 «Системы энергетического менеджмента. Требования и руководство по применению») [22].

В рейтинге фармакологической отрасли России за 2020 год представлены данные 45 предприятий [24]. Фундаментальная эффективность отражает способность компании работать прозрачно, с низким воздействием на среду, экономным расходом ресурсов и

энергии, минимальными потерями для устойчивости экосистем в регионе присутствия, с позитивной динамикой снижения загрязнений и затрат ресурсов на единицу продукции [24].

В основе методологии оценки эффективности лежит обобщенная модель производства. На производство полезного продукта всегда затрачивается определенное количество энергии, часть которой в процессе производства неизбежно рассеивается в окружающую среду в виде разнообразных воздействий. Если полные затраты энергии на производство обозначить как Э, полезно использованные на произведенную продукцию как П, а выброшенные в окружающую среду в виде воздействий как В, то обобщенный производственный процесс может быть описан следующей схемой (рис. 1). Характеристики эффективности выражаются через соотношения Э, П и В [27].

Для оценки эффективности производства лекарственных средств можно применить следующие методики [25]:

- Методика оценки энергетической эффективности предприятий;
- Методика оценки ресурсной эффективности предприятий;
- Методика оценки технологической эффективности предприятий;
- Методика оценки экосистемной эффективности предприятий.

В «Бенчмаркинге и рекомендациях по повышению энергоэффективности производства фармацевтических препаратов» [30] подробно рассмотрены стадии фармацевтического производства и определены мероприятия, позволяющие достичь уменьшения энергопотребления.

Повышение энергоэффективности – важный способ уменьшить эти затраты и увеличить возможную прибыль, особенно в периоды высокой волатильности цен на энергоносители. Стратегическая программа энер-

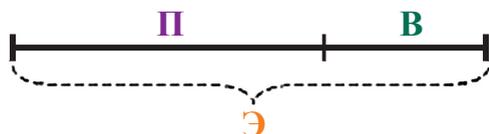


Рис. 1. Модель производства
Fig. 1. Manufacturing model

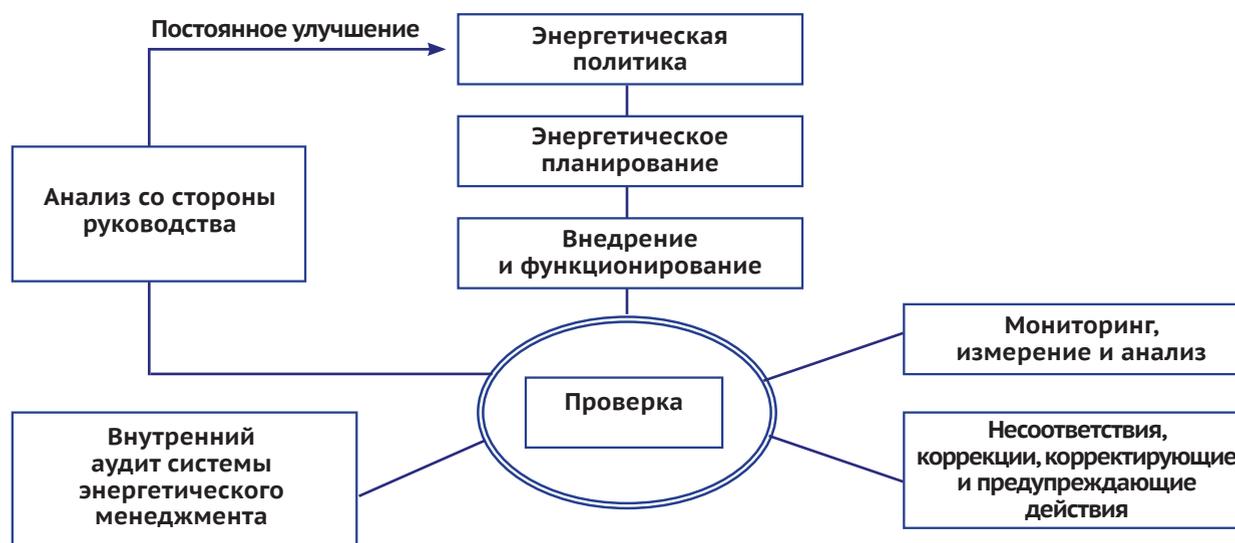


Рис. 2. Модель системы энергетического менеджмента
Fig. 2. Energy management system model

гетического менеджмента поможет определить и внедрить меры и методы повышения энергоэффективности в организации (рис. 2).

Применительно к энергетическому менеджменту методология может быть описана следующим образом (цикл PDCA):

- планирование (plan) – проведение энергетического анализа и определение базовых критериев, показателей энергетической результативности, постановка целей, задач и разработка планов мероприятий, необходимых для улучшения энергетической результативности в соответствии с энергетической политикой организации;

- осуществление (do) – внедрение планов мероприятий в области энергетического менеджмента;

- проверка (check) – мониторинг и измерение процессов и ключевых характеристик операций, определяющих энергетическую результативность в отношении реализации энергетической политики и достижения целей в области энергетики, и сообщение о результатах;

- действие (act) – принятие действий по постоянному улучшению результативности деятельности в области энергетики и системы энергетического менеджмента [28].

Стандарт СЭМ устанавливает требования к разработке, внедрению, поддержанию в рабочем состоянии и улучшению системы энергетического менеджмента, целью которой является предоставление организации возможности реализации СЭМ для достижения постоянного улучшения энергетической результативности, включая энергетическую эффективность, использование и потребление энергии [28].

Многие компании фармацевтической промышленности США уже начали повышать свою энергоэффективность, чтобы компенсировать постоянно растущие цены на энергию. Эти компании уже получают выгоду от дополнительных вложений.

В табл. 2 обобщены мероприятия по повышению энергоэффективности производства фармацевтических препаратов [30]. Пока возможная экономия, связанная с некоторыми отдельными мероприятиями, может быть относительно небольшой, но совокупный эффект этих мер для предприятия в будущем может быть довольно значительным. Кроме того, большинство показателей в табл. 2 имеют относительно короткие сроки окупаемости.

Считаем, что данные мероприятия можно применить для предприятий-производителей фармацевтической промышленности.

Как мы уже указывали, фармацевтическая отрасль является отраслью, имеющей низкую энергоемкость. Но в структуре себестоимости лекарственных препаратов доля энергозатрат присутствует.

В настоящее время основным видом «конечной» потребляемой энергии является электроэнергия. Она обладает свойством преобразовываться в любые другие виды энергии – механическую, тепловую, световую – в зависимости от потребностей производства.

Все энергетические процессы на промышленных предприятиях могут быть разделены на силовые, тепловые, электрохимические, электрофизические, освещение. К силовым относятся процессы, на которые расходуется механическая энергия: приведение в действие станков, молотов, электротранспорта, кранового оборудования, механических орудий труда (24% от общего

энергопотребления). К тепловым относятся процессы, расходующие тепло различных потенциалов (около 70% энергопотребления). Различают высокотемпературные процессы (плавление металлов, производство сталей, выплавка чугуна, ферросплавов, производство стекла, никеля и т. п.), среднетемпературные процессы (варка, сушка, нагрев), низкотемпературные процессы (отопление, горячее водоснабжение, кондиционирование воздуха и т. п.), криогенные процессы (сжижение, замораживание газов и др.), электрохимические и электрофизические процессы (электролиз для получения алюминия, магния и др.). Затраты на освещение составляют примерно 1,5% от общего потребления энергии на предприятиях промышленности [31].

В настоящее время энергосберегающие мероприятия на промышленных предприятиях имеют особую значимость [32–35]. Повышение энергоэффективности достигается за счет внедрения инновационных, энергосберегающих технологий.

К энергосберегающим относятся мероприятия, внедряемые на действующих объектах, в результате реализации которых достигается экономия расхода энергоресурсов на производство единицы продукции по сравнению с существующим состоянием при условии соблюдения санитарных и экологических норм и правил.

Энергосберегающие мероприятия на промышленных предприятиях можно разделить на две группы [36].

Мероприятия первой группы направлены на снижение удельного электропотребления или удельных затрат других энергоносителей на единицу выпускаемой продукции. К ним относятся:

- выбор наиболее рациональных видов и параметров энергоносителей (электроэнергии, горячей воды, пара, газа, сжатого воздуха и др.) для производственных процессов;

- применение энергоэффективных технологий и оборудования;

- использование вторичных энергоресурсов;
- интенсификация производственных процессов;
- снижение потерь электроэнергии в локальных системах электроснабжения и электрооборудовании.

Мероприятия второй группы направлены на выравнивание суточных графиков электропотребления и, тем самым, снижение удельных расходов топливно-энергетических ресурсов на генерацию электроэнергии. В зависимости от характера технологического процесса оказывается более выгодным использование того или иного энергоносителя.

Применение на предприятиях новых энергоэффективных технологий и более совершенного оборудования позволяет снизить удельные расходы электроэнергии на выпускаемую продукцию. Существует широкий перечень мероприятий, позволяющих уменьшить потери электроэнергии в локальных системах электроснабжения и электрооборудовании потребителей электроэнергии. Так, следует избегать длительной работы электродвигателей на холостом ходу. Необходимо стремиться к их загрузке в соответствии с номинальными мощностями. Для этого применяются автоматические ограничители холостого хода, которые отключают электроприемники в межоперационные периоды. Если средняя нагрузка электродвигателя намного меньше его номинальной мощности, во многих случаях целесообразна замена на двигатель меньшей мощности.

Мероприятия по повышению энергоэффективности в фармацевтической промышленности США [30]
Energy Efficiency Measures in the US Pharmaceutical Industry

Табл. 2.
Table 2.

Общие	
Программы энергоменеджмента	Мероприятия энергомониторинга
Системы ОВКВ (системы отопления, вентиляции, кондиционирования воздуха)	
<ul style="list-style-type: none"> Энергоэффективный дизайн конструкции Системы энергомониторинга и контроля Ремонт систем вентиляции Системы с переменным расходом воздуха Системы рекуперации тепла Модификация вентиляторов Рекуперация охлаждающей воды Отражающее покрытие на здании Окна с низким коэффициентом теплопередачи 	<ul style="list-style-type: none"> Повторное использование Понижение температуры в непроизводственные часы Управление температурой нагнетаемого воздуха Регулируемые драйверы скорости Повышение эффективности охлаждающих систем Эффективные вытяжные вентиляторы Использование энергии солнца Утепление здания
Вытяжные шкафы	
<ul style="list-style-type: none"> Улучшенное хранение / уборка Использование систем Vortex Использование технологии Berkeley 	<ul style="list-style-type: none"> Ограничение открывания створок Вытяжки с регулируемым объемом воздуха
Чистые помещения	
<ul style="list-style-type: none"> Снижение скорости замены рециркуляционного воздуха Оптимизированные системы охлажденной воды Снижение выхлопа чистых помещений 	<ul style="list-style-type: none"> Повышенное качество и эффективность фильтрации Градири Рассекречивание
Двигатели	
<ul style="list-style-type: none"> План управления двигателем Обслуживание Двигатели с регулируемой скоростью Минимизация дисбаланса напряжений 	<ul style="list-style-type: none"> Стратегический выбор двигателя Двигатели правильного размера Коррекция коэффициента мощности Замена приводных ремней
Системы сжатого воздуха	
<ul style="list-style-type: none"> Системные улучшения Обслуживание Мониторинг Уменьшение утечки Отключение ненужного сжатого воздуха Модификация системы Замена сжатого воздуха другими источниками 	<ul style="list-style-type: none"> Улучшенное управление нагрузкой Минимизация падения давления Снижение температуры входящего воздуха Управление Диаметр труб правильного размера Рекуперация тепла Компрессоры с приводом от двигателя природного газа
Насосы	
<ul style="list-style-type: none"> Обслуживание Снижение нагрузки на насос Высокоэффективные насосы Несколько насосов для переменных нагрузок 	<ul style="list-style-type: none"> Мониторинг Управление Насосы подходящего размера Обрезка рабочего колеса
Холодильное оборудование	
<ul style="list-style-type: none"> Эксплуатация и обслуживание Контроль заправки хладагента Контроль фильтров всасывающей линии Линия охлаждения и изоляция рубашки Работа при более низком давлении в системе 	<ul style="list-style-type: none"> Системный мониторинг Оптимизация рабочих параметров Контроль загрязнения хладагента Рекуперация отходящего тепла Абсорбционные холодильные машины
Освещение	
<ul style="list-style-type: none"> Выключение света в пустых помещениях Указатели выхода Замена ламп T-12 на лампы T-8 Дневное освещение 	<ul style="list-style-type: none"> Управление освещением Электронный балласт Замена ртутных ламп Высокоинтенсивные люминесцентные лампы
Распределение тепла и пара	
<ul style="list-style-type: none"> Управление процессом котла Уменьшение избытка воздуха Изоляция котла Рекуперация тепла дымовых газов Утилизация продувочного пара Моделирование системы распределения Обслуживание конденсатоотводчика Ремонт утечки Профилактическое обслуживание 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение количества дымовых газов Правильные котельные системы Обслуживание котла Возврат конденсата Замена котла Улучшение конденсатоотводчика Мониторинг парового крана Утилизация мгновенного пара Интеграция тепловых процессов на основе пинч-анализа
Когенерация	
<ul style="list-style-type: none"> Комбинированная тепло- и электроэнергия Турбины рекуперации энергии 	<ul style="list-style-type: none"> Тригенерация
Прочие меры	
<ul style="list-style-type: none"> Резервная мощность Мембраны 	<ul style="list-style-type: none"> Энергоэффективное офисное оборудование

Снижение удельного расхода электроэнергии во многих производственных установках достигается регулированием частоты вращения приводных электродвигателей. В последние годы широко используется частотное регулирование, в частности с использованием тиристорного преобразователя частоты, позволяющее плавно изменять частоту вращения асинхронных двигателей в широком диапазоне.

Одним из важнейших факторов, влияющих на энергоэффективность предприятия, является рациональное освещение рабочих мест [36].

Пока в российском обществе не выработано энергосбережительное мышление и энергоответственное поведение, пока не имеет широкого распространения в российском бизнесе системное отношение к ресурсосбережению (например, в виде внедрения систем энергоменеджмента), вряд ли быстро и активно будет развернута система бенчмаркинга энергоэффективности [22].

Многие компании поставили перед собой задачу повысить энергоэффективность. Отчасти потому, что юридические требования в отношении энергоэффективности становятся для многих обязательными. Существует также множество других аргументов, которые говорят за СЭМ [37, 38]. Такие стандарты, как ISO 50001, определяют рамки, в пределах которых компании должны соответствовать требованиям СЭМ [28].

Стремление к большей энергоэффективности влияет также и на фармацевтическую промышленность. Важно, что заинтересованные компании осознают возможности, которые предоставляет это стремление. С помощью простых мер уже можно сэкономить до 20% затрат на электроэнергию.

Автоматизация является важным аспектом энергосбережения. В автоматизированных производственных системах данные можно собирать просто и надежно. С помощью правильных инструментов отчетности можно осуществлять анализ в режиме реального времени, что позволяет в случае слишком высокого потребления электроэнергии быстро реагировать. Таким образом, можно ожидать экономии средств в долгосрочной перспективе [39].

При определении подходов для увеличения энергоэффективности фармацевтической отрасли следует рассматривать мероприятия по внедрению системы энергоменеджмента в следующих процессах производства:

1. Процессы СЭМ.
2. Процессы по обеспечению требуемых условий работы для сотрудииков.

3. Процессы по обеспечению требуемого функционирования технологического оборудования.

В табл. 3 представлены наши предложения по подходам к увеличению энергоэффективности предприятий фармацевтической отрасли.

Базовые индикаторы социальной деятельности компаний

Необходимо учитывать также социальную направленность бизнеса по достижению устойчивого развития.

Социальная миссия бизнеса заключается в достижении устойчивого развития самостоятельных и ответственных компаний, которое отвечает долгосрочным экономическим интересам бизнеса, способствует достижению социального мира, безопасности и благополучия граждан, сохранению окружающей среды, соблюдению прав человека [6, 40–42].

Сохранение природной среды является важнейшей общечеловеческой ценностью, и необходимо активно поддерживать меры по защите окружающей среды, по достижению экологической безопасности производства, экономному потреблению природных ресурсов, а также совершенствованию обращения производственных и бытовых отходов [43].

Необходимо стремиться предпринимать реальные шаги по сохранению природной среды, в том числе в направлении решения вопросов, связанных с энергетической эффективностью в организациях фармацевтической промышленности, которые, по нашему мнению, недостаточно изучены и не учитываются менеджментом предприятий.

Социально ориентированные компании в развитии своего бизнеса нередко ориентируются на базовые индикаторы, рекомендованные для использования при подготовке нефинансовых отчетов (социальных, в области устойчивого развития и экологических), а также в системах управления компаниями для организации мониторинга, контроля и оценки ключевых результатов деятельности [44, 45]. В настоящее время применяется четвертое издание Руководства GRI – Руководство G4, в котором усилены рекомендации по вопросам устойчивого развития. Также Руководство G4 предлагает единый подход к подготовке отчетности, применимый во всем мире. В ходе исследования мы изучаем и анализируем методы и инструменты, которые можно применить для оценки экологических рисков в экологическом и природоохранном менеджменте. Методика, предлагаемая в Руководстве G4, заслуживает доверия рынков и общества. Роль обеспе-

Подходы к увеличению энергоэффективности предприятий фармацевтической отрасли
Approaches to increasing the energy efficiency of pharmaceutical companies

Табл. 3.
Table 3.

Наименование подхода	Наименование процесса	Мероприятия
Организационный	Предприятие в целом	Энергомониторинг/Энергоаудит
Санитарно-гигиенический	Обеспечение требуемых условий работы для сотрудников	Повышение культуры энергосбережения сотрудников предприятия Управление освещением
Технический	Обеспечение требуемого функционирования оборудования Мониторинг повышения энергоэффективности	Снизить объем потребленных энергоресурсов или платежей за них за счет: – изменения организации производственного процесса; – изменения режима работы оборудования; – установки системы накопления электроэнергии при использовании 2- или 3-зонного тарифа на электроэнергию



чения устойчивого развития на основе объединения стратегической информации, по нашему мнению, будет только увеличиваться.

Представители делового сообщества заключили хартию об основополагающих социальных принципах ведения бизнеса, которым они намерены добровольно следовать. Социальная хартия российского бизнеса определяет, что успешное развитие предпринимательской деятельности невозможно без устойчивого развития общества и неотделимо от него, содействуя успехами своей предпринимательской деятельности увеличению совокупного общественного богатства и социальному прогрессу [46].

Предлагаемые хартией базовые индикаторы деятельности компаний разработаны с учетом международных стандартов, российского законодательства, практики российских и международных компаний по отражению результатов деятельности, специфики развития бизнеса в России в целом. За основу выбран ряд основополагающих документов, разработанных структурами ООН, международной организацией Глобальная инициатива по отчетности (GRI), а также методологические и методические рекомендации Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, методические разработки Российского союза промышленников и предпринимателей [47].

Включение в корпоративные отчеты рекомендуемых базовых индикаторов повысит сопоставимость индикаторов в российской практике нефинансовой отчетности. Это не отменяет и даже предполагает возможность одновременного использования, по усмотрению компаний и с учетом стоящих перед ними задач, более широкой системы показателей, применяемых в мировой и отечественной практике отчетности [47].

В «Рекомендациях по использованию в корпоративной нефинансовой отчетности» РСПП содержится 48 индикаторов, в том числе 29 основных и 19 дополнительных.

Основные индикаторы представляют интерес для большинства заинтересованных сторон и считаются существенными.

Дополнительные индикаторы отражают формирующиеся подходы, которые могут быть существенными для некоторых организаций, но не являются такими для большинства.

По основным направлениям результативности деятельности индикаторы делятся на экономические, экологические и социальные.

В рекомендациях присутствует таблица «Паспорт индикатора» [47]. Мы ее приводим полностью в связи с тем, что для расчета показателей за основу была взята методология, используемая при заполнении форм отчетности Росстата и бухгалтерского учета, которые организации обязаны заполнять. По нашему мнению, эту методику логично использовать в ходе выбора методов и инструментов для решения частных задач в сфере оценки экологических рисков на предприятиях фармацевтической промышленности (табл. 4).

В табл. 5 приведены извлечения из раздела «Базовые индикаторы деятельности – Экологическая безопасность».

Такие аспекты, как выбросы, сбросы и отходы производства и потребления предприятий фармацевтической промышленности и их индикаторы, мы оставляем за рамками настоящего исследования, а сосредоточимся на аспектах «Энергия» и «Вода».

Аспект «Энергия» относится к базовому индикатору результативности и предлагается к использованию в практике управления и корпоративной нефинансовой отчетности. Расчеты можно проводить на основе данных Национального энергетического баланса, публикуемых Международным энергетическим агентством с учетом только закупки энергии и энергоносителей, без собственного производства энергии.

Применение таких статистических показателей, как «Использование энергии» (с указанием первичных источников) и «Удельное потребление энергии в натуральном выражении» (удельное потребление энергии на единицу произведенной продукции), для оптимизации фармацевтического производства нам кажется весьма перспективным в связи с тем, что можно определить отношение валового потребления энергии к объему произ-

Паспорт индикатора
Indicator Passport

Табл. 4.
Table 4.

Раздел	Общий тип информации по экономической, экологической и социальной категориям	
Аспект	Тематическая область, по которой ведется мониторинг достижений, представляющих интерес для групп заинтересованных сторон (например, занятость, продукция и услуги, экономическая результативность)	
Индикатор	Качественный или количественный измеритель, дающий представление о достижениях по аспектам (обозначает предмет измерения или описания)	
Статус индикатора	Фактическое состояние показателя в данной таблице индикаторов	
	Основной	Дополнительный
Статистический показатель	Количественная характеристика, измеряемая интерпретация индикатора (отражает содержание)	
Качественный показатель	Качественная характеристика, описательная интерпретация индикатора (отражает содержание)	
Список показателя	Полная информация о количественно или качественно отображаемом индикаторе	
Источник данных	Данные государственных статистических наблюдений, данные ежегодных отчетов, внутренние регламенты, политики, нормативы организации, показатели настоящих индикаторов и т. д.	
Пояснения	Дополнительная информация или рекомендация по каждому из индикаторов	
Соответствие показателю GRI	В документе указана степень соответствия каждого показателя индикаторам, содержащимся в Руководстве по отчетности в области устойчивого развития Глобальной инициативы по отчетности	

Извлечение из раздела «Базовые индикаторы деятельности – Экологическая безопасность»
Extract from Baseline Performance Indicators - Environmental Safety

Табл. 5.
Table 5.

Аспекты	Наименование индикатора	Статус индикатора	
Экологические индикаторы			
Материалы	Доля используемого вторичного сырья	Дополнительный	
	Использование энергии	Основной	
Энергия	Удельное потребление энергии в натуральном выражении	Дополнительный	
	Потребление свежей воды на собственные нужды	Основной	
Вода	Удельное потребление воды в натуральном выражении	Дополнительный	
	Доля повторно использованной воды в общем объеме расхода воды на собственные нужды	Дополнительный	
	Выбросы парниковых газов	Дополнительный	
	Выбросы загрязняющих веществ в атмосферу	Основной	
	Удельные выбросы загрязняющих веществ в натуральном выражении	Дополнительный	
	Сбросы сточных вод	Основной	
	Удельные сбросы сточных вод в натуральном выражении	Дополнительный	
	Выбросы, сбросы, отходы	Сбросы загрязненных сточных вод	Дополнительный
		Объем отходов	Основной
		Удельный объем отходов в натуральном выражении	Дополнительный
Число существенных аварий с экологическим ущербом		Основной	
	Взысканный экологический ущерб	Основной	

веденной за отчетный период продукции в натуральном выражении. Любое снижение затрат на производство единицы фармацевтического препарата повышает конкурентоспособность и имеет социальную значимость.

Также, снижая техногенную нагрузку на окружающую среду, можно снизить затраты предприятия по воде: потребление свежей воды на собственные нужды; валовое потребление свежей воды за отчетный период из всех типов источников, включая получение от поставщиков, за вычетом воды, переданной без использования; процентное отношение объема расхода воды в системах оборотного и повторного водоснабжения за отчетный период к суммарному объему расхода воды в системах оборотного и повторного водоснабжения и объему забора свежей воды на собственные нужды в тот же период (Индикатор 2.3, раздел 2, аспект «Вода»).

Индикаторы, отражающие ключевые результаты деятельности компаний, могут использоваться внешними аналитиками для составления рейтингов, подведения итогов конкурсов, в процедурах общественного заверения нефинансовых отчетов. Решение об использовании предлагаемых рекомендаций носит добровольный характер, остается на усмотрение компаний, но может послужить дополнительным мотивом для снижения техногенной нагрузки на окружающую среду в случае решения вопросов, связанных с энергетической эффективностью.

ВЫВОДЫ

На материалах проведенного исследования можно сделать промежуточные выводы об организации мероприятий для повышения энергоэффективности работы предприятий-производителей лекарственных средств.

1. Несмотря на принятые в России подходы к вопросам энергоэффективности во всех отраслях [17–19], в организациях фармацевтической промышленности недостаточно анализируются и применяются экологические, экономические и энергетические показатели, обеспечивающие оптимальное сочетание в системе экологического менеджмента и стратегического их оценивания.

2. Политика энергосбережения и повышение энергетической эффективности фармацевтическими организациями как предмет государственного правового регулирования в области энергосбережения и повышения энергетической эффективности неизбежно приведет к снижению стоимости производства лекарственных препаратов.

3. В ходе дальнейших исследований экологических рисков необходимо разработать с применением методов и инструментов математического моделирования экологических рисков на предприятиях-производителях лекарственных средств:

- методические подходы к проведению энергетического аудита;
- проект отчета о проведении энергетического обследования;
- проект типового энергетического паспорта;
- типовую прогнозную программу энергосбережения и повышения энергоэффективности в отдельных организациях фармацевтической промышленности и в целом для фармацевтических корпораций с целью оценки негативного воздействия на окружающую среду в ходе их хозяйственной деятельности.

Также обеспечение энергетической эффективности на предприятиях-производителях фармацевтической промышленности и в их корпорациях введет их в ряды компаний устойчивого развития и сделает социально ориентированными не только по содержанию, но и по форме.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» // КонсультантПлюс: сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207554/ (дата обращения: 23.11.2020).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» // КонсультантПлюс: сайт. – <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=home;rnd=0.8814140997290603> (дата обращения: 23.11.2020).
3. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PIC/S [Internet]. Available from: <https://picscheme.org/docview/2470>.
4. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 №916 (с изм. на 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей практики» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: сайт. – <http://docs.cntd.ru/document/499029882> (дата обращения 23.11.2020).
5. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 04.09.2020 г. №2945 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче сертификатов соответствия производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям правилам надлежащей практики Евразийского экономического союза».
6. E/CN.3/2016/2/Rev.1. Report of the Inter-Agency and Expert Group on Sustainable Development Goal Indicators. United Nations, Economic and Social Council [Internet]. 2016. Available from: <https://undocs.org/E/CN.3/2016/2/Rev.1>.
7. Davidsdottir B, Basoli DA, Fredericks S, Lafitte Enterline C. Measuring sustainable energy development: the development of a three dimensional index – the SEE index. *Frontiers in environmental valuation and policy*. Cheltenham, UK: Edward Elgar; 2007.
8. Martchamadol J, Kumar S. Thailand's energy security indicators. *Renew Sustain Energy Rev*. 2012; 16 (8): 6103–22. DOI: 10.1016/j.rser.2012.06.021.
9. Guijarro F, Poyatos JA. Designing a Sustainable Development Goal Index through a Goal Programming Model: The Case of EU-28 Countries. *Sustainability and Ethics: Reflections on the UN Sustainable Development Goals*. 2018; 10 (9): 3167. DOI: 10.3390/su10093167.
10. Guijarro F. A Multicriteria Model for the Assessment of Countries' Environmental Performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (16): 2868. DOI: 10.3390/ijerph16162868.
11. Biggeri M, Clark DA, Ferrannini A, Mauro V. Tracking the SDGs in an 'integrated' manner: A proposal for a new index to capture synergies and trade-offs between and within goals. *World Development*. 2019; 122: 628–47. DOI: 10.1016/j.worlddev.2019.05.022.
12. Kettner C, Kletzan-Slamanig D, Köppl A, et al. Monitoring Sustainable Development: Climate and Energy Policy Indicators. *J Sustain Res*. 2020; 2 (3): e200027. DOI: 10.20900/jsr20200027.
13. TWI2050. The World in 2050. Transformations to Achieve the Sustainable Development Goals. Laxenburg: TWI2050; 2018. Available from: <http://twi2050.org>.
14. European Commission. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the review of the Sustainable Development Strategy – A platform for action. Brussels: European Commission; 2005. Report No.: COM/2005/0658 final.
15. Осипов, В.А. Энергоэффективность промышленного производства: монография / В.А. Осипов, В.Н. Ембурлаев, А.В. Осипов. – Владивосток, 2016. – 176 с.
16. Утверждена Энергетическая стратегия Российской Федерации на период до 2035 года // Министерство энергетики Российской Федерации: сайт. – URL: <https://minenergo.gov.ru/node/18038> (дата обращения: 23.11.2020).
17. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 9.06.2020 №1523-р. «Энергетическая стратегия Российской Федерации на период до 2035 года». – Москва, 2020. – 93 с.
18. Указ Президента Российской Федерации от 4.06.2008 №889 «О некоторых мерах по повышению энергетической и экологической эффективности российской экономики».
19. Федеральный закон от 23.11.2009 №261-ФЗ «Об энергосбережении и о повышении энергетической эффективности и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».
20. ИТС 48-2017 «Повышение энергетической эффективности при осуществлении хозяйственной и (или) иной деятельности» // Бюро наилучших доступных технологий: сайт. – URL: <http://burondt.ru/index/its-ndt.html> (дата обращения: 23.11.2020).
21. Федеральный закон от 28.12.2013 №399-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об энергосбережении и о повышении энергетической эффективности и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» и отдельные законодательные акты Российской Федерации».
22. Задирако, И.Н. Бенчмаркинг энергоэффективности: мировой опыт и перспективы его использования в России / И.Н. Задирако // UNIDO: сайт. – URL: http://www.unido-russia.ru/archive/num17/art17_15/ (дата обращения 23.11.2020).

23. Benchmarking and Energy Management Schemes. Benchmarking and Energy Management Schemes in SMEs (BESS). European Commission [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/energy/intelligent/projects/en/project.s/bess>.
24. Рейтинги экологической и энергетической эффективности бизнеса в России. База предприятий // ЭРА: сайт. – URL: <https://open-era.ru/predpriyatii/?branch=59> (дата обращения 23.11.2020).
25. Методика оценки экосистемной эффективности предприятий // ЭРА: сайт. – URL: <https://open-era.ru/analitika/metodologiya/otsenka-predpriyatii#part4> (дата обращения 23.11.2020).
26. I.S. EN 16231:2012. Energy efficiency benchmarking methodology. NSAI [Internet]. 2012. Available from: https://infostore.saiglobal.com/preview/98699333622.pdf?sku=876595_SAIG_NSAI_NSAI_2083474.
27. Артюхов, В.В. Методика оценки экологической и энергетической эффективности экономики России / В.В. Артюхов, А.С. Мартынов. – Москва: Интерфакс, 2010. – 101 с.
28. ГОСТ Р ИСО 50001:2012. Системы энергетического менеджмента. Требования и руководство по применению: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 26.10.2012 №68-ст: дата введения 2012-12-01 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: сайт. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200096140> (дата обращения 23.11.2020).
29. Осипов, В.А. Энергоэффективность промышленного производства: монография / В.А. Осипов, В.Н. Ембурлаев, А.В. Осипов. – Владивосток, 2016. – 176 с.
30. Бенчмаркинг и рекомендации по повышению энергоэффективности производства фармацевтических препаратов // Energy Star: сайт. – URL: <https://www.energystar.gov/buildings/tools-and-resources/energy-efficiency-improvement-and-cost-saving-opportunities-pharmaceutical> (дата обращения 23.11.2020).
31. Осипов, В.А. Энергоэффективность как критерий эффективности промышленного производства / В.А. Осипов, А.В. Осипов // Актуальные вопросы экономических наук. – 2016. – №50-2. – С. 127–133.
32. Littig B. Lebensführung revisited. Zur Aktualisierung eines Konzepts im Kontext der sozial-ökologischen Transformationsforschung. Berlin: Rosa-Luxemburg-Stiftung; 2016.
33. Kettner C, Kletzan-Slamanig D, Köppl A, et al. A Cross-Country Comparison of Sustainable Energy Development in Selected EU Members. *J Sustain Res.* 2019; 1: e190017. DOI: 10.20900/jsr20190017.
34. Cullen JM, Allwood JM. The efficient use of energy: Tracing the global flow of energy from fuel to service. *Energy Policy.* 2010; 38: 75–81.
35. TWI 2050. The world in 2050. Annual Report 2017. Laxenburg (Austria): IIASA; 2017. DOI: 10.1016/j.enpol.2009.08.054.
36. Юдаева, Н.Д. Энергосбережение на промышленных предприятиях / Н.Д. Юдаева // Молодой ученый. – 2018. – №50 (236). – С. 65–67. – URL: <https://moluch.ru/archive/236/54691/> (дата обращения: 23.11.2020).
37. IEA, IAEA. Indicators for Sustainable Energy Development. Paris: IAEA; 2001.
38. IAEA, IEA. Energy Indicators for Sustainable Development: Guidelines and Methodologies. Paris: IAEA; 2005.
39. Коцарь, О.В. Управление режимами электропотребления фармацевтического предприятия с помощью АСКУЭ / О.В. Коцарь, Ю.А. Кот, Ю.А. Расько [и др.] // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – №6 (23). – С. 74–77.
40. Bierman F, Kanie N, Kim RE. Global governance by goal-setting: the novel approach of the UN Sustainable Development Goals. *Curr Opin Environ Sustain.* 2017; 26–27: 26–31. DOI: 10.1016/j.cosust.2017.01.010.
41. Mulholland E, Dimitrova A, Hametner M. SDG Indicators and Monitoring: Systems and Processes at the Global, European, and National Level. Vienna: ESDN Office; 2018. Report No.: Quarterly Report 48.
42. E/CN.3/2016/2/Rev.1. UN Social and Economic Council. Report of the Inter-Agency and Expert Group on Sustainable Development Goal Indicators. New York: UN; 2016.
43. Перельгин, В.В. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами / В.В. Перельгин, Н.А. Скларова, С.Г. Парамонов, Т.А. Пятиизбянцев. – DOI: 10.17816/phf18618 // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – №1. – С. 78–83.
44. Глобальный договор ООН // ООН: сайт. – URL: <https://www.un.org/ru/> (дата обращения: 23.11.2020).
45. Глобальная инициатива по отчетности (GRI): Руководство по отчетности в области устойчивого развития. GRI G4 // Российский союз промышленников и предпринимателей: сайт. – URL: <https://media.rspp.ru/document/1/e/6/e6aef2d23c03d8181b6230003f977361.pdf> (дата обращения: 23.11.2020).
46. Социальная хартия российского бизнеса // Российский союз промышленников и предпринимателей: сайт. – URL: <https://rspp.ru/12/6273.pdf> (дата обращения: 23.11.2020).
47. Базовые индикаторы результативности. Рекомендации по использованию в корпоративной нефинансовой отчетности // Российский союз промышленников и предпринимателей: сайт. – URL: <https://media.rspp.ru/document/1/1/c/1c20d18467e6706867107ae48f648dd6.pdf> (дата обращения: 23.11.2020).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Наталья Анатольевна Склярова, канд. техн. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Юрий Владимирович Мирошниченко, д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель начальника по медицинскому снабжению Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, заведующий кафедрой фармации, главный специалист Министерства обороны Российской Федерации по лекарственному обеспечению, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: miryv61@gmail.com

Сергей Валерьевич Иванов, старший преподаватель кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ivanov.sergei@pharminnotech.com

Виталий Александрович Сахаров, магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vitalij.saharov@spcru.ru

Инна Михайловна Драчкова, магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: inna.drachkova@spcru.ru

Михаил Владимирович Жариков, студент Санкт-Петербургского государственного технологического института (технический университет), Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mikhailo5051985@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Nataliya A. Sklyarova, Ph.D. in Engineering Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Yury V. Miroshnichenko, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Deputy Head for Medical Supply of the S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Head of the Department of Pharmacy, Chief Specialist of the Ministry of Defense of the Russian Federation for Drug Supply, Saint Petersburg, Russia; e-mail: miryv61@gmail.com

Sergey V. Ivanov, Senior Lecturer of the Department of industrial ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ivanov.sergei@pharminnotech.com

Vitaly A. Sakharov, Master's student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vitalij.saharov@spcru.ru

Inna M. Drachkova, Master's student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: inna.drachkova@spcru.ru

Mikhail V. Zharikov, Student, Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Saint Petersburg, Russia; e-mail: mikhailo5051985@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Ensuring energy efficiency at pharmaceutical enterprises in the paradigm of reducing the technogenic load on the environment

©2020. V.V. Perelygin¹, N.A. Sklyrova¹, Yu.V. Miroshnichenko², S.V. Ivanov¹, V.A. Sakharov¹, I.M. Drachkova¹, M.V. Zharikov³

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

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Saint Petersburg, Russia

*e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Received November 25, 2020;

Revised December 24, 2020;

Accepted December 28, 2020

In this paper, the approaches to optimizing the environmental management system at pharmaceutical manufacturing enterprises and the environmental policy of pharmaceutical corporations in general were proposed. In the course of the study, it has turned out that the indicators of the negative impact on the environment as a result of the economic activities of industrial pharmaceutical enterprises do not take into account all the specific features of technological processes. At modern pharmaceutical enterprises, direct environmental risks are minimized at working areas and, in fact, their assessment is replaced by the calculation of barrier and isolation measures, which is in the competence of calculating sanitary and epidemiological risks only for employees of enterprises. In the course of pre-design, design work and the creation of pharmaceutical manufacturing enterprises, owing to the requirements and mandatory application of GxP, in fact, the negative impact on the environment at the enterprise itself within the boundaries of its sanitary zone is reduced to zero. However, a number of questions remain to be resolved, including how and to what extent a pharmaceutical business entity, in the course of its activities, causes a negative impact on the environment outside its location.

With this article, we begin series of publications of the results of our research in the direction of multilateral analysis of environmental risks in pharmaceutical organizations of different profiles and groups of pharmaceutical companies, united into separate corporate companies.

Compared to those approaches to assessing environmental risks as a result of the activities of pharmaceutical manufacturing enterprises, which are mainly focused on meeting the GxP requirements and relate to the quality of manufactured pharmaceutical products, we propose to take into account information with an emphasis, inter alia, on the energy saving policy of the Russian pharmaceutical industry.

The main goal of an integrated approach to the development of environmental policy and environmental management system in the pharmaceutical industry is for the management of manufacturing enterprises to comprehensively monitor and assess all environmental risks and energy conservation, in particular, taking into account the provision of energy efficiency to reduce the negative impact on the environment.

KEYWORDS: energy efficiency; energy saving; environmental management system; assessment of environmental risks; pharmaceutical manufacturers; GxP; energy audit of the enterprise; best available technology

УДК: 616-006: 582.284: 57.021

Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы

©2020. И.В. Змитрович¹, В.А. Власенко², В.В. Перельгин³, И.С. Фигурин⁴

¹ Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Центральный сибирский ботанический сад СО РАН, Новосибирск, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2020 г.

После доработки 20.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Цель настоящего обзора: проанализировать степень изученности основных аспектов использования метаболитов т. н. «лекарственных грибов» в лечении рака (включая эксперименты *in vitro*, клинические исследования), дав предварительную оценку перспектив развития некоторых тактик иммунотерапии злокачественных новообразований. Определенное внимание уделено также связанным с лечением лекарственными грибами проблемам, которые недостаточно разработаны экспериментально, но представляют большой теоретический и практический интерес. Приведены данные об эффективности адьювантной терапии опухолей в сочетании с применением экстрактов грибов в отношении как регрессии опухоли, так и улучшения показателей общей выживаемости. Постулируется, что улучшение отдаленных результатов лечения может наиболее успешно достигаться при привлечении сырья т. н. «лекарственных грибов». Это связано с тем, что усиление иммунного надзора опухолевых дериватов – важная задача на этапе после проведения адьювантной терапии – может успешно решаться с использованием полисахаридов грибного происхождения, в конечных звеньях и органах-мишенях совпадая с имеющей клинически доказанную эффективность цитокинотерапией. Привлечение отечественных клиницистов к оценке отдаленных результатов лечения с многомесячным/многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции, на взгляд авторов, является перспективной задачей клинической онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адьювантная терапия; бета-глюканы; дектин-стимуляция; иммунотерапия опухолей; клинические исследования; онкотерапия; тритерпеноиды; цитокинотерапия

DOI: 10.17816/phf55224/2713-153X-2020-4-2-118-127

СОКРАЩЕНИЯ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
 HR – показатель соотношения рисков (pool hazard ratio);
 HER2/neu – рецепторный статус рака молочной железы (рецепторы к человеческому эпидермальному фактору роста);
 ER/PR – рецепторный статус рака молочной железы (рецепторы к эстрогену и прогестерону);
 Src – не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, участвующая в процессах эмбрионального развития и клеточного роста;
 SYK – нерцепторная тирозинкиназа, которая у человека кодируется геном SYK;
 CARD9-Vcl10-Malt1 – сигнальный комплекс, связанный с дектиновым рецептором;
 NF-κB – внутриклеточный транскрипционный фактор и хемокин, связанный с системным воспалением;
 TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, проапоптотический цитокин;
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
 РНК – рибонуклеиновая кислота;
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастание доли онкологических заболеваний в общей смертности является стойкой тенденцией последних десятилетий. Согласно статистике ВОЗ, рак является вторым среди ведущих причин смерти. В 2015 году на его долю пришлось 8,8 млн смертей [1].

Основными методами лечения остаются хирургия, химиотерапия, лучевая терапия. Начинают применяться методы таргетной иммунотерапии рака. При этом прогресс онкотерапии имеет базовое ограничение: появившись в организме, популяция репликативно бессмертных раковых клеток имеет тенденцию к наращиванию собственного адаптивного потенциала и постепенному усилению иммунной толерантности организма. В связи с этим можно говорить не об излечении от рака, а только о продлении периода ремиссии организма [2–4].

Одним из важных факторов послеоперационного лечения, влияющим на выживаемость пациентов, является периодическая «перезагрузка» иммунной системы (на фоне толерогенной активности опухолевых дериватов), на которую направлено лечение методами иммунотерапии. На этой стадии некоторые клиницисты Китая, Кореи, Японии, США рекомендуют использовать ряд продуктов, получаемых из растительного или грибного сырья.

Использование человеком в лекарственных целях грибного сырья имеет давнюю историю [5, 6]. При этом интерес к нему со стороны исследователей в области фармакологии и экспериментальной медицины намечается в 1950–1960-е годы [7, 8].

В 1969 году коллективом авторов, возглавляемым Коматсу [9], был выделен и испытан глюкановый биоактивный комплекс шизофиллан, обладающий выраженным иммуномодулирующим эффектом. В том же году Икекава с сотрудниками открывают цикл исследований противоположных эффектов базидиальных грибов, опосредуемых иммунной системой [10–12]. К этой работе впоследствии присоединяется коллектив, возглавляемый Мизуно [13–18]. В 1970 году из экстрактов *Lentinula (Lentinus) edodes* был выделен биоактивный комплекс, названный лентинаном [19], основу которого также составляла определенная фракция β -глюканов. В 1984 году было всесторонне изучено действие выделенного из *Trametes (Coriolus) versicolor* полисахарид-белкового комплекса, названного крестинном [20]. В начале XXI века механизм дектин-зависимой стимуляции клеток врожденного иммунитета был известен уже в деталях [21], а в практику иммунотерапии злокачественных новообразований вошел зимозан – препарат, получаемый из клеточных стенок дрожжей.

Особое место в истории исследования противораковых свойств грибов занимает чага (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*). Гриб активно использовался народами Сибири как полифункциональное лекарственное сырье. Фармакологическое изучение его было начато в 1864 году Г. Драгендорфом в Юрьевском университете. После химических и клинических испытаний, проведенных профессорами П.А. Якимовым и П.К. Булатовым [22], лекарственное сырье чаги было признано фармакологическим комитетом Минздрава СССР в качестве палиативного средства при распространенном опухолевом процессе. Прием экстрактов чаги достоверно улучшал показатели крови, угнетал рост метастазов и улучшал общее самочувствие пациентов. В дальнейшем было показано, что основу биоактивных комплексов, поставляемых этим грибом, составляют полифенолы и тритерпеноид инотодиол. Также в сырье чаги были

выявлены бетулин, траметеновая кислота, ланостановые производные, простые и сложные сахара, ароматические и жирные кислоты, аминокислоты, полипептиды. В последнее время изучение биомедицинских аспектов применения чаги вновь активизируется [23].

В 1999 году стал издаваться «Международный журнал медицинских грибов» (*International Journal of Medicinal Mushrooms*), в котором накапливается современный опыт в области фармакологии, биотехнологии и биомедицинских аспектов использования высших грибов. На страницах этого журнала, помимо микологов и биотехнологов, выступают также практикующие онкологи и специалисты в области молекулярной онкологии.

Учитывая специфику онкотерапии, связанную с жестким следованием протоколам лечения, разработанным для тех или иных опухолей, и достаточно ограниченным набором лекарств, оказывающих жесткие стимулы на злокачественно трансформированные клетки, вещества грибного и растительного происхождения, несущие заведомо более слабые стимулы, не использовались и не используются онкологами в терапии первой линии.

Несмотря на то, что этот факт был общеизвестен, в 2012 году группой Синчжун Цзиня [24] были проведены клинические испытания экстракта *Ganoderma lucidum* в качестве вспомогательного к основному химиотерапевтическому лечению средства, так и препарата первой линии терапии. *Ganoderma lucidum* представляет сборный таксон, включающий несколько близкородственных видов, среди которых в умеренной зоне Китая и Кореи широкое распространение имеет *G. lingzhi*. Все эти виды характеризуются сходным биосинтетическим профилем ввиду консерватизма базовой структуры основных действующих метаболитов – бета-глюканов и тритерпеноидов – и рассматриваются биотехнологами в качестве единого объекта.

Результаты метаанализа показали, что пациенты, которым давали экстракты *Ganoderma* вместе с химиолучевой терапией, ответили на лечение лучше по сравнению с пациентами, получавшими только химиолучевую терапию. Использование же экстрактов *Ganoderma* в качестве лекарства первой линии не продемонстрировало такой же скорости регресса опухоли, как при комбинированной терапии. Иммунограмма пациентов показала, что прием экстрактов *Ganoderma* способствовал незначительному (на 2–4%) увеличению фракций CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов и повышению активности гранулоцитов и естественных киллерных клеток.

Авторы констатировали, что ими не получено достоверных данных, оправдывающих использование экстрактов *Ganoderma* в качестве препарата первой линии, а оценка отдаленных результатов лечения лежит за пределами возможностей данного исследования. При этом они рекомендовали использовать экстракты *Ganoderma* в качестве дополнения к традиционному лечению, учитывая усиление их, в сочетании с химиотерапией, воздействия на опухоль и стимуляции врожденного иммунитета. В качестве перспективных направлений исследований авторы выделяют:

1. Дифференциальное исследование активности экстрактов *Ganoderma* на различные виды рака.
2. Стандартизацию исследований по стадиям опухолевого процесса.
3. Анализ отдаленных результатов лечения с использованием грибных экстрактов.
4. Анализ дифференциации результатов лечения по демографическим группам.

Несмотря на многоплановость и неоднозначность исследования группы Синчжун Цзиня, тезис об отсутствии достоверных данных, оправдывающих использование экстрактов *Ganoderma* в качестве препарата первой линии, принят вооружением одним из скептиков в отношении фармакологического исследования грибного сырья, исследователем грибных пропагунд и популяризатором микологии Никэлсом Мани в его статье «Являются ли грибы лекарственными?» (*Are mushrooms medicinal?*) [25]. Основной посыл этого автора сформулирован следующим образом: «Несмотря на давнее использование сушеных грибов и грибных экстрактов в традиционной китайской медицине, нет никаких научных доказательств, подтверждающих эффективность этих препаратов при лечении болезней человека. Потребители должны критически относиться к заявлениям фармкомпаний о полезных свойствах лекарственных грибов». Утверждение, что «нет никаких научных доказательств, подтверждающих эффективность этих препаратов», в аспекте онкотерапии подкрепляется единственной ссылкой на разобранную выше работу группы Синчжун Цзиня. При этом не оговаривается, идет ли речь об эффективности *in vitro*, *in vivo*, в качестве препарата первой линии, вспомогательного препарата, иммуномодулятора в ходе длительного лечения.

Недавно близкий посыл был представлен в русскоязычной интернет-заметке [26], отсылающей все к тому же исследованию группы Синчжун Цзиня. Но теперь вывод выглядит не скептическим, а, скорее, обличительным: «Обычно огромное большинство подобных средств не оказывает никакого серьезного действия на организм (бесполезны и почти безвредны) <...> Но есть болезни и ситуации, когда лечение критически важно, и драгоценное время тратится на неработающие средства (один эффект плацебо тут не поможет), тогда как очень важно как можно скорее начать лечение по-настоящему действующими средствами. Например, рак. Если подходить с позиций доказательной медицины, строго научного подхода, то использование линчжи при лечении рака не имеет достаточных доказательств».

В Китае, Корею, Японии и США, где производится наибольшее число *in vitro* экспериментов по воздействию продуцируемых грибами метаболитов на раковые клетки, не возникает колебаний и растерянности в связи с критическими или даже разоблачительными высказываниями в прессе. Дело в том, что эти же исследовательские коллективы, как правило, испытывают вещества не только грибного, но также растительного и даже синтетического происхождения, работая в тесном контакте с исследователями в области молекулярной онкологии и иммунологии. В России же, где фармакологическому изучению грибных метаболитов уделялось меньше внимания, скепсис и в особенности обвинительный уклон в оценке данного направления могут привести к остановке начатых в последнее пятилетие работ целого ряда исследовательских коллективов.

Цель настоящего обзора – проанализировать изученность основных аспектов использования метаболитов т. н. «лекарственных грибов» в лечении рака, дав предварительную оценку перспектив развития некоторых тактик иммунотерапии злокачественных новообразований. Определенное внимание уделено также связанным с лечением лекарственными грибами проблемам, которые недостаточно разработаны экспериментально, но представляют большой теоретический и практический интерес.

1. Опыт анализа ближайших результатов адъювантного лечения онкозаболеваний с использованием грибных экстрактов

Удаление первичного опухолевого очага и макрометастазов (если таковые имеются) всегда остается первоочередной задачей онкотерапии. Качество лечения на этом этапе (степень радикальности хирургического вмешательства, определение ширины края резекции) является основным прогностическим фактором. В случае распространенного опухолевого процесса, когда затронутыми оказываются несколько органов, или первично-множественного поражения на большой площади прибегают к химиотерапии, лучевой терапии или их сочетанию. Иногда (неоадъювантная терапия) перед хирургическим вмешательством уменьшают размеры опухоли посредством химиотерапии [27]. Применение грибного лекарственного сырья на этом этапе не является серьезной альтернативой перечисленным методам и, насколько нам известно из литературы, никем в таком качестве не предлагалось.

После удаления крупных гнезд опухоли все стандартные схемы лечения предполагают адъювантную химиотерапию, направленную на уничтожение микрометастазов (раковые клетки и микроэмболы), которые первичная опухоль, прорастая в органы (начиная с 3-й стадии), успела распространить по лимфатическим путям. Схемы адъювантной химиотерапии учитывают несколько факторов: прежде всего, обнаружены ли опухолевые элементы в «ключевом» для того или иного органа лимфоузле и каковы степень их дифференцировки и характер роста. Обычно такие схемы предполагают периодическое внутривенное введение растворов с комбинацией сильных цитостатических средств, одно из которых направлено на дезорганизацию цитоскелета раковой клетки, а второе проявляет высокую проапоптотическую активность [28]. В некоторых странах (прежде всего, Китае) в лечебных учреждениях допускается сочетание адъювантной химиотерапии (регионарной лучевой терапии) с пероральным приемом капсул или водных экстрактов грибов, чаще всего *Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor*. Внутривенное введение экстрактов грибов невозможно, поскольку вызывает острые гематотоксические реакции.

В 2019 году коллективом гонконгских исследователей под руководством Линды Чжун [29] проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний грибных экстрактов (*Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor*) в сочетании с традиционной адъювантной терапией. Информацию об исследованиях авторы почерпнули из публикаций в PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки, Web of Science, Китайской национальной инфраструктуры знаний (CNKI), базы данных Wanfang и базы данных китайских научных журналов (VIP). Обработку данных проводили по вполне современному протоколу [30]. Два члена цитируемого авторского коллектива независимо оценили потенциальные риски систематической ошибки для всех включенных исследований, используя Кокрановский инструмент для оценки риска систематической ошибки [31].

В ходе исследования было проанализировано три основных показателя, используемых в клинической онкологии: общая выживаемость, безрецидивная выживаемость (в кратковременной перспективе), общая эффективность. Под общей выживаемостью подразумевалось время от момента начала терапии до момента смерти пациента, независимо от ее причины. Также оценивались иммуноло-

гические показатели пациентов. Важным статистическим инструментом, демонстрирующим эффективность сочетанного лечения, был показатель соотношения рисков, по которому можно сравнить выживаемость у получавших и не получавших лечение пациентов (включая получавших плацебо). Раздельно анализировались разные терапевтические ситуации, связанные с химиотерапией, лучевой терапией и их комбинацией. Всего было рассмотрено 23 испытания с участием 4246 онкологических больных.

Результаты, полученные группой Линды Чжун, в целом коррелируют с результатами, полученными группой Синчжун Цзиня, и демонстрируют явные преимущества сочетанного лечения. С приемом экстрактов и капсул *Trametes versicolor* и *Ganoderma* были связаны достоверно меньший риск смертности (HR=0,8) и лучший показатель общей выживаемости (1,30). Достоверного влияния сочетанного лечения на безрецидивную выживаемость (в кратковременной перспективе) авторами не выявлено. Из иммунологических показателей было достоверно определено влияние сочетанного лечения на повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, представляющих важное звено противоопухолевой защиты.

Важной задачей нам представляется изучение отдаленных (пять и более лет) результатов лечения с использованием биоактивных комплексов, продуцируемых «лекарственными грибами».

2. Улучшение отдаленных результатов лечения

Благоприятный прогноз (пятилетняя выживаемость на уровне 70–95%) при лечении первичного рака относится к 1–2-й стадиям заболевания, когда опухоль не выходит за пределы органа и не контактирует с лимфоузлами. Выживаемость пациентов, получивших лечение первичного онкозаболевания на 3-й стадии, описывается, в основном, экспоненциальными кривыми с достаточно резким убыванием доли выживших в течение первых трех лет и тенденцией к стабилизации доли пациентов с ремиссией после пяти лет [32].

Причинами высокой смертности в первые три года могут быть не выявленные при первичной диагностике метастазы, активная диссеминация опухоли во время проводимого лечения, нерадикально проведенное хирургическое лечение, отсутствие адъювантной терапии.

Выживаемость на 4-й стадии с активными вторичными очагами опухоли описывается чаще всего линейными регрессионными моделями. Причем даже традиционные лекарства оказываются неэффективными и лишь ускоряют процесс диссеминации опухоли. На первый план на 4-й стадии заболевания выходит паллиативное лечение.

Таким образом, 3-я стадия, на которой, к сожалению, и выявляется большинство опухолей, представляет последнюю из ступеней заболевания, на которой можно выйти на стойкую ремиссию, взяв метастатический процесс под контроль иммунной системы. Даже в этом случае персистирующие раковые клетки будут наращивать свой адаптивный потенциал [33] и толерогенную деятельность [34], но поддержание иммунных депо большого и периодическая перезагрузка иммунной системы способны существенно замедлить этот процесс, а период ремиссии может превышать 20-летнюю отметку [35].

Период адъювантной терапии на 3-й стадии не превышает 12 месяцев, а чаще всего составляет 2–6 месяцев. После этого лечение жесткими цитостатиками уже не проводится и всячески приветствуется поддержание высокого иммунного статуса организма как фитотерапевтическими,

так и специальными иммунотерапевтическими средствами. Наиболее эффективный способ продолжения борьбы с опухолевыми дериватами мягкими средствами представляет цитокиноterapia – экзогенное введение гормоноподобных молекул, в норме вырабатываемых самими клетками иммунной системы, которое может привести, в частности, к заметной активизации цитотоксического звена иммунной системы [36].

Эффективность цитокинотерапии продемонстрируем на двух характерных примерах. Американским онкологом Буковским [37] была оценена эффективность цитокинотерапии (интерферон-альфа и интерлейкин 2) в лечении агрессивного метастатического рака почек. Комбинированное введение этих цитокинов по определенной схеме привело к регрессии опухоли у 10–15% пациентов с метастатическим поражением. Рандомизированные испытания показали лучшие показатели выживаемости у пациентов, получивших монотерапию интерфероном-альфа.

Отечественным коллективом под руководством А.Л. Илюшина [38] была произведена оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата тимозин 1 альфа рекомбинантного («Рефнот») в комплексном лечении HER2/neu и ER/PR отрицательного (трипл негативного) метастатического рака молочной железы, практически не поддающегося лечению. Результаты этого эксперимента оказались положительными: медиана выживаемости без прогрессии рака была достоверно выше в группе «Рефнота» и составила 8,4 месяца против 5,8 месяца в контрольной группе. Регрессия опухоли также была выше в группе с включением «Рефнота» (72% против 55% в контрольной группе). Оба режима терапии имели схожий профиль безопасности. Проявления негематологической токсичности были сравнимы в обеих группах.

Для терапии с использованием сырья «лекарственных грибов» характерна эндогенная стимуляция высвобождения цитокинов, связанная с тем, что образ-распознающие рецепторы иммунной системы настроены, в том числе, на элементы клеточной стенки грибов. Такую тактику лечения можно с полным правом назвать «эндогенной цитокинотерапией».

Экспериментально хорошо изучена т. н. Dectin-1 стимуляция дендритных клеток [39]. Dectin-1 представляет собой трансмембранный белок типа II с лектин-подобным углеводным доменом узнавания, соединенным ножкой с трансмембранной областью, за которым следует цитоплазматический домен, содержащий мотив активации на основе иммунорецепторной тирозиназы. Этот рецептор специфически связывается с β -1,3-глюканами и фосфорилируется нерецепторной тирозинкиназой Src, которая активирует Syk и индуцирует комплекс CARD9-Bcl10-Malt1. Именно этот комплекс опосредует системный ответ иммунной клетки: активацию NF- κ B и продукцию цитокинов, интенсифицирующих сигнальную активность всех звеньев иммунной системы, приводящей в итоге к выделению проапоптотического фактора TNF- α (моноциты, макрофаги), и обладающих цитолитическим действием гранзимов и перфоринов (популяции Т-лимфоцитов, естественные киллерные клетки) [40–43].

Помимо стимуляции Т-клеток, активация дектиновых рецепторов предотвращает развитие толерогенных фенотипов дендритных клеток и способствует поддержанию их иммунных фенотипов в течение длительного времени [44], то есть «замораживает» процесс микрометастатической диссеминации.

Скорее всего, в ближайшие годы у китайских клиницистов уже появятся данные об отдаленных результатах лечения с использованием грибных экстрактов после адъювантной терапии (группы пациентов 2010–2015 годов). Но и отечественным онкоиммунотерапевтам, наблюдающим пациентов на стадии стойкой ремиссии, весьма полезным было бы включить в опросы пункт, связанный с возможным приемом препаратов «лекарственных грибов».

3. Фармакокинетика бета-глюканов и тритерпеноидов

Основными группами онкостатических веществ, содержащихся в грибном сырье, являются:

- полисахариды (прежде всего, бета-глюканы), с которыми связано их иммуноопосредованное воздействие на организм;
- тритерпеноиды (например, ганодеревые кислоты), молекулы которых являются антагонистами рецепторов ростовых факторов, а также способны ингибировать циклинзависимые киназы, в связи с чем оказывают прямое воздействие на раковые клетки, приводя к аресту клеточного цикла и нарушениям пролиферативных сигнальных путей [45–48].

Грибные глюканы водорастворимы и применяются преимущественно в форме водных экстрактов, в то время как тритерпеноиды – в составе спиртовых вытяжек.

Правомерны вопросы, насколько вытяжки, хорошо зарекомендовавшие себя *in vitro*, эффективны в условиях перорального приема (учитывая, что прямое введение этих веществ в кровь невозможно, поскольку ведет к воспалительным и гематотоксическим реакциям), а также возможно ли в онкотерапии использовать не фракционированное грибное сырье.

Фармакокинетика β -глюканов в существенных чертах изучена группой Чана [49] на модельных животных. Важнейшим результатом этого исследования явился тот факт, что линейная $\beta(1\rightarrow3)$ -гликозидная цепь глюканов не разрывается по мере прохождения ЖКТ. Всасывание β -глюканов происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. При этом в печени часть молекул захватывается макрофагами, в вакуолях – грубо фрагментируется и переносится в таком виде в ретикуло-эндотелиальную систему, где частично освобождается

Фармакологически активные вещества грибного происхождения [4, 52–56]
Pharmacologically active compounds of fungal origin [4, 52–56]

Табл. 1.

Table 1.

Аспект рака	Механизм действия	Фармакологически активные вещества	Основные продуценты
Пролиферация	ингибирование Cdk	ганодеревые кислоты	<i>Ganoderma lucidum</i>
Уклонение от апоптоза	активация проапоптотических путей	β -глюканы (иммуноопосредованное действие), блазеин	<i>Pleurotus pulmonarius</i> var. <i>stchangii</i> , <i>Agaricus brasiliensis</i>
Пролиферативная сигнализация	блокировка рецепторов EGF	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Ангиогенная сигнализация	блокировка рецепторов VEGF	β -глюканы	<i>Amyloporia xantha</i>
Репликативное бессмертие	ингибирование теломеразы, терминация трансляции	тиелавин b, кордицепин	<i>Pseudothielavia terricola</i> , <i>Cordyceps militaris</i>
Воспаление	ингибирование хемокина NF- κ B	панэпоксидон	<i>Panus lecomtei</i>
Инвазия	ингибирование металлопротеаз	полипореновая кислота, (E)-2-(4-гидрокси-3-метил-2-бутенил)-гидрохинон	<i>Piptoporus betulinus</i> , <i>Daedalea dickinsii</i>
Толерогенная сигнализация	стимуляция дендритных клеток	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Нестабильность генома	ингибирование поли-АДФ-рибозной полимеразы, поглощение свободных радикалов	полифенольные композиты – производные лигнина	<i>Inonotus obliquus</i> f. <i>sterilis</i>
Понижение катаболического потенциала	ингибирование аэробного гликолиза	лакказы, пероксидазы	<i>Funalia trogii</i>
Перепроизводство РНК	деградация РНК	РНКазы	<i>Hypsizyguis marmoreus</i>
Витальные мишени: РНК полимеразы	вывод из строя	аманитин	<i>Amanita phalloides</i>
ДНК топоизомеразы		ланостановые тритерпеноиды	<i>Wolfiporia cocos</i>
Циклооксигеназы		эгостерол, герронемин A-F	<i>Grifola frondosa</i> , <i>Gerone-ma</i> spp.
Актин		фаллоидин	<i>Amanita phalloides</i>

и производит стимуляцию ряда рецепторов других макрофагов, моноцитов, различных популяций лимфоцитов. Теоретически β-глюканы, различающиеся особенностями ветвления, могут различаться и по эффективности воздействия на рецепторы иммунных клеток. Их тестирование представляется перспективной задачей. Но до настоящего времени практика применения грибных глюканов не предполагает их очистки и фракционирования, что не умаляет значимости этих работ [50].

Большой обзор по фармакокинетике тритерпенов (преимущественно растительного происхождения) [51] свидетельствует об их ограниченной абсорбции в ЖКТ, что действительно создает сложности в поиске форм их терапевтического применения. Так, производные бетулиновой кислоты (накапливается мицелием *Inonotus obliquus* – см. [23]) были протестированы на не клеточной модели (т. н. параллельный анализ проницаемости искусственной мембраны), позволяющей прогнозировать пассивный транспорт производных бетулиновой кислоты через мембраны клеток кишечника. При этом оказалось, что собственно бетулиновая кислота не способна преодолевать этот барьер, а ее более низкомолекулярные производные обладают такой способностью лишь в небольших количествах (от 5 до 33% для различных веществ). Это является плохим показателем для лекарственных препаратов [51].

Таким образом, единственной подходящей лекарственной формой для тестирования и применения грибных тритерпеноидов является спиртовой экстракт, а требование к химической чистоте действующего вещества многократно повышается в сравнении с ситуацией терапевтического использования бета-глюканов.

Следует сказать, что в области экспериментальной биомедицины уже используются и другие вещества грибного происхождения (табл. 1). Какие-то из них относятся к разряду жестких цитостатиков, какие-то – к категории более мягко действующих на клетку веществ. Все эти вещества имеет смысл протестировать не в качестве препаратов первой линии, но в сочетании с традиционными цитостатиками.

4. Исследования в России

В России грибы изучаются для определения лекарственных свойств у ранее неизученных видов, выявления новых лекарственных свойств у изученных, а также для поиска новых соединений с биологической активностью. Исследования в области практического использования грибных метаболитов и создания на их основе биологически активных добавок к пище и лекарственных препаратов немногочисленны.

Фармацевтические и доклинические медико-биологические исследования с использованием грибного сырья, направленные на создание нетоксичных иммуномодуляторов в виде лиофилизированных экстрактов, которые можно использовать для профилактики рака, проводились в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва). В результате был создан препарат на основе экстракта из чаги [57, 58].

Активность препарата была изучена в опытах на животных. Цитотоксическая активность макрофагов возрастала в 2–2,5 раза на 4–8-й неделе введения препарата в двух дозах. Проведена апробация в клинических условиях на группе онкологического риска в Московском центре профилактической медицины. Препарат из чаги давали жен-

щинам с диффузной формой мастопатии (по 50 пациентов в группе). Группа сравнения применяла стандартный препарат «Мастодинон». Полученные результаты оказались примерно одинаковыми (получены положительные результаты у 67% испытуемых при применении препарата из чаги и 68% – при применении «Мастодинона»).

Препарат показал положительные результаты при его использовании в комплексном лечении больных раком 4-й степени доктором Ясухино Наито (Yasuhiro Naito) в Японии. Разрешен в качестве общеукрепляющего средства лечебного и профилактического назначения широкого профиля. Для его включения в схемы комбинированного лечения онкологических больных необходимо проведение дополнительных клинических испытаний с отработкой доз, режимов применения и методологических рекомендаций [59, 60].

ВЫВОДЫ

1. Вопрос об эффективности использования грибного сырья в онкотерапии в русскоязычном информационном поле до последнего времени ставился абстрактно, без рассмотрения его соотношения с базовыми методами лечения, привязки к стадии опухолевого процесса и терапевтическим целям. Это обстоятельство, а также наличие негативных материалов в СМИ привели к неопределенному отношению к проблеме вспомогательной онкотерапии «лекарственными грибами» со стороны большинства отечественных медиков. Однако ряд важных данных, полученных китайскими клиницистами, заслуживает, на наш взгляд, серьезного внимания отечественных специалистов.

2. Прежде всего, клинически доказана эффективность адьювантной терапии опухолей в сочетании с экстрактами грибов *Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor* в отношении как регрессии опухоли, так и улучшения показателей общей выживаемости.

3. Важная задача на последующей стадии после адьювантной терапии – усиление иммунного надзора опухолевых дериватов – может успешно решаться с использованием полисахаридов грибного происхождения, в конечных звеньях и органах-мишенях совпадая с имеющей клинически доказанную эффективность цитокинотерапией. Привлечение отечественных клиницистов к оценке отдаленных результатов лечения с многомесячным/многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции, на взгляд авторов, является другой важной задачей клинической онкологии.

4. Грибные глюканы хорошо усваиваются организмом, и предпочтительной формой их приема являются водные экстракты. Другой класс веществ, продуцируемых грибами и проявляющих активность в отношении раковых терапевтических мишеней, – тритерпеноиды, которые требуют уже спиртовой экстракции и химической очистки.

5. Существуют и другие вещества грибного происхождения, ингибирующие *in vitro* тот или иной тип активности злокачественно-трансформированной клетки (тиелавин, кордицепин, панэпоксидон, полипореновая кислота, полифенольные композиты, лакказы, пероксидазы, РНКазы, аманитин, эгостерол, герронемин и др.), изучение клинической эффективности которых методами доказательной медицины рано или поздно войдет в повестку дня.

Работа поддержана грантом РФФИ и МКОНСМ №19-54-44002 Монг_Т (В.А. Власенко, И.В. Змитрович).



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. Cancer. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Hodge JW, Ardiani A, Farsaci B, et al. The tipping point for combination therapy: cancer vaccines with radiation, chemotherapy, or targeted small molecule inhibitors. *Seminars in Oncology*. 2012; 39: 323–339. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.02.006.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66: 271–289. DOI: 10.3322/caac.21349.
- Zmitrovich IV, Belova NV, Balandaykin ME, et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019; 21: 105–19. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047.
- Денисова, Н.П. Лечебные свойства грибов. Этно-микологический очерк / Н.П. Денисова. – Санкт-Петербург: Издательство СПХФА, 1998. – 59 с.
- Peintner U, Pöder R, Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998; 102: 1153–62.
- Lucas EH, Montesano R, Pepper MS, et al. Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other *Holobasidiomycetes*. *Antibiotics and Chemotherapy*. 1957. 7: 1–4.
- Gregory FJ, Healy EM, Agersborg HP, Warren GH. Studies on antitumor substances produced by *Basidiomycete*. *Mycologia*. 1966; 58: 80–90.
- Komatsu N, Okubo S, Kikumoto S, et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969; 60(2): 133–144.
- Ikekawa T, Ikeda Y, Yoshioka Y, et al. Antitumor polysaccharides of *Flammulina velutipes* 2. The structure of EA-3 and further purification of EA-5. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1982; 5: 576–81.
- Ikekawa T, Saitoh H, Feng W, et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 1992; 40: 1954–57.
- Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969; 29: 734–35.
- Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996; 167: 69–85.
- Mizuno T, Ando M, Sugie R, et al. Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, *ningyotake*, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluens*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1992; 56: 34–41.
- Mizuno T, Morimoto M, Minato KI, et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1998; 62: 434–37.
- Mizuno T, Ohsawa K, Hagiwara N, et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from *Maitake*, *Grifola frondosa*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1986; 50: 1679–88.
- Mizuno T, Yeohlui P, Kinoshita T, et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from *Niohshimeji* mushroom, *Tricholoma giganteum*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1996; 60: 30–33.
- Mizuno T, Zhuang C, Abe K, et al. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (Aphyllphoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999; 1: 301–316.
- Chichara G, Hamuro J, Maeda YY, Arai Y, Fukuoka F. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes*. *Cancer Research*. 1970; 30: 2776–81.
- Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, et al. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984; 11: 31–55.
- Brown GD, Gordon S. Immune recognition: a new receptor for β -glucans. *Nature*. 2001; 413: 36–37. DOI: 10.1038/35092620.
- Булатов, П.К., Березина, М.П., Якимов, П.А. (ред.). Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии / П.К. Булатов [и др.]. – Ленинград: Медгиз, 1959. – 305 с.
- Змитрович, И.В., Денисова, Н.П., Баландайкин, М.Э. [и др.] Чага и ее биоактивные комплексы: история и перспективы / И.В. Змитрович [и др.] // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – №2. – С. 84–93. DOI: 10.17816/phf34803/2713-153X-2020-2-2-84-93.
- Jin X, Ruiz Beguerier J, Sze DM, et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. 6: CD007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2.
- Money NP. Are mushrooms medicinal? *Fungal Biology*. 2016. 129(4): 449–453. DOI: 10.1016/j.funbio.2016.01.006.
- Большаков, С. Здравствуйте, я рейши, я же линчжи, и я супергриб / С. Большаков // *Вести микологии*. – 2020. – <https://vk.com/@myconews-zdravstvuite-ya-reishi-on-zhe-linchzhi-i-ya-supergrib>
- Chmielowski B, Territo M. *Manual of clinical oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins (LWW), 2017. eBook.
- Chu E, DeVita VT. *Physicians' cancer chemotherapy drug manual*. Amsterdam etc.: Elsevier; 2020.

29. Zhong L, Yan P, Lam WC, et al. Coriolus versicolor and Ganoderma lucidum related natural products as an adjunct therapy for cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2019. Online article. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Annals of Internal Medicine.* 2009; 151: 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135. Higgins JPT et al. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011. London: the cochrane collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>
31. Swaminathan R, Brenner H. *Statistical methods for cancer survival analysis.* IARC Scientific Publications. 2011; 162: 7–13.
32. Townson JL, Chambers AF. Dormancy of solitary metastatic cells. *Cell Cycle.* 2006; 5: 1744–1750. DOI: 10.4161/cc.5.16.2864.
33. Higham E, Wittrup KD, Chen J. Activation of tolerogenic dendritic cells in the tumor draining lymph nodes by CD8+ T cells engineered to express CD40 ligand. *Journal of Immunology.* 2010; 184(7): 3394–400. DOI: 10.4049/jimmunol.0903111.
34. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis *Lancet.* 2002; 360(9340): 1131–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11199-8.
35. Rich R (ed.) *Clinical immunology. Principles and Practice (Third Edition).* Mosby; 2008.
36. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Seminars in Urologic Oncology.* 2001; 19(2): 148–54.
37. Илюшин, А.Л., Красная, Я.Л., Шабалкин, П.И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин-1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы / А.Л. Илюшин [и др.] // *Медицина.* – 2019. – Т. 7. – №3. – 138–149. DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149.
38. Brown GD, Herre J, Williams DL. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 197(9): 1119–24. DOI: 10.1084/jem.20021890.
39. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, et al. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 197(9): 1107–1117. DOI: 10.1084/jem.20021787.
40. Gross O, Gewies A, Finger K, et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature.* 2006; 442(7103): 651–56.
41. Ikeda Y, Adachi Y, Ishii T, et al. Dissociation of Toll-like receptor 2-mediated innate immune response to zymosan by organic solvent-treatment without loss of Dectin-1 reactivity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2008; 31(1): 13–18.
42. Dennehy KM, Brown GD. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(2): 253–58.
43. Raker VK, Domogalla MP, Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6: 569. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00569.
44. Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, et al. Ganoderma lucidum inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *International Journal of Oncology.* 2004; 24: 1093–1099. DOI: 10.3892/ijo.24.5.1093.
45. Xia Q, Zhang H, Sun X, et al. A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from *Ganoderma* spp. *Molecules.* 2014; 19: 17478–17535.
46. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p39 MAPK pathways in cancer development. *Nature Reviews Cancer.* 2009; 9: 537–549. DOI: 10.1038/nrc2694.
47. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. *Onkologie.* 2002; 25: 511–18. DOI: 10.1159/000068621.
48. Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology and Oncology.* 2009; 2: 25. DOI: 10.1186/1756-8722-2-25.
49. Hyde KD, Xu J, Rapior S, et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Diversity.* 2019; 97: 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9.
50. Furtado C, Pirson L, Edelberg H, et al. Pentacyclic triterpene bioavailability: An overview of in vitro and in vivo studies. *Molecules.* 2017; 22: 1–400. DOI: 10.3390/molecules22030400.
51. Balandaykin ME, Zmitrovich IV. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher Basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 2015; 17(2): 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10.
52. Dinesh C, Agrawal MD (eds.). *Medicinal mushrooms: Recent progress in research and development.* Springer; 2019. eBook. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-6382-5>
53. Erkel G, Anke T, Sterner O. Inhibition of NF-kappa B activation by panepoxydone. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1996; 226(1): 214–21.
54. Zmitrovich IV, Arefyev SP, Bondartseva MA, et al. Professor Shu-Ting Chang, cancer mycotherapy and Le

Chatelier principle. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2020; 22(9): 835–844. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2020035862.

56. Zmitrovich IV, Bondartseva MA, Arefyev SP, et al. Profiles of little-known medicinal polypores: *Funalia trogii* (Agaricomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2018; 20(7): 657–64. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564.

57. Шашкина, М.Я., Сергеев, А.В. Фитодраже «Чаговит» / М.Я. Шашкина, А.В. Сергеев. – 2003. – НТД. Рег. уд. МЗ РФ №005871. – Р.643.07.2003.

58. Шашкина, М.Я., Сергеев, А.В. Сухой фитоэликсир «Чаговит» / М.Я. Шашкина, А.В. Сергеев. – 2003. – НТД. Рег. уд. МЗ РФ №005878. – Р.643.07.2003.

59. Сергеев, А.В., Шашкина, М.Я. Итоги и перспективы создания средств химиопрофилактики рака / А.В. Сергеев, М.Я. Шашкина // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2006. – №3. – Т. 5. – С. 106–114.

60. Шашкина, М.Я., Шашкин, П.Н., Сергеев, А.В. Чага в онкологии / М.Я. Шашкина [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2005. – №4. – Т. 4. – С. 59–71.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Викторович Змитрович, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Вячеслав Александрович Власенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории низших растений Центрального сибирского ботанического сада СО РАН, Новосибирск, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vlasenkomyces@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

Игорь Стефанович Фигурин, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии, дерматовенерологии и медико-профилактических дисциплин Санкт-Петербургского медико-социального института, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: info@medinstitut.org

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivan V. Zmitrovich, D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Vyacheslav A. Vlasenko, Ph.D. in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Lower Plants, Central Siberian Botanical Garden SB RAS, Novosibirsk, Russia; e-mail: vlasenkomyces@mail.ru

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

Igor S. Figurin, Ph.D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, Dermatovenerology and Medical and Preventive Disciplines, Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia e-mail: info@medinstitut.org

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Prevention and treatment of cancer using so-called medicinal mushrooms raw materials: criticism, facts and perspectives

©2020. I.V. Zmitrovich¹, V.A. Vlasenko², V.V. Perelygin³, I.S. Figurin⁴

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

² Central Siberian Botanical Garden SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Received December 05, 2020;

Revised December 20, 2020;

Accepted December 22, 2020

The purpose of the present review is the analysis of modern knowledge on use of “medicinal mushrooms” metabolites in cancer treatment, including in vitro experiments and clinical studies, with a preliminary assessment of the prospects for the development at least of some tactics of immunotherapy for malignant neoplasms. The data on the efficacy of adjuvant therapy of tumors in combination with mushroom extracts in relation to tumor regression as well as improving overall survival rates are presented. It is postulated that the improvement of long-term results of treatment can be most successfully reached with the use of “medicinal mushrooms” raw materials. This is due to the fact that an important task after adjuvant therapy (i.e. enhancing the immune surveillance of tumor derivatives) can be successfully solved using polysaccharides of fungal origin. In their final links and targets, such a practice coincides with clinically proven cytokine therapy. The involvement of Russian clinicians in practice of assessment of long-term results of treatment with fungal dectin-stimulation seems to us to be important task of clinical oncology.

KEYWORDS: adjuvant therapy; β -glucans; clinical trials; cytokine therapy; dectin-stimulation; tumor immunotherapy; oncotherapy; triterpenoids

«Молодая фармация – потенциал будущего» 2020: итоги конференции

©2020. Е.Ю. Загорулько¹, Г.А. Рожков¹, М.Н. Повыдыш¹

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

* e-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 10.11.2020 г.

После доработки 20.11.2020 г.

Принята к публикации 05.12.2020 г.

Юбилейная, X Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» проходила в 2020 году в два этапа. Первым были секционные заседания на кафедрах университета, на которых отбирали доклады для объединенных секций второго этапа. По итогам второго этапа десять лучших докладов были допущены к участию в пленарном заседании 6 ноября 2020 года.

Секционные заседания на кафедрах

Секционные заседания первого этапа проходили с 10 марта по 1 июня. Восемь из двадцати семи были проведены в очной форме, девятнадцать – в дистанционном формате.

Заседания прошли на кафедрах органической химии, медицинского и фармацевтического товароведения, экономики и управления, аналитической химии, биотехнологии, биологической химии, высшей математики, социально-гуманитарных дисциплин, микробиологии, неорганической химии, процессов и аппаратов химической технологии, промышленной экологии, промышленной технологии лекарственных препаратов, технологии лекарственных форм, технической механики и инженерной графики, управления экономики фармации, фармакогнозии, фармакологии и клинической фармакологии, фармацевтической химии, физиологии и патологии, физической и коллоидной химии, химической технологии лекарственных веществ, а также в научно-образовательных центрах биофизических исследований в сфере фармацевтики, иммунобиотехнологии и научно-образовательного центра молекулярных и клеточных технологий.

Таким образом, в первом этапе конференции были задействованы все направления научной студенческой работы университета. Тематики секций совпадали с названием кафедр или с перспективными направлениями их работы.

По итогам заседаний были выбраны работы, занявшие первое, второе и третье места, а также определены участники, которых рекомендовали для выступления на втором этапе конференции. Окончательное решение о допуске рекомендованных докладов к участию во втором этапе конференции было сделано с учетом их соответствия перспективным направлениям научной работы университета.



Рис. 1. Основные итоги конференции в цифрах
Fig. 1. Main results of the conference in numbers

Секции по направлениям

Второй этап конференции был приурочен к неделе студенческой науки университета и проходил в дистанционном формате с 26 по 30 октября.

Сформированные секции соответствовали перспективным направлениям научной работы СПХФУ:

- Синтез активных субстанций для последующей фармацевтической разработки.
- Разработка и моделирование патологических состояний, методов их оценки in vivo и in vitro. Фармакологическая оценка природных и синтетических соединений.

- Разработка аналитических подходов к контролю качества лекарственных средств, косметических средств, БАД к пище и продуктов функционального питания.

- Природные соединения как компоненты функционального питания и средств для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена.

- Технология лекарственных препаратов, продуктов функционального питания, косметических средств и БАД к пище и обеспечение их качества.

- Разработка технологии инновационных лекарственных препаратов направленного действия, индивидуального и мелкосерийного производства.

- Аддитивные технологии в разработке персонализированных лекарственных препаратов.

- Разработка новых биотехнологических субстанций и препаратов.

- Современные технологии и медицинские изделия.

- Совершенствование лекарственного обеспечения в системе общественного здравоохранения.

- Организационно-экономические и правовые проблемы развития российской фармацевтической промышленности и пути их решения.

- Современные биомедицинские исследования и разработки.

- Гуманитарные проблемы науки и фармацевтического образования.

- Фармация в среднем профессиональном образовании: экспериментальные и теоретические исследования.

- Гигиена труда и охрана окружающей среды в фармацевтической отрасли.

Важной особенностью стало присутствие студентов и аспирантов из других образовательных организаций России и других стран. Во втором этапе приняли участие студенты из Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российского университета дружбы народов, Санкт-Петербургского государственного университета, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Санкт-Петербургского государственного технологического института, Ташкентского фармацевтического института, Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Белорусского государственного медицинского университета, Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, Дальневосточного государственного медицинского университета, Казанского государственного медицинского университета, Красноярского государственного университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Института экспериментальной медицины.

В этом году расширилось представительство на конференции учреждений среднего профессионального образования. В традиционной секции «Фармация в среднем профессиональном образовании: экспериментальные и теоретические исследования», проходившей на базе фармацевтического техникума, являющегося структурным подразделением Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, приняли участие учащиеся медико-фармацевтического колледжа при Курском государственном медицинском университете и медицинского колледжа им. В.М. Бехтерева.

В работе жюри активно участвовали представители фармацевтических компаний – партнеров и спонсоров конференции: ЗАО «БИОКАД» (стратегического партнера ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), АО «ВЕРТЕКС», ООО «ГЕРОФАРМ», ООО НТФФ «ПОЛИСАН».

Большую помощь в организации выступлений ведущих специалистов компаний на заседаниях секций оказали руководители HR-компаний–спонсоров: начальник отдела подбора и развития персонала ООО НТФФ «ПОЛИСАН» Л.А. Румянцева, руководитель центра привлечения талантов Департамента по управлению персоналом АО «ВЕРТЕКС» Е.В. Долгова, директор по персоналу ООО «ГЕРОФАРМ» А.С. Арендарь, специалист по привлечению талантов ЗАО «БИОКАД» С.В. Радько.

Пленарные заседания

По итогам конференции были проведены два пленарных заседания. Они прошли в прямом эфире из собственной студии СПХФУ и транслировались на официальном сайте университета, а также на страницах университета в социальных сетях.

В рамках работы пленарного заседания лаборатории аддитивных технологий прошло знаковое для университета событие – подписание соглашения о сотрудничестве с компанией Nordson EFD, занимающейся разработкой систем для автоматического дозирования жидкостей для решения медицинских, фармацевтических и биологических задач. Также в рамках секции прозвучали доклады представителей компаний Thermo Fisher Scientific, Mettler Toledo, ASCON.

Итоговое пленарное заседание 6 ноября проходило в дистанционном формате. Его вела начальник отдела научно-исследовательских работ М.Н. Пovyдыш. Было заслушано десять лучших докладов, отмеченных на секционных заседаниях.

Члены жюри – представители компаний-спонсоров особенно выделили выступления студентов и аспирантов по темам:

- «Подбор сорбентов для разработки сорбционного метода для выделения и очистки комплекса гидролитических ферментов из поджелудочной железы северного оленя» (докладчик – Л.И. Караваева, руководитель – доцент Н.В. Глазова, СПХФУ).

- «Методы оптимизации сорбционных процессов» (докладчик – С.В. Смирнов, руководитель – доцент Н.В. Глазова, СПХФУ).

- «Анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для терапии хронического гепатита С» (докладчик – А.С. Гринюк, руководитель – профессор И.А. Наркевич, СПХФУ).

- «Анализ структуры затрат районных больниц Красноярского края на совместнокупаемые лекарственные препараты за период 2015–2018 гг.» (докладчик – А.С. Шуваева, руководитель – профессор К.Г. Ноздрачев, Красноярский государственный университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого).

- «Меры минимизации рисков применения лекарственных препаратов, реализуемые держателями ЕАЭС» (докладчик – Н.В. Марченков, руководитель – доцент Г.А. Хуткина, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет).

Награды и памятные подарки спонсоров получили также К.О. Новикова (СПХФУ), В.С. Бадажкова (СПХФУ),

Е.А. Андреева (Институт экспериментальной медицины), Д.С. Гордеева (Казанский государственный медицинский университет), Л.М. Захаревич (Дальневосточный государственный медицинский университет).

По итогам конференции издан сборник материалов, включающий более 500 тезисов докладов.

Организационный комитет конференции благодарит за активное участие докладчиков, руководителей студен-

ческих и аспирантских научных работ, партнеров и спонсоров конференции, членов жюри, слушателей, техническую поддержку и всех, благодаря кому проведение X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» стало возможным!

Дорогие друзья! Надеемся на дальнейшее сотрудничество, с наступающим Новым годом!

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Юрьевна Загорулько, ассистент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ptlp.dept@pharminnotech.com

Григорий Александрович Рожков, канд. педагог. наук, директор Российско-финского центра в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: grigory.rozhkov@pharminnotech.com

Мария Николаевна Повыдыш, д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Elena Y. Zagorulko, Assistant of the Department of Industrial Technology of Medicines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ptlp.dept@pharminnotech.com

Grigory A. Rozhkov, Ph.D in Pedagogical Sciences, Director of the Russian-Finnish center, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: grigory.rozhkov@pharminnotech.com

Maria N. Povydysh, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor at the Departments of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

“Young pharmacy-the potential of the future” 2020: result of conference

©2020. E.Y. Zagorulko¹, G. A. Rozhkov¹, M.N. Povydysh^{1*}

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

* e-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

Received November 10, 2020;

Revised November 20, 2020;

Accepted December 05, 2020

The X all-Russian scientific conference of students and postgraduates «Young pharmacy-the potential of the future» in 2020 was held in two stages: breakout sessions at the University departments, where reports were selected for the combined sections of the second stage. Based on the results of the second stage, the top 10 reports were selected for participation in the plenary session on November 6, 2020.



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

Исследование антибактериальной эффективности подготовки питьевой воды с использованием «Ионизатора воды TYENT»

©2020. С.Г. Парамонов¹

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

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

Поступила в редакцию 23.11.2020 г.

После доработки 20.12.2020 г.

Принята к публикации 26.12.2020 г.

С каждым годом требования к качеству питьевой воды претерпевают существенные изменения, что находит свое отражение в обновленных редакциях соответствующих санитарных правил и норм [1]. Тем не менее отечественные показатели и нормативы далеки от зарубежных современных гигиенических требований к питьевой воде из различных источников.

СанПиН как для централизованных источников водоснабжения, так и для бутилированной воды не охватывает весь спектр возможных загрязнителей. По последней для соединений, не указанных в СанПиНе 2.1.4.1116-02 [2], можно опираться на действующие нормы предельно допустимых концентраций химических веществ в воде объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. При наличии в воде веществ, на которые не установлены нормативы, изготовители расфасованных вод обязаны обеспечить проведение работ по обоснованию ПДК и методов их контроля. А вот СанПиН 2.1.4.1074-01 нормирует только вещества, указанные в нем. Допускаются временные отклонения от гигиенических нормативов качества питьевой воды по показателям химического состава во время ряда природных и техногенных явлений.

Причем некоторые вещества, способные оказаться в питьевой воде, попав туда из окружающей среды, никак не нормируются. Например, ряд лекарственных препаратов [3], не отраженных в нормах ПДК.

Проблема совершенствования законодательного регулирования и разработки санитарных норм по обозначенной проблеме есть не только в России. В последнее время в Германии и США приняты или рассматриваются законы, контролируемые наличие новых вирусов и наиболее активных лекарственных препаратов (их метаболитов) в подвергаемой очистке воде. В странах Евросоюза признают, что наличие большого количества физиологически активных компонентов в воде требует более тщательного контроля.

В то же время, даже если бы централизованная система водоподготовки и могла способствовать абсолютному удалению из воды большинства микроорганизмов, всегда остается риск вторичного загрязнения очищенной воды при

ее транспортировке по трубам, хранении в емкостях (бутилированная вода), контакте с атмосферным воздухом и другими факторами. Небезопасна в микробиологическом отношении также и бутилированная вода [4, 5]. Именно микробиологические загрязнения воды вызывают максимальный риск для здоровья человека. Риск заболеваний от присутствующих в воде болезнетворных микроорганизмов во много раз выше, чем при загрязнении воды химическими соединениями различной природы.

В «Справочнике перспективных технологий водоподготовки и очистки воды с использованием технологий, разработанных организациями оборонно-промышленного комплекса и учетом оценки риска здоровью населения», разработанном в рамках Федерального проекта «Чистая вода», перспективным направлением совершенствования процессов очистки природных вод объявлена биосорбционно-мембранная технология [6].

В настоящее время разрабатываются и уже частично реализованы на практике новые технологические процессы очистки и обеззараживания воды с применением нанореагентов, синтетических и природных наносорбционных материалов. Научный и практический интерес имеют разработки по использованию бактерицидной и фунгицидной эффективности традиционных и перспективных дезинфектантов на основе наночастиц металлов, способных оказывать биоцидное действие.

Сохраняется риск загрязнения вод, предназначенных для водоподготовки, лекарственными препаратами, попавшими со сточными водами. Ряд таких веществ не нормируется СанПиН 2.1.4.1074-01 и представляет опасность в качестве микрзагрязнителя.

Как правило, в крупных и средних городах производственные и хозяйственно-бытовые сточные воды сбрасываются в городскую водоотводящую сеть для последующей совместной очистки на очистных сооружениях. Тем не менее в очистные сооружения попадают не все сточные воды с поверхности и из канализации. Часть их направляется в окружающую среду без очистки [7]. Грань между поверхностным стоком с терри-

СОКРАЩЕНИЯ:

СанПиН – Санитарные правила и нормы;

ПДК – предельно допустимые концентрации;

М – среднее значение;

SD – стандартное отклонение;

КОЕ – колониобразующие единицы.

торий, которые являются естественным источником питания гидрографической сети поселений, и сточными водами, которые должны отводиться и очищаться, очень условна [8]. На стационарных очистных сооружениях применяются не только механические и биологические методы очистки, но и химико-биологические. Несмотря на это, из-за сложной разветвленной структуры большинства синтетических соединений, вирусов и бактерий эффективность существующих подходов к очистке в отношении подобных соединений остается все еще недостаточной.

Учитывая существующую эпидемиологическую обстановку, длительное сохранение и рециркуляцию высококонтагиозных вирусов и бактерий, высокотоксичных поллютантов в системе питьевого водоснабжения, изучение инновационных методов и способов по подготовке питьевой воды остается актуальным.

При исследовании воды, полученной с помощью «Ионизатор воды TYENT» YT20-TL9, мы руководствовались «МУК 4.2.2029-05 Санитарно-вирусологический контроль водных объектов» [9].

Заявленные производителем «Ионизатора воды TYENT» (Taeyoung E&T, страна производитель – Южная Корея) основные характеристики:

- скорость фильтрации – 1,6 л/мин;
- число ступеней очистки – десять.

Антибактериальный режим обеспечивают девять пластин из медицинского титана, покрытых платиной, которая за счет изменения каталитической активности поверхности образует наиболее положительный и воспроизводимый статический потенциал (10-кратный) для создания электролитического процесса, а также ультратонкая мембрана с величиной пор 10 нанометров. Полученная вода характеризуется отсутствием вирусов и бактерий; в ней генерируется и поддерживается pH в необходимом диапазоне.

Мы произвели исследование воды, взятой из системы централизованного водоснабжения. Забор воды производился в разных районах города Санкт-Петербурга, в жилых и офисных помещениях. Исследовалась также бутилированная вода.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 2010. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Проверку на нормальность распределения количественных

данных осуществляли по критерию нормальности Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка. Равенство дисперсий определяли в тесте Левена. При сравнении двух независимых групп и определении статистической значимости использовали непараметрический метод независимых выборок – U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Усредненные результаты проведенных испытаний («централизованное водоснабжение») представлены в табл. 1.

Таким образом, проведенное исследование показало, что вода, полученная после прохождения через «Ионизатор воды TYENT» YT20-TL9, по качеству превосходит воду, полученную из источников централизованного водоснабжения. На самом деле, превосходит она по этим показателям также и бутилированную воду.

По нашему мнению, необходимо изучать и исследовать эффективность работы любых изделий по водоподготовке для постоянного употребления питьевой воды. На основании этих исследований экспертная оценка специалистов позволяет получить дополнительные, не предусмотренные санитарно-гигиеническими требованиями, данные о качестве воды, выявлять (подтверждать) новые, недостаточно изученные ее характеристики.

В данном исследовании мы изучили и сравнили только показатели санитарных нормативов по контролю наличия новых вирусов и бактерий в воде централизованных систем питьевого водоснабжения и воде, полученной после очистки через «Ионизатор воды TYENT» YT20-TL9. Ионизатор рассматривался, как альтернативный инструмент для подготовки питьевой воды, учитывая повышенный интерес населения и его настороженное отношение к неблагоприятной эпидемиологической обстановке в мире по коронавирусам.

Наши последующие исследования воды, полученной после подготовки «Ионизатором воды TYENT» YT20-TL9, будут направлены на изучение ее благоприятного воздействия на органы и системы биоты с применением инновационных методов биодиагностики в сфере экологии человека. В том числе, особое место будут занимать исследования по выявлению лекарственных средств и их метаболитов в системе питьевого водоснабжения.

Информацию, представленную в этом сообщении, мы просим рассматривать как дополнительную к офи-

Показатели качества воды центрального водоснабжения и после использования «Ионизатора воды TYENT» YT20-TL9, $M \pm SD$, $n=6$

Табл. 1.

Water quality indicators of the Central water supply and after using the "TYENT water ionizer" YT20-TL9, $M \pm SD$, $n=6$

Table 1.

Показатель	Централизованное водоснабжение	«Ионизатор воды TYENT» YT20-TL9
Общая микробная численность, КОЕ / 1 мл	26,3±6,2	3,7±0,8*
Общие колиформные бактерии, КОЕ / 100 мл	отсутствие в 100 мл	отсутствие в 1000 мл
Термо-толерантные колиформные бактерии, КОЕ / 100 мл	отсутствие в 100 мл	отсутствие в 1000 мл
Колифаги, КОЕ / 100 мл	отсутствие в 100 мл	отсутствие в 1000 мл
Споры сульфит-редукторов	отсутствие в 20 мл	отсутствие в 200 мл
Возбудители кишечных инфекций	отсутствие в 1000 мл	отсутствие в 1000 мл
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	–	отсутствие в 1000 мл
Золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>)	–	–

Примечание: * – различие значимо в сравнении с соответствующим показателем воды централизованного водоснабжения.
 Note: * – the difference is significant in comparison with the corresponding indicator of centralized water supply.



циальным нормативным правовым актам и документам Роспотребнадзора России, и считаем, что дальнейшие исследования питьевой воды из многочисленных источников ее поступления потребителю позволят кон-

тролировать и минимизировать возможные риски для здоровья населения и внесут свой скромный вклад в совершенствование методов дополнительной очистки воды для питья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.09.2001 года N 24 (с изменениями на 2.04.2018) «Об утверждении СанПиН 2.1.4.1074-01» Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения.
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 19.03.2002 года N 12 (с изменениями на 28.06.2010) «Об утверждении СанПиН 2.1.4.1116-02» Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества.
3. Ayscough NJ, Fawell J, Franklin G, et al. Review of human pharmaceuticals in the environment. Research Report EA 47091. WRc-NSF Ltd. Bristol: Environment Agency; 2000.
4. В Роскачестве предупредили об опасности воды из кулера // РБК: сайт. – URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5f9ce01e9a7947d62a46d153> (дата обращения: 25.12.2020)
5. В Роскачестве назвали признаки опасной для питья воды в бутылках // РБК: сайт. – URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5fc31d189a79476edac18ec7?from=newsfeed> (дата обращения: 25.12.2020)
6. Справочник перспективных технологий водоподготовки и очистки воды с использованием технологий, разработанных организациями оборонно-промышленного комплекса, и учетом оценки риска здоровью населения. – URL: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http://www.minstroyrf.ru/upload/iblock/b23/Spravochnik-perspektivnykh-tehnologiy-24.07.2019.docx> (дата обращения: 08.12.2020)
7. Перспективные проекты. Прекращение сброса неочищенных сточных вод (переключение прямых выпусков сточных вод) // ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга»: сайт. – URL: http://www.vodokanal.spb.ru/kanalizovanie/perspektivnye_proekty/ (дата обращения: 25.12.2020)
8. Информационно-технический справочник по наилучшим доступным технологиям ИТС 10-2019 Очистка сточных вод с использованием централизованных систем водоотведения поселений, городских округов (с Поправкой) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации: сайт. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/564068889> (дата обращения: 25.12.2020)
9. Санитарно-вирусологический контроль водных объектов: Методические указания. МУК 4.2.2029–05. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 38 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Геннадьевич Парамонов, канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Investigation of the antibacterial effectiveness of drinking water preparation using the “TYENT Water Ionizer”

©2020. S.G. Paramonov¹

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

* e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com
Received November 23, 2020;
Revised December 20, 2020;
Accepted December 26, 2020

СИСТЕМА ИОНИЗАЦИИ ВОДЫ


TUENT
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)

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

СУБД Jatoba — отечественная система управления базами данных для эффективной и безопасной работы в медицине и фармацевтике

В СУБД реализованы:



Улучшенные
парольные
политики



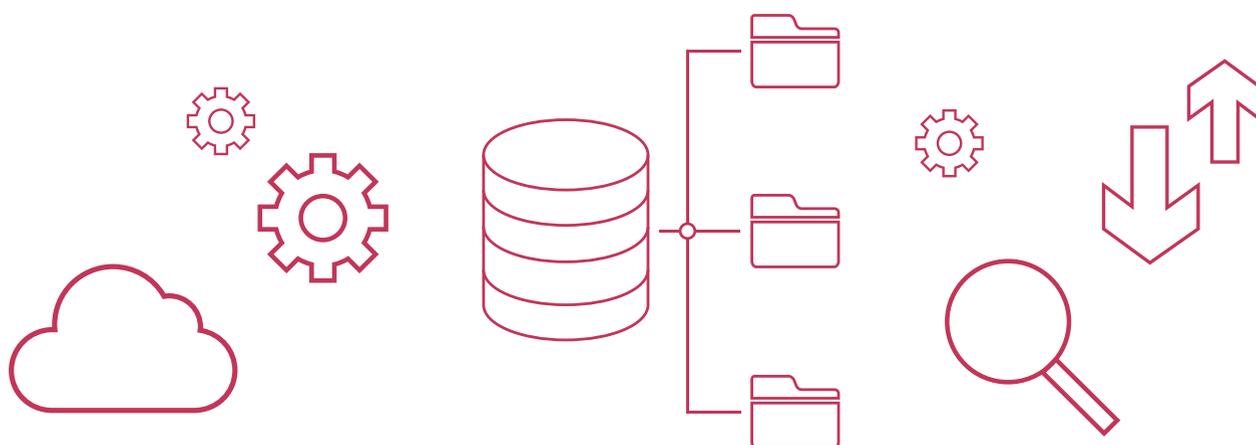
Надежные средства
резервирования
и автоматическое
обеспечение
отказоустойчивости



Удобные инструменты
установки, настройки
и эксплуатации



Система предотвращения
анализа и изменения
исходных кодов



18+

Реклама

Используйте СУБД Jatoba при работе с персональными данными



www.gaz-is.ru



sales@gaz-is.ru



+7 (812) 677-20-53





Адель Федоровна Гаммерман (1888–1978 годы)

©2020. И.А. Наркевич¹, В.Г. Лужанин¹, Н.В. Беспалова², Ю.Ю. Звягин^{3*}, В.В. Перельгин¹

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

² Фармацевтический техникум Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия

³ Издательство «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды», Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: zwjagin@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.12.2020 г.

После доработки 25.12.2020 г.

Принята к публикации 26.12.2020 г.

Этот очерк составлен благодаря активной поддержке Нины Владимировны Беспаловой, которая всю свою жизнь бережно хранит память о своей бабушке Адели Федоровне Гаммерман – ученом, которая открыла дорогу для женщин в научную среду российских фармацевтов. А.Ф. Гаммерман стала одним из ведущих специалистов по фармакогнозии, основателем школы по изучению лекарств тибетской традиционной медицины в России.

Почти полвека жизнь Адель Федоровны была неразрывно связана с нынешним Санкт-Петербургским государственным химико-фармацевтическим университетом. Здесь она сначала училась, а потом преподавала и руководила кафедрой фармакогнозии.

А.Ф. Гаммерман стала одним из тех ученых-подвижников, которыми гордится российская фармацевтическая школа, а поколения студентов университета обучались на ее уникальном научном наследии.

В очерке на материалах из домашнего архива и воспоминаний преподавателей, в разное время работавших на кафедре фармакогнозии университета, нам удалось описать основные вехи жизненного пути и научных достижений Адели Федоровны Гаммерман.

Авторы очерка в будущем надеются собрать дополнительные материалы об этой удивительной женщине и опубликовать их отдельным изданием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Адель Федоровна Гаммерман; домашний архив; фармакогнозия; фармацевтическое образование; наука; аптека; лекарственные растения

DOI: 10.17816/phf56911/2713-153X-2020-4-2-140-147

СОКРАЩЕНИЯ:

ПХФИ – Петербургский химико-фармацевтический институт;

РСФСР – Российская Советская Федеративная Социалистическая Республика;

ЦИК СССР – Центральный Исполнительный комитет Союза Советских Социалистических Республик;

СНК – Совет народных комиссаров;

НКВД – Народный комиссариат внутренних дел;

БИН – Ботанический институт;

РАН – Российская академия наук;

Внешторг – Народный комиссариат внешней торговли СССР;

Наркомздрав – Народный комиссариат здравоохранения СССР;

ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт;

ЛХФИ – Ленинградский химико-фармацевтический институт;

СПХФУ – Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет.

Адель Федоровна (Фридриховна) Гаммерман родилась 14 ноября 1888 года (по старому стилю) в Санкт-Петербурге в лютеранской семье потомственных аптекарей. При крещении она получила имя Адель-Вильгельмина-Луиза.

Предки ее отца, Фридриха Фридриховича, приехали в Санкт-Петербург из Швеции в начале XVIII века. Прапрадед Адели Федоровны открыл аптеку на Литейном проспекте (в 1806 году эта часть улицы стала называться Владимирским проспектом), которая потом передавалась по наследству.

Фридрих Фридрихович Гаммерман окончил Дерптский (ныне Тартуский) университет. Активно занимался научной работой под руководством знаменитого Георга Драгендорфа, основоположника фитохимии лекарственных растений. Получил звание провизора и возглавил семейное предприятие.

Предки матери, Адели Карловны (урожденной Гейно), были специалистами по производству знаменитого богемского стекла. Их пригласили в Санкт-Петербург при Петре I для организации стекольных фабрик.

Адель Карловна, как и полагалось женщине в то время, была домохозяйкой. Однако она окончила гимназию и активно помогала мужу в аптечных делах.

Позже Адель Федоровна рассказывала, что семья жила неплохо, но все же богатой не была. Отца, прежде всего, заботило безупречное качество лекарств, производимых и продаваемых в его аптеке. Основная часть доходов шла на дело.

Между прочим, «в шаговой доступности» от Владимирской аптеки Гаммермана жил Ф.М. Достоевский. Адель Федоровна вспоминала, что отец нередко отпускал лекарства для писателя бесплатно, так как считал его бедным. В рабочем кабинете в музее-квартире писателя на столе сегодня стоит коробка из-под пилюль Гаммермановской аптеки и сигнатура от микстуры.

Адель, как и ее сестры, окончила женскую гимназию Св. Анны (Аннешуле). Было это в 1905 году. Имела отличные оценки по большинству предметов, в том числе педагогике.

Гимназическое образование давало право работать домашней учительницей. Адель получила от Санкт-Петербургского учебного округа свидетельство на право преподавания тех предметов, по которым ее оценки были не ниже чем «хорошо». То есть по немецкому и английскому языку, истории, географии и математике.

Отец, человек прогрессивных взглядов, на семейном совете сказал: в XX веке женщина должна быть самостоятельной и иметь серьезную профессию. Казалось бы, выбор очевиден – аптекарское дело.

Но... женщин в аптеках в то время практически не было. Только в 1885 году Медицинский совет Министерства внутренних дел Российской империи признал право женщин на фармацевтическое образование [1]. Через два года за ним последовало и Министерство народного просвещения [1]. Наконец, в 1889 году Медицинский департамент разрешил аптекам принимать учениц [1]. Однако вводились ограничения. Например, можно было иметь учеников только либо женского, либо мужского пола. Кроме того, к экзамену на звание аптекарского помощника (гезеля) женщины должны были готовиться частным образом. Им не предоставлялись университетские аудитории и лаборатории [2]. И хотя в 1892 году Медицинский департамент разрешил совместные занятия мужчин и женщин в аптеках, к началу XX века в России было всего три женщины-провизора [2].

Впрочем, в июне 1901 года Антонина Болеславовна Лесневская, первая женщина-провизор, вместе с коллегой Зинаидой Ивановой Аккер (Булатовой) открыла на Невском проспекте первую Женскую аптеку, а при ней Женскую фармацевтическую школу [1]. Но учили там только на аптекарского помощника. К тому же тогдашние газеты неизменно публиковали карикатуры, высмеивая «фармацевток».

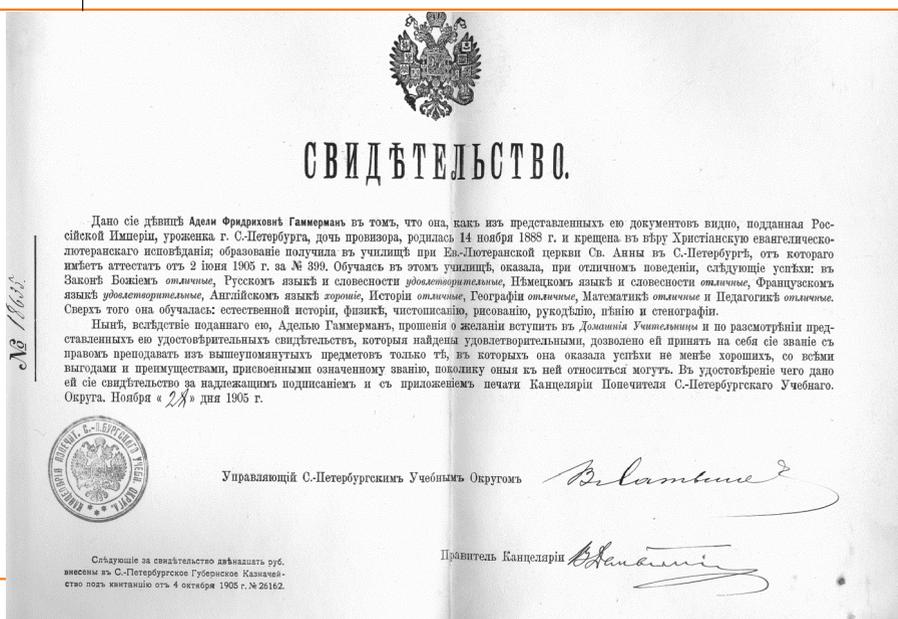
Ситуация изменилась во время Русско-японской войны. Большинство мужчин-фармацевтов были призваны в армию. Только тогда женщины получили свободный доступ в аптеки [2].

Осенью 1907 года Адель Гаммерман официально зарегистрировали аптекарской ученицей в аптеке своего отца. По ее воспоминаниям, работа ученика была трудной. Трудились два дня с утра до вечера. Потом день отдыхали – и все заново. То, что она дочь владельца аптеки, роли не играло.



Свидетельство об окончании девицей А. Гаммерман Аннешуле и получении права работы домашней учительницей

Семья Ф.Ф. Гаммерман



Важным и нелегким делом было освоить все химические материалы и растительное сырье, научиться узнавать их по внешнему виду, запаху, вкусу, знать латинские названия сырья, лекарств, их синонимы. Ведь в то время лекарства готовили в основном в самих аптеках. Любая ошибка не то что в веществе, но даже в его пропорциях была чревата опасностью для жизни покупателя.

На второй год ученичества по выходным дням Адель Гаммерман стала посещать училище при Петербургском научном фармацевтическом обществе, где готовили к сдаче экзамена на звание аптекарского помощника. Получила это звание в 1909 году. Начала работать в галеновой лаборатории аптеки отца, которая по тем временам была очень хорошо оборудована. Весной перегоняла из свежих цветков черемуховую воду, которая шла для приготовления глазных примочек. Осенью из муравьиных куч с живыми муравьями – муравьиный спирт, используемый при ревматизме. Готовила настойки, экстракты, сиропы, свинцовый пластырь. Вытапливала свиное сало, из которого делали многие мази. Выжимала масло на гидравлическом прессе. На маленькой таблеточной машине готовила входившие в моду в то время таблетки. Много времени занимало изготовление препаратов в ампулах. Правда, такие рецепты поступали редко. Очень страшно было получать кислород из бертолетовой соли и марганцовки – того гляди взорвется.

Кроме того, ей поручили систематизировать растительное сырье, которое в начале XX века было преимущественно импортным. Образцов такого сырья, по ее оценке, в аптеке было не меньше, чем в Ботаническом музее.

Когда пришла пора двигаться дальше, встал вопрос, где продолжать учебу. Провизоров в Российской империи готовили на провизорских курсах ряда университетов, в том числе в Дерптском (с 1893 года – Юрьевском). Недостатком такого обучения было то, что учащиеся считались не студентами, а вольнослушателями [2]. Впрочем, женщины все равно должны были сдавать экзамены экстерном [1].

Адель пошла по стопам отца и деда и отправилась в 1913 году в Юрьев. Таких, как она, в одном из старейших учебных заведений Российской империи, готовивших провизоров, было всего четыре.

Будущие провизоры учились всего два года, поскольку имели уже к этому времени значительную практическую подготовку в качестве учеников и помощников аптекаря. Поэтому в программу не входили, например, технология производства лекарств и галеновых препаратов, организация аптекарского дела.

Женщинам не запрещено!

Диплом провизора Адель-Вильгельмина Фридриховна Гаммерман (так она именуется в документе) получила весной 1915 года. И, вернувшись в Петербург (теперь уже Петроград), подала заявление о желании стать членом Петербургского фармацевтического общества.

На очередном заседании общества был поставлен вопрос, можно ли принимать в его члены женщин. После некоторых дебатов было вынесено решение: нет оснований им отказывать. Ведь в уставе не указано, что принимать женщин запрещено! На деле, документ этот принимался в то время, когда женщин-фармацевтов вообще не было и никому из создателей общества не приходило в голову этот момент обговаривать.

Вот так А.Ф. Гаммерман стала первой женщиной – членом Петербургского фармацевтического общества. Работала лаборантом в химической и бактериологической лаборатории доктора Укке при все том же научном обществе. В 1916 году приняла участие в экспедиции в Среднюю Азию да там и застряла на время. Началась Гражданская война, и вернуться в Петроград через линии многочисленных фронтов возможности не было. Пришлось работать в Бухаре в аптеке Рейнгарда.

Вольнослушательницы фармацевтических курсов при Юрьевском университете в 1913-1915 годах



Вернулась в родной город в 1918 году. Работала фармацевтом в одной из аптек. В 1919 году поступила в только что открывшийся Петроградский химико-фармацевтический институт [3]. Сразу на третий курс, поскольку это позволяли ее предшествующая подготовка и диплом Юрьевского университета. Все предметы, которые она там изучала, были зачтены. Адель Гаммерман получила матрикул под номером 2 [4].

Как писала Адель Федоровна в своих воспоминаниях, учились студенты в очень тяжелых условиях. Были постоянные перебои с электричеством, аудитории почти не отапливались, давало знать недоедание. Домой возвращались поздно, пешком. Транспорт работал очень плохо, улицы были темными, заваленными снегом...

Вот что она пишет об условиях обучения: «Преподавание первый год было вечернее, с 17 до 20 часов. Все студенты работали до 4 часов в аптеках и других учреждениях и после 8-часового рабочего дня собирались на лекции. Лектор держал в одной руке керосиновую лампу, а другой выводил формулы. После окончания занятий сразу надо было отправляться домой, так как движение по улицам при осадном положении было разрешено только до 21 часа».

Зато преподавали в новом институте такие выдающиеся ученые, как создатель ПХФИ профессор А.С. Гинзберг [3], академики В.Л. Комаров и А.Е. Ферсман, профессора Л.А. Орбели и Н.А. Монтеверде.

Диплом Адель Гаммерман защищала под руководством заведующего кафедрой фармакогнозии профессора Л.А. Спасского. Вот как она потом вспоминала об этом:

«Профессор Спасский предложил мне работу на тему: «Изучение травы водяного перца», он надеялся на обнаруже-

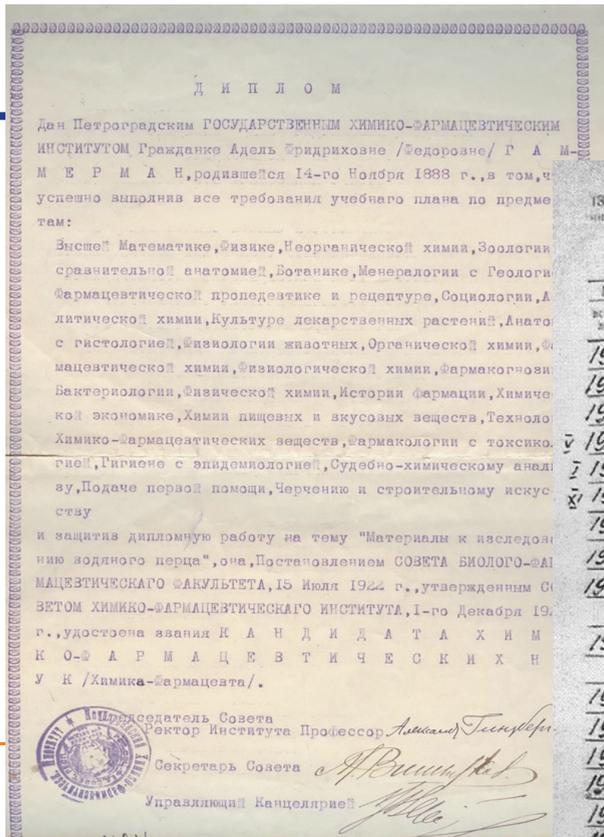
ние алкалоидов. Я заранее летом собрала и высушила целый мешок водяного перца. Профессор Гинзберг предложил мне работать в его лаборатории в Мединституте, где можно было оставаться до позднего вечера и уходить через потаенный ход, когда угодно. Сразу встал вопрос: как сделать извлечение из большого количества травы? – поскольку больших котлов не было. Мне помогли товарищи – сварили всю мою траву в большом котле на заводе «Красногвардеец», принесли несколько больших бутылей отвара, сказав: «Выпаривайте сами!». И вот я каждое утро взваливала на спину вязанку дров и, взяв под мышку большой таз, шла в Мединститут выпаривать. Там топила печурку и сидела весь день, помешивая в тазу для ускорения операции. Поздно вечером шла домой (жила в общежитии) со своим тазом. Второго у меня не было, а дома надо было умыться. На 5-й этаж не поднималась вода в водопроводе, мы носили ее из столовой в нижнем этаже ведром. Лифт, конечно, не функционировал».

Но все трудности преодолимы. Первого декабря 1922 года Совет химико-фармацевтического института утвердил решение Совета биолого-фармацевтического факультета о присвоении гражданке Адель Фридриховне (Федоровне) Гаммерман звания «кандидата химико-фармацевтических наук (химика-фармацевта)».

Специалист по восточной медицине

По окончании института А.Ф. Гаммерман была оставлена ассистентом на кафедре фармакогнозии ПХФИ. Вместе с ним прошла через все реорганизации [5]. Одновременно (с 1921-го по 1927 год) трудилась преподавателем фармацевтического техникума. Ею в 1926 году было написано первое

Диплом А.Ф. Гаммерман об окончании ПХФИ в 1922 году



Копия трудовой книжки А.Ф. Гаммерман

Месяц и год		Должность с указанием учреждения, организации, предприятия, в также министерств (ведомств)	Место нахождения учреждения, организации, предприятия
вступления	ухода		
1907	1913	фармацевт в Владимирской аптеке	г. Петербург
1913	1915	студент - Юрьевский ун-т	г. Юрьев (Тарту)
1916	1917	лаборант - Бактериол. лабор.	г. Ленинград
1917	1917	химик - экспедиц. деп. Землед.	Селингеринск
1918	1918	фармацевт - аптека Рейнгаде	г. Бухара
1918	1920	фармацевт - аптека Самойловичи	г. Ленинград
1919	1922	студент - Зинн-Фарм. ин-т	г. Ленинград
1921	1927	преподаватель фарм. техникума	г. Ленинград
1922	1938	от практиканта до старш. научного сотрудника БИН АМССР	г. Ленинград
1922	1940	от ассистента до профессора зав. кафедрой ПХФИ	г. Ленинград
1922	1923	ботаник - Акад. Матр. Кунгур.	г. Ленинград
1940	1945	преподаватель фарм. техн.	г. Ленинград
1945	1945	зав. отд. фармакогнозии УИИИ	г. Москва
1944	1945	профессор - фармацевт ин-т.	г. Москва
1945	1953	проф. зав. каф. ЛХФИ	г. Ленинград
1953	1955	проф. зав. каф. фарм. ин-та	г. Пятигорск
1955	1963	проф. зав. каф. ЛХФИ	г. Ленинград



руководство к практическим занятиям по фармакогнозии.

Одновременно с 1922-го по 1938 год А.Ф. Гаммерман сотрудничала с музеем Главного Ботанического Сада РСФСР. При музее еще с 1919 года существовала лаборатория по изучению растительных продуктов и лекарственных растений с опытным участком при ней. Здесь трудились создатель и первый директор Петербургского химико-фармацевтического института А.С. Гинзберг, научный руководитель Адели Федоровны Гаммерман профессор Л.А. Спасский. Немудрено, что сюда пришла работать и она.

Изучала продукты восточной медицины. Вместе с многолетним директором музея Н.А. Монтеверде в 1927 году опубликовала большой труд, посвященный результатам обработки материалов, собранных в течение ряда лет экспедициями Б.А. Федченко, В.И. Липского и В.А. Дубянского, «Туркестанская коллекция лекарственных продуктов Музея Главного Ботанического Сада» [6]. Вместе с сотрудниками музея А.А. Никитиным и Т.Л. Николаевой на основе изучения древесин из дендрологической коллекции подготовила определитель древесин СССР по микроскопическим признакам (изданный в 1946 году) [7]. Неоднократно участвовала в ботанических экспедициях в Среднюю Азию (1926 год), Бурят-Монголию (ныне Бурятия, 1931 и 1933 годы), Грузию (1936 год), Сибирь, Дальний Восток, Приморье. Коллекции собранных ею гербариев и сырья и ныне хранятся в музее Ботанического сада БИН им. В.Л. Комарова РАН и на кафедре фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

На учебу в Швейцарию

В 1928 году произошло событие, которое дало дополнительный толчок к ее совершенствованию как специалиста по фармакогнозии. Дело в том, что по непонятной для нее самой причине А.Ф. Гаммерман получила финский паспорт.

Возможно, это произошло потому, что у семьи Гаммерман был до революции собственный дом под Выборгом, а территория эта отошла к Финляндии. В своих воспоминаниях, написанных для родных, Адель Федоровна рассказывает, что была очень удивлена и даже испугана этим неожиданным гражданством. Она-то считала себя гражданкой России, а теперь – СССР. Но ей объяснили: зато вы можете спокойно ездить за границу!

Действительно, для граждан СССР в тот период выезд за границу не был полностью запрещен, но все же ограничен. По «Положению о въезде в пределы СССР и о выезде из пределов СССР», принятому ЦИК и СНК СССР 5 июня 1925 года, выезд осуществлялся с выдачей общегражданского заграничного паспорта. Документ этот имел силу в течение трех месяцев до выезда за границу и одного года со дня, когда гражданин покидал пределы СССР. Потом его нужно было продлевать. При этом на выезд нужно было получить разрешение НКВД [8].

Как раз в январе 1928 года был определен порядок выезда граждан СССР за границу для обучения в заграничных учебных заведениях. Для этого требовалось заключение Наркомата просвещения о желательности и целесообразности поездки.

Для «финской гражданки» А.Ф. Гаммерман этого было не нужно. И она воспользовалась возможностью для совершенствования собственных знаний: отправилась в Швейцарию к всемирно известному фармакогносту Александру Чирху. Ее приняли в Фармацевтический институт Бернского университета для повышения квалификации. А.Ф. Гаммерман слушала лекции А. Чирха, знакомилась с методикой проведения занятий, работала в фармакогностической лаборатории. Особое внимание уделяла методике микроскопического анализа лекарственного сырья, который впоследствии внедрила на родине в учебную программу будущих провизоров.

Коллектив кафедры фармакогнозии, 1954 год ▼



▲ А.Ф. Гаммерман в питомнике лекарственных растений в Лемболово.

Но после очередной поездки за границу у Адель Федоровны возникли проблемы с возвращением в СССР. В 1932 году в стране ввели паспортную систему. Остаться не гражданкой СССР стало невозможно. И Адель Федоровна отказалась от финского гражданства. Получить советское пришлось долго и трудно, вплоть до обращения, по ее словам, в канцелярию И.С. Сталина. Но все закончилось благополучно.

С альма-матер – навечно!

В 1932 году А.Ф. Гаммерман стала доцентом, а в 1935-м – профессором. С 1934-го по 1966 год с небольшим перерывом заведовала кафедрой фармакогнозии в родном вузе. В эти годы Адель Федоровна организовала преподавание фармакогнозии как особой дисциплины, сочетающей в себе данные ботаники, химии, географии, экологии, заготовки, стандартизации и медицинского использования лекарственных растений и сырья. Ввела в курс фармакогнозии химическую классификацию объектов, микроскопический, микрохимические и фитохимические методы анализа и основы ресурсоведения [4]. В 1938 году вышел ее учебник «Курс фармакогнозии», выдержавший шесть изданий.

В 1927–1937 годах она была членом Стандартной комиссии по лекарственно-техническому сырью при Внешторге. В 1934–1935 годах – консультант по изучению восточной медицины во Всесоюзном институте экспериментальной медицины (затем до 1937 года – при Ученом медицинском совете Наркомздрава СССР). С 1937-го – бессменный член Фармакопейного комитета и Ученого совета Министерства здравоохранения СССР, член проблемной комиссии Президиума Академии медицинских наук СССР по изысканию новых способов изготовления лекарств и методов их анализа.

В 1936 году А.Ф. Гаммерман была присуждена степень кандидата биологических наук (по разделу ботаники) без защиты диссертации. Материалы экспедиционных исследований были изложены ею в докторской диссертации «Обзор лекарственных растений восточной медицины» (февраль 1941 года). К диссертации был приложен «Словарь тибетских, китайских, латинских названий» (свыше 1500 наименований).

В первые годы блокады Ленинграда Адель Федоровна завершила обучение 4-го курса (который в условиях военного времени стал выпускным) фармацевтического факультета ЛФИ [9]. Затем была откомандирована в Московский фармацевтический институт, где встретила окончание Великой Отечественной войны и вернулась в Ленинград на родную кафедру.

Несколько лет, в течение которых фармацевтический факультет ЛХФИ был закрыт (1953–1955 годы), Адель Федоровна преподавала в Пятигорском фармацевтическом институте, а затем вновь возвратилась в родной институт.

В 50-х – 70-х годах XX века А.Ф. Гаммерман активно продолжала издавать новые учебные и научные труды. Вышли в свет ее «Определитель растительного лекарственного сырья» [10], «Курс фармакогнозии» [11], «Тропические и субтропические лекарственные растения» [12], «Дикорастущие лекарственные растения СССР» [13] и другие работы.

В эти же годы Адель Федоровна продолжала руководство аспирантами и докторантами, среди которых были и иностранные ученые. Ею выращена целая плеяда фармакогностов, которые потом работали в фармацевтических вузах страны. Среди ее учеников такие известнейшие специалисты, как Геннадий Павлович Яковлев, бывший потом заведующим кафедрой фармакогнозии и ректором Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического института, и Дарья Алексеевна Муравьева, соавтор А.Ф. Гаммерман по целому ряду трудов по фармакогнозии.

А.Ф. Гаммерман умерла 21 июня 1978 года. Похоронена на Парголовском кладбище в Санкт-Петербурге.

С 1 по 3 февраля 2011 года в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете один раз в два года с аншлагом, международным и межвузовским участием проходят научно-методические конференции «Гаммермановские чтения», посвященные вопросам фармакогнозии. Проведение «Гаммермановских чтений» стало доброй традицией для университета, который является одной из ведущих образовательных и научных фармацевтических площадок России [4].

Сегодня на базе того научного и практического наследия, которое оставили Адель Федоровна Гаммерман и ее ученики, в СПбФУ создана целая фитофармацевтическая платформа, рассматриваемая как интеллектуальная, научно-производственная и материально-техническая площадка для поиска и разработки активных фармацевтических и пищевых субстанций растительного происхождения, включающая элементы фитоинжиниринга и предусматривающая полный (замкнутый) цикл производства. Продолжаются поиск новых перспективных природных веществ и разработка активных фармацевтических и пищевых субстанций растительного происхождения для лечения и профилактики социально значимых заболеваний [4].

Титульный лист сборника трудов III Гаммермановских чтений, 2017 год

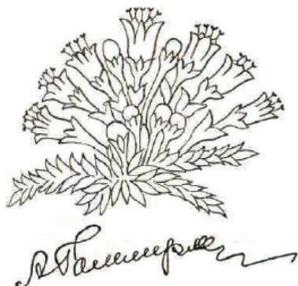
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

«III ГАММЕРМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Научно-методическая конференция

Сборник научных трудов

31 января – 03 февраля 2017



Санкт-Петербург
2017

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурьянова, М.Н. Российское государство. XVIII – начало XX века. История медицины и фармации / М.Н. Гурьянова, Е.С. Ворожцова, Е.В. Санюкевич // История медицины: сайт. – URL: https://historymed.ru/education/pdf/pharmasy_15.pdf (дата обращения: 23.12.2020).
2. Куликов, В.А. Подготовка фармацевтических кадров в России в XVI–XIX веках / В.А. Куликов // Вестник фармации. – 2016. – №4 (74). – С. 99–104.
3. Наркевич, И.А. Он создал современного фармаколога / И.А. Наркевич, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин, Д.О. Доброва // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – №1. – С. 95–102.
4. Сборник научных трудов научно-методической конференции «III Гаммермановские чтения» 31.01.17–03.02.17. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – 156 с.
5. Наркевич, И.А. Моисей Хаимович Бергольц: первый ректор возрожденного института / И.А. Наркевич, С.В. Степанов, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин, Д.О. Доброва // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – №1. – С. 92–97.
6. История музея. – Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук: сайт. – URL: <https://www.binran.ru/structure/museum/istoriya-muzeya/> (дата обращения: 23.12.2020).
7. Гаммерман, А.Ф. Определитель древесин по микроскопическим признакам с альбомом микрофотографий / А.Ф. Гаммерман, А.А. Никитин, Т.Л. Николаева. – Москва, Ленинград: Издательство АН СССР, 1946. – 144 с.
8. Бельковец, Л.П. Выезд за рубеж советских граждан в 1920-е–1930-е годы. / Л.П. Белковец, С.В. Белковец // Миграционное право. – 2006. – №5. – С. 38–45.
9. Наркевич, И.А. 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 // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – №3. – С. 116–121.
10. Гаммерман, А.Ф. Определитель растительного лекарственного сырья / А.Ф. Гаммерман. – Ленинград: Медгиз, 1952. – 152 с.
11. Гаммерман, А.Ф. Курс фармакогнозии / А.Ф. Гаммерман. – 6-е изд., перераб. и доп. – Ленинград: Медицина, 1967. – 703 с.
12. Муравьева, Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения / Д.А. Муравьева, А.Ф. Гаммерман. – Москва: Медицина, 1974. – 232 с.
13. Гаммерман, А.Ф. Дикорастущие лекарственные растения СССР / А.Ф. Гаммерман, И.И. Гром. – Москва, 1976. – 286 с.

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

Владимир Геннадьевич Лужанин, канд. биол. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, проректор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

Нина Владимировна Беспалова, канд. фармацевт. наук, преподаватель Фармацевтического техникума Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gusla@mail.ru

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

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Vladimir G. Luzhanin, Ph.D. in Biology, Head of the Department of Pharmacognosy, Vice-rector, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

Nina V. Bespalova, Ph.D in Pharmaceutical Sciences, Teacher of college, Pharmaceutical college, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gusla@mail.ru

Yuri Yu. Zvyagin, Editor-in-Chief, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail; zwjagtin@yandex.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Adel Fedorovna Hammermann (1888–1978)

©2020. I.A. Narkevich¹, V.G. Luzhanin¹, N.V. Bespalova², Yu.Yu. Zvyagin^{3*}, V.V. Perelygin¹

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

² Pharmaceutical college of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

³ North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House

* e-mail: zwjagtin@yandex.ru

Received December 23, 2020;

Revised December 25, 2020;

Accepted December 26, 2020

Thanks to Nina Vladimirovna Bespalova for the active support of the present essay. She cherishes the memory of her grandmother Adele Fedorovna Hammermann all her life, a scientist who opened the way for women to the scientific community of Russian pharmacists. A.F. Hammermann became one of the leading specialists in pharmacognosy, the founder of the school for the study of Tibetan traditional medicine in Russia.

For almost half a century, Adel Fedorovna's life was inextricably linked with the present Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Here she first studied, and then taught and headed the Department of Pharmacognosy.

A.F. Hammermann has become one of those dedicated scientists that the Russian pharmaceutical school is proud of, and generations of university students have learned from her unique scientific heritage.

In the essay, based on materials from the home archive and the memoirs of teachers who at different times worked at the Department of Pharmacognosy of the University, we managed to describe the main milestones in the life path and scientific achievements of Adele Fedorovna Hammermann.

In the future, the authors of the essay hope to collect additional materials about this amazing woman and publish them in a separate edition.

KEYWORDS: Adele Fedorovna Hammermann; home archive; pharmacognosy; pharmaceutical education; the science; pharmacy; medicinal plants



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 использование 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. Редакционные 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 Редакцией Журнала не вступает;

– временно приостановить оказание Автором 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 сбой 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	simedен.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 31.12.2020 Заказ 3

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.