



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

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

ФОРМУЛЫ АРМАЦИИ Pharmacy Formulas

Том
Volume

3

№
Number

1

2021

О ЖУРНАЛЕ

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

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

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

Инфраструктурная поддержка

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

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

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

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

Редакционная политика

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

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

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

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

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

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

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

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

Ресурсы издательства

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

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



ABOUT THE JOURNAL

The “Pharmacy Formulas” journal complies with modern standards and requirements of domestic and foreign legislation for peer-reviewed scientific publications.

The journal publishes reviews, unique research articles, theoretical and methodological works, brief reports, results of dissertation research for the degree of Philosophy Doctor and for the degree of Full Doctor, methodological materials for practical activities and training of employees in pharmaceutical and related specialties.

The subject of published materials is limited to two branches of science – Medical and Biological – and three corresponding scientific specialties (03.02.00 General Biology, 14.03.00 Biomedical Sciences, 14.04.00 Pharmaceutical Sciences) in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of October 23, 2017 No. 1027 “On approval of the nomenclature of scientific specialties, for which academic degrees are awarded” and the Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of December 12, 2016 No. 1586 (edited March 27, 2018) “On approval of rules for forming a list of peer-reviewed scientific publications”.

Infrastructure support

Given the favorable development of the industry’s venture infrastructure and a favorable regime for state investment in science, Russian companies that create innovative products and compete in the global market need to develop their information infrastructure. This includes developing and maintaining an information database on ongoing research, obtaining information about all export support programs – Export Promotion Cell in the Pharmaceutical Division, organization of Biotechnology Parks and Biotech Incubation Centers. In particular, for the development of pharmaceutical research.

To present the results of high-quality scientific research to the reader, we are ready to take the responsibility for preparing articles to adhere to the journal requirements, high-quality review of scientific articles, preparing articles for publication, providing opportunities and science communication for the founders of the journal to promote their articles.

From the first issue of our journal, the authors will be able to use the journal website; obtain the Digital Object Identifier (DOI) of the manuscript immediately after uploading it to the website; unique author Open Researcher and Contributor ID (ORCID); use professional social networks source (Google Scholar, ResearchGate); repositories; open electronic archives; bibliography management system; social media; be registered as a reviewer; get assistance in preparing materials for mass media (press release, interview).

The journal’s publishing house has direct information transmission channels to the RSCI and well-known international databases: Scopus, Web of Science, PubMed and CNKI.

Editorial policy

Our journal is focused on clinical pharmacology; professionals of expert organizations; employees of the centers of pre-clinical and clinical studies of drugs; employees of regulatory and supervisory organizations and institutions in the pharmaceutical industry and the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor); researchers, medical and pharmaceutical workers of organizations and institutions of the Ministry of Health of the Russian Federation; experts of Russian Academy of Sciences (RAS) scientific organizations and other environmental security researchers.

The Editorial Board’s activities are aimed at meeting the needs of readers and authors, while respecting their rights and legitimate interests.

Intellectual work of scientists is recognized as the highest value, the decision-making is predominantly based on the need to assist the author in improvement of his/her scientific work. The Editorial Board is responsible for the quality of published scientific articles. Besides, support initiatives to reduce the number of misconduct in scientific research and violations of ethical standards.

Negative results obtained by authors in the course of research are not an obstacle for the article to be published in the journal.

The Editorial Board encourages scientific discussions and exchange of experience on the pages and website of the journal.

The Editorial Board pays great attention to the distribution of electronic versions of the journal and providing access to it to the largest publishers of scientific journals in the world.

The main goal of the founders and editors of the “Pharmacy Formulas” journal is to promote the development of modern domestic science.

The journal as a network publication is published with the support and participation of the Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Publisher resources

For detailed information on the journal and its policy, see the mandatory sections of the printed edition and on the open access journal website.

The journal website meets all the requirements of the international bibliographic database. A full electronic document flow for authors, reviewers, scientific and literary editors is carried out on our platform.



ОТ РЕДАКЦИИ FROM THE EDITOR

Ведущие университеты, наравне с научными организациями, в ходе реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации до 2035 года, принимают меры по модернизации науки и образования и их адаптации к потребностям реального сектора экономики. Многие из этих мер уже реализуются.

В настоящее время Министерство образования России делает акцент на развитие передовой исследовательской инфраструктуры и на тесно связанном с ней обучении новых кадров.

Откликаясь на вызовы времени, пожелания членов редакционной коллегии и читателей, Редакционный Совет журнала «Формулы Фармации» рассмотрел и утвердил предложение редакции о включении в тематику издания вопросов фармацевтической образовательной деятельности и научных дискуссий по опубликованным статьям или по проблемным вопросам в рамках научных рубрик.

В связи с этим, со следующего выпуска в издании появятся две новые рубрики: «Фармацевтическая образовательная деятельность» и «Актуальные проблемы: дискуссионная трибуна».

В рубрике «Фармацевтическая образовательная деятельность» мы планируем осуществлять популяризацию научных знаний, которые являются неотъемлемой частью образовательной деятельности для ее участников: преподавателей, студентов, бакалавров, магистрантов и аспирантов. Кроме того, в этой рубрике могут быть опубликованы результаты исследования и внедрения передового опыта применения новых образовательных технологий и междисциплинарного подхода в системе подготовки специалистов для фармацевтической отрасли. А также могут публиковаться отзывы и рецензии на новые учебные издания, вышедшие в нашей стране и за рубежом.

Предполагается также изложение для студенческой аудитории ранее опубликованных научных результатов в научно-популярной форме с целью распространения и популяризации научных достижений. Характерными признаками будут являться изменение стиля изложения с научного на научно-популярный или научно-информационный; упрощенная структура текста и уменьшение его объема.

Также в этой рубрике у наших читателей появится возможность публиковать избранные тезисы к докладам и сообщениям, подготовленным к конференциям в сфере образовательной деятельности по направлениям учебной и учебно-методической работы в вузах; дискуссионные материалы преподавателей и обучающихся по улучшению качества педагогического процесса.

Top universities, along with scientific organizations, have been taking a number of measures to modernize science and education and adapt them to the needs of the real sector of the economy in the implementation of the Strategy for Scientific and Technological Development of the Russian Federation until 2035. Most measures have been implemented.

To date, the Ministry of Science and Education of the Russian Federation is focused on the development of advanced research infrastructure and new employee training closely related to them.

Игорь Наркевич
Председатель
Редакционного Совета
Igor Narkevich
Chairman
of the Editorial Council



In response to the challenges ahead, suggestions from the Editorial Board members and our readers, the “Pharmacy Formulas” Editorial Council reviewed and approved the proposal to include in the subject area of the journal questions on the problems of pharmaceutical education, scientific discussions on the published articles or on problematic issues within the framework of the scientific sections.

In view of the above, starting from the next issue, the publication will have two new sections, they are: “Pharmaceutical Learning Activity” and “Current Problems: Forum for Discussion”.

Владимир Перельгин
Главный редактор
Vladimir Perelygin
Editor-in-Chief



Section “Pharmaceutical Learning Activity” is to provide an opportunity for the popularization of scientific knowledge, which is an indispensable part for the learning activity of its participants: professors, undergraduate, graduate and postgraduate students. Besides, this section may cover the following topics: the results of investigations and implementation of best practices in the use of new educational technologies and interdisciplinary approach in the system of training specialists for the pharmaceutical industry. Reviews of new educational literature, published both in Russia and abroad, may be also published.

It is also planned to present previously published scientific results to the student audience in a popular-science form in order to disseminate and popularize scientific achievements. The characteristic features of such publications will be a change in the style of presentation from scientific to popular science, as well as a simplified structure of the text and a decrease in its volume.

In this section, our readers will also have the opportunity to publish selected abstracts and reports prepared for the conferences in the field of educational activities in different research areas.

Материалы для опубликования в рубрике «Фармацевтическая образовательная деятельность» можно отправлять на адрес портала журнала «Формулы Фармации»: <https://journals.eco-vector.com/PharmForm/author/submit/1>

Рубрика «Актуальные проблемы: дискуссионная трибуна» будет посвящена актуальным теоретическим и практическим медико-биологическим, фармацевтическим и биологическим проблемам; инновационному анализу экспериментальных данных исследований; выявлению и обсуждению негативных конечных результатов исследования.

Целевая аудитория, которой могут быть интересны публикуемые материалы, и которая может предоставлять свои работы для опубликования: преподаватели, студенты, ординаторы, магистранты, аспиранты, научные работники вузов и научных организаций; руководители функциональных направлений фармацевтических корпораций; работники исполнительных и законодательных органов власти; читатели, интересующиеся медицинскими и биологическими науками.

Авторы материалов смогут в формате кратких сообщений, мнений и суждений, обмена идеями и опытом оперативно узнать аргументированную позицию читателей журнала по наиболее насущным вопросам фармацевтической отрасли.

Мы предполагаем, что в ходе нашей дискуссии будут соблюдаться логические правила выводов, а ее целью будет достижение истины. Форма дискуссии – форум, где участники смогут обмениваться мнениями между собой, с экспертами и рецензентами в различных научных направлениях.

Дискуссия будет являться разновидностью спора, близкой к полемике, и может представлять собой серию утверждений, относящихся к одной теме.

Автор определяет тему, по которой излагает замысел дискуссии. Редакция журнала самостоятельно определяет оппонента, согласно научному направлению дискуссии. Проведение слепых раундов дискуссии будет проходить на основе принципа слепого рецензирования, до момента логического заключения.

Материалы для опубликования в рубрике «Актуальные проблемы: дискуссионная трибуна» можно отправлять на страницу портала журнала «Формулы Фармации»: <https://journals.eco-vector.com/PharmForm/author/submit/1>

Надеемся, что включение новых рубрик в издание «Формулы Фармации» подтверждает нашу приверженность предоставлению своим уважаемым читателям экспертной и консультационной поддержки научно-практического информационного обеспечения образовательной деятельности в вузах, и внесет дополнительный вклад в развитие и совершенствование глобального научного сообщества.

Materials for publication in the section “Pharmaceutical Learning Activity” may be submitted to the portal page of the journal “Pharmacy Formulas” website: <https://journals.eco-vector.com/PharmForm/author/submit/1>

Section “Current Problems: Forum for Discussion” will focus on current theoretical and practical biomedical, pharmaceutical and biological issues; innovative analysis of experimental research data; identification and discussion of negative results of a research.

We invite the following audience to read our articles and submit materials for publication in our journal: faculty members, graduate and postgraduate students, residents, trainees and research fellows; heads of functional areas of pharmaceutical corporations; civil servants; readers interested in medical and biological sciences.

The authors will be able to communicate via short messages, exchanging their ideas and experience with the readers and to find out their rational position on the most pressing issues of the pharmaceutical industry.

The authors of the materials, in the format of short comments, opinions and judgments, exchange of ideas and experience will be able to quickly find out the reasoned position of the readers on the most pressing issues of the pharmaceutical industry.

We assume that the logical rules of inference will be observed in the course of our discussion, and its goal will be to achieve the truth. The form of discussion is a forum where participants may share their opinions among themselves, with experts and reviewers in various scientific fields.

The discussion may be a kind of controversy, close to polemics, and may be a series of statements related to one topic.

The author determines the topic on which he sets out the idea of the discussion. The Editorial Board determines the opponent independently, according to the scientific area of the discussion. Blind rounds will be held on the principle of blind peer review until the logical conclusion.

Materials for publication in the section “Current Issues: Forum for Discussion” may be submitted to the portal page of the journal “Pharmacy Formulas” website:

<https://journals.eco-vector.com/PharmForm/author/submit/1>

We hope that inclusion of new sections in “Pharmacy Formulas” journal confirms our strong commitment to providing our esteemed readers with expert and consulting support with scientific and practical information on educational activity of the universities and will also contribute to the development and improvement of the global scientific community.

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года

Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

⬡ **Ш.И. Левит,** д-р мед. наук, проф.
(Тель-Авив, Израиль)

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

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

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

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory – Russia, foreign countries

EDITORIAL COUNCIL

Chairman:

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

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ○ Vladimir A. Dadali,
D.Sc. in Chemistry, Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ Vladimir V. Perelygin,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ Vladislav K. Donchenko,
D.Sc. in Economics, Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ Alexander G. Sofronov, Corr. Member of
RAS, Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) |
| ○ Vakhtang M. Merabishvili
Doctor of Medicine (MD), Professor
(St. Petersburg, Russia) | ○ Elena V. Flisyuk,
D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Professor (St. Petersburg, Russia) |
| ○ Shmuel Levit,
Doctor of Medicine (MD), Professor
(Tel-Aviv, Israel) | |

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **А.И. Балашов**, д-р экон. наук, доц. (Санкт-Петербург, Россия)
- **Н.Н. Баурова**, канд. психол. наук (Санкт-Петербург, Россия)
- **В.В. Бергольц** канд. биол. наук (Рочестер, США)
- **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)
- **Ю.Г. Ильинова**, канд. фармацевт. 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)
- **А.П. Кузнецов**, д-р техн. наук (Москва, 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. Немяных**, 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)
- **К.Р. Ранадив**, д-р философии, доцент (Пуна, Индия)
- **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)
- **Wolf V. Bergoltz**, Ph.D. in Biology (Rochester, USA)
- **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)
- **Yulia G. Ilynova**, Ph.D. in Pharmaceutical Science (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)
- **Alexander P. Kuznetsov**, D. Sc. in Engineering (Moscow, 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)
- **Kiran R. Ranadive**, Ph.D., Associate Professor (Pune, India)
- **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

Докинг высокоселективных пептидных лигандов 5-HT_{2A/C}-рецепторов с антипсихотической активностью

А.Б. Орлова, А.М. Свентицкая, Н.Г. Венгерович, А.С. Никифоров, И.М. Иванов, Ю.А. Прошина

10

Docking of highly selective 5-HT_{2A/C} receptor peptide ligands with antipsychotic activity

A.B. Orlova, A.M. Sventitskaya, N.G. Vengerovich, A.S. Nikiforov, I.M. Ivanov, Y.A. Proshina

Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств.**Стадия 2: Трансфер технологий**

А.В. Басевич, А.С. Дзюба, И.Е. Каухова, А.Е. Третьякова, В.А. Сахаров

18

The development of an algorithm for introduction of a new drug on the existing pharmaceutical production. Stage 2.**Transfer of technologies**

A.V. Basevich, A.S. Dzyuba, I.E. Kauhova, A.E. Tretyakova, V.A. Sakharov

Значение оригинальных признаков действующих веществ инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечных инъекций с позиций доказательной медицины

С.М. Напалкова, Д.Ю. Ивкин, С.В. Оковитый, А.О. Пятибрат

32

The significance of the original characteristics of the active substance of injectable chondroitin sulfate preparations for intramuscular injections in the evidence-based medicine

S.M. Napalkova, S.V. Okovityi, D.Y. Ivkin, A.O. Pyatibrat

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Россия и Россия Федерация Северо-Западного онкологического обслуживания системы развития (злокачественных опухолей заболеваемости, смертности, регистрации, годовой смертности, медианного выживания, наблюдаемого и относительного выживания пациентов с злокачественными опухолями), первая часть.

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

46

Stages of the objective assessment system development for the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, annual mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant tumors). Part I

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

Россия и Россия Федерация Северо-Западного онкологического обслуживания системы развития (злокачественных опухолей заболеваемости, смертности, регистрации, годовой смертности, медианного выживания, наблюдаемого и относительного выживания пациентов с злокачественными опухолями), вторая часть.

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

56

Stages of the objective assessment system development for the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, annual mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant tumors). Part II

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм хондропротектора на основе глюкозаминсульфата при обострении остеоартроза

Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, А.О. Пятибрат, Н.Г. Венгерович

36

Comparison of the effectiveness of supplementary prescribing the chondroprotector Mucosat in the oral and parenteral dosage forms during the acute exacerbation of osteoarthritis

L.K. Peshekhonova, D.V. Peshekhonov, A.O. Pyatibrat, N.G. Vengerovich

**Деменция у пациентов пожилого и старческого
возраста как следствие артериальной
гипертензии (обзор литературы)**

С.С. Михайлов, К.Л. Козлов, А.Н. Шишкевич,
Е.Ю. Бессонов, Н.Г. Лукьянов, А.Э. Пухальская



**Dementia in elderly patients as a consequence
of arterial hypertension: a literature review**

S.S. Mikhailov, K.L. Kozlov, A.N. Shishkevich,
E.Y. Bessonov, N.G. Lukjanov, A.E. Pukhalskaya

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOLOGICAL SCIENCES

**Сравнительная биоэлектронная диагностика
экологического состояния загрязненных
акваторий (на примере некоторых
протоков дельты Волги)**

С.В. Холодкевич, М.К. Мотрук,
В.А. Любимцев, О.Н. Суслопарова



**Comparative bioelectronic diagnostics
of the ecological state of contaminated
water areas (on the example of some
ducts of the Volga River Delta)**

S.V. Kholodkevich, M.K. Motruk,
V.A. Lyubimtsev, O.N. Susloparova

**Inonotus rickii (瑞克纤孔菌) 提取物对肌肉收
缩强度影响的评估**

K.R. Ranadive, N.V. Jagtap, P.N. Jagtap,
I.V. Zmitrovich, V.V. Perelygin



**Investigating the effects of Inonotus rickii
extracts on the muscle contraction intensity**

K.R. Ranadive, N.V. Jagtap, P.N. Jagtap,
I.V. Zmitrovich, V.V. Perelygin

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

INFORMATION AND PREVENTION

**Системы медицинского газоснабжения
в условиях пандемии**

А.Г. Кравченко



**Medical gas supply systems in the context
of a pandemic**

A.G. Kravchenko

НАСЛЕДИЕ

HERITAGE

**Петр Иванович Астраханцев: первый
послевоенный директор Ленинградского
фармацевтического института**

И.А. Наркевич, С.В. Степанов, А.О. Волгушева,
Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перельгин



**Pyotr Ivanovich Astrakhantsev: the first
post-war director of the Leningrad
Institute of Pharmacy**

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

**Роль ученых кафедры психиатрии
Военно-медицинской академии
в становлении отечественной
наркологии и фармакологических
методах лечения этой патологии**

А.Г. Чудиновских, Ю.Ю. Звягин



**The role of scientists in the Department
of Psychiatry at the S.M. Kirov Military Medical
Academy in the development of domestic
narcology and pharmacological methods
of treating this pathology**

A.G. Tchudinovskikh, Yu.Yu. Zvyagin

УДК: 615.214.22

Docking of highly selective 5-HT_{2A/C} receptor peptide ligands with antipsychotic activity

©2021. A.B. Orlova¹, A.M. Sventitskaya¹, N.G. Vengerovich^{1,2}, A.S. Nikiforov¹,
I.M. Ivanov¹, Y.A. Proshina¹

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense
of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Received February 20, 2021;

Revised March 11, 2021;

Accepted March 20, 2021

Search for new ligands selective to different subtypes of 5-HT₂ receptors is an important scientific and practical problem for experimental psychopharmacology and clinical medicine. The majority of existing antagonists of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} subtypes possess all necessary anti-anxiety and antipsychotic properties, though they are partially selective to 5-HT_{2B} receptors. Their activation leads to cardiotoxic side effects, so it significantly limits clinical application of these drugs.

For the search of new highly selective ligands of 5-HT_{2A/C} receptors, an in silico screening algorithm was proposed using PScore.Max and Affinity.maxPScore parameters, which included the affinity of low molecular weight compounds for each 5-HT₂ receptor subtype. Cyclic physiologically active substances of peptide nature have been proposed as new promising drugs with antipsychotic activity. Based on the CXXC library, a number of cyclopeptides with a high selectivity of structure to target binding sites were selected for further in vitro studies by extending of the peptide chain.

It was also found that a promising direction for increasing the selectivity of peptide ligands to 5-HT_{2A/C} receptors is the introduction of non-proteinogenic amino acids during the formation of an initial docking library. The choice of these amino acids will be due to the nature of interactions between the reference ligands and amino acid residues of the binding site.

KEYWORDS: serotonin; HT₂ receptors; HT_{2A} receptors; HT_{2C} receptors; docking; peptides; neuropeptides; antipsychotics

DOI: 10.17816/phf61345/2713-153X-2021-1-3-10-17

ABBREVIATIONS:

5-HT₂ – subtype 2 of serotonin receptors;

CNS – Central Nervous System;

PDB – Protein Data Bank Database;

PLIP – Protein-Ligand Interaction Profiler.

INTRODUCTION

Serotonergic neurotransmitter system plays an important role in the realization of functions of the higher nervous activity of the central nervous system (CNS). Changes in the tone of serotonergic neurotransmission are a complex process involving presynaptic autoreceptors, a serotonin transporter and 14 subtypes of postsynaptic receptors.

Postsynaptic serotonin receptors of the second subtype (5-HT₂ receptors) represent an important pharmacological target for the development of new therapeutic agents; they belong to the superfamily of metabotropic receptors associated with G-proteins and exist in three variants (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}).

Functioning of 5-HT_{2A} subtype is associated with the realization of such serotonergic psychostimulant effects as d-lysergic acid diethylamide and psilocybin, as well as with the mediation of the effects of antipsychotics (mainly atypical ones).

Activation of the 5-HT_{2C} receptor inhibits the dopamine and norepinephrine production in certain areas of the brain (striatum, prefrontal cortex, nucleus accumbens, hippocampus, hypothalamus, amygdala). The increased activity of 5-HT_{2C} receptors can contribute to the development of depression and anxiety symptoms. 5-HT_{2C} receptor inhibitors regulate mood, anxiety, nutrition, and reproductive behavior. It has been proven that 5-HT_{2C} receptors are a target for some anti-obesity drugs, as exemplified by the selective 5-HT_{2C} agonist lorcaserin (Belviq®). Besides, this subtype is considered as a promising target for drug therapy of depression, schizophrenia, drug dependence, and other disorders [1].

5-HT_{2B} receptors are localized in the cerebellum, hypothalamus and medial amygdala. Increased expression of receptors takes place in the liver and kidneys, while a lower level is found in the cerebral cortex, pancreas and spleen. These receptors are less involved in the development of anxiety behavior than other subtypes. Activation of 5-HT_{2B} of the heart leads to proliferation of connective tissue of valves that is considered as an undesirable side effect when taking drugs tropic to the 5-HT₂ receptor family.

A number of drugs for the treatment of migraine (methylsergide, ergotamine), antiparkinsonian drugs (pergolide, cabergoline), drugs for the treatment of pituitary adenoma, have significant side effects (primarily, valvular disease and carcinoid syndrome) associated with 5-HT_{2B} receptor activation. It significantly limits their clinical use [2]. Currently, routine screening for 5-HT_{2B} receptor affinity is recommended for drugs planned for the clinical phase of studies [3].

Thus, the search for new ligands selective for various 5-HT₂ receptor subtypes is an important scientific and practical problem that should be solved by application of contemporary computer modeling that can significantly optimize the stage of development of active molecules which pharmacological profile would include a predominant selectivity for 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} subtypes.

MATERIALS AND METHODS

The study design consisted of the following constituent elements:

- analysis of theoretical data on the ligand binding site;
- determination of the localization and structure of the ligand binding pocket;

- determination of criteria for selection of compounds based on docking results;
- docking of libraries of cyclic peptides and selection of the most promising compounds.

Molecular docking was performed using open source software and information sources available in free access on the Internet. Models of 5-HT₂ receptors in combination with reference ligands placed in the Protein Data Bank (PDB) were used as targets for docking process. They were obtained by X-ray structural analysis with a resolution of 2.7 - 3.0 Å:

- model 5-HT_{2A} receptor in complex with risperide, PDB ID 6A93 (hereinafter referred to as “target A”);
- 5-HT_{2B} receptor model in complex with methylergonovine, PDB ID 6DRY (hereinafter referred to as “target B”);
- model 5-HT_{2C} receptor in complex with ritanserin, PDB ID 6BQH (hereinafter referred to as “target C”).

Macromolecules and peptide ligands were prepared using the MGLTools 1.5.4 utility kit [4].

The generation of libraries of peptide ligands in SDF format was performed using the Bioware CycloPs software [5]. Semi-flexible docking was carried out using the AutoDock Vina 1.1.2 software [6].

The PLIP software was used to visualize the protein-ligand interaction, as well as to clarify the positions of the amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction with the ligand [7].

The library of peptide ligands CXXC (where X is proteinogenic L-amino acids, as well as D-forms of alanine, lysine, tryptophan, and phenylalanine) was chosen as a starting set of structures for docking, while the presence of a disulfide bond in the structures was considered as a modification capable of enhance the biological activity of original peptide compounds, as well as the addition of some D-amino acids. Modeling a peptide with limited conformational mobility increases its selectivity to the selected binding site; therefore, at the first stage, we determined the basic structure with the smallest cycle, followed by an increase in selectivity by extending the chain. Thus, the chosen sequence of actions was determined by the aim of simulating a number of relatively simple physiologically active substances of peptide nature, consisting of a small number of amino acids for further synthesis of selected structures, as well as studying their biological activity *in vitro* and *in vivo*.

Following docking of the starting CXXC library the best ligands were selected (to form second-level libraries of the YCXXCY type, where X and Y are proteinogenic L-amino acids and their D-forms).

Docking was performed taking into account the following Vina software settings:

- exhaustiveness = 8,
- num_modes = 20,
- other parameters – by default.

The result of one run of semi-flexible docking using AutoDock Vina 1.1.2 software is a dataset that characterizes several binding models (“poses” of docking, binding models) with the minimum values of predicted binding energies (Affinity, kcal/mol). The number of docking poses is determined by the “num_modes” parameter (maximum number) and the “energy_range” parameter, which define the binding energy range (kcal/mol) between the best and worst result falling into the result set of one run (the default parameter equals to 3).

For the reference and studied ligands the positions of the amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction were determined. To compare the nature of their interaction with the target, the "PScore" index was calculated using the formula.

$$PScore = 2 \times 100 \times (\text{hits} - \text{nonhits}) / (\text{len}_{ref} + \text{len}_{lig}),$$

where:

hits – the number of matches of the amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction between the reference and the studied ligand;

nonhits – the number of mismatches in the amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction between the reference and the studied ligand;

len_{ref} is the number of amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction with the reference ligand;

len_{lig} – the number of amino acid residues of the macromolecule involved in the interaction with the ligand under study.

If the set of amino acid residues involved in the interaction with the reference and the studied ligand is fully consistent, the PScore index is 100%, and if it is incomplete, it is proportionally less than the former one.

Each docking launch was characterized by the following primary and target parameters:

– PScore.Max – the maximum value of the PScore parameter among all the "poses" of the docking for this launch;

– Affinity.maxPScore – Affinity score for the docking pose with the highest PScore.

For indirect assessment of selectivity of the studied ligands between targets "A" and "C" and target "B", PScore.Max (A+C-B) was calculated as the sum of PScore.Max (A) and PScore.Max (C) minus PScore.Max (B).

Evaluation of the selectivity of the studied ligands using the Affinity.maxPScore index was carried out by calculating the parameter "Sel" according to the formula (taking into account the minimum possible Affinity value that equals to -13.0):

$$Sel = 100 \times (\text{Affinity.maxPScore (A)} / -13.0) + 100 \times (\text{Affinity.maxPScore (C)} / -13.0) - 2 \times 100 \times (\text{Affinity.maxPScore (B)} / -13.0),$$

where Affinity.maxPScore (A), Affinity.maxPScore (B) and Affinity.maxPScore (C) is the parameter Affinity.maxPScore score for targets "A", "B" and "C", respectively.

Taking into account the Sel index made it possible to exclude ligands with non-selective binding to all targets, which is typical, for example, for peptides, the structure of which contains several bulky lipophilic substituents.

Following docking of initial CXXC library, the best ligands were selected (for the formation of second-level libraries of YCXXCY type), corresponding to the following criteria:

– the value of the PScore.Max (A+C-B) parameter is not less than 60;

– the value of the parameter Affinity.maxPScore (A) and Affinity.maxPScore (C) no more than -6.0 (for the starting library);

– Sel value is not less than 30.

When selecting peptides in second-level libraries, additional criteria were:

– the value of the parameter Affinity.maxPScore (A) and Affinity.maxPScore (C) no more than -8.0;

– higher PScore.Max (A+C-B) and Sel values than the original compound from the first level library.

RESULTS AND DISCUSSION

Determination of localization and structure of the ligand binding pocket

Currently, a number of crystallographic structures of 5-HT₂ receptor subtypes in combination with ligands are available in free access. Analysis of these complexes makes it possible to clarify the region of drug binding in the structure of the receptor and to identify amino acid residues responsible for interactions with ligands and the development of a biological effect. Taking into account the purpose of the study, which involved the search for ligands that antagonize the A and C subtypes of the 5-HT₂ receptor and lack an agonist effect on the B subtype, the following targets were selected:

– the structure of the 5-HT_{2A} receptor in combination with the antagonist risperidone [8];

– the structure of the 5-HT_{2B} receptor in complex with the agonist methylergonovine [9];

– the structure of the 5-HT_{2C} receptor in combination with the antagonist ritanserin [10].

Based on the analysis of corresponding models from the PDB database using PLIP software and on the basis of theoretical data, the localization of the binding pocket on the receptor and the amino acid composition of protein residues involved in the interaction, as well as the nature of these interactions, were assessed. The results of the analysis of interaction of reference ligands with amino acid residues of 5-HT₂ receptors are presented in Figures 1–3.

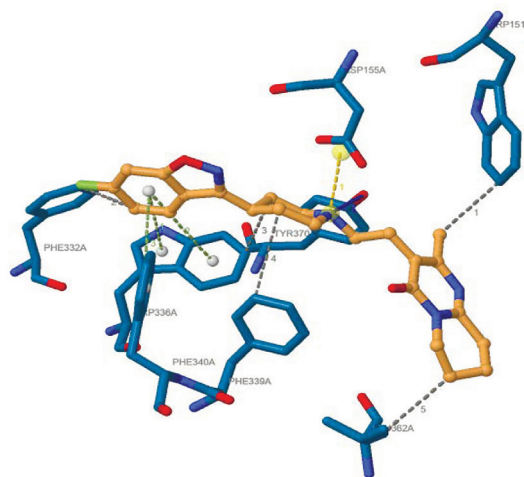


Fig. 1. Three-dimensional visualization of the interaction of risperidone with amino acid residues of the 5HT_{2A} receptor in B-chain (model 6A93)

Рис. 1. Трехмерная визуализация взаимодействия рисперидона с аминокислотными остатками 5HT_{2A}-рецептора в цепи В (модель 6A93)

For model 6A93 the following features were noted:

– the presence of hydrophobic interactions with residues in positions 139B (tyrosine), 151B (tryptophan), 156B (valine), 336B (tryptophan), 339B (phenylalanine), 362B (leucine), 370B (tyrosine);

– the formation of a salt bridge with 155B residue (aspartic acid);

– pi-stacking aromatic interactions with 336B residues (tryptophan), 340B (phenylalanine).

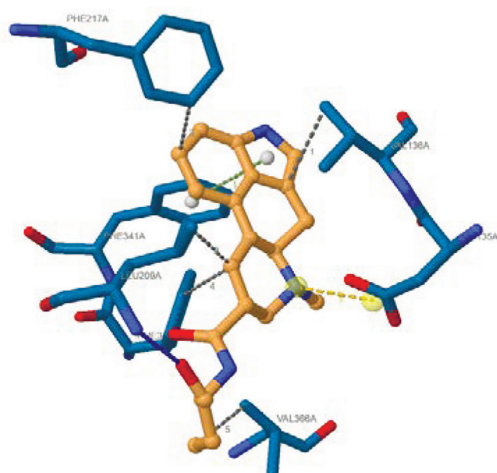


Fig. 2. Three-dimensional visualization of the interaction of methylergonovine with amino acid residues of the 5HT_{2B} receptor (model 6DRY)
Рис. 2. Трехмерная визуализация взаимодействия метилэргоновина с аминокислотными остатками 5HT_{2B}-рецептора (модель 6DRY)

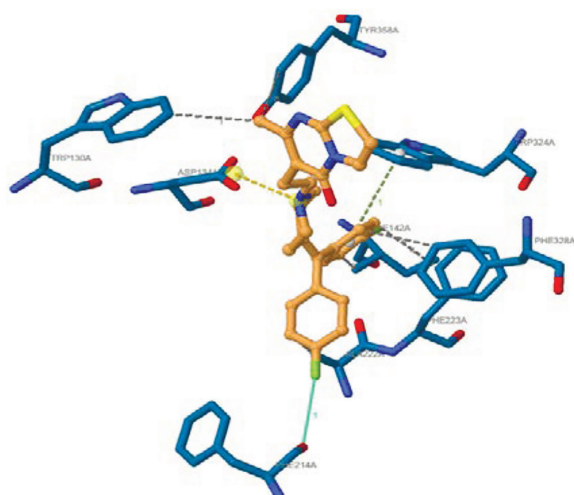


Fig. 3. Three-dimensional visualization of the interaction of ritanserin with amino acid residues of the 5-HT_{2C} receptor (model 6BQH)
Рис. 3. Трехмерная визуализация взаимодействия ритансерина с аминокислотными остатками 5-HT_{2C}-рецептора (модель 6BQH)

For model 6DRY the following features were noted:

- the presence of hydrophobic interactions with residues at positions 136A (valine), 209A (leucine), 217A (phenylalanine), 340A (phenylalanine), 366A (valine);
- a hydrogen bond with the residue 209A (leucine);
- the formation of a salt bridge with 135A (aspartic acid), aromatic pi-stacking interactions with residue 341A (phenylalanine).

For model 6BQH the following features were noted:

- the presence of hydrophobic interactions with residues in positions 130A (tryptophan), 142A (isoleucine), 222A (alanine), 340A (phenylalanine), 223A (phenylalanine), 328A (phenylalanine), 358A (tyrosine);
- the formation of a salt bridge with 134A (aspartic acid);
- aromatic π-stacking interactions with residue 324A (tryptophan), halogen bonds with residue 214A (phenylalanine).

Thus, for three subtypes of the 5-HT₂ receptor, the amino acid residues involved into interaction with the reference ligands were determined. Based on the data obtained, the search area was determined in the composition of the macromolecular target, which is described by the coordinates of the center and the dimensions of a rectangular cell. Narrowing of the region to an active center or ligand binding site provides a reduction in computing power costs, and also reduces the likelihood of obtaining false positive results (i.e., high affinity of ligands when they bind in those regions of the macromolecule that are not involved in mediating the biological effect).

To substantiate the search area for each target using the VinaConfigBuilder utility [11], conditional geometric centers of amino acid residues involved in the interaction with the reference ligands were calculated (Table 1). The dimensions of the search area were chosen so that all amino acid residues involved in the interaction with the ligand were completely inside it, with a margin of 20 angstroms in each dimension (x;y;z) for the possibility of unimpeded rotation of the ligand. Subsequently, the obtained results were used as settings for docking with Vina software.

Thus, based on the results of analysis of literature data and using visualization tools, the centers and sizes of the search area were determined for molecular docking with receptor models. In addition, positions of amino acid residues that form binding pockets were determined for ligands that are reference for these targets. These data were used in the next stage of the study to set up docking launches and interpret its results.

Search area and positions of target amino acid residues involved in the interaction with the reference ligand

Table 1.

Область поиска и позиции аминокислотных остатков мишени, участвующих во взаимодействии с референтными лигандом

Табл. 1.

PDB ID	Receptor	Reference ligand	Coordinates (x;y;z) and size of the search area, Å	Positions of target amino acid residues involved in the interaction with the reference ligand
6A93	5-HT _{2A}	risperidone (inverse agonist)	(16,18;-0,39;18,56) 44*38,7*41	139B, 151B, 156B, 336B, 339B, 362B, 370B, 340B, 155B
6DRY	5-HT _{2B}	methylergonovine (agonist)	(-25,17;-16,55;8,78) 36,6*36,8*37,7	136A, 209A, 217A, 340A, 366A, 341A, 135A
6BQH	5-HT _{2C}	ritanserin (antagonist)	(38,8;30,40;53,84) 43,6*41,3*41,4	130A, 142A, 222A, 223A, 328A, 358A, 324A, 214A, 134A

Docking of cyclic peptide libraries and selection of the most perspective compounds

The initial library of cyclic peptides CXXC was docked. The number of ligands was 462 small molecules. The PScore parameter for each "posture" of docking within one run indirectly indicated the localization of the ligand-target binding site and its remoteness from the binding region of the reference ligand, thus making it possible to estimate the biological value of the Affinity indicator for this "pose". It is obvious that binding with high affinity in the physiologically insignificant region of the receptor (outside the ligand binding pocket) is nonspecific and cannot be considered as a criterion for the selection of promising compounds.

This feature is typical for peptides with a large number of "heavy" lipophilic amino acids (phenylalanine, tyrosine, tryptophan). Their presence in the structure provides high values of scoring function for Affinity, though, the predicted sites of localization of binding to the receptor are determined in physiologically insignificant regions. This may be due to the Vina software's default scoring feature, where hydrophobic interactions have higher weighting coefficients.

Based on the docking results, 7 compounds were selected. Their indicators closely correspond to the specified criteria. The results are shown in Table 2.

It was noted that in terms of PScore.Max (A+C-B), which indirectly characterizes the selectivity between targets "A" and "C" and target "B", the best results were obtained for the peptides CRMC, CWSC and CVVC, CKTC. An important indicator for the selection of promising peptides for the formation of second-level libraries is the Affinity indicator and the ratio of the values of this indicator between targets (Sel).

Based on the selected peptides, 7 second-level libraries of the YCXXCY type were generated and docked with the previously selected targets. The selection strategy assumed an increase in selectivity in level 2 libraries. The research results are presented in Table 3.

It was found that modifications to the CRMC, CWSC and CVVC libraries did not allow the identification of compounds that fully met the selection criteria. When analyzing the results of docking of other libraries, a number of derivatives were noted that met the selection criteria and exceeded the parent compounds in terms of selectivity between targets and the calculated binding energy. The peptide structures FCKTCa, wCfWCY, VCffCG, WCWACA were selected as the most promising.

Results of docking of the starting library of cyclic peptides CXXC with targets A, B and C, selected according to the specified criteria

Table 2.

Результаты докинга стартовой библиотеки циклических пептидов CXXC с мишенями А, В и С, отобранные по соответствию заданным критериям

Табл. 2.

Peptide ligand	Minimal among all "poses" (PScore.Max)				Affinity for docking pose with PScore.Max (Affinity.maxPScore)			
	A+C-B	A	B	C	Sel	A	B	C
CRMC	100,6	58,8	18,2	60,0	33,1	-7,4	-5,0	-6,9
CWSC	99,5	58,8	18,2	58,8	44,6	-7,8	-5,6	-9,2
CVVC	94,0	58,8	18,2	53,3	46,9	-6,4	-4,7	-9,1
CKTC	74,4	40,0	18,2	52,6	48,5	-7,5	-4,4	-7,6
CfWC	66,3	30,8	20,0	55,6	40,8	-7,6	-6,4	-10,5
CffC	65,1	47,6	20,0	37,5	34,6	-10,1	-6,6	-7,6
CWAC	62,0	52,6	22,2	31,6	38,5	-7,5	-5,6	-8,7

- Sel is an indicator reflecting the ratio of Affinity values between targets

Results of docking of second-level libraries with targets A, B and C, selected according to the specified criteria

Table 3.

Результаты докинга библиотек второго уровня с мишенями А, В и С, отобранные по соответствию заданным критериям

Табл. 3.

Peptide ligand	Minimal among all "poses" (PScore.Max)				Affinity for docking pose with PScore.Max (Affinity.maxPScore)			
	A+C-B	A	B	C	Sel	A	B	C
CRMC library - no matching connections found								
CWSC library - no matching connections found								
CVVC library - no connections found								
CKTC library								
CKTC (initial)	74,4	40,0	18,2	52,6	48,5	-7,5	-4,4	-7,6
FCKTCa	77,1	57,1	23,5	43,5	48,5	-9,2	-6,3	-9,7
CfWC library								
CfWC (initial)	66,3	30,8	20,0	55,6	40,8	-7,6	-6,4	-10,5
wCfWCY	80,4	47,1	16,7	50,0	49,2	-9,1	-5,7	-8,7

		Cffc Library							
Cffc (initial)	65,1	47,6	20,0	37,5	34,6	-10,1	-6,6	-7,6	
VCffcG	83,3	50,0	16,7	50,0	40,8	-8,7	-6,4	-9,4	
RCffcK	77,6	52,2	16,7	42,1	58,5	-8,3	-5,4	-10,1	
VCffcW	75,3	37,5	18,2	56,0	42,3	-8,5	-7,7	-12,4	
wCffcR	71,2	33,3	18,2	56,0	43,8	-8,2	-5,4	-8,3	
FCffcW	69,4	40,0	18,2	47,6	34,6	-8,9	-7,9	-11,4	
kCffcY	65,8	36,4	18,2	47,6	36,2	-8,6	-6,9	-9,9	
		CWAC Library							
CWAC(initial)	62,0	52,6	22,2	31,6	38,5	-7,5	-5,6	-8,7	
WCWACA	94,8	58,8	16,7	52,6	40,8	-8,3	-7,2	-11,4	
SCWACV	69,5	63,2	22,2	28,6	47,7	-7,4	-5,1	-9	
FCWACw	66,3	30,8	16,7	52,2	48,5	-8,7	-7	-11,6	
PCWACG	65,2	50,0	18,2	33,3	39,2	-8,7	-6,7	-9,8	
NCWACR	64,3	52,6	13,3	25,0	38,5	-7,4	-5,8	-9,2	

SUMMARY

Thus, based on the results of theoretical data research and carrying out computer modeling, the binding sites of risperidone, methylegonovine, and ritanserin with the corresponding 5-HT₂ receptor subtypes were determined. A two-stage scheme of virtual screening of cyclic peptide libraries was carried out as well. The PScore.Max and Affinity.maxPScore parameters were used to select peptide ligands for their further synthesis and study of their biological activity in vitro and in vivo.

The selected structures FCKTCa, wCfWCY, VCffcG, and WCWACA are characterized by higher selectivity for subtypes A and C of 5-HT₂ receptors compared to subtype

B, which was the main selection criterion for modeling active compounds with antipsychotic activity without manifestation of possible cardiotoxic side effects.

The introduction of non-proteinogenic amino acids during the formation of an initial docking library should be considered as a promising direction for increasing the selectivity of peptide ligands to 5-HT_{2A/C} receptors. This choice should be determined by the nature of interactions between the reference ligands and amino acid residues of the binding site.

It is advisable to carry out studies to confirm the obtained results in silico using the MM-GBSA, MM-PBSA and in vitro methods by measuring the characteristics of affinity (K_d or K_i).

REFERENCES

- Palacios JM, Pazos A, Hoyer D. A short history of the 5-HT_{2C} receptor: from the choroid plexus to depression, obesity and addiction treatment. *Psychopharmacology*. 2017; 234 (9–10): 1395–1418. DOI: 10.1007/s00213-017-4545-5.
- Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med*. 2007; 356 (1): 6–9. DOI: 10.1056/NEJMp068265.
- Papoiian T, Jagadeesh G, Saulnier M, et al. Regulatory Forum Review*: Utility of in Vitro Secondary Pharmacology Data to Assess Risk of Drug-induced Valvular Heart Disease in Humans: Regulatory Considerations. *Toxicol Pathol*. 2017; 45 (3): 381–8. DOI: 10.1177/0192623317690609.
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*. 2009; 30 (16): 2785–91. DOI: 10.1002/jcc.21256.
- Duffy FJ, Verniere M, Devocelle M, et al. CycloPs: generating virtual libraries of cyclized and constrained peptides including nonnatural amino acids. *J Chem Inf Model*. 2011; 51 (4): 829–36. DOI: 10.1021/ci100431r.
- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010; 31 (2): 455–61. DOI: 10.1002/jcc.21334.
- Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43 (W1): W443–W447. DOI: 10.1093/nar/gkv315.
- Kimura KT, Asada H, Inoue A, et al. Structures of the 5-HT_{2A} receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine. *Nat Struct Mol Biol*. 2019; 26 (2): 121–8. DOI: 10.1038/s41594-018-0180-z.
- McCorry JD, Wacker D, Wang S, et al. Structural determinants of 5-HT_{2B} receptor activation and biased agonism. *Nat Struct Mol Biol*. 2018; 25 (9): 787–96. DOI: 10.1038/s41594-018-0116-7.
- Peng Y, McCorry JD, Harpsøe K, et al. 5-HT_{2C} Receptor Structures Reveal the Structural Basis of GPCR Polypharmacology. *Cell*. 2018; 172 (4): 719–30.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.001.
- VinaConfigBuilder. GitHub [Internet]. 2021. Available from: <https://github.com/DeBob-git/VinaConfigBuilder>.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anastasia B. Orlova, Junior Research Fellow, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Alevtina M. Sventitskaya, Junior Research Fellow, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

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

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

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анастасия Борисовна Орлова, младший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Алевтина Митрофановна Свентицкая, младший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

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

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

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

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

The Authors declare that they have no conflicts of interest.

Докинг высокоселективных пептидных лигандов 5-HT_{2A/C}-рецепторов с антипсихотической активностью

©2021. А.Б. Орлова^{1*}, А.М. Свентицкая¹, Н.Г. Венгерович^{1, 2}, А.С. Никифоров¹, И.М. Иванов¹, Ю.А. Прошина¹

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

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

* e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.

После доработки 11.03.2021 г.

Принята к публикации 20.03.2021 г.

Поиск новых лигандов, селективных для различных подтипов 5-HT₂-рецепторов, представляет собой важную научно-практическую задачу для экспериментальной психофармакологии и клинической медицины. Большинство существующих антагонистов 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-подтипов обладают необходимыми противотревожными и антипсихотическими свойствами. При этом они частично селективны к 5-HT_{2B}-рецепторам, активация которых приводит к кардиотоксичным побочным эффектам, что существенно ограничивает клиническое применение данных лекарственных средств.

Для поиска новых высокоселективных лигандов 5-HT_{2A/C}-рецепторов предложен алгоритм проведения скрининга *in silico* с использованием показателей PScore.Max и Affinity.maxPScore, учитывающих сродство низкомолекулярных соединений к каждому подтипу 5-HT₂-рецепторов. В качестве новых перспективных лекарственных средств с антипсихотической активностью рассматриваются циклические физиологически активные вещества пептидной природы. На основе библиотеки СХХС, за счет наращивания пептидной цепи, для дальнейших исследований *in vitro* отобран ряд циклопептидов с высокой селективностью структуры к целевым сайтам связывания.

Также установлено, что, в качестве перспективных направлений повышения селективности пептидных лигандов к 5-HT_{2A/C}-рецепторам, следует рассматривать при формировании стартовой библиотеки докинга введение непротеиногенных аминокислот, выбор которых будет обусловлен природой взаимодействий между референтными лигандами и аминокислотными остатками сайта связывания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серотонин; HT₂-рецепторы; HT_{2A}-рецепторы; HT_{2C}-рецепторы; докинг; пептиды; нейропептиды; антипсихотики

УДК: 615.1

Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий

©2021. А.В. Басевич¹, А.С. Дзюба², И.Е. Каухова¹, А.Е. Третьякова¹, В.А. Сахаров¹

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

² АО «Фармпроект», Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила в редакцию 26.10.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2021 г.

В статье представлены результаты исследования, основывающегося на руководящих документах и научно-информационных материалах о трансфере технологий в сфере обращения лекарственных средств. Исходные данные для расчетов, оценки и анализа результатов исследования взяты из текущей документации на действующей производственной площадке производителя лекарственных средств. Сбор информации в организации осуществлялся посредством изучения рабочей документации и должностных инструкций с последующим проведением интервью с сотрудниками подразделений производителя лекарственных средств, задействованных в трансфере технологий.

Данные, полученные в ходе изучения трансфера технологий подготовки новых нескольких лекарственных препаратов, были обобщены, проанализированы. На их основе разработаны временные диаграммы Ганта для ряда критических процессов. Также представлена оценка критичности отдельных этапов трансфера технологии и контрольная карта руководителя проекта с указанием контрольных точек данного процесса.

Согласно задачам исследования, на основании собранных, обработанных и проанализированных данных по проведению процесса трансфера технологии на производственной площадке производителя лекарственных средств в дальнейшем был разработан оригинальный алгоритм: определена система организации контроля и оценки рисков проектной деятельности по трансферу технологии, способствующая выявлению степени критичности отклонений как на отдельных стадиях, так и для всего проекта.

При необходимости полученный алгоритм можно апробировать в других организациях-производителях лекарственных средств фармацевтической промышленности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансфер технологий; производитель лекарственных средств; производственная площадка; качество продукции; контрольные точки; оценка рисков проекта; надлежащие фармацевтические практики

DOI: 10.17816/phf48535/2713-153X-2021-1-3-18-30

СОКРАЩЕНИЯ:

GxP – надлежащие фармацевтические практики в сфере обращения лекарственных средств;

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты;

ОКК – отдел контроля качества;

ООК – отдел обеспечения качества;

OQ – систематическая и документально оформленная проверка;

PQ – квалификация эксплуатации (проверка, документально оформленное подтверждение соответствия).

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер технологий – логичная, контролируемая и задокументированная процедура переноса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю лекарственных средств или от одного производителя лекарственных средств к другому [1]. В ходе трансфера технологий, при подготовке нового лекарственного препарата на производственной площадке задействовано большое количество подразделений, организованность и слаженность работы которых определяют характер, своевременность и полноту переноса, что оказывает непосредственное влияние на качество выпускаемой продукции.

Основное требование к производителю лекарственных средств при трансфере технологий – сохранение качества выпускаемой продукции и соблюдение правил GxP при экономии материальных ресурсов, времени и площадей. Процедура подготовки нового лекарственного препарата к производству (как оригинального, так и дженерика) – затратный и долгий процесс, включающий в себя разработку, трансфер технологий и регистрацию препарата [2, 3].

Начальные действия по трансферу технологий осуществляются параллельно этапу разработки препарата, включающему анализ литературы по разрабатываемому препарату-дженерику, выбор состава, подбор и утверждение поставщиков сырья и материалов, определение технологий производства и процедур контроля очистки, валидацию аналитических методик и наработку с последующим контролем лабораторной пробы [2, 3, 4].

Важная роль отводится ответственному лицу в составе менеджмента организации, которое должно знать особенности процессов и контролировать качество, своевременность и полноту выполнения работ [5]. Для этого требуется разработка алгоритмов и опорной документации, способствующих четкому пониманию того, когда нужно осуществить контроль и по каким параметрам [2].

В ходе исследования для разработки оригинального алгоритма действий при подготовке нового лекарственного препарата решены задачи по:

- изучению научно-информационных материалов в сфере трансфера технологий;
- определению на базе действующей производственной площадки этапов проекта и последовательности действий, а также временных рамок всех этапов проекта;

- определению задач подразделений, участвующих в трансфере технологий;
- определению роли каждого подразделения и распределению их функций.

При разработке материалов статьи нами использовались актуальные термины, понятия и определения, согласно источникам гражданского права, нормативным правовым актам и документам в сфере фармацевтической отрасли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В мировой практике выделяется ряд видов трансфера технологий, которые могут встречаться при подготовке нового лекарственного препарата на производственной площадке производителя лекарственных средств. Они изображены на рис. 1.

Виды трансфера технологий:

1. Трансфер технологий из лаборатории по разработке новых лекарственных препаратов на производственный участок в рамках одной организации (после проведения собственных научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ с последующим масштабированием технологического процесса).

2. Трансфер технологий с одной производственной площадки или производственного участка на другую в рамках одной организации (с изменением типов основного и вспомогательного оборудования).

3. Трансфер технологий между разными организациями (контрактное производство):

3.1. В ходе трансфера одна организация передает на площадку другой отработанную технологию производства лекарственного препарата;

3.2. У заказчика есть только лабораторная технология и в условия трансфера входит разработка технологического процесса в условиях крупномасштабного производства и выпуск [6].

Объект нашего исследования – действующая производственная площадка производителя лекарственных средств АО «Фармпроект» с портфелем выпускаемых препаратов, большинство из которых включено в список ЖНВЛП.

Особенностью трансфера технологий в организациях фармацевтической промышленности является обязательный учет требований к неизменности качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, соблюдение которых является главным условием их производства и реализации [7].



Рис. 1. Схема видов трансфера технологий
 Fig. 1. Scheme of technology transfer methods

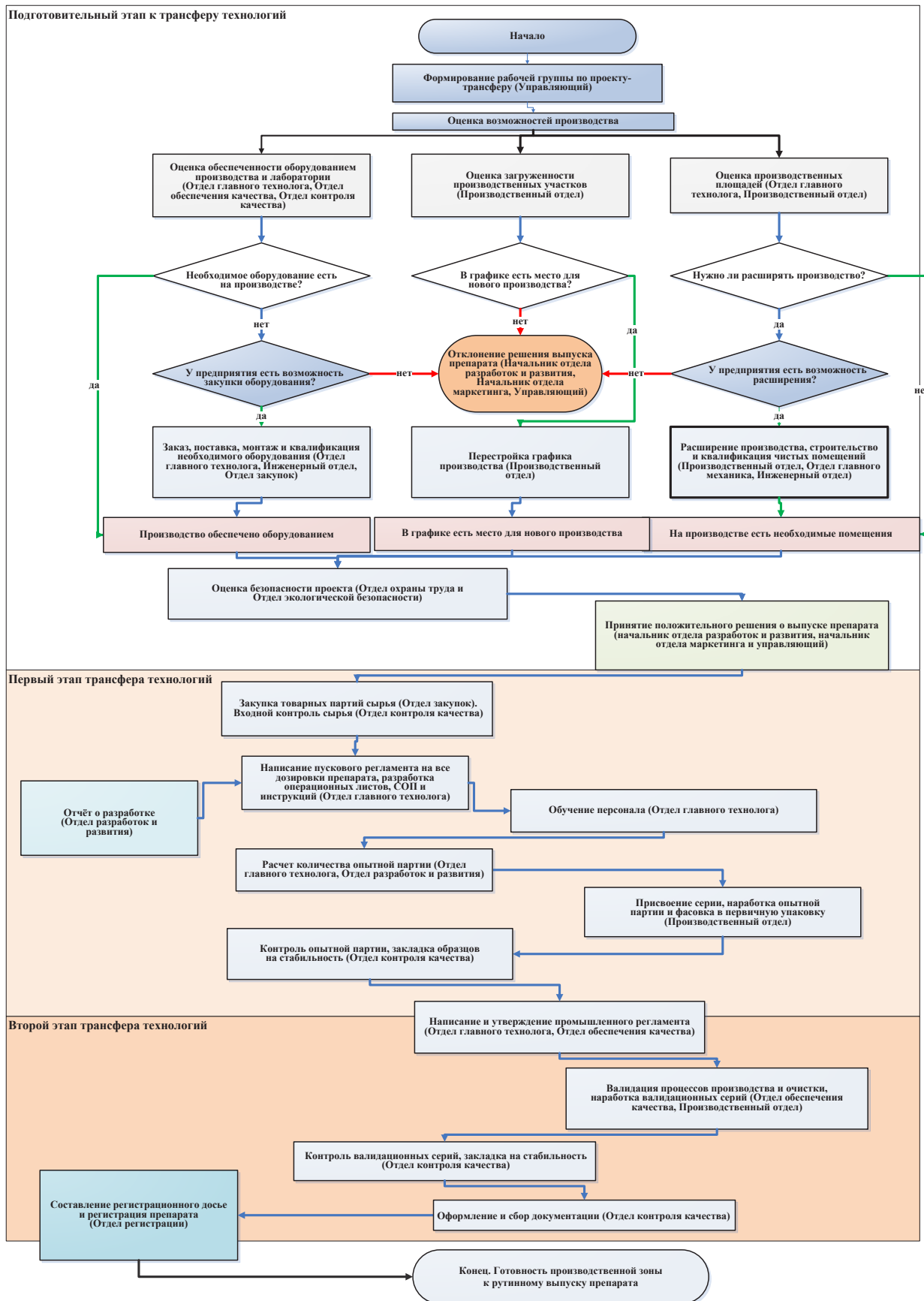


Рис. 2. Алгоритм действий при трансфере технологий
Fig. 2. Action plan for technology transfer

Требования к контролю качества лекарственных препаратов и условиям производства лекарственных средств контролируются уполномоченными государственными органами согласно нормативному документу по качеству. Реализация этой процедуры осуществляется на основании стратегии контроля – планируемого комплекса элементов контроля, который обеспечивает пригодность процесса и качество продукта.

Сбор информации осуществлялся посредством изучения рабочей документации и должностных инструкций с последующим проведением интервью с сотрудниками подразделений производителя лекарственных средств, задействованных в трансфере технологий.

Были собраны данные по:

- срокам заказов сырья и материалов;
- времени их оплаты, поступления на предприятие и передачи на производство со склада;
- срокам вовлечения сотрудников разных подразделений в процессы трансфера технологии, задачам, поставленным перед ними, условиям и срокам выполнения задач, контролю выполнения, оценке результатов исполнения задач;
- подготовке производственного участка к трансферу технологии (времени разработки стандартных операционных процедур по очистке и подготовке оборудования, разработке маршрутных карт, определению сроков трансфера технологии на производственном участке, обучению операторов и другие).

В ходе сбора, обработки и анализа данных применялись:

- алгоритмы по ведению проектной деятельности (составлялись с помощью программы Microsoft Visio);
- временные диаграммы (в данной работе составлялись с помощью программы Microsoft Excel, современные предприятия при планировании проектов используют Microsoft Project).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно задачам исследования, на основании собранных, обработанных и проанализированных данных по проведению процесса трансфера технологии на производственной площадке производителя лекарственных средств был разработан оригинальный алгоритм порядка действий по трансферу технологии.

Представленный на рис. 2 алгоритм отражает процедуру действий при подготовке нового лекарственного препарата.

Алгоритм действий включает в себя три этапа: подготовительный, первый основной и второй основной.

Контрольные точки

В проектной деятельности важно документировать любые отклонения на всех стадиях процесса, с четким

описанием сбоев и неполадок. Это позволит при проведении расследования установленных проблем выявить причину, обеспечить правильную оценку рисков и определить предупреждающие меры [2, 3].

Чтобы подтвердить правильность и качество переноса технологии из лаборатории на производство и качество выпускаемого продукта, необходимо контролировать весь процесс трансфера технологии во всех задействованных подразделениях. Для осуществления контроля деятельности и расчета времени на этапах при построении диаграммы было определено несколько контрольных точек.

Контрольная точка проекта – значимый момент проекта трансфера технологии, связанный с достижением промежуточных результатов [8, 9].

Начальные контрольные точки необходимы, когда требуется уточнение проектной деятельности, в результате которой определяются сроки начала действий по проекту.

Контрольные точки на этапе используются на критичных стадиях, влияющих на длительность проектной деятельности.

Контрольные точки в конце этапов используются на всех этапах и необходимы для передачи информации между этапами, контроля над пониманием работы ответственными подразделениями и степенью полноты ее выполнения, а также для выявления ошибок, отклонений и возникновения рисков в течение проекта по трансферу технологий.

Подготовительный этап

Подготовительный этап алгоритма включает в себя комплексный анализ возможностей организации по выпуску препарата – объекта трансфера. Результаты анализа и оценки производственных ресурсов являются ключевыми в принятии решения о возможности реализации и экономической целесообразности планируемого проекта.

После первичной положительной оценки данного этапа запускается процесс организационных подготовительных работ, связанный с разработкой производственной рабочей документации трансфера технологии препарата и валидацией аналитических методик в лаборатории ОКК.

Проводится оценка производственной и лабораторной зоны на предмет обеспечения требуемых параметров процессов производства и контроля качества и оценку безопасности проекта трансфера технологии. В результате данной оценки деятельность предприятия может развиваться по трем направлениям, представленным на рис. 3.

После оценки обеспеченности производства и лаборатории необходимым свободным оборудованием

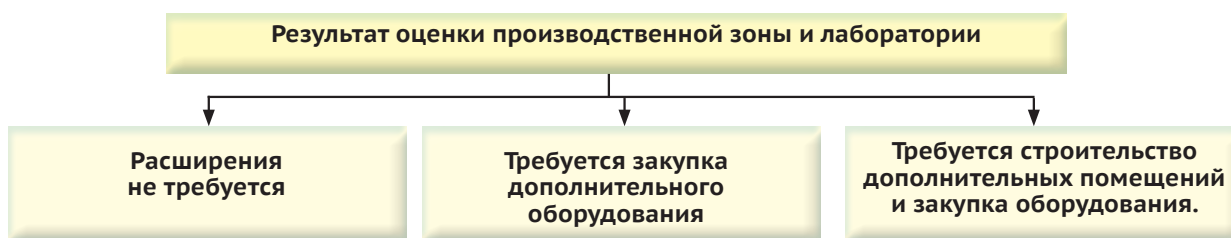


Рис. 3. Результат оценки производственной зоны и лаборатории
 Fig. 3. The result of the assessment of the production area and laboratory

и достаточным количеством помещений оценивается график работы производственной зоны.

В случае, когда у организации нет возможности внедрения нового препарата на производстве из-за отсутствия свободного оборудования, достаточного количества помещений или персонала, а также отсутствует возможность расширения производственной зоны, решение о внедрении и последующем выпуске нового препарата отклоняется.

На момент сбора информации для данной работы в исследуемой организации осуществлялся процесс трансфера технологий без расширения производства и лаборатории и без закупки оборудования. Для такого процесса была разработана временная диаграмма, представленная на рис. 4. Данная диаграмма показывает временной промежуток, необходимый для про-



Рис. 4. Временная диаграмма подготовительного этапа без расширения производства
Fig. 4. Timing diagram for the preparatory phase without production expansion

ведения детальной, последовательной оценки реализуемости трансфера технологии лекарственного препарата в рамках подготовительного этапа, а также подразделения производственной площадки, задействованные в этой работе.

При разработке временной диаграммы было учтено, что процессы могут осуществляться как параллельно, так и последовательно. Для сокращения времени подготовительного этапа ряд процессов (оценку обеспеченности оборудованием производственного участка, лаборатории ОКК, инженерных коммуникаций; оценку производственных площадей; оценку загруженности производственных мощностей и площадей) необходимо проводить параллельно. В этой работе принимают участие технологический отдел, производственный отдел, ОКК и ООК, инженерная служба.

Установление контрольных точек для всех процессов способствует осуществлению контроля деятельности согласно разработанным алгоритмам и соблюдению сроков, определенных в диаграммах.

В данной диаграмме штрихом «|» обозначен конечный контроль на различных стадиях этапа, позволяющий контролировать полноту и качество выполнения действий при ведении проекта по трансферу технологии. Для определения критичности стадии разработана шкала оценки проектных рисков по трансферу технологии, изложенная в табл. 1.

Разработана спецификация контролируемых параметров и лиц, ответственных за осуществление контроля по всем этапам трансфера технологии (табл. 2), с учетом оценки проектных рисков согласно разработанной шкале (табл. 1).

В табл. 2 представлен пример одной из первых точек контроля из контрольной карты подготовительного этапа трансфера технологии. Ответственность за данный этап лежит на генеральном директоре, так как именно он должен быть инициатором всего процесса трансфера технологии. У этого этапа критичность низкая, так как,

Шкала оценки проектных рисков
Project risk assessment scale

Табл. 1.
Table 1.

Категория критичности	Критичность для проектной деятельности	Обознач.
Высокая	Отклонения значительно влияют на длительность и финансовую составляющую проекта и зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	A1
	Отклонения значительно влияют на длительность и финансовую составляющую проекта и не зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	A2
Средняя	Отклонения влияют на длительность и финансовую составляющую проекта незначительно и зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	B1
	Отклонения влияют на длительность и финансовую составляющую проекта незначительно и не зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	B2
Низкая	Отклонения практически не влияют на длительность и финансовую составляющую проекта и зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	C1
	Отклонения практически не влияют на длительность и финансовую составляющую проекта и не зависят от предприятия, на котором осуществляется проектная деятельность	C2

Спецификация контроля параметров на стадии
Parameter control specification at the stage

Табл. 2.
Table 2.

№	Вид контроля	Проект. риски	Название этапа	Ответственные отделы за контроль	Что контролируется на этапе	Дата контроля	Подписи ответ. лиц	Примеч.
1	к	С1	Формирование рабочей группы по проекту-трансферу	Управляющий (генеральный директор)	<p>Формирование группы компетентных специалистов из разных подразделений предприятия для осуществления трансфера технологий</p> <p>Объяснение поставленной задачи и контроль воспринимаемости информации</p> <p>Распределение ответственности между подразделениями предприятия</p>			

если он не будет выполнен в срок, предприятие еще не будет нести дополнительные финансовые и ресурсные потери. Однако если трансфер технологии запущен, то генеральный директор должен организовать первичный этап работы, сформулировать задачи, создать рабочие группы, распределить между участниками рабочих групп функции и ответственность, определить временной период, после которого необходимо осуществить контроль всего этапа, и на основании результатов его выполнения сделать выводы о целесообразности проведения трансфера технологии на данном предприятии.

После положительного решения на подготовительном этапе (а именно, уже после завершения оценки мощностей и возможностей организации) начинается первый основной этап трансфера технологии нового лекарственного препарата.

Заказ оборудования

Этот этап осуществляется в случае, когда в рамках подготовительного этапа и установлено, что на производственной площадке нет необходимого оборудования и требуется его закупка. Для реализации обозначенной деятельности в рамках данной работы также был составлен алгоритм, представленный на рис. 5.

Контроль деятельности осуществляется согласно разработанной временной диаграмме, представленной на рис. 6. По диаграмме можно отследить критичность некоторых стадий для общей длительности проекта и определить, как перенос сроков влияет на задержку и выполнение остальных этапов.

Контроль деятельности осуществляется согласно разработанной временной диаграмме, представленной на рис. 6. По ней можно отследить критичность

некоторых стадий для общей длительности проекта и определить, как перенос сроков влияет на задержку и выполнение остальных этапов.

На данной диаграмме, кроме точек конечного контроля, установлены точки контроля на стадии (71) и начального контроля (01), примером разработанной спецификации к которым становятся табл. 3 и 4, способствующие отслеживанию проекта и согласованию проектной деятельности между этапами.

При проведении комплексного анализа алгоритма, представленного на рис. 5, и временной диаграммы 6 можно выделить наиболее и наименее критичные для длительности проекта стадии.

На диаграмме 6 штриховыми линиями указано возможное изменение длительности процесса, которое зависит от перебоев на различных стадиях. Выявление этих перебоев осуществляется при ведении регламентированного контроля.

Заказ оборудования осуществляется при участии инженерного отдела, отдела главного технолога и отдела закупок (отдела снабжения) после вынесения положительной оценки экономических возможностей предприятия экономическим отделом.

Весь процесс заказа, поставки, монтажа и испытаний оборудования занимает длительное время (от полугода). Поэтому предприятия-изготовители лекарственных средств на начальных этапах разработки проекта нового препарата стараются оценить критичность имеющегося оборудования в производственной зоне и в лаборатории и, в случае необходимости, заказать его.

Таким образом, была разработана временная диаграмма подготовительного этапа с заказом оборудования,

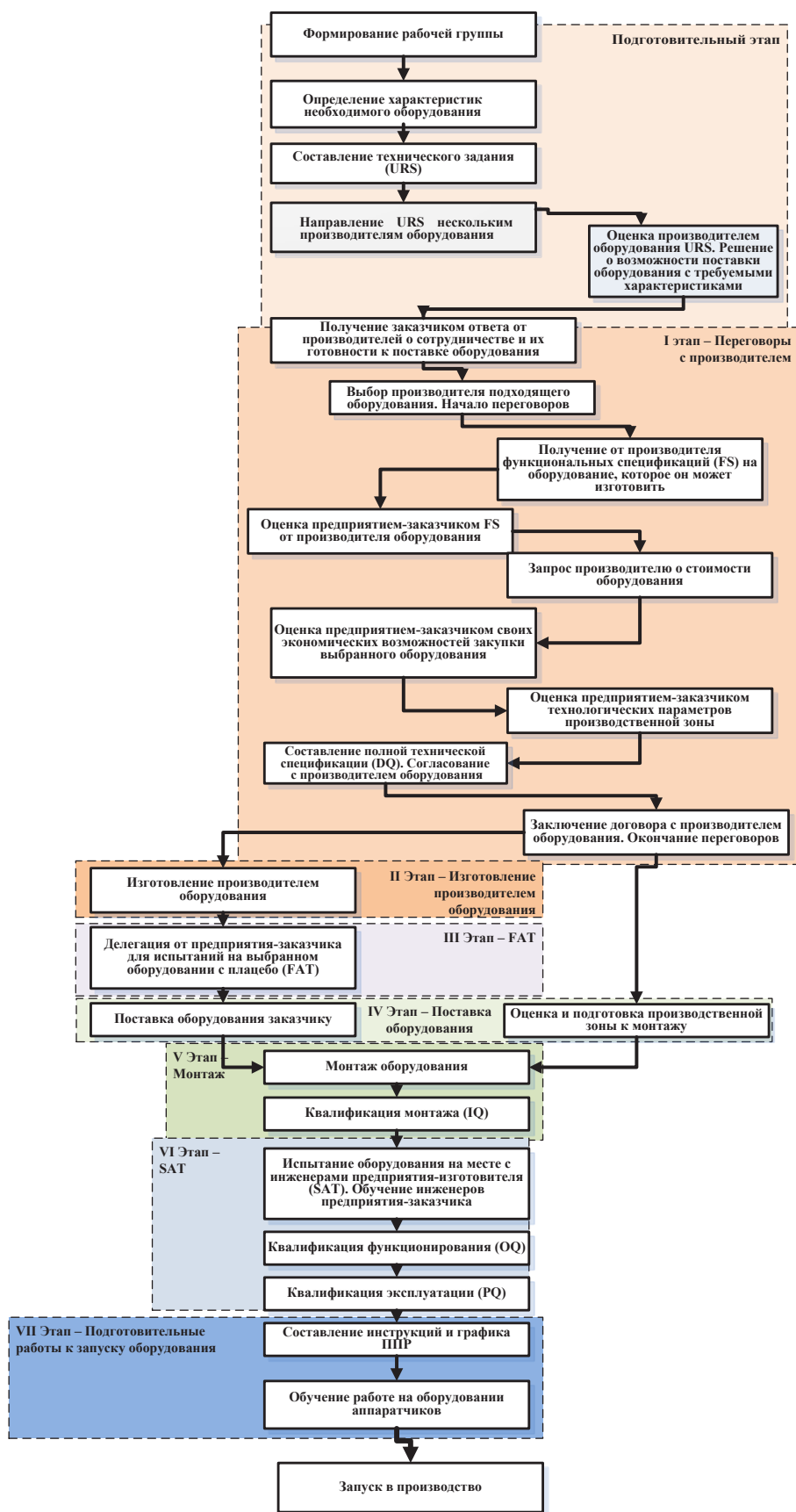
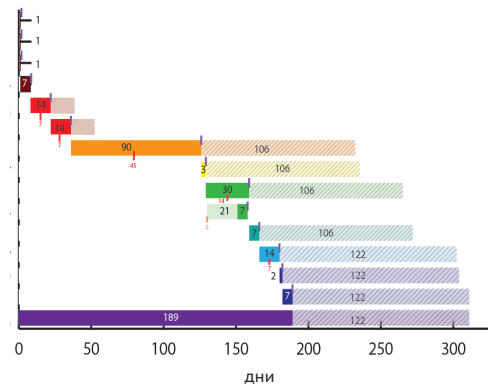


Рис. 5. Алгоритм заказа оборудования
Fig. 5. Equipment order algorithm

Этапы



- Формирование рабочей группы
- Определение характеристик необходимого оборудования
- Составление URS, направление нескольким производителям оборудования
- Оценка производителем URS, ответ заказчику
- Переговоры с производителем
- Заключение договора
- Изготовление оборудования
- Делегация от заказчика и FAT
- Поставка оборудования
- Подготовка производственной зоны к монтажу
- Монтаж и наладка оборудования
- SAT
- Составление инструкций и графика ППР
- Обучение персонала
- Итого



- o| - Начальный контроль
- | - Конечный контроль
- 7| - Контроль на стадии

Рис. 6. Временная диаграмма заказа оборудования
Fig. 6. Timing diagram for the equipment order

Спецификация контролируемых параметров для контроля на стадии
Specification of controlled parameters for the monitoring at the stage

Табл. 3.
Table 3.

№	Вид контроля	Проект. риски	Название этапа	Ответственные отделы за контроль	Что контролируется на этапе	Дата контроля	Подписи ответ. лиц	Примеч.
5	ст7	B2	Переговоры с производителем	1. Инженерный отдел 2. Экономический отдел 3. Отдел закупок 4. Производственный отдел	<p>Оценка функциональной спецификации от производителя оборудования на удовлетворение требований к оборудованию.</p> <p>Оценка функций имеющегося готового оборудования у производителя и выявление ненужных для заказчика.</p> <p>Оценка готовности производителя доработать функции, которые требуются заказчику, но отсутствуют в имеющемся оборудовании, либо оценка готовности производителя изготовить оборудование с удовлетворяющими заказчику параметрами.</p> <p>Оценка экономической возможности закупки оборудования у производителя по поставленной им цене.</p> <p>Оценка отношения «цена – функциональность оборудования», в том числе оценка критичности стоимости ненужных заказчику функций, которые имеются на готовом оборудовании.</p> <p>Оценка соответствия оборудования параметрам производственной зоны, в случае несоответствия выявление возможности и критичности требуемых изменений в производственной зоне.</p>			

Спецификация контролируемых параметров для начального контроля
Specification of controlled parameters for the initial monitoring

Табл. 4.
Table 4.

№	Вид контроля	Проект. риски	Название этапа	Ответственные отделы за контроль	Что контролируется на этапе	Дата контроля	Подписи ответ. лиц	Примеч.
10	н	С1	Подготовка производственной зоны к монтажу	1. Производственный отдел 2. Инженерный отдел	<p>Проверка производственной зоны:</p> <p>Проведение этапа OQ и PQ</p> <p>Подведение требуемых сред.</p> <p>Требуемая степень очистки помещения.</p> <p>Наличие лишнего оборудования, конструкций, отходов, сырья, полупродуктов, готовой продукции и материалов (в случае, если помещение использовалось для хранения).</p> <p>Наличие мешающих монтажу оборудования элементов производства (другого оборудования, КИПиА и проч.).</p> <p>Возможность перестройки графика производства на время монтажа и наладки оборудования без влияния на производительность и объем выпускаемой продукции.</p>			



Рис. 7. Временная диаграмма подготовительного этапа трансфера технологий с учетом заказа оборудования
Fig. 7. Timing diagram for the technology transfer at the preparatory stage, taking into account equipment order

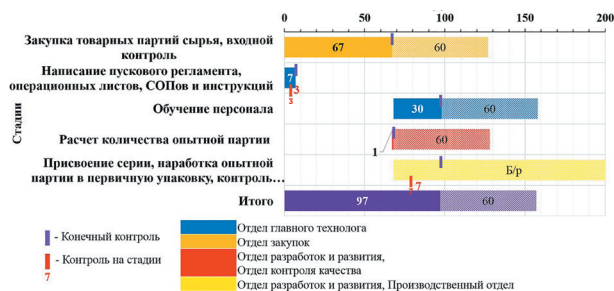


Рис. 8. Временная диаграмма первого этапа трансфера технологий
Fig. 8. Timing diagram for technology transfer at the first stage

представленная на рис. 7, согласно которой можно сделать вывод, что заказ оборудования является наиболее критичным для длительности данного этапа.

Необходимо отметить, что длительные процессы, такие как заказ оборудования и организация или перепланировка чистых помещений на производственной площадке, следует осуществлять по возможности параллельно для экономии времени, затрачиваемого на проект.

Первый основной этап трансфера технологий

После принятия решения по выпуску нового препарата и параллельно со многими действиями подготовительного этапа (например, с заказом оборудования и строительством дополнительных помещений) выполняется разработка лекарственного препарата, по завершении которой осуществляется передача рецептуры и технологии, и начинается первый этап трансфера технологий на производство. На рис. 8 представлена временная диаграмма этого этапа.

Важным аспектом первого этапа является процесс определения объема технологических загрузок, объема и, как следствие, расчета количества сырья и материалов, необходимых для проведения отработки технологии на производственном участке с последующей валидацией технологического процесса. На

основании данных расчетов проводят закупку сырья и вспомогательных материалов, особенностью которого является значительная длительность поставки некоторых компонентов. Например, в исследуемую организацию субстанция поставляется от одного до двух месяцев, компоненты оболочки – три недели, а используемые в производстве других препаратов вещества имеются на складе и их поставки могут быть осуществимы в течение двух недель.

Таким образом, чтобы обеспечить наличие сырья в организации к определенной дате и организовать деятельность без простоя, требуется осуществлять заказ субстанции и вспомогательных веществ в разное время и учитывать возможные задержки поставки. Для осуществления поставленной задачи была разработана временная диаграмма планирования заказа сырья, представленная на рис. 9.

Следует отметить, что простои сырья, оборудования, конструкций чистых помещений и комплектующих на складе приносят убытки организации, так как финансовые вложения уже были осуществлены, но элементы производства в оборот не поступили.

Для установления точных сроков поставок сырья и материалов требуется начальный контроль, который заключается в связи с поставщиком и выяснении аспектов заказа требуемых компонентов и ориентировочного времени их прибытия на склад организации.

Как правило, данные процессы не всегда зависят от организации, осуществляющей мероприятия по трансферу технологий лекарственных препаратов, а могут стать следствием влияния, например, простоев или сбоев у поставщиков сырья, оборудования, конструкций помещений и т.д.

Данные точки контроля, в основном, являются средними, то есть считаются равными 1/2 запланированного срока бесперебойной деятельности на данном этапе. Но на некоторых стадиях они взяты как 1/3 длительности бесперебойной деятельности. Это обусловлено особенностями процесса, требующего осуществления более

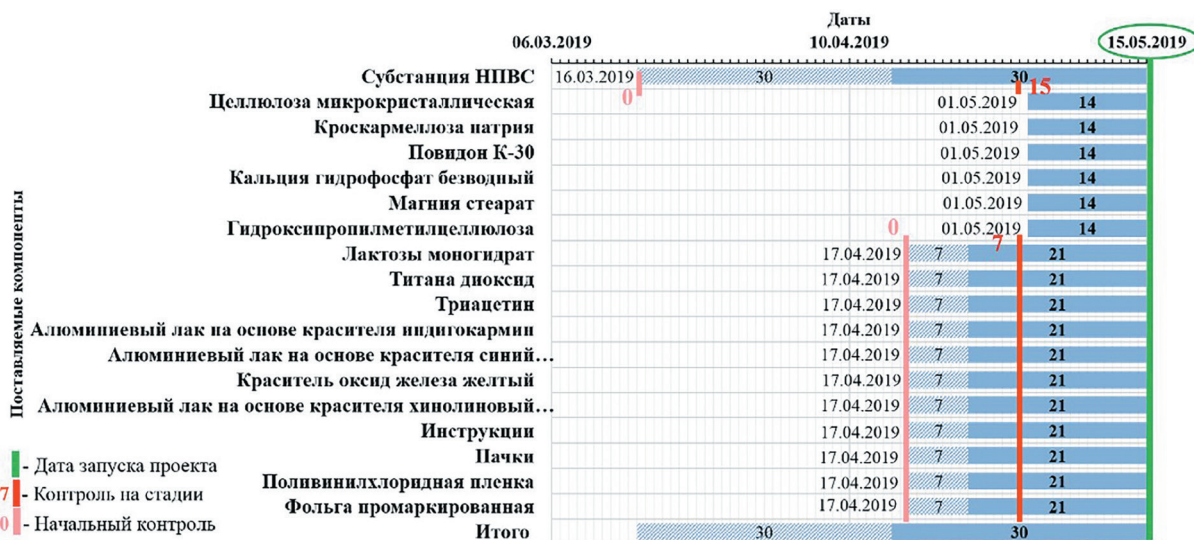


Рис. 9. Временная диаграмма заказа сырья
Fig. 9. Timing diagram for the raw material ordering

частого контроля, или необходимостью своевременного принятия мер по регулированию влияния данных особенностей на длительность. Возможно осуществление более частого контроля, если процесс является критичным и при его ведении возможно возникновение большого числа сбоев и неполадок. То же касается случаев, когда у предприятия нет возможности определить ориентировочные сроки осуществления процесса, что влияет на планирование длительности последующих этапов и общей деятельности по проекту.

Осуществление трансфера технологий в организации представителями группы трансфера технологии начинается после передачи отчета о разработке препарата [3, 10] в отдел главного технолога, занимающегося разработкой пускового регламента – технологического документа, на основании которого осуществляют ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства [11].

Второй основной этап трансфера технологий

После наработки опытных партий продукции и подтверждения их качества начинается второй, заключительный,

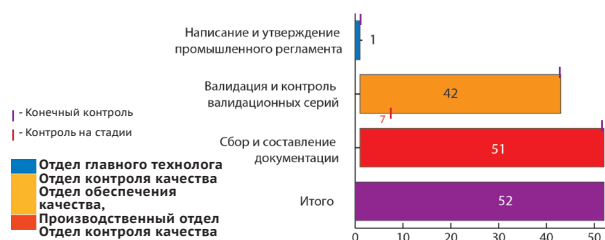


Рис. 10. Временная диаграмма второго этапа

Fig. 10. Timing diagram for technology transfer at the second stage

этап трансфера технологий, по которому также была разработана временная диаграмма, представленная на рис. 10.

Следует отметить, что валидационные серии данного этапа являются тремя конечными сериями опытных партий.

Была разработана спецификация контролируемых параметров второго этапа трансфера технологий, представленная в табл. 5, составленной согласно изученным должностным инструкциям организации.

Спецификация контролируемых параметров при контроле второго этапа трансфера технологий

Табл. 5.

Controlled parameters specification for the second stage of the technology transfer

Table 5.

№	Вид контроля*	Финансовые риски	Название этапа	Ответственные отделы за контроль	Что контролируется на этапе
1	к	C1	Написание и утверждение промышленного регламента.	1. Отдел главного технолога. 2. Отдел обеспечения качества.	К моменту написания и утверждения промышленного регламента: должны быть произведены и проконтролированы качественные опытные партии; процесс масштабирования должен быть признан успешно завершенным. В промышленный регламент входит: документация, подготовленная к пусковому регламенту с более подробным описанием технологического процесса, документация по контролю качества опытной партии; документация по безопасности процесса для персонала; а) документация по безопасности процесса для окружающей среды; экономические расчеты для производства; характеристики вспомогательных веществ и промежуточных продуктов. Промышленный регламент должен быть завершен и утвержден всеми ответственными лицами.
2	к	B1	Валидация и контроль валидационных серий.	1. Производственный отдел. 2. Отдел контроля качества. 3. Отдел обеспечения качества.	Расчет объемов валидационных серий, помимо стабильностей и контроля качества, также учитывает отправку препарата на доклинические и клинические исследования или проведение теста на биоэквивалентность. Валидационные серии данного этапа являются тремя конечными сериями опытных партий, которые не имеют регламентированного размера и нарабатываются в достаточном количестве, чтобы подтвердить правильность и качество переноса технологии из лаборатории на производство и качество выпускаемого продукта. Следовательно, к валидационным сериям предъявляются требования, аналогичные требованиям к опытным партиям.
3	ст7	C1	Сбор и составление документации	1. Производственный отдел. 2. Отдел контроля качества. 3. Отдел обеспечения качества.	Осуществляется после завершения контроля валидационных серий.
4	к	C1	Сбор и составление документации.	Отдел обеспечения качества.	Документация, отправляемая на регистрацию препарата, включает в себя: – документацию, подготавливаемую в рамках промышленного регламента; – досье на валидационные серии, включающего отчет от отдела качества, отчеты о проведении доклинических и клинических исследований или отчет о прохождении теста биоэквивалентности.

Согласно порядку действий, во втором этапе принимают участие следующие подразделения предприятия:

1. Отдел главного технолога.
2. Производственный отдел.
3. Отдел контроля качества.
4. Отдел обеспечения качества.

За каждым подразделением закреплены определенные функции. Они представлены также в табл. 5.

После окончания трансфера технологий на производстве и формирования полного комплекта документации по разработке лекарственного препарата и исследований препарата на биоэквивалентность с подтверждением безопасности лекарственного препарата-дженерика, произведенного после трансфера технологии, формируется регистрационное досье [10]. На этом трансфер технологии лекарственного препарата можно считать успешно завершённым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рудько, А. К трансферу технологий... Будь готов! / А. Рудько // Новости GMP. – 2018 – № 3 (17). – С. 70–74.

2. Technology Transfer (2003). Good Practice Guide. ISPE [Internet]. Available from: http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf.

3. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series [Internet]. 2011; 961. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf

4. Быковский, С.Н. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации / С.Н. Быковский, И.А. Василенко, Н.Б. Демина [и др.] // Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. – Москва: Перо, 2015. – 472 с.

5. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System [Internet]. 2008. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10.

ВЫВОДЫ

В ходе проделанного исследования на действующей производственной площадке производителя лекарственных средств был проведен анализ процесса трансфера технологии лекарственных препаратов.

Разработана оценка критичности отдельных этапов трансфера технологии и контрольная карта руководителя проекта с указанием контрольных точек данного процесса.

Выявлены критические этапы процесса трансфера технологии лекарственного препарата на примере производственной площадки АО «Фармпроект» и предложен оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств, который возможно апробировать в других организациях-производителях лекарственных средств фармацевтической промышленности.

6. Резцов, Е. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли / Е. Резцов // Фармацевтическая отрасль. – 2010 – № 2 (19). – С. 49–52.

7. ICH Q9 (2005). Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. 2005. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

8. ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. 2009. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf

9. Разработка лабораторных, технологических регламентов // Reatorg: сайт. – URL: <https://www.reatorg.ru/complex/predproektnaya-podgotovka-eskiznyy-proekt/razrabotka-laboratorykh-tehnologicheskikh-reglamentov/> (дата обращения: 17.04.2019).

10. Алферов, П. Концепции RIM-III. Контрольные точки / П. Алферов // Русская инструментальная модель управления проектами RIM-III: сайт. – URL: <http://rim-iii.postach.io/post/kontseptsii-rim-iii-kontrolnye-tochki> (дата обращения: 17.04.2019).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Анатолий Сергеевич Дзюба, канд. фармацевт. наук, руководитель отдела разработки и развития АО «Фармпроект», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: anatoly.dzuba@pharminnotech.com

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

Арина Евгеньевна Третьякова, магистрант второго года обучения факультета промышленной технологии лекарств кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: arina.tretjakova@pharminnotech.com

Виталий Александрович Сахаров, магистрант первого года обучения факультета промышленной технологии лекарств кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vitalij.saharov@spcru.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Anatoliy S. Dzjuba, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Head of the Development Department, JSC “PharmProject”, Saint Petersburg, Russia; e-mail: anatoly.dzuba@pharminnotech.com

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

Arina E. Tretyakova, Master Student of the faculty of Industrial Medicine Technology, Department of Economics and Management, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: arina.tretjakova@pharminnotech.com

Vitaly A. Sakharov, Master Student of the faculty of Industrial Medicine Technology, Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vitalij.saharov@spcru.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The development of an algorithm for introduction of a new drug on the existing pharmaceutical production. Stage 2. Transfer of technologies

©2021. A.V. Basevich¹, A.S. Dzyuba², I.E. Kauhova¹, A.E. Tretyakova¹, V.A. Sakharov¹

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

² JSC “PharmProject”, Saint Petersburg, Russia

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

Received October 26, 2020;

Revised December 22, 2020;

Accepted March 23, 2021

The paper presents the results of the study based on the guidelines and scientific data on the technology transfer in the circulation of drugs. The initial data for calculations, assessment and analysis of the study results were taken from the current documentation at the operating production site of the pharmaceutical manufacturer with the participation of the company officials. The data was collected from the company work papers and job descriptions following interviews with a group of unit staff involved in the technology transfer.

The summary and the analysis of the data obtained during the research on the technology transfer for the preparation of new drugs were implemented. It was used to construct Gantt charts for some critical processes. The assessment of the criticality of individual stages of technology transfer and a control chart of the project manager, indicating the control points of this process, was presented.

Hence, the original action plan for the new drug preparation by a pharmaceutical manufacturer has been developed: risk control and assessment system for the technology transfer project activities has been determined to assess the degree of criticality of deviations, both for the individual stages and the entire technology transfer project.

According to the objectives of the study, an original action plan for the new drug preparation by the pharmaceutical manufacturer based on the collection, processing and analysis of the data on the technology transfer at the manufacturing site has been developed.

If required, the original action plan may be tested by other drug manufacturers in the pharmaceutical industry.

KEYWORDS: technology transfer; pharmaceutical manufacturer; manufacturing site; production quality; control points; project risk assessment; good pharmaceutical practices

СУБД Jatoba — отечественная система управления базами данных для эффективной и безопасной работы в медицине и фармацевтике

В СУБД реализованы:



Улучшенные
парольные
политики



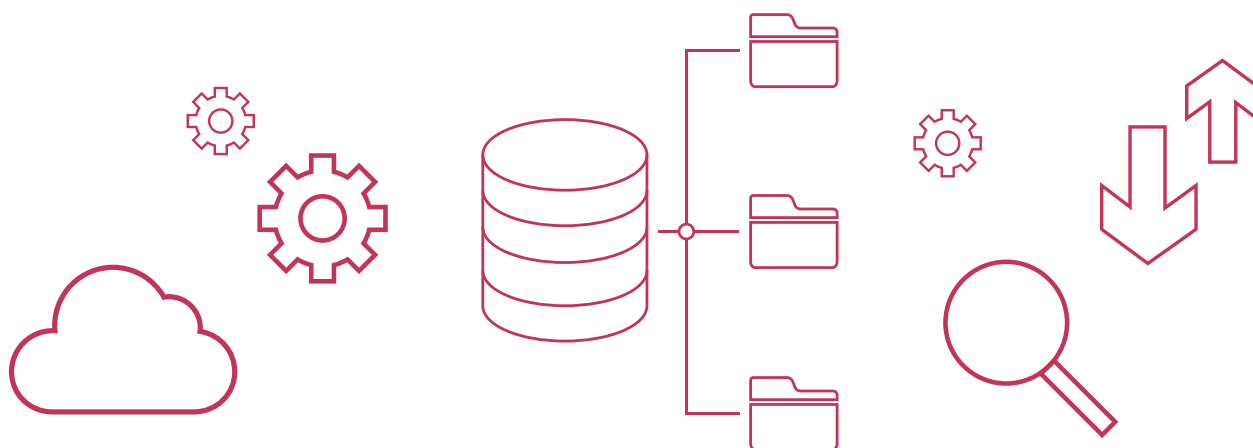
Надежные средства
резервирования
и автоматическое
обеспечение
отказоустойчивости



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



УДК: 615.324; 532.132

Значение оригинальных признаков действующих веществ инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечных инъекций с позиций доказательной медицины

©2021. С.М. Напалкова¹, С.В. Оковитый¹, Д.Ю. Ивкин¹, А.О. Пятибрат²

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

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

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

Поступила в редакцию 08.02.2021 г.

После доработки 25.03.2021 г.

Принята к публикации 30.03.2021 г.

В доступных нам информационных ресурсах нормоконтроля и информационной системе управления НИР Минобрнауки России нам не удалось посмотреть результаты и качество публикаций, отображающих разработку методик и их валидацию по количественному и качественному определению значений признаков инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения.

В связи с этим в настоящее время остаются актуальными результаты, полученные в ходе научно-исследовательской работы на тему: «Разработка методики определения характеристической вязкости инъекционного препарата на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл», а сама методика характеризуется как рабочая и достоверная.

Материалы и методы, которые применялись в ходе исследования по разработке «Методики определения характеристической вязкости инъекционного лекарственного препарата на основе хондроитина сульфата натрия», позволили доказать возможность определения характеристической вязкости для инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата натрия для внутримышечного введения и применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя. Также был произведен корректный и достоверный расчет вязкости испытуемых растворов в концентрационном диапазоне хондроитина сульфата 4,5–20 мг/мл, при этом значение характеристической вязкости, определенной для каждого из испытуемых препаратов, находилось в интервале 0,03–0,042 м²/кг.

В статье мы приводим результаты обзора опубликованных в ряде научных изданий актуальных сведений о современных подходах к лечению и об основных проблемах клинического течения при применении хондропротекторов для лечения артрологических заболеваний.

Учитывая продолжающийся интерес к хондропротекторам, сложности в обеспечении стабильности рецептур на их основе и современные возможности применения машинного обучения в разработке лекарственных средств, мы планируем провести дополнительные исследования в сфере фармацевтического дизайна – Drugdesign от уровня докинга до уровня расчетов на квантовом уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хондропротекторы; хондроитина сульфат натрия; характеристическая вязкость; лекарственный препарат; парентеральное введение; артрологические и ревматические заболевания; клинические исследования; фармацевтический дизайн

DOI: 10.17816/phf64375/2713-153X-2021-1-3-32-45

СОКРАЩЕНИЯ:

ХС – хондроитина сульфат натрия;
 НИР – научно-исследовательская работа;
 ОА – остеоартроз;
 ИЛ – интерлейкин;
 ММП – матриксные металлопротеиназы;
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
 SYSADOA – Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis;
 NO – оксид азота;
 ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2;
 NF-κB – фактор ядерной транслокации;
 СРБ – С-реактивный белок;
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения артрологических заболеваний выпускаются две группы лекарственных препаратов – хондропротекторов по своему происхождению.

Первая группа (мукополисахариды) создана на основе биоактивных концентратов животных тканей. Лекарственные препараты из них обладают довольно высокой терапевтической активностью, однако обладают рядом побочных реакций и противопоказаний.

Вторая группа лекарственных препаратов содержит в виде фармацевтической субстанции хондроитина сульфат натрия.

Из второй группы широко известен инъекционный препарат «Мукосат». В ходе проведения серии экспериментов по изучению его качественных и количественных действующих веществ в соответствии с требованиями Европейской и Британской фармакопей было показано, что субстанции, имеющие характеристическую вязкость от 0,01 до 0,15 м³/кг, позволяют получать лекарственную форму препарата на основе Na-соли хондроитина сульфата соответствующего качества.

Также известно изобретение, относящееся к области медицины, а именно – к составу инъекционной формы лекарственного препарата хондроитина сульфата натрия (ХС) для лечения артрологических и ревматических заболеваний. Это лекарственное средство включает Na-соль хондроитина сульфата с характеристической вязкостью (η), равной 0,01-0,05 м³/кг, в количестве 4–12 мас.%, бензиловый спирт в качестве консерванта в количестве 0,8–1,2 мас.% и воду. Средство может дополнительно включать стабилизатор – натрия бисульфит в количестве 0,09–0,11 мас.%. Инъекционная лекарственная форма ХС обеспечивает необходимый

терапевтический эффект при отсутствии таких побочных явлений, как болевой синдром в момент введения и появление уплотнений в местах инъекций (Патент РФ №2612014 от 19.10.2015 г.).

Изучение специфического действия лекарственного препарата на некоторых экспериментальных моделях патологических процессов хрящевой ткани показало, что препарат обладает свойствами, аналогичными характерным для лекарственных препаратов на основе мукополисахаридов при тех же терапевтических дозах (табл. 1, 2) (Патент РФ №2612014 от 19.10.2015 г.).

В настоящее время инъекционные лекарственные препараты на основе ХС продолжают распространяться на отечественном фармацевтическом рынке. Экспериментально и клинически подтверждено, что их качество напрямую зависит от качества субстанции.

В ходе проведенной НИР на тему «Разработка методики определения характеристической вязкости инъекционного препарата на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл» получены количественные и качественные данные, которые позволяют сделать заключение об эффективности и безопасности лекарственных препаратов на основе хондроитина сульфата (Отчет о научно-исследовательской работе 18-12-ОТ-210817/02).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и методы, которые применялись в ходе исследования по разработке «Методики определения характеристической вязкости инъекционного лекарственного препарата на основе хондроитина сульфата натрия», позволили доказать возможность определения характеристической вязкости для инъекционных препаратов на основе ХС

Распределение по группам

Табл. 1.

Distribution by group

Table 1.

Группа 1 30 животных	Группа 2 30 животных	Группа 3 30 животных	Группа 4 30 животных	Группа 5 30 животных
Хондроитин сульфат, произведенный из субстанции с вязкостью 0,01 м ³ /кг	Хондроитин сульфат, произведенный из субстанции с вязкостью 0,029 м ³ /кг	Хондроитин сульфат, произведенный из субстанции с вязкостью 0,04 м ³ /кг	Хондроитин сульфат, произведенный из субстанции с вязкостью 0,05 м ³ /кг	Хондроитин сульфат, произведенный из субстанции с вязкостью 0,15 м ³ /кг

Возникновение побочных эффектов

Табл. 2.

Occurrence of side effects

Table 2.

	Группа 1 30 животных	Группа 2 30 животных	Группа 3 30 животных	Группа 4 30 животных	Группа 5 30 животных
Выраженный болевой синдром при инъекционном введении препарата	0 крыс	1 крыса	7 крыс	8 крыс	У всех крыс данной группы
Наличие уплотнений	0 крыс	0 крыс	1 крыса	1 крыса	20 крыс
Наличие геморрагий	0 крыс	0 крыс	0 крыс	1 крыса	7 крыс
Наличие инфильтратов	0 крыс	0 крыс	0 крыс	0 крыс	1 крыса

для внутримышечного введения и применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя. Также был произведен корректный и достоверный расчет вязкости испытуемых растворов в концентрационном диапазоне хондроитина сульфата 4,5–20 мг/мл, при этом значение характеристической вязкости, определенной для каждого из испытуемых препаратов, находилось в интервале 0,03–0,042 м³/кг.

В качестве объектов исследования при разработке методики были использованы инъекционные препараты на основе ХС:

– «Мукосат» для внутримышечного введения, 100 мг/мл, 2 мл (ООО «Диамед-Фарма»);

– «Драстоп» раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл, 2 мл («Уорлд Медичин Лимитед», Великобритания, производитель К.О. «Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния);

– «Хондрогард», раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл, 2 мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

Как следует из отчета о научно-исследовательской работы на тему «Разработка методики определения характеристической вязкости инъекционного препарата на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл», он отображает разработку заявленной методики, а его разделы 3. Материалы и методы; 4. Приготовление растворов; 5. Порядок проведения испытаний; 6. Результаты; Приложение А Методика (Вариант 1) и Методика (Вариант 2) выполнены на основании ОФС.1.2.1.0015.15. (Отчет о научно-исследовательской работе 18-12-ОТ-210817/02).

В Приложении 1 «Извлечение из отчета о Научно-исследовательской работе 18-12-ОТ-210817/02 мы представляем основные разделы из отчета о научно-исследовательской работе на тему: «Разработка методики определения характеристической вязкости инъекционного препарата на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В доступных нам информационных ресурсах нормоконтроля и информационной системе управления НИР Минобрнауки России в разделах «Сведения о публикациях» и «Публикации научных организаций» нам не удалось посмотреть результаты и качество публикаций, отображающих разработку методик и их валидации по количественному и качественному определению значений признаков инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения.

В связи с этим в настоящее время остаются актуальными результаты, полученные в ходе разработки методики по определению характеристической вязкости, а сама методика характеризуется как рабочая и достоверная.

Далее мы приводим результаты обзора научных изданий о современных подходах к лечению и об основных проблемах клинического течения при применении хондропротекторов для лечения артрологических заболеваний.

Наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата является остеоартроз – заболевание суставов, возникающее под воздействием различных эндогенных и экзогенных причин, приводящих к поражению всех компонентов сустава. Ожидается, что в ближайшее время, по мере увеличения продолжительности жизни, ОА станет четвертой ведущей причиной инвалидности [1–3].

Ключевую роль в развитии ОА играют интерлейкин 1 β и оксид азота. ИЛ-1 β вызывает индукцию катаболических процессов, включая гиперэкспрессию таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, матриксные металлопротеиназы, синтаза азота, циклооксигеназа-2. Оксид

азота способен ингибировать синтез макромолекул хряща, повышать активность ММП, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов.

Лечение ОА является достаточно сложной задачей и определяется целым рядом факторов, таких как многообразие патогенетических механизмов развития заболевания; наличие хронической боли; прогрессирующий характер повреждения хряща и субхондральной кости; преимущественное развитие ОА у пациентов пожилого возраста; наличие коморбидных состояний, требующих использования лекарств для их лечения; необходимость длительного многолетнего лечения, что заставляет применять препараты с хорошим профилем безопасности и отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Основной целью фармакотерапии ОА является минимизация основных клинических проявлений, т.е. улучшение качества жизни пациента. В соответствии с данными доказательной медицины и рекомендациями международных экспертов в качестве первого шага в фармакологическом лечении выделяют два направления:

1) быстрое снижение болевого синдрома и воспалительных изменений в суставах с использованием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов;

2) замедление дегградации компонентов хряща и прогрессирования болезни с помощью симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) [4–6].

Неселективные НПВП, обеспечивающие эффективное купирование симптомов остеоартроза, часто вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и способны усугублять тяжесть ОА, неблагоприятно влияя на состояние хряща путем снижения синтеза гликозаминогликанов, необходимых для его регенерации.

Фармакологическое действие SYSADOA связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани, что подчеркивает их патогенетически обусловленное действие при ОА.

Поэтому наиболее перспективной группой являются SYSADOA, которая в РФ получила название хондропротекторов [4].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (2003) и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (2016), для ОА коленных суставов доказанным является симптоматический эффект глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата [7]. Они являются базисными препаратами, обеспечивающими компенсацию дефицита гликозаминогликанов, защиту хряща от дегенерации, и оказывают противовоспалительное и вторичное обезболивающее действие.

К настоящему времени среди SYSADOA в лечении ОА наибольшая доказательная база имеется для ХС, который является естественным компонентом элементов хряща и играет биологически активную роль во многих процессах метаболизма различных структур сустава.

Хондроитин сульфат натрия представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных полисахаридных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Полисахаридные цепи, создавая ковалентные связи с белками,

образуют протеогликаны, которые, совместно с макромолекулами коллагена, обеспечивают растяжимость ткани экстрацеллюлярного матрикса и ее устойчивость к компрессии. Молекула ХС принимает участие в транспорте воды, аминокислот и липидов в васкулярных участках хряща, что обеспечивает вязкоэластичные и механические свойства ткани, способствует нормальному функционированию хряща.

Многообразие механизмов действия ХС установлено результатами целого ряда экспериментальных исследований. Хондроитинсульфат подавлял NO-индуцированный апоптоз хондроцитов. Значимое уменьшение апоптозахондроцитов приводило к увеличению производства протеогликанов хондроцитами, оказывало протективное влияние на хрящ. Подавление синтеза ММП предотвращало хрящевую и костную деструкцию, индуцированную ИЛ-1 β экспрессию генов синтазы азота, ЦОГ-2 и простагландина Е₂. ХС уменьшал уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, стимулировал производство синовиоцитами высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. Кроме того, использование ХС улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости за счет подавления синтеза липидов, связывания Е-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина в кровеносных сосудах субхондральной кости. Получены данные о возможности ХС уменьшать резорбцию субхондральной кости, ингибировать продукцию ЦОГ-2, простагландина Е₂ и ММП ИЛ-1-стимулированными остеобластами в субхондральной кости. Продемонстрирована также способность ХС подавлять воспалительный процесс за счет ингибирования фактора ядерной транслокации – NF- κ B. На модели артрита у крыс ХС уменьшал выраженность артрита, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и фагоцитарную активность.

ХС обладает глейотропным эффектом и может применяться и при других заболеваниях. Получены данные, в которых показана способность ХС ингибировать NF- κ B в гепатоцитах. ХС снижал маркеры системного воспаления (ИЛ-6 и СРБ), приводил к отчетливому снижению проявлений атеросклероза при рестенозе бедренной артерии и уменьшал проявления атеросклероза в аорте.

Клиническая эффективность и переносимость ХС у больных ОА изучены в достаточно большом количестве рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Предвзятость, применение различных торговых наименований, неоднородность экспертных комиссий, географические различия, доступность фармакотерапии и неоднородность исследований были факторами, объясняющими противоречивость клинических результатов испытаний [3]. Обобщенные данные анализа всех РКИ, метаанализов и систематических обзоров, посвященных исследованию эффективности ХС при ОА доказывают, что ХС обладает симптоматическим действием (снижает боль и улучшает функцию у пациентов с ОА коленного сустава), замедляет сужение суставной щели [1–3, 8]. Особенностью применения препаратов группы SYSADOA является наступление эффекта спустя 2–8 недель от начала терапии и его сохранение в течение 2–3 месяцев после окончания лечения [1–3]. Это лечение в течение года оказалось экономически эффективным у пациентов с ОА коленного сустава [2]. Особо следует отметить хорошую переносимость и высокий профиль безопасности ХС, которые были отмечены во всех известных клинических исследованиях, в т.ч. и при длительном применении [1, 2, 6].

Большинство известных к настоящему времени препаратов ХС выпускается в виде форм для перорального применения. При попадании в ЖКТ происходит разрушение большинства молекул ХС, и в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, имеющие

низкий потенциал терапевтической активности. Доля нативных молекул в системном кровотоке при пероральном приеме составляет около 10%. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – через 4–5 часов. В среднем биодоступность ХС при пероральном приеме составляет 12–15% [1, 4].

При внутримышечном введении значительные концентрации препарата в системном кровотоке выявляются уже через 30 мин, а максимальная концентрация достигается через час. В синовиальной жидкости препарат выявляется уже через 15 мин после внутримышечной инъекции, а максимальная концентрация ХС в хрящевой ткани достигается через 48 часов. Внутримышечный способ введения ХС увеличивает биодоступность и долю нативных молекул в системном кровотоке, благодаря чему может повышаться эффективность проводимой терапии, быстрее развиваться симптоматический эффект. Преимуществами раствора ХС для внутримышечного применения также является хорошая переносимость, в т.ч. у больных с коморбидными состояниями.

Однако следует отметить и недостатки парентерального пути введения лекарственных препаратов на основе ХС: боль во время выполнения манипуляции, возникновение уплотнений, геморрагий и инфильтратов в месте инъекций. Данные нежелательные явления могут возникать из-за высокой вязкости раствора ХС [9]. В связи с чем была разработана и валидирована методика по выявлению безопасного интервала значений характеристической вязкости раствора ХС [Приложение 1], что позволяет контролировать характеристическую вязкость при производстве раствора ХС на предприятии-производителе лекарственных средств и обеспечить заявленное качество лекарственного средства, а побочные действия свести к нулю.

ВЫВОДЫ

Исходя из оценки результатов проведенных клинических исследований, можно сделать следующие выводы:

1. ХС обладает многообразными механизмами действия и может оказывать влияние на различные механизмы развития и прогрессирования ОА, уменьшает боль, скованность, улучшает функциональные показатели.
2. Противовоспалительный эффект ХС сравним с НПВП, их можно сочетать друг с другом, что позволяет снизить дозу НПВП. При этом, практически, не развиваются побочные эффекты, снижается риск деструкции хряща на фоне приема НПВП.
3. Эффект сохраняется после окончания курса лечения.
4. Результаты исследования, качественные и количественные характеристики, приведенные в методике (Приложение 1) позволяют рекомендовать ее при посерийном контроле качества при производстве лекарственных средств с ХС. Определение характеристической вязкости, по нашему мнению, возможно сделать обязательным параметром в оценке качества лекарственного средства и рекомендовать внести его в методические рекомендации Минздрава РФ.

Инъекционные формы ХС могут быть использованы как в рамках инициальной терапии ОА для индукции ремиссии, так и для систематического применения в лечении заболевания [1, 5]. Однако они нуждаются в совершенствовании.

Также, по нашему мнению, можно рассматривать хондроитина сульфат как основу для симптоматического лечения ОА коленного сустава легкой и средней степени. Но нет доказательств того, что эти результаты могут быть экстраполированы на нутрицевтические препараты ХС, дженерики или препараты, отпускаемые без рецепта.

Учитывая продолжающийся интерес к хондропротекторам, сложности в обеспечении стабильности рецептур на их

основе и современные достижения в применении машинного обучения в разработке лекарственных средств, желателно провести дополнительные исследования в сфере фармацевтического дизайна – Drugdesign (определение селективности при помощи докинга, прогнозирование клеточной проницаемости при помощи машинного обучения, проверка точности докинга) от уровня докинга до уровня расчетов на квантовом уровне.

Предполагаемый порядок наших будущих исследований предусматривает:

1. Выбор и оценку мишени.
2. Подготовку структуры мишени при помощи программы Schrodinger Maestro 12.5 (Release 2020-3).
3. Проведение докинга при помощи программы Schrodinger Glide (Release 2020-3): необходимо определить поле, подготовить лиганды, определить количество конформаций и пространство поиска, натянуть сетку.
4. Оценка молекулярной динамики при помощи программы Schrodinger Prime (Release 2020-3). Золотым стандартом и первой проверкой результатов докинга на сегодняшний день

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Имамединова, Г.Р. Хондритина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины / Г.Р. Имамединова, Н.В. Чичасова // РМЖ. – 2016. – № 22. – С. 1481–1488.

2. Honvo G, Bruyère O, Reginster J-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019; 31:1163–67. DOI: 10.1007/s40520-019-01253-z.

3. Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv. Ther.* 2019; 36:1085–99. DOI: 10.1007/s12325-019-00921-w.

4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под редакцией Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепихина [и др.] – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.

5. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации / Е.Л. Насонов // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – № 9. – С. 408–415.

6. Honvo G, Reginster J-Y, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging*. 2019; 6 (Suppl. 1): S65–S99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z.

7. Pendleton A, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis:

является проверка при помощи молекулярно-динамического подхода MMGBSA или MMPBSA.

5. Квантово-механическая оценка энергии встраивания лиганда ORCA 4.2.1 (разработка Max Planck Institute). Данный этап заключается в применении гораздо более тонких и точных методов оценки связывания перспективных комплексов, полученных при помощи докинга.

Методами квантовой химии проводится дооптимизация геометрии лиганда. Далее, выполняется квантово-механический расчет энергии комплекса из первых принципов и дополнительные расчеты при помощи методов повышенной точности с учетом обменно-корреляционного взаимодействия.

По нашему мнению, такой подход позволит разработать более качественный лекарственный препарат на основе хондритина сульфата натрия. Все этапы предполагается сопровождать экспериментами на животных.

Результаты этих исследований мы планируем опубликовать в будущих наших статьях.

report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Reum. Dis.* 2000; 59: 936–44.

8. Beaudart C, Lengel L, Leclercq V, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs*. 2020; 80:1947–59. DOI: 10.1007/s40265-020-01423-8.

9. Патент № 2612014 Российская Федерация, МПК А61К 35/32 (2015.01) А61К 35/12 (2015.01) А61К 31/726 (2006.01) А61К 47/10 (2006.01) А61К 9/08 (2006.01) А61Р 19/00 (2006.01). Средство для лечения артрологических заболеваний: № 2015144704: заявл. 19.10.2015; опубл. 01.03.2017 / Шестаков В.Н., Персанова Л.В., Савельева К.Р., Андреевичева Т.Ю.; патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «ДИАМЕД-фарма» (RU). – 6 с.

10. Венгерович, Н.Г. Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс / Н.Г. Венгерович, Н.В. Ефимов, Н.И. Рогожина [и др.] // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 8–15. DOI: 10.17816/phf20390/2713-153x-2020-1-2-08-15.

11. Самородская, И.В. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран / И.В. Самородская, В.И. Степаченков // *Медицинский совет*. – 2020 – № 4. – С. 153–161. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Дмитрий Юрьевич Ивкин, 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

Александр Олегович Пятибрат, д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: a5brat@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Svetlana M. Napalkova, D.Sc. in Biology, 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

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

Dmitriy Y. Ivkin, Ph.D. in Biological Sciences at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Alexander O. Pyatibrat, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: a5brat@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The significance of the original characteristics of the active substance of injectable chondroitin sulfate preparations for intramuscular injections in the evidence-based medicine

©2021. S.M. Napalkova¹, S.V. Okovityi¹, D.Y. Ivkin¹, A.O. Pyatibrat²

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

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

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

Received February 08, 2021;

Revised March 25, 2021;

Accepted March 30, 2021

Given the data from normative control resources and the research and development information system of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, we were unable to review the results and the quality of publications comprising method development and analytical validation of quantitative and qualitative values of injectable chondroitin sulfate preparations for intramuscular injections.

Therefore, the results obtained in the research "The development of a method for determining the intrinsic viscosity of an injectable chondroitin sodium sulfate preparation for intramuscular injections of 100 mg/mL, 2 mL" remain valid, the method is considered reliable and practical.

The materials and methods used in the research "The development of a method for determining the intrinsic viscosity of an injectable chondroitin sulfate preparation" have provided the possibility to determine the intrinsic viscosity for injectable chondroitin sodium sulfate preparations for intramuscular injections and the use of 0.2 M sodium chloride solution as a solvent. Also, the viscosity of the tested solutions in the concentration range of chondroitin sulfate 4.5-20 mg/ml was accurately calculated, the value of the intrinsic viscosity determined for each of the preparations under test was in the range of 0.03-0.042 m³/kg.

This study presents the results of a review of recent information, published in a number of academic journals, concerning modern approaches to the treatment and major clinical problems when applying chondroprotectors for arthrological diseases treatment.

Considering the continuing interest in chondroprotectors, stability problems with formulations and modern possibilities in the application of machine learning in drug discovery, additional pharmaceutical design research (Drug design) is expected - from the docking stage to the quantum calculations stage.

KEYWORDS: chondroprotectors; chondroitin sodium sulfate; intrinsic viscosity; drug preparation; parenteral administration; arthrological diseases; clinical research; drug design

ПРИЛОЖЕНИЕ К СТАТЬЕ

«Значение оригинальных признаков действующих веществ инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечных инъекций с позиций доказательной медицины», © 2021. С.М. Напалкова, С.В. Оковитый, Д.Ю. Ивкин, А.О. Пятибрат

Приложение 1

Извлечение из отчета о научно-исследовательской работе 18-12-ОТ-210817/02

ФБУ «ГИЛС и НП»	ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ		
	РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ВЯЗКОСТИ	18-12-ОТ-210817/02	
	Дата составления 21.08.2017	Версия	1
		Лист 1	Листов 19

АВТОРЫ: Савельева К.Р., Персанова Л.В., Поляков С.В., Глембоцкий С.В., Маринченко Н.Т.

СОДЕРЖАНИЕ:

1. ЦЕЛЬ	4
2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	4
3.1. ОБОРУДОВАНИЕ	4
3.2. РЕАКТИВЫ	5
3.3. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ	5
3.4. ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ	5
4. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ	5
5. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ	6
6. РЕЗУЛЬТАТЫ	18
ПРИЛОЖЕНИЕ	19

1. ЦЕЛЬ

Настоящий отчет отображает разработку методики определения характеристической вязкости в инъекционном препарате на основе хондроитина сульфата раствора для внутримышечного введения. Разработка методики была проведена на основании ОФС. 1.2.1.0015.15. Определение характеристической вязкости было проведено с использованием капиллярного вискозиметра.

2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вязкость – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой.

Удельная вязкость – вязкость, которая показывает относительное приращение вязкости чистого растворителя при прибавлении к нему полимера.

Приведенная вязкость – удельная вязкость, отнесенная к единице концентрации раствора.

Характеристическая вязкость – величина приведенной вязкости бесконечно разбавленного раствора.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

3.1. Оборудование

- Весы аналитические неавтоматического действия «Secura 225D-10RU» (класс точности Специальный – I по ГОСТ OIML R 76-1-2009), Sartorius Германия.

- Титратор автоматический Т 50 в комплекте с фототродом DP5 Mettler Toledo, Швейцария.

- Капиллярный вискозиметр (внутренний диаметр капилляра 0,54 мм).

- Секундомер Агат СОСпр-2б-2-000.

- Колбы мерные класса А, вместимостью 50 мл, 100 мл, 500 мл.

- Пипетки мерные класса А, вместимостью 2 мл, 5 мл, 10 мл.

3.2. Реактивы

- Натрия хлорид Рапгеас кат. № 131659.1210.

- Цетилпиридиний хлорид, с содержанием активного вещества не менее 99,0% Сигмакат. №С9002.

3.3. Стандартные образцы

Хондроитина сульфата натрия Стандарт Европейской Фармакопеи код Y0000280, серия 2.0, идентификационный номер 003U61.

3.4. Исследуемые образцы

1. «Мукосат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл ООО «Диамед-Фарма».

2. «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл серия 170317, годен до 03.2020, ЗАО ФармФирма «Сотекс».

3. «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл серия 1701941, годен до 03.2020, «Уорлд Медицин Лимитед», Великобритания, Производитель К.О. «Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния.

4. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ

Растворы для количественного определения хондроитина сульфата

Стандартный раствор хондроитина сульфата натрия

0,025 г (точная навеска) стандартного образца хондроитина сульфата натрия (предварительно высушенного при температуре 105 °С в течение 4 часов) помещают в мерную колбу объемом 25 мл, растворяют в воде, раствор доводят до метки тем же растворителем, фильтруют через мембранный фильтр тира Millex-NA с размером пор 0,45 мкм или аналогичный. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, раствор доводят до метки водой.

Испытуемый раствор

1 мл препарата помещают в мерную колбу объемом 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр тира Millex-NA с размером пор 0,45 мкм или аналогичный. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл и доводят объем раствора до метки водой.

Раствор титранта

0,5 г цетилпиридиния хлорида моногидрата помещают в мерную колбу объемом 500 мл, растворяют в воде, доводят до метки тем же растворителем.

Растворы для определения характеристической вязкости

0,2 М раствор натрия хлорида

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – 2 недели при хранении в холодильнике.

Испытуемый раствор 1

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диамет-

ром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Испытуемый раствор 2

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 3

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 4

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствора 5

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

5. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

Количественное определение хондроитина сульфата

Определение количественного содержания хондроитина сульфата натрия в исследуемых препаратах было проведено для точного построения графика зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата.

Определение количественного содержания хондроитина сульфата в испытуемых инъекционных препаратах было проведено методом турбидиметрического титрования раствором цетилпиридиния хлорида. Добавление цетилпиридиния хлорида к раствору хондроитина сульфата приводит к образованию нерастворимой ионной пары с сульфатной группировкой. Получившийся продукт образует преципитаты в растворе, что ведет к возрастанию мутности, которая может быть измерена с помощью фототрода, погруженного в раствор образца.

Методика испытания

По 50 мл стандартного и испытуемого растворов были оттитрованы раствором титранта цетилпиридиния хлорида. Для определения конечной точки титрования использовали автотитратор, снабженный фототродом с длиной волны в видимой области 520 нм.

Результаты турбидиметрического титрования представлены в таблице 1. Стандартные и испытуемые растворы были приготовлены в шести повторениях.

Табл. 1.

Результаты турбидиметрического титрования.

№ п/п	Объем титранта, пошедший на титрование СО, мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Мукосат», мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Хондрогард», мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Драстоп», мл
1	3,922	3,993	4,005	3,863
2	3,937	4,016	3,990	3,611
3	3,907	3,992	4,105	3,882
4	4,015	3,975	3,961	3,696
5	3,982	4,105	4,086	3,735
6	4,064	4,061	3,866	3,792
Среднее	3,971	4,024	4,002	3,763
Количественное содержание хондроитина сульфата в препарате, мг/мл		99,5	99,0	93,1

Методика определения характеристической вязкости

Водные растворы ионизированных макромолекул хондроитина сульфата имеют аномальную зависимость приведенной вязкости от концентрации раствора: их приведенная вязкость растет с уменьшением концентрации полиэлектролита, что делает невозможным определение характеристической вязкости раствора полиэлектролита. Возрастание приведенной вязкости водного раствора полиэлектролита при разбавлении вызвано так называемым полиэлектролитным набуханием, т.е. увеличением объема и линейных размеров макромолекулярных клубков из-за усиления электростатического отталкивания одновременно заряженных звеньев цепи.

Полиэлектролитное набухание устраняется либо в присутствии избытка нейтрального низкомолекулярного электролита, либо при поддержании постоянной ионной силы в растворе в ходе разбавления. Тогда концентрация компенсирующих противоионов в молекулярных клубках не изменяется при разбавлении и полиэлектролит ведет себя в растворе как незаряженный полимер.

Для получения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации водный раствор полиэлектролита разбавляли растворами соли разных концентраций. Ионная сила раствора в ходе разбавления остается постоянной, а подобранная концентрация низкомолекулярного электролита в точности равняется ионной силе исходного раствора полиэлектролита.

На основании данных определения характеристической вязкости субстанции хондроитина сульфата натрия в качестве низкомолекулярного электролита был использован 0,2 М раствор натрия хлорида.

В колено трубки вискозиметра наливали объем жидкости, равный 20 мл и вискозиметр помещали в вертикальном положении в водяной термостат с температурой 25±0,1 °С, удерживая его в этом положении не менее

30 мин для установления температурного равновесия. Производили повышение уровня жидкости в вискозиметре через отверстие до тех пор, пока жидкость не поднялась выше отметки. Время t, которое требуется, чтобы мениск прошел расстояние между верхней и нижней отметками, измеряли секундомером с точностью до 0,2 с.

Время истечения испытуемой жидкости определяли, как среднее не менее чем трех измерений.

В таблице 2 приведены значения по времени истечения раствора натрия хлорида и отклонения от среднего значения.

Полученные данные являются достоверными, поскольку результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.

Для доказательства возможности применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя для устранения полиэлектролитного набухания были приготовлены серии растворов препарата «Мукосат». В таблице 3 приведены значения времени истечения растворов препарата и их концентрации

Концентрацию испытуемого раствора в мг/мл рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{V \cdot X \cdot a}{100}$$

Значение приведенной вязкости (м³/кг) рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 100}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a}$$

где

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

τ₀ – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

Табл. 2. Время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и отклонение от среднего значения

№ п/п	Время истечения раствора натрия хлорида, с	Отклонение от среднего значения, %
1	76,6	0,349
2	76,1	0,306
3	76,3	0,044
4	76,4	0,087
5	76,4	0,087
6	76,2	0,175
Среднее	76,33	

График зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата

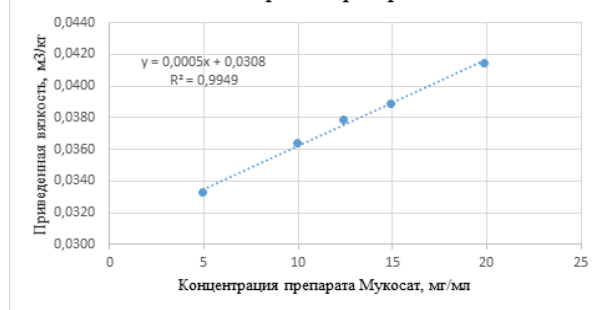


Рис. 1. График зависимости приведенной вязкости (м³/кг) от концентрации препарата «Мукосат» (мг/мл).

Табл. 3. Значения времени истечения растворов препарата «Мукосат» и отклонение результата от среднего значения.

Препарата «Мукосат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 19,9 мг/мл		Концентрация 14,925 мг/мл		Концентрация 12,44 мг/мл		Концентрация 9,95 мг/мл		Концентрация 4,975 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
139,3	0,024	120,7	0,028	112,2	0,059	104	0,032	88,9	0,075
139,3	0,024	120,7	0,028	112,4	0,119	103,8	0,160	89,0	0,037
139,4	0,048	120,6	0,055	112,2	0,059	104,1	0,128	89,0	0,037

V – объем препарата, в миллилитрах;
 a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Муколат» представлены в таблице 4.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Муколат» равна 0,0308 м³/кг.

При расчете концентрация испытуемого препарата в процентах:

$$C = \frac{V \cdot X \cdot a \cdot 100}{100 \cdot 1000} = \frac{V \cdot X \cdot a}{1000},$$

значение приведенной вязкости рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 1000}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a},$$

где

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

τ₀ – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

V – объем препарата, в миллилитрах;

a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Муколат» представлены в таблице 5.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вяз-

кости от концентрации препарата «Муколат», который представлен на рисунке 2.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Муколат» равна 0,3079.

В результате анализа полученных графиков функции приведенной вязкости от концентрации препарата можно сделать вывод, что зависимость носит прямолинейный характер. Прямолинейная зависимость подтверждает оправданность использования

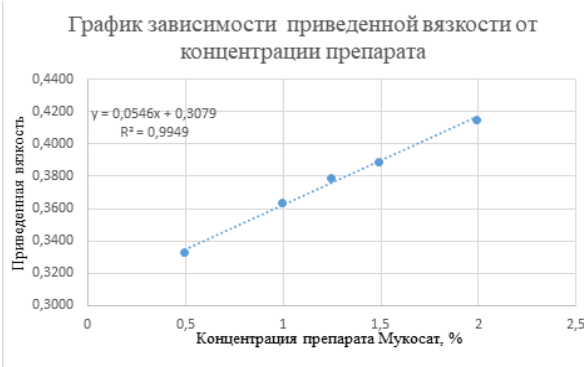


Рис. 2. График зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Муколат» (%).

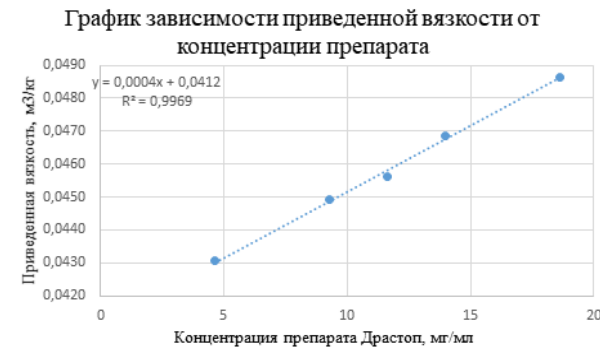


Рис. 3. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (мг/мл) для препарата Драстоп.

Значения времени истечения растворов препарата «Муколат» и отклонение результата от среднего значения.

Табл. 4.

Препарата «Муколат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	19,9	14,925	12,44	9,95	4,975
Среднее время истечение	139,33	120,67	112,27	103,97	88,97
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0415	0,0389	0,0378	0,0364	0,0333

Табл. 5.

Результаты расчета приведенной вязкости препарата «Муколат»					
Препарата «Муколат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Концентрация, %	1,99	1,4925	1,244	0,995	0,4975
Среднее время истечение	139,33	120,67	112,27	103,97	88,97
Вязкость приведенная	0,415	0,389	0,379	0,364	0,333
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0415	0,0389	0,0378	0,0364	0,0333

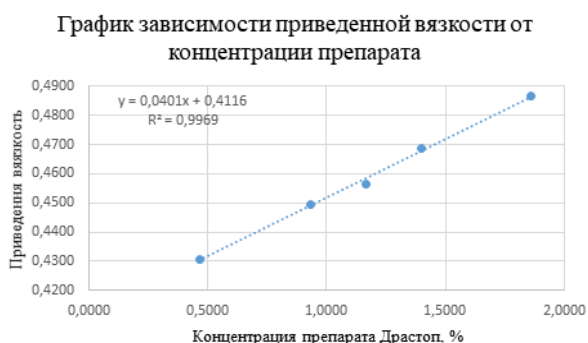


Рис. 4. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (%) для препарата Драстоп.

0,2 М раствора натрия хлорида в качестве низкомолекулярного электролита для устранения полиэлектролитного набухания.

На основании полученных выводов были проанализированы 2 серии препарата на основе хондроитина сульфата натрия. Результаты представлены ниже.

При расчете концентрации препарата в мг/мг согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 7.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной

зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Драстоп» равна 0,0412 м³/кг.

При расчете концентрации препарата в процентах согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 8.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Драстоп», который представлен на рисунке 4.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Драстоп» равна 0,4116.

При расчете концентрации препарата в мг/мг согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 10.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Хондрогард», который представлен на рисунке 5.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Хондрогард» равна 0,0331 м³/кг.

Значения времени истечения растворов препарата «Драстоп» и отклонение результата от среднего значения.

Табл. 6.

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 18,62 мг/мл		Концентрация 13,965 мг/мл		Концентрация 11,638 мг/мл		Концентрация 9,310 мг/мл		Концентрация 4,655 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
145,4	0,046	126,3	0,000	117	0,114	108,4	0,123	91,5	0,146
145,6	0,092	126,2	0,079	116,8	0,057	108,2	0,062	91,8	0,182
145,4	0,046	126,4	0,079	116,8	0,057	108,2	0,062	91,6	0,036

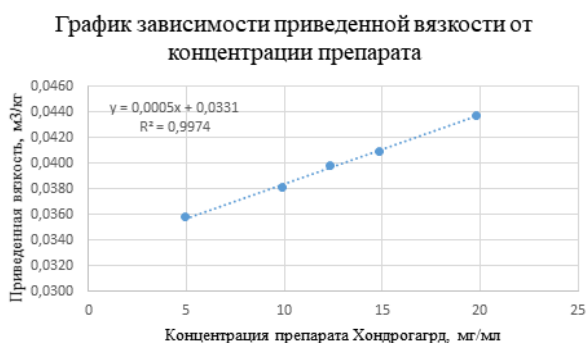


Рис. 5. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (мг/мл) для препарата «Хондрогард».

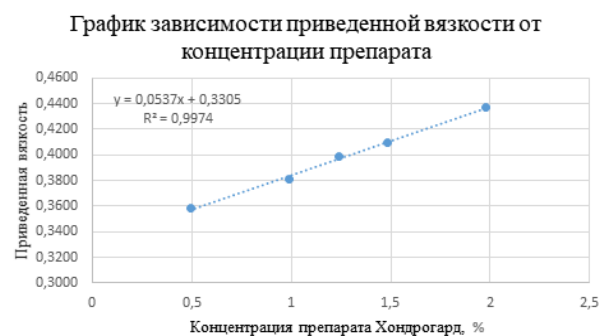


Рис. 6. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (%) для препарата Хондрогард.

Табл. 7.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Драстоп».

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	18,62	13,965	11,638	9,310	4,655
Среднее время истечение	145,47	126,30	116,87	108,27	91,63
Вязкость приведенная, м³/кг	0,0486	0,0469	0,0456	0,0449	0,0431

При расчете концентрации препарата в процентах согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 11.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Хондрогард» равна 0,3305.

6. РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования была доказана возможность определения характеристической вязкости для инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения.

Было доказано возможность применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя для устранения полиэлектролитного набухания, которое исключает

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Драстоп».

Табл. 8.

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация, %	1,862	1,3965	1,1638	0,9310	0,4655
Среднее время истечение	145,47	126,30	116,87	108,27	91,63
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,4864	0,4687	0,4563	0,4493	0,4306

Значения времени истечения растворов препарата «Хондрогард» и отклонение результата от среднего значения.

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 19,8 мг/мл		Концентрация 14,85 мг/мл		Концентрация 12,375 мг/мл		Концентрация 9,9 мг/мл		Концентрация 4,95 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
142,60	0,094	122,8	0,054	114,0	0,029	105,3	0,127	89,9	0,037
142,40	0,047	122,7	0,027	113,8	0,146	105,2	0,032	89,9	0,037
142,40	0,047	122,7	0,027	114,1	0,117	105,0	0,158	89,8	0,074

Табл. 9.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Хондрогард».

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	19,8	14,85	12,375	9,9	4,95
Среднее время истечение	142,47	122,73	113,97	105,17	89,87
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0438	0,0409	0,0398	0,0382	0,0357

Табл. 10.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Хондрогард».

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация, %	1,98	1,485	1,238	0,99	0,495
Среднее время истечение	142,47	122,73	113,97	105,17	89,87
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,438	0,409	0,398	0,382	0,358

Табл. 11.

Характеристическая вязкость исследуемых препаратов.

Характеристическая вязкость	Исследуемые препараты		
	«Мукосат»	«Драстоп»	«Хондрогард»
	0,0308 мЗ/кг	0,0412 мЗ/кг	0,0331 мЗ/кг
	0,3079	0,4116	0,3305

возможность определения характеристической вязкости водных растворов препарата.

Была получена прямолинейная зависимость приведенной вязкости от концентрации препарата в концентрационных диапазонах от 0,5 до 2% с использованием в качестве растворителя раствор натрия хлорида.

Значения характеристической вязкости для исследуемых препаратов приведены в таблице 12.

Согласно данным исследований, описанных в Заявке № 2015144704/15(068849) (22), дата подачи заявки 19.10.2015, Средство для лечения артрологических заболеваний, оптимальный по количеству побочных эффектов диапазон вязкости субстанции инъекционной формы составляет 0,02–0,04 м³/кг. Данный интервал по вязкости включен в методику определения характеристической вязкости препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

МЕТОДИКА (Вариант 1)

Характеристическая вязкость

Норма: от 0,02 м³/кг до 0,04 м³/кг.

Определение проводят согласно ОФС 1.2.1.0015.15 Вязкость, ГФ XIII.

Реактивы

Натрия хлорид Рапгеас 131659.1210

Вода очищенная ФС.2.2.0020.15

Приготовление растворов

0,2 М раствор натрия хлорида

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – w2 недели при хранении в холодильнике.

Испытуемый раствор 1

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Испытуемый раствор 2

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 3

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 4

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствора 5

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Все испытуемые растворы должны быть свежеприготовленными.

Методика измерения

Измеряют время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и испытуемых растворов при 25±0,1 °С в капиллярном вискозиметре ВПЖ-1 (вну-

тренний диаметр капилляра 0,54 мм). Рассчитывают значение приведенной вязкости по формуле

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 100}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a}$$

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

τ_0 – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

V – объем препарата, в миллилитрах;

a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

(Содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате определяется в рамках количественного определения активного вещества в лекарственном препарате согласно фармакопейной статье).

Строят график зависимости приведенной вязкости от концентрации в единицах мг/мл. Точка пересечения полученной прямой с осью ординат (при нулевой концентрации) дает величину характеристической вязкости.

Проверка пригодности аналитической системы

Результаты теста считают достоверными, а аналитическая система пригодной, если выполняются следующие условия:

- результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.

МЕТОДИКА (Вариант 2)

Характеристическая вязкость

Норма: от 0,2 до 0,4.

Определение проводят согласно ОФС 1.2.1.0015.15 Вязкость, ГФ XIII.

Реактивы

Натрия хлорид Рапгеас 131659.1210

Вода очищенная ФС.2.2.0020.15

Приготовление растворов

0,2 М раствор натрия хлорида

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раство-

ра водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – 2 недели при хранении в холодильнике.

Испытуемый раствор 1

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Испытуемый раствор 2

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 3

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор 4

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Испытуемый раствора 5

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Все испытуемые растворы должны быть свежеприготовленными.

Методика измерения

Измеряют время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и испытуемых растворов при $25 \pm 0,1$ °С в капиллярном вискозиметре ВПЖ-1 (внутренний диаметр ка-

пилляра 0,54 мм). Рассчитывают значение приведенной вязкости по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 1000}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a},$$

где

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;
 τ_0 – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

V – объем препарата, в миллилитрах;

a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

(Содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате определяется в рамках количественного определения активного вещества в лекарственном препарате согласно фармакопейной статье).

Строят график зависимости приведенной вязкости от концентрации в процентах. Точка пересечения полученной прямой с осью ординат (при нулевой концентрации) дает величину характеристической вязкости.

Проверка пригодности аналитической системы

Результаты теста считают достоверными, а аналитическая система пригодной, если выполняются следующие условия:

- результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.

УДК: [614.2:616-006.04]:314.4

俄罗斯和俄罗斯联邦西北区肿瘤科活动客观评估系统的发展阶段 (恶性肿瘤患者发病率、死亡率、登记可靠性、年死亡率、中位存活期、观察存活率和相对存活率), 第一部分。

©2021. V.M. Merabishvili¹, A.M. Belyaev^{1,2}

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

² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: mvm@niioncologii.ru

Received November 10, 2020;

Revised January 01, 2021;

Accepted March 20, 2021

我们研究第一部分介绍,在俄罗斯和俄罗斯联邦西北区创建肿瘤科活动客观评估系统 历史简介-包括人口发病率和死亡率所有各种指标的动态数列,表明提高原发恶性肿瘤患者登记可靠性和积极性。

俄罗斯和俄罗斯联邦西北区,恶性肿瘤发病率标准化指标水平比较低。世界有450个癌症登记处。其中俄罗斯恶性肿瘤发病率的等级位置大约在第300位。大部分部位癌症的死亡率比欧洲平均指标高。

关键字: 恶性肿瘤;俄罗斯;俄罗斯联邦西北区;发病率;死亡率;登记可靠性;等级登记处。

DOI: 10.17816/phf52981/2713-153X-2021-1-3-46-55

绪论

俄罗斯国家发病统计是在十九世纪中期，在1842年6月22日制定法律后出现的。根据“为了了解全国要医疗服务的发病人数”【1】制定的法律，所有医生每一年必须发给省医学部门关于所治疗的病人信息。

最早的癌症统计研究著作之一是P.I.季霍夫撰写的“迈向肿瘤学说”(1900)【2】。1908年全俄抗癌协会成立了。1910年出版了N.N.彼得罗夫【3】撰写的肿瘤学须知。在俄罗斯沙皇时没有对抗恶性肿瘤任何体系。当时在国外肿瘤医疗服务的状态也是一样的情况。癌症患者主要在外科诊所接受治疗。

苏联时期，在1934年人民政府委员会发布1135号决议，在52个州中心和区中心建立了肿瘤学连锁机构。

二十世纪三十年代，在全世界和苏联有些地方尝试创建客观登记新肿瘤患者系统。但是在1950年苏联卫生部才发布关于“新癌症病人登记的特殊法案”

1953年苏联政府进行所有癌症病人的普遍登记。

该国的第一本统计汇编于1962年出版【4】。不要通过这本和以后出版的几本参考书以及通过国际出版物“五大洲癌症”来真正地判断肿瘤的发病率。在整个二十世纪六十年代在苏联和全世界进行尝试有关肿瘤病人数据的收集、分析和处理方法论。实际上肿瘤发病率的动态序列判断不早于1970年才有可能性【4,5】。

在二十世纪七十年代和八十年代由于电子计算机的出现，新的肿瘤病人注册系统开始建立“群体癌症登记处”。

在我国特别重视这一领域发展的人就是俄罗斯医学科学院的院士 N.N.纳帕尔科夫(Napalkov)教授(图画1)。从上任(以 N.N.彼得罗夫名义的肿瘤学研究所)所长开始，在1974年出访世界卫生组织回国后，在我国竭力创建肿瘤服务的统一自动化信息处理系统，进行客观的(包括根据国际标准)信息评估。为此，N.N.纳帕尔科夫在1975年率先组织了一个小组，然后组建了肿瘤统计实验所，并邀请了本文作者-- V.M.梅拉比什维利(Merabishvili)一同做此工作。

40年前(1980年)列宁格勒成为俄罗斯第一个有自动化信息处理系统的群体癌症登记处，从1993年开始这里有完全合格的群体癌症登记处，它的工作经验遍布全国。

这种工作的结果是在国内和国外出版些系列书籍、杂志文章【6-25】。从1983年开始，列宁格勒--圣彼得堡有关肿瘤发病率的资料就刊登在国际癌症研究所出版的“五大洲癌症”上，т. VI-X【26-31】。



图1. (原苏联)俄罗斯医学科学院院士N.N.纳帕尔科夫教授(1932-2008)

Fig. 1. Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Professor N.P. Napalkov (1932-2008)

目前俄罗斯所有的行政区都有群体癌症登记处。但是，只有使用我们的程序的群体癌症登记处，才能计算最准确，并反映肿瘤服务现实状况，观察恶性肿瘤患者存活率和(最重要的)相对存活率。由于情况复杂，不能从7号国家状态报告表中获得整个国家状况的评估。首先原因，有关在癌症登记处数据库外形成的过时的分析指标采集，另外一个原因是很多地区登记处的人员配备不是很好(在许多地区没能遵守卫生部颁发的标准)。

资料和方法

最近45年，我们与白俄罗斯肿瘤学和辐射学科学研究所、P.A.赫尔岑(Gercen)莫斯科肿瘤学研究所的同事们一起出版了大量的有关癌症护理分析状态以及参考资料【8,9,15,17,22,32,33】。

这些刊物，是以新建立的俄罗斯联邦西北区群体癌症登记处数据库中的信息为基础，我们要特别注意最后三本专题文章 -- 特快信息3、4和5【34-36】，这些文章以及一系列刊物，都客观地描述该国的肿瘤学服务状况。

重要的是要注意到，该国正在进行的抗癌措施的发展和效率是具有积极性的，与欧洲平均指标相比没有本质上的区别。

首先，有关人口死亡率的动态变化。60年之内，俄罗斯人口中恶性肿瘤引起死亡率的标准指标(消除人口年龄结构的差异)一直在下降。

最后二十五年，恶性肿瘤患者的统计确实有所提高。中位生存率以及观察存活率和5年相对存活率的指标都有增长。

让我们有序的研究，评估俄罗斯肿瘤服务活动使用分析指标的优缺点，以及原因。遗憾的是，我国抗癌措施的效率评估，不是靠着在该国所有行政区创建的癌症登记处数据库的资料进行的，而是通过区、州和全俄罗斯的7号表格报告的数据求和而形成的。根据俄罗斯卫生部的决定，去年的报告应在1月20日之前形成。但此，肿瘤防治所还没有接到大量的医学起初的数据，此外，年报的文件中并未包括大量年报的死亡医疗证明，这不符合像寿命不到一年的癌症患者比重这样指标的数值。该国死者数据库的形成在年报之后的二月份才完成（总结死者数据库第十三个月）。全世界，肿瘤服务状态分析是在不早于12到24个月以后进行的。应该先仔细核对每个起初文件、明确信息卡的主要参数和组织学诊断、消除双成的和未确诊癌症患者的资料，然后才分析。我们在圣彼得堡建立了儿童群体癌症登记处，仔细地监测每例恶性肿瘤事宜，在所有的医疗预防机构进行每个患者核对。然而，68个月后，我们收到有关恶性肿瘤患儿的文件。以现有的人员配备标准，不可能对成年人进行此类工作。目前世界上，观察第一年的时候新登记的恶性肿瘤患者中有30%至45%死亡，在俄罗斯（根据官方数据）-- 22%（2019年）【33】。两年以后，俄罗斯的任何群体癌症登记处的数据库都表明，在观察第一年的时候死亡的患者比重不少于30%至35%，在男性人群中，不少于40%【33】。其他参数也不合乎俄罗斯肿瘤服务的实际情况，例如早期癌症比重（根据2019年的数据这为57,4%，实际上不超过35%【33】），久病忽视率（第四期癌症的比重）-19,8%。

2019年，恶性肿瘤患者的人数达到了四百万人（3928338）【33】，但是赫尔岑莫斯科肿瘤学研究所所发出的手册中都没有说，从2011年开始俄罗斯有二十几个行政区无法接触死者数据库。而且，很多地区从那一年开始5至7年之内也不能接触死者数据库。

俄罗斯联邦西北区是俄罗斯唯一有从群体癌症登记处的数据库删除死者的可能性的，为此，彼得罗夫肿瘤科学研究所的领导人，给西北区所有的市长以书面形式表明，医生们治病过程中能接触患者的个人资料，可是无法获得死者的死亡日期就会不符合国家状态报告，也不能准确地理解所进行治疗措施的效益。

因此可以假设，“注册的”100至150万患者实际上是“死者”。并且，俄罗斯总人口中大约3%有治好的癌症。这是令人深思的数字！

结果与讨论

让我们根据-俄罗斯联邦西北区，人口癌症登记数据库，超过一百万次观察，研究对俄罗斯人口进行癌症治疗的真实状态。

发病率

在图2、3，世界上有些国家的恶性肿瘤发病率标准化指标的等级分布（分男女）（C00-96）。俄罗斯和五个行政区的癌症登记表仅占第300位。

图2。世界某些国家的恶性肿瘤。统计（C00-96）。男性。2008-2012年。【31,32】

图3。世界某些国家的恶性肿瘤。统计（C00-96）。女性。2008-2012年。【31,32】

我们的同事在计划进行抗癌措施时，经常主要任务定为减少人群的癌症发病率和死亡率。

降低人口中癌症发病率的目标，该国扩大人口医疗检查措施、采用癌症筛查、使用早期发现癌症的新方法、改善患者注册、进行其他大众检查和寻找恶性肿瘤的积极措施。

此外，应该考虑到人口年龄结构的变化--就是增加老年人的比重。我们的研究表明，从1959年到2018年在俄罗斯退休年龄的人口比例增加了一倍，从13%增至25%。

图4表明，圣彼得堡特定年龄的恶性肿瘤发病率水平。与其它的不同，我们的特定年龄指标不是汇总5年或10年时间的观察结果计算的，而是按照选定的患者组每一年的结果计算的。意思是说，这里有1、2、3岁.....17、18、19、.....34、35、36

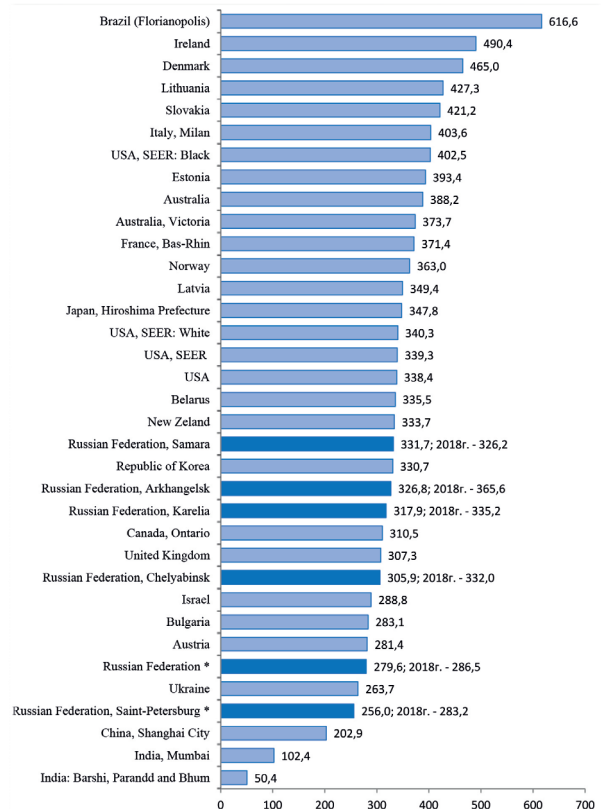


图2。世界某些国家的恶性肿瘤。共计(C00-96)。男性。2008-2012年。【31,32】

Fig. 2. Malignant tumors in some countries. Total (C00-96). Males. 2008-2012【31, 32】

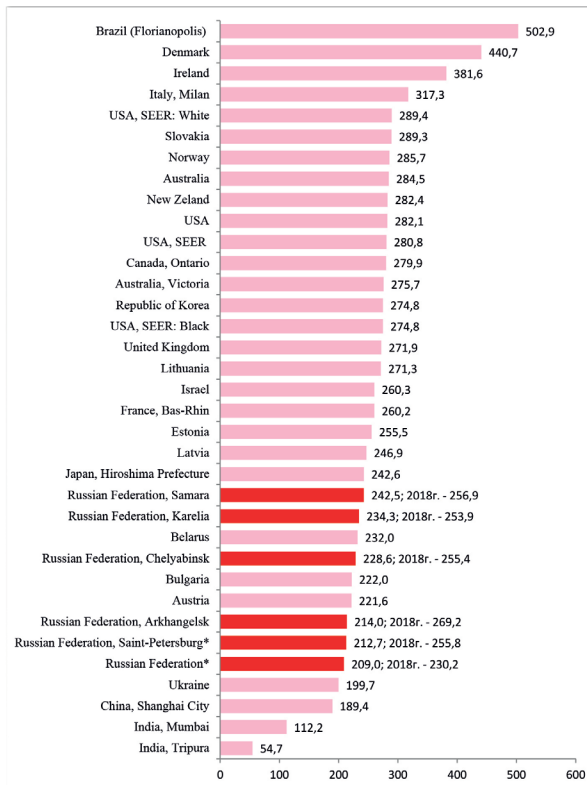


图3。世界某些国家的恶性肿瘤。共计(C00-96)。女性。2008-2012年。[31,32]

Fig. 3. Malignant tumors in some countries. Total (C00-96). Females. 2008-2012 [31,32]

、.....77、78、79岁患者的发病率。结果我们按照曲线的形状做下列结论。

35岁以下人群中癌症发生的危险低极了--每个岁数的10万人中只有10到15个发病人。然后随着

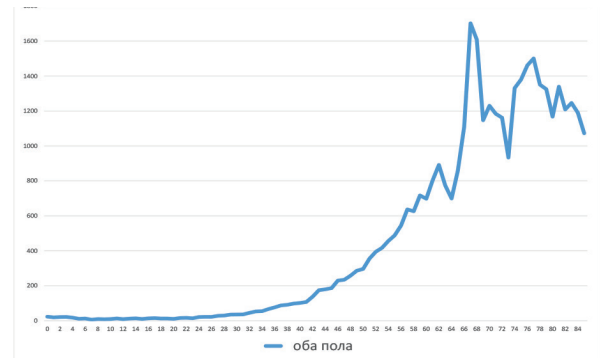


图4。表示圣彼得堡特定年龄的恶性肿瘤发病率指标。(两性)

Fig. 4. Age-specific incidence rates of malignant tumors in Saint Petersburg

岁数增加每一岁，癌症发生的危险增加10%，岁数增加5岁，癌症发生的危险就增加50-70%。年龄大人群中发生癌症可能性比年轻人的一大百倍。

使用所有抗癌手段和方法，就可以也应该降低人群癌症死亡率。

在一览表1上可以看到俄罗斯、俄罗斯联邦西北联邦区和圣彼得堡的恶性肿瘤发病率动态。八年之内所有的指标(特别是绝对数字)都增长了。消除年龄差别计算的标准化的指标增长最小。

在图5和6上有俄罗斯联邦西北联邦区分男女的恶性肿瘤发病率各种标准化的(世界标准)指标各种水平的分布地图。

在图7和8上有从1995到2018年的俄罗斯联邦西北联邦区男人和女人恶性肿瘤结构的比较数据。从图片中可以看到，在1995年男人所有恶性肿瘤百分之50以上是肺和胃肠道肿瘤(53,4%)。在2018年一少于百分之40(37,8%) (图7)。肺癌

俄罗斯、俄罗斯联邦西北联邦区和圣彼得堡的恶性肿瘤发病率的比较数据 [32,36]

Comparative data on the incidence of malignant tumors in the Russian Federation, the Northwestern Federal District (NWFD) of the Russian Federation and Saint Petersburg [32, 36]

一览表1、 Table 1.

指标	2010	2015	2017	2018	增长 减少 (%)
俄罗斯联邦					
绝对数字	516874	589381	617177	624709	20,86
“粗略”指标	364,22	402,57	420,30	425,46	16,81
标准化的指标	231,06	235,24	246,58	246,77	6,80
俄罗斯联邦西北区					
绝对数字	50746	61630	62751	63389	24,91
“粗略”指标	377,66	445,03	450,61	454,01	20,22
标准化的指标	228,91	235,46	252,52	252,76	10,42
圣彼得堡					
绝对数字	18946	26149	26276	25941	36,92
“粗略”指标	411,84	502,03	484,21	483,26	17,34
标准化的指标	225,33	229,26	266,89	260,21	15,48

的比重从26,9%减到16,1%，胃癌从15,9%减到8,5%。结肠癌的比例从5,6%增加到7,4%了。前列腺癌的比例急剧地增加了(从3.8%增至14.0%)，就从第八位移至第二位了(最近五年在圣彼得堡前列腺癌就做成男人发恶性肿瘤最主要的原因)。

女人中乳腺癌的比例从19.8%增加到20.1% (图8)。其他恶性肿瘤有更小的比重。

胃癌以5.2%的比重从第二位移到第五位了。男性和女性人群中我们能看到，死亡率高的恶性肿瘤发病率的比重积极地下降：男性中这就是肺癌和胃癌，女性中这就是胃癌和卵巢癌。

死亡率

在一览表2上有俄罗斯、俄罗斯联邦西北联邦区和圣彼得堡的恶性肿瘤死亡率从2010到2018动态。



绿色 - 265以下; 黄色 - 265-310; 红色 - 310和310以上
图5. 俄罗斯联邦西北联邦区地图. 男性. C00-96

Fig. 5. NWFD cartogram. Males. Coo-96



绿色 - 210以下; 黄色 - 210-235; 红色 - 235和235以上
图6. 俄罗斯联邦西北联邦区地图. 女性. C00-96

Fig. 6. NWFD cartogram. Females. Coo-96

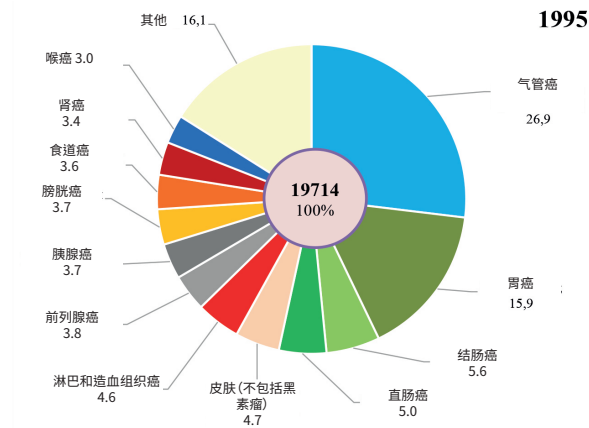


图7. 1995年和2018年西北联邦区男性群的恶性肿瘤发病率结构。
Fig. 7. Cancer morbidity structure in the NWFD in 1995 and 2018. Males

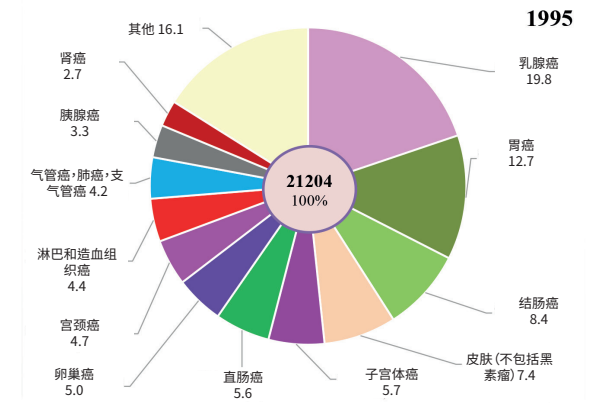
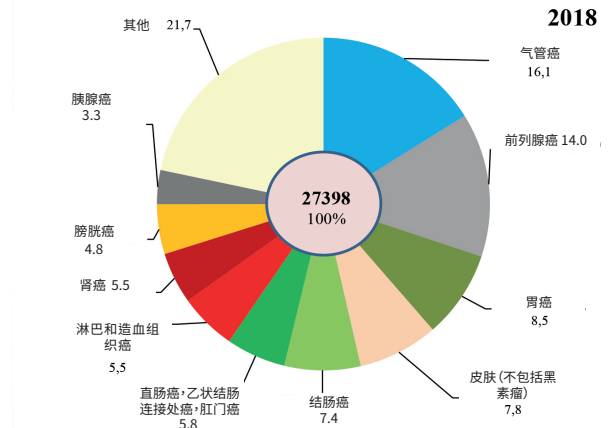
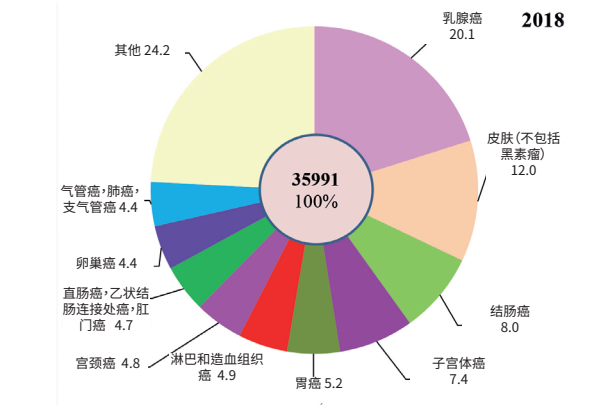


图8. 1995年和2018年西北联邦区女性群的恶性肿瘤发病率结构。
Fig. 8. Cancer morbidity structure in the NWFD in 1995 and 2018. Females



俄罗斯·俄罗斯联邦西北联邦区和圣彼得堡的恶性肿瘤死亡率的比较数据 [32, 36]。两性。
Comparative data on population mortality rate from malignant tumors in the Russian Federation, the NWFD and Saint Petersburg. Both sexes [32, 36]

一览表2
Table 2.

指标	2010	2015	2017	2018	增长 减少 (%)
俄罗斯联邦					
绝对数字	290136	296476	290662	293704	1,23
“粗略”指标	204,44	202,50	197,94	200,03	-2,2
标准化的指标	123,95	114,79	108,97	108,56	-12,4
俄罗斯联邦西北区					
绝对数字	30874	32265	32321	31957	3,51
“粗略”指标	229,77	232,98	232,10	228,88	-0,4
标准化的指标	131,38	124,14	119,56	116,44	-11,4
圣彼得堡					
绝对数字	12566	13319	13516	13059	3,92
“粗略”指标	273,16	255,71	254,22	243,28	-10,9
标准化的指标	138,46	128,84	123,81	116,52	-15,8

对于提出的所有分组，可以跟踪到同一个趋势：死亡人绝对数字增长，“粗略”指标的少量下降和标准化的指标数值的相当大的下降。最近几年我们发表了一系列关于俄罗斯人口死亡率状况的期刊文章，描述人口死亡率的一般状况，中期预测和年龄特征的特点 [15, 38, 41]。我们常常注意到在流行病学研究中使用标准化指标。我认为要澄清一下，应该使用发病率和死亡率所有各种的指标：

- 绝对数字——用于计划抗癌措施时；
- “粗略”指标——用于评估所选地区的发病率和死亡率的真实状态；
- 标准化的指标——用于进行流行病学研究，对动态序列和不同国家和地区指标。
- 性别和年龄指标——用于说明癌症发病危险的特性和认清对不同年龄人群进行的抗癌措施的成功。

在图9和10上有俄罗斯联邦西北联邦区男性和女性人群死亡率的长期比较数据。在2018年在俄罗斯死于恶性肿瘤约有30万公民 (293704)，其中男性有157942个人，女性有135762个人。在俄罗斯联邦西北联邦区死亡了31957个人。

在男性群中，肺癌仍是死亡率结构中的第一位 (24,3%)，胃癌是第二位 (10,8%)，第三位是前列腺癌 (8.6%) (图9)。

在女性群中，主要的死亡原因仍是乳腺癌 (15.0%)，最近第二位是结肠癌 (10.6%)，第三位是胃癌 (8.2%)。女性癌症死亡率的结构中，死亡率高的癌症局部——肺癌，胰腺癌和卵巢癌——有可观的比重 (图10)。

登记可靠性

登记可靠性是评估恶性肿瘤患者核算质量最重要的指标之一。这是死亡者数量与最初记录的患者

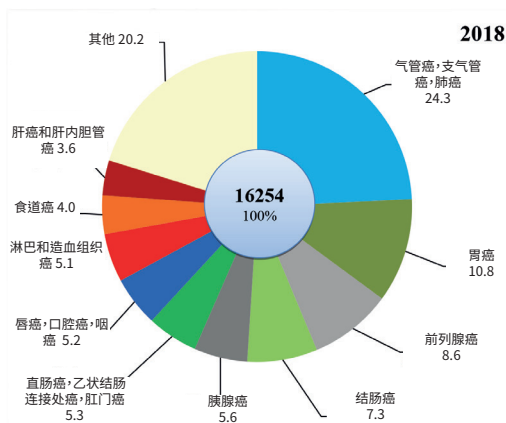


图9·2018年西北联邦区男性群的恶性肿瘤死亡率结构。
Fig. 9. Structure of the population mortality from malignant tumors in the NWFD in 2018. Males

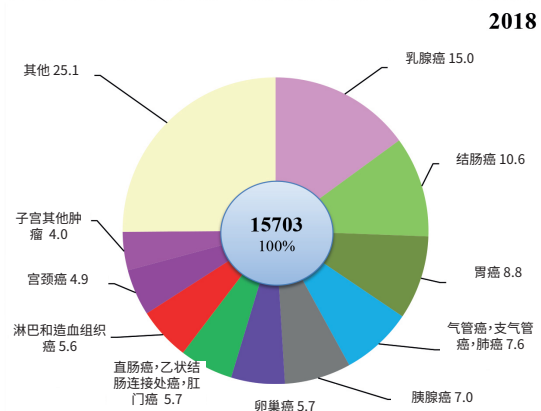


图10·2018年西北联邦区女性群的恶性肿瘤死亡率结构。
Fig. 10. Structure of the population mortality from malignant tumors in the NWFD in 2018. Females

数量之比。它的大小不但取决于患者仔细地注册，而且取决于恶性肿瘤的部位结构。恶性肿瘤死亡率越大，获得的登记可靠性率越大。

为了评估核算质量，我们提出三种登记可靠性率：

- 高死亡率的恶性肿瘤部位——登记可靠性率为0,7或0,7以上
- 中死亡率的恶性肿瘤部位——登记可靠性率为0,5至0,69
- 低死亡率的恶性肿瘤部位——登记可靠性率为0,49或以下

我们发表了一系列介绍计算登记可靠性率方法的期刊文章【15, 39】。

一览表3表示有些俄罗斯联邦行政区的所有恶性肿瘤按照登记可靠性率进行的分布(包括男女两性)(C00-96)。

平均，俄罗斯和俄罗斯联邦西北联邦区的数字还可以接受的，在列宁格勒州和克麦罗沃州——大得过分的。很明显，在莫尔多维亚和印古什有死亡者登记不足，因为那里尸检有问题。

在图11上有俄罗斯和俄罗斯联邦西北联邦区所有恶性肿瘤登记可靠性率的动态(包括男女两性患者)。可以清晰地发现积极的变化，这表明恶性肿瘤患者核算质量满大的提高。对于恶性肿瘤各种部位可以看到一样的过程。

俄罗斯各种行政区所有恶性肿瘤按照登记可靠性率进行的等级分布(男女两性)(C00-96)。

Rank distribution of Index Accuracy values by administrative territory of the Russian Federation (Both sexes). All malignant tumors (C00-96)

一览表3.

Table 3.

统计可靠性率	地区
0,68	列宁格勒州
0,61	克麦罗沃州——库兹巴斯
0,58	阿尔泰共和国
0,57	斯摩棱斯克州, 犹太自治区
0,56	巴什科尔托斯坦共和国, 弗拉基米尔州
0,55	布里亚特共和国, 科斯特罗马州, 莫斯科, 塞瓦斯托波尔
0,54	斯维尔德洛夫斯克州
0,53	滨海边疆区, 沃洛格达州, 图拉州, 楚科奇自治区
0,52	卡尔梅克共和国, 萨哈共和国(雅库特), 阿斯特拉罕州, 奥廖尔州
0,51	车臣共和国, 克里米亚共和国, 跨贝加尔地区, 彼尔姆地区, 坦波夫州, 特维尔州
0,50	西北联邦区, 蒂瓦共和国, 圣彼得堡, 新西伯利亚州, 普斯科夫州
0,49	远东联邦区, 中央联邦区, 卡累利阿共和国, 科米共和国, 哈卡斯共和国, 克拉斯诺亚尔斯克地区, 布良斯克州, 伏尔加格勒州, 车里雅宾斯克州, 乌里扬诺夫斯克州
0,48	乌拉尔联邦区, 阿迪格共和国
0,47	俄罗斯联邦, 西伯利亚联邦区, 鞑靼斯坦共和国, 阿穆尔州, 加里宁格勒州, 基洛夫州, 库尔干州, 莫斯科州
0,46	达吉斯坦共和国, 奥伦堡州, 罗斯托夫州, 萨哈林州, 涅涅茨自治区
0,45	卡卢加州, 楚瓦什共和国, 南部联邦区
0,44	伏尔加联邦区, 北奥塞梯共和国, 乌德穆尔特共和国, 阿尔汉格尔斯克州, 托木斯克州
0,43	马里埃尔共和国, 伊万诺沃州, 库尔斯克州, 马加丹州, 摩尔曼斯克州, 雅罗斯拉夫尔州, 汉提-曼西自治区-乌格拉
0,42	卡拉恰伊-切尔克斯共和国, 别尔哥罗德州, 伊尔库茨克州, 萨拉托夫州
0,41	阿尔泰地区, 斯塔夫罗波尔地区, 哈巴罗夫斯克地区, 梁赞州, 诺夫哥罗德州
0,40	鄂木斯克州, 沃罗涅日州, 克拉斯诺达尔地区
0,39	雅马洛涅涅茨自治区, 利佩茨克州
0,38	萨马拉州, 堪察加地区
0,37	下诺夫哥罗德州, 奔萨州, 卡巴尔达-巴尔卡尔共和国
0,34	秋明州(不包括自治区),
0,33	莫尔多维亚共和国
0,29	印古什共和国

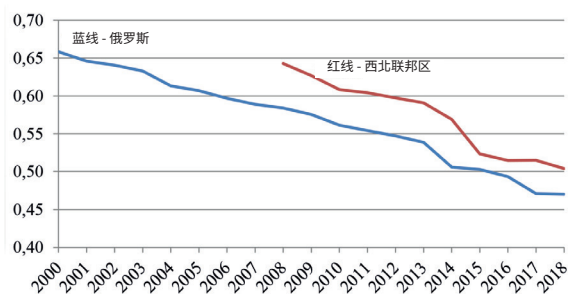


图11。登记可靠性率。C00-96。(两性)蓝线——俄罗斯,红线——西北联邦区。

Fig. 11. Index Accuracy. Coo-96. Bothsexes

参考文献列表

1. Мамонов, В.Н. О статистике рака в России / В.Н. Мамонов, С.А. Новосельский // Первый Всероссийский съезд по борьбе с раковыми заболеваниями. – Петроград, 1915.
2. Тихов, П.И. К учению об опухолях / П.И. Тихов // Мед.обозрение.– 1990. – № 1. – С. 81–91.
3. Петров, Н.Н. Общее учение об опухолях / Н.Н. Петров. – Санкт-Петербург, 1910.
4. Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных новообразований / под редакцией профессора А.М. Меркова и кандидата медицинских наук Г.Ф. Церковного и Б.Д. Кауфмана. – Ленинград: Медгиз, 1962.
5. Злокачественные новообразования (Стат. материалы по СССР) / под редакцией члена-корреспондента АМН СССР, профессора А.Ф. Серенко и кандидата медицинских наук Г.Ф. Церковного. – Москва: Медицина, 1974.
6. Анализ деятельности онкологической службы. Методические рекомендации / составлены В.М. Мерабишвили, Л.С. Серовой. – Ленинград, 1981. – 22 с.
7. Злокачественные новообразования в Ленинграде / под редакцией Р.И. Вагнера, В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1991. – 158 с.
8. Инструктивно-методические указания по использованию полного перечня кодов морфологии опухолей (МКБ-О) и их переводу в коды единой системы популяционных раковых регистров России / ред. О.Ф. Чепик, В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1996. – 31 с.
9. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей / под редакцией В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского. – Санкт-Петербург, 2005. – 61 с.

结论

这样,恶性肿瘤发病率和死亡率的动态应该不早于二十世纪七十年代以标准化指标被评估的。癌症服务状况应该以该国家造成的群体癌症登记处系统基础上,不早于造成群体癌症登记处系统一年以后,仔细检查所积累的数据以后才被分析的。可以查明肿瘤病机构的积极的变化——减低高死亡率部位的比重和提高患者核算质量。我们显露了最后六十年中俄罗斯人口恶性肿瘤死亡率标准化指标的水平降低清晰的规律。

在本文第二个部分我们介绍俄罗斯肿瘤服务的真实状态,包括以可靠的俄罗斯联邦西北联邦区群体癌症登记处数据库基础上计算的分析指标:恶性肿瘤患者的年度死亡率、中位生存率、观察存活率和相对存活率。

10. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2006. – 439 с.

11. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 332 с.

12. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 408 с.

13. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2007. – 423 с.

14. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: Ладога, 2015. – 297 с.

15. Мерабишвили, В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 3. – С. 445–452.

16. Мерабишвили, В.М. Единая система раковых регистров: опыт работы и перспективы развития / В.М. Мерабишвили, В.В. Старинский // Актуальные вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 7–12.

17. Напалков, Н.П. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период с 1970 по 1980 гг. / Н.П. Напалков, В.М. Мерабишвили, Г.Ф. Церковный [и др.] // Вопросы онкологии. – 1982. – Т. 28. – № 10. – С. 26–71.

18. Напалков, Н.П. Злокачественные новообразования в СССР в 1975 г. / Н.П. Напалков, В.М. Мерабишвили, Г.Ф. Церковный [и др.] // Вопросы онкологии. – 1978. – Т. 24. – № 6. – С. 8–37.

19. Напалков, Н.П. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований / Н.П. Напалков, В.М. Мерабишвили, Г.Ф. Церковный [и др.] // Вопросы онкологии. – 1977. – Т. 23. – №1. – С. 3–12.
20. Напалков, Н.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных / Н.П. Напалков, Д.П. Березкин // Вопросы онкологии. – 1982. – № 8. – С. 10–13.
21. Оценка деятельности онкологического стационара. Пособие для врачей / под редакцией В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского. – Санкт-Петербург, 2004. – 40 с.
22. Присяжнюк, А.Е. Учет и отчетность в онкологических учреждениях о больных злокачественными заболеваниями / А.Е. Присяжнюк, В.М. Мерабишвили, А.Н. Мищенко [и др.] // Ведомственная инструкция. – Киев, 1985. – 27 с.
23. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований // под редакцией Н.П. Напалкова, Г.Ф. Церковия, В.П. Демидова [и др.] – Ленинград, 1981. – 174 с.
24. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований. Второе издание уточненное и дополненное / под редакцией профессора В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 1998. – 91 с.
25. Napalkov NP, Tserkovny GF, Merabishvili VM, et al. Cancer incidence in the USSR. IARC Scientific Publication No. 48. 2nd Revised Ed. Lyon: IARC; 1983.
26. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Scientific Publication No. 120. Lyon: IARC; 1992.
27. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon: IARC; 1997.
28. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon: IARC; 2002.
29. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160. Lyon: IARC; 2007.
30. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: IARC; 2014.
31. Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 14. Lyon: IARC; 2018.
32. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
34. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М. Беляева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2017. – 282 с.
35. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М. Беляева. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2018. – 444 с.
36. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М. Беляева, профессора А.М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т8 Издательские технологии, 2020. – 236 с.
37. Мерабишвили, В.М. Закономерности динамики показателей смертности населения России по возрасту от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – № 3. – С. 301–310.
38. Мерабишвили, В.М. Статистика опухолей / В.М. Мерабишвили // БМЭ. – Москва, 1981. – Т. 1. – С. 1056–1060.
39. Мерабишвили, В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 4. – С. 510–515.
40. Мерабишвили, В.М. О методах изучения заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них / В.М. Мерабишвили // Эпидемиология рака в странах СЭВ / под редакцией А.В. Чаклина. – Москва: Медицина, 1979. – С. 42–49.
41. Мерабишвили, В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 5–12.
42. Мерабишвили, В.М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 205–219.

有关作者的信息

Vakhtang M. Merabishvili, 医学科学博士, 以N.N. 彼得罗夫名义的国家肿瘤医学研究中心肿瘤统计学实验所负责人; 俄罗斯西北区的发展肿瘤服务信息系统科学和方法委员会的主席; 俄罗斯联邦西北联邦区群体癌症登记处的领导人, 圣彼得堡, 俄罗斯; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Alexey M. Belyaev, 医学科学博士, 俄罗斯联邦卫生部以N.N. 彼得罗夫名义的国家肿瘤医学研究中心经理, 圣彼得堡, 俄罗斯; 西北肿瘤学家协会主席; 西北联邦区首席编外肿瘤学家; 以I.I. 梅奇尼科夫名义的西北国立医科大学肿瘤学教研室主任, 圣彼得堡, 俄罗斯; e-mail: oncl@rion.spb.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of the the Oncological Statistics Scientific Laboratory “N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology”, Saint Petersburg, Russia; Chairman of the Scientific-Methodological Council on Development of Information Systems of Cancer Control of the Northwestern Federal District; Head of the Population-based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niioncologii.ru

Alexey M. Belyaev, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Chairman of the Northwestern Association of Oncologists; Chief Freelance Oncologist of the Northwestern Federal District; Director of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: oncl@rion.spb.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Stages of the objective assessment system development for the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, annual mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant tumors). Part I

©2021. V.M. Merabishvili¹, A.M. Belyaev^{1, 2}

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

² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: MVM@niioncologii.ru

Received November 10, 2020;

Revised January 01, 2021;

Accepted March 20, 2021

The first part of the study includes a brief historical outline on the creation of an objective system for assessing the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Dynamic series of all types of indicators of the population's morbidity and mortality have been presented, an increasing process of reliability and improvement of the quality of registration of primary patients with malignant tumors has been shown. In Russia, as well as in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, standardized indicators of the malignant tumors incidence remain at a relatively low level. In the world ranking of Cancer Registries, the Russian Federation is on 300th place among 450 others. The mortality rate of the population in most localizations is recorded above the average European indicators.

KEYWORDS: malignant tumors; Russia; the Northwestern Federal District of the Russian Federation; morbidity; mortality; index accuracy; rank registers

УДК: [614.2:616-006.04]:314.4

俄罗斯和俄罗斯联邦西北区肿瘤科客观评估系统的发展阶段 (恶性肿瘤患者发病率、死亡率、登记可靠性、年死亡率、中位生存期、观察存活率和相对存活率), 第二部分。

©2021. V.M. Merabishvili¹, A.M. Belyaev^{1,2}

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

² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: mvm@nioncologii.ru

Received November 10, 2020;

Revised January 02, 2021;

Accepted March 21, 2021

基于抗癌措施计划与了解癌症服务状况应只使用其形成的可靠来源,为此,在俄罗斯成立了地区群体癌症登记系统.首个地区群体登记处,是1993年建立在圣彼得堡的地区群体癌症登记处。它成为创造俄罗斯各种行政区肿瘤服务活动的客观评估系统的方法论学派。俄罗斯卫生部于1996年4月19日发布的第420号命令使新的组织结构合法化,并委托P.A. 赫尔岑莫斯科肿瘤学研究所监督。遗憾的是,到现在国家状态报告形成时,不使用群体基于抗癌措施计划与了解癌症服务状况,及其形成的可靠来源。为此,俄罗斯成立了地区群体癌症登记系统登记处的数据库。但以群体癌症登记处数据库为基础的分析研究很少应用,只有圣彼得堡的群体癌症登记处应用了。现在,全俄罗斯联邦西北区和其他六个行政区也按我们的程序工作。以圣彼得堡群体癌症登记处数据库为基础,发表了20多篇关于圣彼得堡的、7个关于俄罗斯联邦西北区的表示肿瘤服务真实状态的专题文章。

在本论文中,我们表了以群体癌症登记处数据库为基础计算的指标的动态。这些指标跟7号年度报告的数据完全不一样。计算的指标接近欧洲的平均指标,并有积极的动态。

关键字: 恶性肿瘤;俄罗斯;俄罗斯联邦西北联邦区;年度死亡率;中位生存期;患者观察和相对存活率。

DOI: 10.17816/phf59079/2713-153X-2021-1-3-56-65

绪论

在苏联（包括俄罗斯苏维埃社会主义共和国）处理有关癌症患者信息的分析系统，是在N.N.彼得罗夫肿瘤学研究所人员的积极参与下创建的。在1962年该国出版了首个统计资料汇编。可是实际上，我们建议-在形成动态序列时，参考晚些在苏联和国外完全制定形成和分析、关于癌症患者数据的方法论的出版刊物【1-3】。

资料和方法

在2019年2月，我们为俄罗斯联邦西北区所有行政区的数据库统一起来，建立了俄罗斯联邦西北区群体癌症登记处。它的数据库有超过一百一十多万观察数据。这很大程度上扩展了分析能力，包括研究稀有恶性肿瘤部位传播的规律。比如，眼癌和心脏肿瘤【4，5】。

为了研究总结，俄罗斯联邦西北区群体癌症登记处数据库中可靠的资料——我们选出大约90万人进行观察。

结果和讨论

第一年观察的患者死亡率：

第一，它在群体癌症登记处数据库范围外计算的。最主要的是，这样的计算不算至少最后三个月的死亡者。因为去年的报告应该不晚于一月二十号而形成的，但是形成报告的时候，关于死亡者的数据还没有被国家统计委员会收集。我们提供的俄罗斯联邦西北区群体癌症登记处数据库的资料表明，在2018年联邦区的一年死亡率达30,7%（不包括死后而注册的患者）。男性患者为38,3%，女性患者为24,9%【7】。要注意，在过去的18年，一年癌症死亡率从40,5%减到30,7%。在俄罗斯有些地区也现出一样的规律。但是各地根据完全形成的群体癌症登记处数据库计算的这个指标水平都不会接近22.0%【7-9】。

年度死亡率

年度死亡率是患者观察每一年的死亡率。最多死者是在观察第一年死亡的。数据库的分析表明，从1995年到2018年在俄罗斯联邦西北区，死后而注册的患者比重从21,1%减到8,1%。我们有在长期观察过程中，研究患者、死者比例的可能性（可以按性别、年龄或别的参数分开）。

在图1和一览表1上，有十年之内计算的恶性肿瘤年度死亡率。我们选出了从2000到2004年注册的199347个患者。到第十年，注册的患者中23,6%还活着，包括男性为15.5%，女性为30.2%。可以看到，年度死亡率每年降低，观察第十年它的水平为5,2%（男性和女性）。其中男性为6,9%，女性为4,5%。

对于晚一点注册的（2005-2009年）患者，观察死亡规律时，我们能短点时间观察这些指标

对于晚些注册的（2005-2009年）患者，观察死亡规律时，我们能短些时间观察这些指标（七、五和三年）。对于在2014-2018年注册的，每一两年到一个观察期的死亡率都有所降低。

观察具体部位癌症患者的死亡规律时，在不同观察期可以发现死亡率的突发提高。这可以通过疾病过程的特性来解释。在以前根据圣彼得堡的群体癌症登记处数据库进行的研究中，我们查明了，患有胃癌男性的第二观察年的死亡率比第一年的高。对患有淋巴肉芽肿瘤病和患有甲状腺癌病人来说，第四观察年的死亡率比第三年的高。患有白血病的第五观察年的死亡率比第四年的高【10-12】。

中位生存期

中位生存期是一半已注册患者死亡的时期。这个指标的计算方法以前我们发表过【10-12】。在2000至2014年期间，俄罗斯联邦西北区的中位生存期从两年增到四年。对于在2018年注册的患者，数据不早于2025年才可以计算。男性患

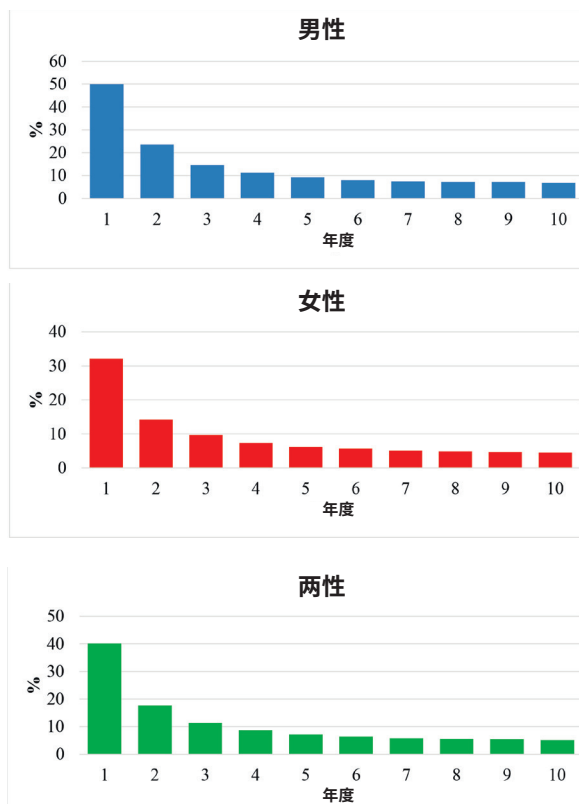


图1. 俄罗斯联邦西北区恶性肿瘤患者十年内观察的年度死亡率：(C00-96)。俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库(2000-2004年)。

Fig. 1. Annual cancer mortality (C00-96) during a 10-year period in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF). Population-based Cancer Registry (PCR) database, NWFDRF (2000-2004)

俄罗斯联邦西北区每个观察年的恶性肿瘤死者绝对数字和死亡率。俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库(2000-2004年)。

Table 1.

Absolute numbers and cancer death rate in NWFD RF, observed every year. PCR database, NWFD RF (2000-2004)

观察期	男性		女性		两性	
	绝对数字	死亡率	绝对数字	死亡率	绝对数字	死亡率
1	89381	49,9	109847	32,1	199228	40,1
2	43004	23,6	71272	14,2	114276	17,7
3	32571	14,6	60775	9,7	93346	11,4
4	27604	11,3	54575	7,3	82179	8,7
5	24285	9,3	50266	6,2	74551	7,2
6	21720	8,0	46496	5,7	68216	6,4
7	18227	7,5	40051	5,1	58278	5,8
8	16590	7,3	37538	4,9	54128	5,6
9	15170	7,3	35262	4,7	50432	5,5
10	13895	6,9	33222	4,5	47117	5,2

者的中位生存期(考虑到目前的发病结构)为两年左右,女性的为5年左右。

要注意到,如果癌症患者中位生存期包括死亡后而注册的病人,它的值就会降低百分之35到40。

对于各种的癌症部位,中位生存期位于从3-4个月(肝癌)到12年(乳腺癌)范围内。它的值取决于患者的年龄(年轻人的中位生存期比较大)和疾病的阶段。

还要注意到,在其它的观察年期,有些具体部位癌症的中位生存期不但会变大,而且也会变小。这很大程度上与年年有变化的患者年龄结构、他们的身体状况、成功的治疗、按疾病阶段划分的分布、社会和生活条件的特性有关。这些情况都对分析指标包括中位生存期有影响,特别是有关罕见的部位肿瘤。

恶性肿瘤患者一年和五年累积的观察存活率和相对存活率

最后25年我们根据圣彼得堡的群体癌症登记处数据库计算俄罗斯恶性肿瘤患者的生存指标。最近十年,在俄罗斯联邦西北区和其他六个行政区是使用我们的程序工作计算的,这些计算是在群体层次上进行的【7,13,14】。大量出版刊物专题,计算癌症患者生存率的方法【4,5,7-26】。我们的指标跟欧洲的平均指标相比,就可以表明,在圣彼得堡癌症患者五年相对存活率的水平很落后,更不用说俄罗斯联邦西北区了。特别有关舌癌(在圣彼得堡男性存活率为23,8%,根据Eurocare41,6%;女性—52,2%和54,4%)、喉癌(男性—48,7%和63,3%;女性—52,2%和65,4%)、皮肤黑素瘤(男性-55.6%和77.7%;女性-69.5%和87.2%)、宫颈癌(53.6%和66.7%)。对食道癌、胃癌、小肠癌、肝癌、胰腺

癌、乳腺癌、子宫体癌、卵巢癌和白血病来说,恶性肿瘤患者的五年相对存活率水平几乎没有差别。对于肺癌患者,圣彼得堡的五年相对生存率水平比欧洲的平均指标高【11,12,25,26】。

在一览表2-5上,有俄罗斯联邦西北区癌症患者五年相对存活率的积累指标。从2000到2018年的动态(分性别和年龄)。在这一段时间,男性、女性的一年存活率从百分之59.5%到69.3%增长了16,5%。男性-从49.8%到61.7%增长了23,9%,女性的——从67.5%到75.5%增长了11.3%。首先,有这样的变化,高死亡率部位癌症(肺癌、胃癌、食道癌)的发病率有相当大的降低,特别在男性群中。

男性群体的五年累计观察存活率比较高。但是应该指出,五年后,只有32.0%的男性和50.3%的女性还活着(一览表2)。对于观察第一年后存活的患者,相对存活率高出1-2%,对于观察五年后存活的——高5-7%。

表示恶性肿瘤患者各个年龄的生存特性前,要注意到仍然还有的(包括肿瘤学家)一种幻想:“年轻人的癌症更厉害”。要明白这个意见是错误的,只要看癌症患者生存的年龄金字塔就够了。

让我们研究对于60岁以下和60岁以上的俄罗斯联邦西北区癌症患者计算的累积生存率的动态序列(一览表3和一览表4)。在从2000到2018年所有研究的情况下,患者的一年生存率和五年生存率都有所增长。同时,轻年群体患者的一年和五年生存率显然高于老年群体。一年生存率——78.0%和65.2%(男性、女性);65.4%和60.2%(男性);86.4%和69.3%(女性)。五年生存率——52.6%和37.2%(男性、女性);37.1%和29.7(男性)62.9%和43.3%(女性)。

显然，由于与年龄有关的变化和积累的慢性病，在许多情况下，给老年人充分地提供必要的医疗服务很困难。

考虑到疾病阶段计算的癌症患者生存率

指定癌症疾病阶段是个复杂的过程。它不但取决于医生的技能和现代诊断设备的可用性，而且与首席医师必须向各部门上级报告早期诊断的成功这个情况有关。

让我们研究具体的数据。根据国家状态报告(F.7号)，在2019年整个俄罗斯癌症早期阶段的比例为57.4%，在俄罗斯联邦西北区中为55.7%【6】。

群体癌症登记处的人员收到注册卡后，登记处的医师不得不更改一些文件。因为诊定的疾病第一或第二阶段不合乎进行的医疗措施(例如，对患者进行的联合或综合治疗)。对我们来说，在三个观察期内早期阶段的比例从36.6%长到49%。

但这不是最重要的。最重要的是根据死亡医学证明计算的存活率。癌症一期患者的五年存活

率应该不低于90%(每年2%是假设的其他原因导致的患者死亡)，但是在我们的研究中，它不超过80%。癌症二期的情况更差，五年存活率不但不到80%，60%也达不到。

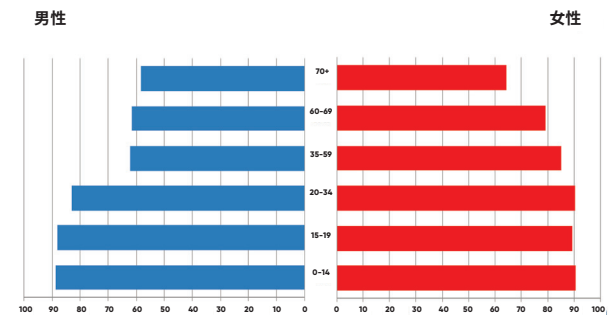


图2.西北联邦区恶性肿瘤患者五年生存率的年龄金字塔(C00-96)。俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库(2010-2014年)。
Fig. 2. Age pyramid of 5-year survival of patients with malignant tumors (C00-96) in NWFD. PCR database, NWFD RF (2010-2014)

西北联邦区恶性肿瘤患者累计观察的存活率。俄罗斯联邦西北联邦区的群体癌症登记处数据库。

Cumulative survival of patients with malignant tumors in NWFD RF. PCR database, NWFD RF

一览表2.

Table 2.

		两性																			
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
观察年	患者绝对量	34137	37787	39238	39943	40150	42229	41787	45061	45983	45948	47195	47537	48990	49372	48030	51956	57226	58756	61447	60234
	1	62,9	59,5	59,0	59,7	60,0	61,3	62,9	64,0	64,0	65,0	66,3	66,9	68,2	70,1	71,2	72,0	71,6	71,3	69,4	69,3
	2	52,0	48,7	48,3	49,0	49,5	50,8	52,3	53,3	53,7	54,1	55,9	56,8	58,0	60,2	61,3	61,9	60,7	57,8	53,5	
	3	46,4	43,2	42,7	43,4	43,8	45,2	46,6	47,3	48,0	48,3	50,1	51,3	52,6	54,3	55,1	55,5	52,4	45,1		
	4	42,7	39,5	38,9	39,5	40,0	41,4	42,8	43,3	44,0	44,4	46,1	47,3	48,5	49,8	50,7	49,5	42,2			
	5	40,0	36,6	35,9	36,8	37,2	38,5	39,9	40,4	41,0	41,4	43,2	44,2	45,3	46,3	45,9	42,4				
		男性																			
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
观察年	患者绝对量	15014	16936	17871	17891	18054	18638	18394	19767	20100	20234	20727	20437	20863	20891	20649	22084	24266	24794	26138	25599
	1	52,9	49,8	49,0	49,5	50,1	51,9	53,4	54,6	54,1	56,2	58,7	58,3	58,9	61,6	63,0	64,6	64,1	63,9	61,5	61,7
	2	40,9	37,7	37,0	37,9	38,7	39,8	41,2	42,5	42,6	43,9	46,5	46,5	47,2	49,6	51,3	52,6	51,4	48,3	43,7	
	3	35,5	32,0	31,3	32,5	33,2	34,3	35,3	36,3	36,8	37,8	40,5	40,5	41,4	43,6	44,5	45,6	42,6	35,3		
	4	31,9	28,3	27,5	28,7	29,6	30,7	31,5	32,3	32,8	34,1	36,5	36,6	37,2	39,1	39,8	39,2	32,8			
	5	29,3	25,6	24,6	26,0	27,1	27,9	28,8	29,5	29,9	31,1	33,5	33,6	33,9	35,3	35,2	32,0				
		女性																			
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
观察年	患者绝对量	19123	20851	21367	22052	22096	23591	23395	25294	25883	25714	26468	27100	28127	28481	27381	29872	32960	33962	35309	34635
	1	70,9	67,5	67,4	67,9	68,1	68,8	70,5	71,4	71,8	72,0	72,4	73,5	75,3	76,5	77,4	77,6	77,2	76,8	75,5	75,1
	2	60,8	57,7	57,8	58,1	58,3	59,5	61,0	61,9	62,4	62,3	63,3	64,8	66,2	68,0	69,0	68,8	67,8	65,0	61,3	
	3	55,0	52,3	52,3	52,3	52,4	53,9	55,6	56,1	56,9	56,6	57,7	59,5	61,1	62,4	63,2	62,8	59,8	52,9		
	4	51,2	48,7	48,6	48,3	48,5	49,9	51,7	52,1	52,8	52,6	53,8	55,5	57,1	57,8	58,9	57,2	49,5			
	5	48,5	45,5	45,4	45,5	45,5	47,0	48,6	49,0	49,8	49,5	50,9	52,4	53,8	54,4	54,2	50,3				

西北联邦区六十岁以下的恶性肿瘤患者累计观察的存活率。俄罗斯联邦西北联邦区的群体癌症登记处数据库。

一览表3.

Cumulative survival of patients under 60 years of age with malignant tumors in NWFD RF. PCR database, NWFD RF

Table 3.

两性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
患者绝对量	12631	13742	14208	14578	15185	16342	16612	18448	18471	18372	18670	18528	18638	18547	17551	18280	19884	19946	20490	19435
观察年																				
1	71,8	68,7	68,2	69,1	69,0	69,8	71,2	72,0	72,7	72,8	74,0	74,7	75,4	76,8	78,5	79,1	79,1	79,3	77,9	78,0
2	62,1	58,2	58,2	59,1	59,2	60,0	61,0	61,9	62,7	62,6	64,2	65,0	66,0	67,9	69,3	69,8	69,5	67,2	63,3	
3	56,8	53,2	52,8	54,2	54,1	54,9	55,8	56,4	57,7	57,5	58,9	60,4	61,4	62,9	63,8	64,3	62,1	55,7		
4	53,5	49,7	49,3	50,7	50,5	51,4	52,4	52,8	54,1	54,1	55,6	56,8	58,0	59,1	60,1	59,1	53,9			
5	51,2	47,2	46,8	48,3	48,0	49,0	49,9	50,2	51,5	51,7	53,1	54,4	55,4	56,2	56,5	52,6				

男性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
患者绝对量	5452	6067	6264	6295	6631	7076	6984	7808	7705	7720	7702	7553	7501	7345	7081	7249	7845	7882	8127	7543
观察年																				
1	58,0	53,6	52,9	54,7	54,4	55,9	56,9	58,2	59,0	59,4	61,2	61,5	61,5	64,0	66,6	67,2	67,1	67,3	65,5	61,7
2	46,8	41,6	41,3	43,1	43,2	44,5	44,6	46,3	46,8	47,0	49,1	49,0	50,0	52,2	54,8	55,1	54,9	52,5	47,1	
3	41,7	36,6	36,3	38,5	38,4	39,4	39,4	40,6	41,8	41,9	43,7	44,3	45,2	47,2	48,4	48,8	46,9	40,0		
4	38,4	33,4	32,8	35,1	35,1	36,3	36,1	37,0	38,4	38,7	40,7	40,9	42,0	43,5	44,4	43,2	39,2			
5	36,1	31,0	30,4	32,8	32,9	34,0	34,0	34,7	36,1	36,3	38,2	38,6	39,5	40,6	40,8	37,1				

女性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
患者绝对量	7179	7675	7944	8283	8554	9266	9628	10640	10766	10652	10968	10975	11137	11202	10470	11031	12039	12064	12363	11892
观察年																				
1	82,4	80,7	80,4	80,0	80,4	80,6	81,6	82,3	82,7	82,6	83,1	84,0	84,9	85,3	86,7	87,0	87,1	87,4	86,5	86,4
2	73,9	71,3	71,6	71,3	71,6	72,0	73,1	73,5	74,4	74,0	75,0	76,3	77,1	78,4	79,3	79,5	79,2	77,3	74,8	
3	68,3	66,4	66,0	66,1	66,4	66,8	67,8	68,3	69,2	69,0	69,9	71,7	72,7	73,4	74,3	74,5	72,4	66,6		
4	64,9	62,7	62,3	62,6	62,6	63,1	64,3	64,7	65,6	65,5	66,3	68,0	69,1	69,5	70,9	69,7	63,9			
5	62,7	60,0	59,7	60,0	59,8	60,5	61,6	61,8	62,8	63,1	63,8	65,5	66,5	66,7	67,2	62,9				

西北联邦区六十岁和六十岁以上的恶性肿瘤患者累计观察的存活率。俄罗斯联邦西北联邦区的群体癌症登记处数据库。

一览表4.

Cumulative survival of patients aged 60 years and older with malignant tumors in NWFD RF. PCR database, NWFD RF

Table 4.

两性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
患者绝对量	21506	24045	25030	25365	24965	25887	25175	26613	27512	27576	28525	29009	30352	30825	30479	33676	37342	38810	40957	40799
观察年																				
1	57,7	54,3	53,7	54,3	54,5	56,0	57,5	58,5	58,2	59,9	61,5	62,0	63,9	66,2	67,0	68,2	67,6	67,3	65,3	65,2
2	46,1	43,3	42,8	43,3	43,6	45,0	46,6	47,5	47,8	48,6	50,6	51,7	53,2	55,6	56,8	57,7	56,2	53,0	48,8	
3	40,4	37,5	37,0	37,3	37,6	39,2	40,7	41,2	41,7	42,3	44,4	45,6	47,3	49,3	50,2	50,8	47,4	39,9		
4	36,5	33,7	33,1	33,2	33,6	35,1	36,5	36,9	37,4	38,1	40,1	41,4	42,8	44,4	45,3	44,4	36,2			
5	33,5	30,6	29,8	30,2	30,7	32,0	33,3	33,7	34,1	34,7	36,9	37,9	39,2	40,4	40,1	37,2				

男性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
患者绝对量	9562	10869	11607	11596	11423	11562	11410	11959	12395	12514	13025	12884	13362	13546	13568	14835	16421	16912	18011	18056
观察年																				
1	50,0	47,7	46,9	46,7	47,6	49,5	51,2	52,3	51,0	54,3	57,2	56,4	57,4	60,3	61,2	63,3	62,6	62,3	59,7	60,2
2	37,5	35,5	34,7	35,2	36,2	37,0	39,2	40,0	40,1	42,0	45,0	45,0	45,6	48,3	49,5	51,3	49,8	46,4	42,2	
3	32,0	29,4	28,6	29,2	30,2	31,2	32,9	33,5	33,8	35,3	38,7	38,3	39,2	41,6	42,4	44,1	40,7	33,1		
4	28,3	25,5	24,7	25,3	26,3	27,3	28,6	29,3	29,4	31,4	34,1	34,1	34,5	36,8	37,5	37,3	29,9			
5	25,4	22,7	21,5	22,4	23,7	24,2	25,7	26,1	26,2	28,0	30,7	30,7	30,9	32,5	32,3	29,7				

女性

诊断年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
患者绝对量	11944	13176	13423	13769	13542	14325	13765	14654	15117	15062	15500	16125	16990	17279	16911	18841	20921	21898	22946	22743	
观察年	1	64,0	59,8	59,7	60,7	60,4	61,3	62,8	63,6	64,2	64,6	65,1	66,5	69,1	70,9	71,8	72,2	71,6	71,2	69,8	69,3
	2	53,0	49,8	49,8	50,2	50,0	51,5	52,7	53,7	54,1	54,2	55,3	57,1	59,2	61,5	62,7	62,7	61,3	58,4	54,3	
	3	47,1	44,1	44,3	44,1	43,8	45,7	47,2	47,5	48,3	48,2	49,3	51,4	53,7	55,4	56,4	56,1	52,8	45,6		
	4	43,0	40,5	40,5	39,8	39,8	41,5	43,1	43,2	43,9	43,7	45,2	47,2	49,4	50,4	51,7	50,1	41,5			
	5	39,9	37,1	37,0	36,8	36,6	38,3	39,7	40,0	40,7	40,3	42,1	43,7	45,8	46,7	46,4	43,3				

让我们研究肝癌，它几乎没有一期和二期，可是在2019年根据F.7号的数据，在一些行政区被注册的患者大约15%定为肝癌一期，大约25%定为肝癌二期。

肝癌是一种比较罕见的疾病。在俄罗斯每年新发现的病例不到9000例(2010-2018年)。但是对于在肿瘤病理学结构有较大比例的其它高死亡率的部位癌症(例胃癌、肺癌)，可以看到一样的情况。还要注意，F7号国家状态报告(它的第二部分)只能表示对男性和女性综合起来的数据。

让我们根据俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库研究这个过程的动态(图3、4包括一览表)。

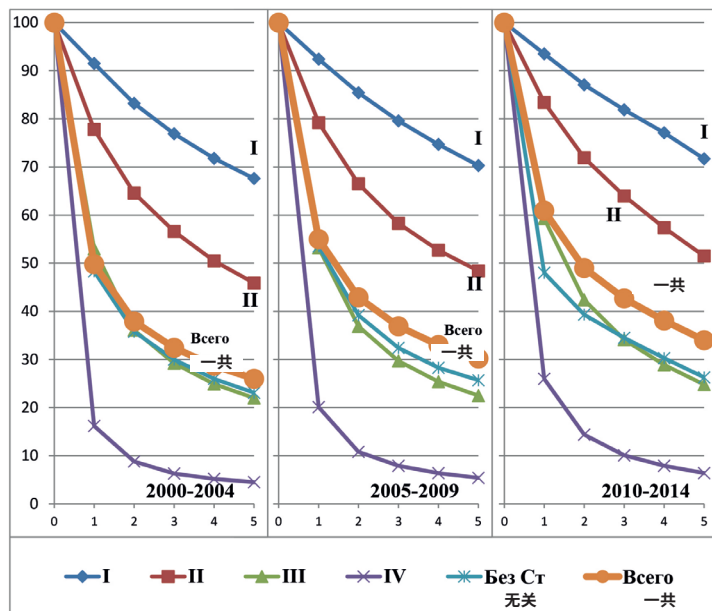
癌症一期男性的五年存活率(C00-96)想必是70%左右，癌症二期的是50%。对于女性群体的数字更好。这样，整个俄罗斯和俄罗斯联邦西北区现实的早期癌症的病例量少三分之一，不多于

35%。就应该根据这个数据安排所有的抗癌措施。同时，我们能看到一些积极的转变。三个观察期之内男性群体的五年存活率从26.0%长到34.0%，女性群体的——从45.8%涨到53.6%。

结论

这样一来，进行的研究使我们发现一些积极的现象：

- 从2000到2018年，观察第一年恶性肿瘤患者的死亡率从40.5%减到30.7%(但官方统计所报告的22.0%)。
- 发现了癌症患者年度死亡率的一些特定规律，就是具体观察期死亡率的增长(对于各种部位癌症)。
- 从2000到2014年俄罗斯联邦西北区的恶性肿瘤患者的中位生存期，从两年增加到四年。女性患者的中位生存期比男性的大一倍。



时期	癌症阶段					一共	
	1	2	3	4	无关		
2000-2004	数量	9231	15184	23141	25596	14278	87430
	%	10,6	17,4	26,4	29,3	16,3	100,0
	1	91,5	77,8	53,0	16,2	48,3	49,8
	2	83,2	64,6	36,1	8,8	35,8	37,9
	3	76,9	56,6	29,2	6,3	30,0	32,4
	4	71,8	50,5	24,9	5,2	26,0	28,7
2005-2009	数量	13279	19317	25630	25367	12222	95815
	%	13,9	20,2	26,6	26,5	12,8	100,0
	1	92,4	79,2	53,2	20,1	53,5	55,0
	2	85,4	66,5	36,9	10,8	39,2	42,9
	3	79,6	58,3	29,7	7,9	32,4	36,9
	4	74,7	52,7	25,4	6,4	28,3	33,0
2010-2014	数量	17072	23526	25456	25968	8918	100940
	%	16,9	23,3	25,2	25,8	8,8	100,0
	1	93,5	83,4	59,3	26,0	48,0	60,9
	2	87,1	71,9	42,4	14,4	39,3	49,0
	3	81,9	64,0	34,1	10,1	34,5	42,7
	4	77,1	57,4	28,9	7,9	30,3	38,1
5	71,7	51,5	24,8	6,4	26,3	34,0	

图3。(西北联邦区癌症患者-男性五年观察存活率的动态)俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库，C00-96。

Fig 3. Dynamics of 5-year survival of patients with malignant tumors (Males) in NWF, taking into account the disease stage, PCR database, NWF DR, Coo-96

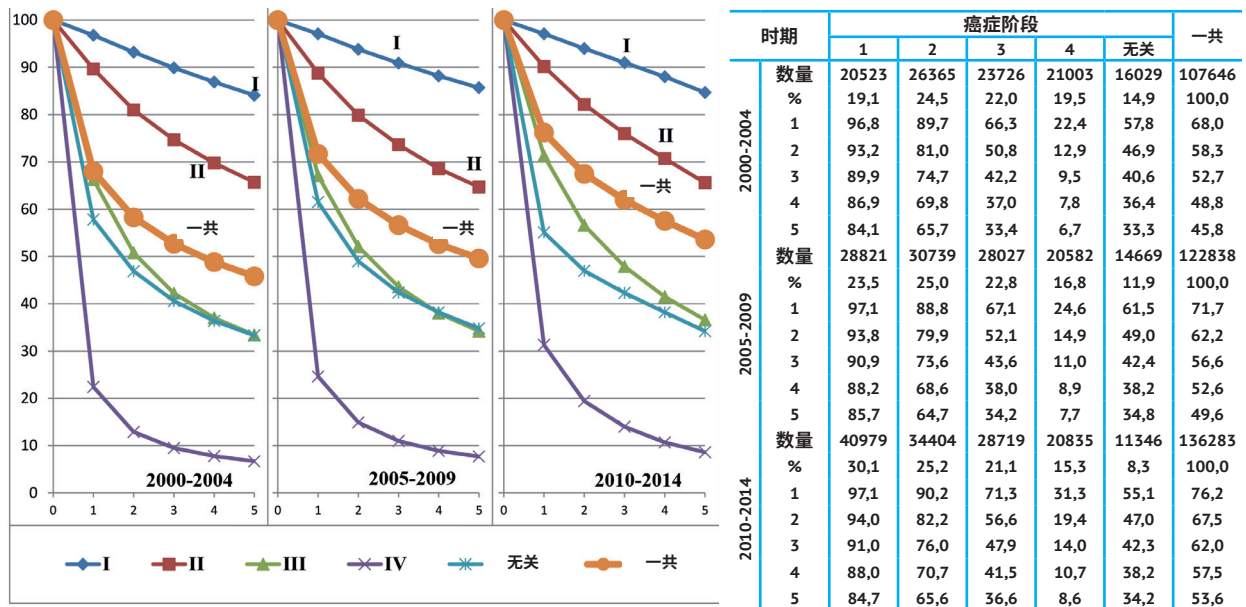


图4。(西北区癌症患者女性五年观察存活率的动态) 俄罗斯联邦西北区的群体癌症登记处数据库, C00-96。
 Fig. 4. Dynamics of 5-year survival of patients with malignant tumors (Females) in NWFD, taking into account the disease stage, PCR database, NWFD RF, Coo-96

- 我们发现了在国家官方报告中早期癌症的比例的太高。实际上俄罗斯西北区和整个俄罗斯的早期癌症比例不能超过30-35%。
- 轻年患者的存活率比老年的高得多。
- 应该改变国家状态官方报告形成的程序：
- 改变把数据提交给俄罗斯卫生部的期限，并

- 群体癌症登记处数据库形成完以后才评估抗癌服务的工作。
- 国家官方报告应该不是根据各个地区表格的数据综合而形成，而是根据国家各个地区建立的群体癌症登记处数据库而形成的，因为群体癌症登记处数据库提供的有关肿瘤服务状态信息更客观。

参考文献列表

1. Злокачественные новообразования. (Стат. материалы по СССР) / под редакцией члена-корреспондента АМН СССР, профессора А.Ф. Серенко и кандидата медицинских наук Г.Ф. Церковного. – Москва: Медицина, 1974.
2. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Scientific Publication No. 120. Lyon: IARC; 1992.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon: IARC; 1997.
4. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России) / В.М. Мерабишвили // Формулы Фармации.– 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 30–39.
5. Мерабишвили, В.М. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) / В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили // Офтальмология. – 2020. – № 17 (3). – С. 495–501.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
7. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М. Беляева, профессора А.М. Щербакова. – Санкт-Петербург: Т. 8: Издательские технологии, 2020. – 236 с.
8. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М.Беляева. – Санкт-Петербург: Т.8: Издательские технологии, 2017.– 282 с.
9. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора А.М.Беляева. – Санкт-Петербург: Т. 8: Издательские технологии, 2018. – 444 с.
10. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 332 с.
11. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / В.М. Мерабишвили; под редакцией профессора Ю.А. Щербука. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – 408 с.
12. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2006. – 439 с.
13. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2007. – 423 с.
14. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: Ладога, 2015. – 297 с.
15. Аарлейд, Т.П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968–1981 гг. / Т.П. Аарлейд // Вопросы онкологии. – 1986. – Т. 32. – № 12. – С. 8–12.
16. Анализ деятельности онкологической службы. Методические рекомендации / составлены В.М. Мерабишвили, Л.С. Серовой. – Ленинград, 1981. – 22 с.
17. Березкин, Д.П. Методы изучения выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях / Д.П. Березкин // Общая онкология / под редакцией Н.П. Напалкова. – Ленинград, 1989. – С. 608–632.
18. Иванов, О.А. Методы обработки базы данных онкологических больных (выживаемости): методические рекомендации № 97/85 / О.А. Иванов, А.Е. Сухарев, В.В. Старинский [и др.] – Москва, 1997. – 23 с.
19. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей / под редакцией В.М. Мерабишвили, В.В. Старинского. – Санкт-Петербург, 2005. – 61 с.
20. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть I / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2011. – С. 112–115.
21. Мерабишвили, В.М. Закономерности динамики показателей смертности населения России по возрасту от злокачественных новообразований // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – № 3. – С. 301–310.
22. Филатов, В.И. Принципы и методы изучения выживаемости как критерия эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Владимир Николаевич Филатов;

НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова. – Ленинград, 1991. – 311 с.

23. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрова; Г.В. Петрова [и др.]. – Москва: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрова, 2005. – 43 с.

24. Яковлек, А.Ю. Автоматизированный непараметрический анализ данных о выживаемости онко-

логических больных / А.Ю. Яковлек, О.И. Кадырова, В.М. Цибульский [и др.] – Ленинград, 1985. – 10 с.

25. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. Eurocare-3: survival of cancer diagnosed 1990-1994 - results and commentary. *Annals of Oncology*.2003;14(5): v61-118. DOI:10.1093/annonc/mdg754.

26. Sant M, Alleman C, Santaquilani M, et al. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European journal of Cancer*. 2009; 45: 931-91. DOI:10.1016/j.ejca.2008.11.018.

有关作者的信息

Vakhtang M. Merabishvili, 医学科学博士, 以N.N. 彼得罗夫名义的国家肿瘤医学研究中心肿瘤统计学实验所负责人; 俄罗斯西北区的发展肿瘤服务信息系统科学和方法委员会的主席; 俄罗斯联邦西北联邦区群体癌症登记处的领导人, 圣彼得堡, 俄罗斯; e-mail: MVM@niiioncologii.ru

Alexey M. Belyaev, 医学科学博士, 俄罗斯联邦卫生部以N.N. 彼得罗夫名义的国家肿瘤医学研究中心经理, 圣彼得堡, 俄罗斯; 西北肿瘤学家协会主席; 西北联邦区首席编外肿瘤学家; 以I.I.梅奇尼科夫名义的西北国立医科大学肿瘤学教研室主任, 圣彼得堡, 俄罗斯; e-mail: oncl@rion.spb.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, Doctor of Medicine (MD), Professor, Chief of the the Oncological Statistics Scientific Laboratory “N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology”, Saint Petersburg, Russia; Chairman of the Scientific-Methodological Council on Development of Information Systems of Cancer Control of the Northwestern Federal District; Head of the Population-based Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: MVM@niiioncologii.ru

Alexey M. Belyaev, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Department of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Chairman of the Northwestern Association of Oncologists; Chief Freelance Oncologist of the Northwestern Federal District; Director of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: oncl@rion.spb.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Stages of the objective assessment system development for the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, annual mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant tumors). Part II

©2021. V.M. Merabishvili¹, A.M. Belyaev^{1, 2}

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

² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: MVM@niiioncologii.ru

Received November 10, 2020;

Revised January 02, 2021;

Accepted March 21, 2021

To plan anti-cancer measures and to correctly manage its condition, it is necessary to use only reliable sources of its formation. For this purpose, a system of Population-based or territorial Cancer Registries (PCR) has been created in Russia. The first Registry was the St. Petersburg PCR, created by us in 1993, which became the school of methodological preparation of the system in the administrative territories of Russia. The corresponding Order No. 420 of April, 19, 1996 issued by the Ministry of Public Health of the Russian Federation has legitimized a new organizational structure and entrusted it with the supervision of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute.

Unfortunately, to date, the PCR databases are not used, when creating state reports, analytical developments on the PCR database are either not conducted, or are used extremely rarely. The only exception was the St. Petersburg PCR, and now the entire Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) and 6 more administrative territories operating under our programs. The materials of the real state of the oncological service, prepared on the basis of the St. Petersburg PCR database, have been published by us in more than 20 monographs in St. Petersburg and the Northwestern Federal District of Russia.

In this paper, we present the dynamics of analytical indicators calculated according to the PCR database, which sharply differ from the data of the Form No. 7 Annual Reports. The calculated indicators are close to the European average and have a positive trend.

KEYWORDS: malignant tumors; Russia; Northwestern Federal District; annual mortality; median survival; observed and relative survival of patients

УДК: 615.034

Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм хондропротектора на основе глюкозаминосульфата при обострении остеоартроза

©2021. Л.К. Пешехонова^{1,2}, Д.В. Пешехонов^{1,2}, А.О. Пятибрат³, Н.Г. Венгерович^{4,5*}

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

² Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

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

Поступила в редакцию 11.02.2021 г.

После доработки 27.03.2021 г.

Принята к публикации 30.03.2021 г.

В настоящем исследовании сравниваются способы введения и применения лекарственного препарата мукосат для достижения необходимого терапевтического эффекта при проведении терапии остеоартрита.

Несмотря на обширную доказательную базу, задача совершенствования схем комплексной терапии с использованием преемственных и взаимодополняющих лекарственных форм, соответствующих способам введения и применения лекарственного препарата и обеспечивающих достижение необходимого терапевтического эффекта, все еще остается актуальной.

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. нами проведено обследование и лечение 50 пациентов, страдающих остеоартритом коленных суставов.

Для оценки эффективности пероральной и парантеральной форм введения мукосата этим пациентам, проведено клиническое исследование, анализирующее влияние данных форм на их физическую активность, степень функциональной недостаточности и качество жизни. Установлена переносимость примененных способов терапии с подсчетом количества нежелательных побочных реакций на фоне выявленных коморбидных заболеваний. Проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности и переносимости внутримышечного введения мукосата и назначения его в форме капсул, выявлена комплаентность при выполнении назначений, потребность приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Проведенное исследование, в общем, характеризовалось точностью диагностики с применением современных методов, однородности сравниваемых групп, проспективного дизайна наблюдения.

К моменту завершения фармакотерапии в исследуемых группах оптимизировалась повседневная активность. Однако, при парентеральном введении эффективность терапии была достоверно выше по всем сравниваемым субшкалам. Также в результате лечения достоверно уменьшилась клиническая выраженность суставного синдрома и расширилось функциональное состояние суставов.

Таким образом, результаты исследования показали, что лекарственный препарат мукосат, назначаемый как в виде инъекций, так и в форме капсул, демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в качестве базисного хондропротектора. Проведение курса фармакотерапии мукосатом способствовало полной отмене нестероидных противовоспалительных препаратов до завершения терапии. Доказано превосходство парентеральной лекарственной формы введения мукосата над пероральной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мукосат; глюкозамин сульфат; хондроитин сульфат; остеоартрит; коленный сустав; нестероидные противовоспалительные препараты; терапевтическая эффективность; лекарственная форма; РКИ

DOI: 10.17816/phf60598/2713-153X-2021-1-3-66-75

ВВЕДЕНИЕ

Структурно-модифицирующие противовоспалительные препараты, или хондропротекторы, в настоящее время активно назначаются врачами при проведении терапии остеоартрита [1–3], так как им присущ симптом-модифицирующий эффект, способный уменьшать выраженность болей и воспаления. Они также оказывают фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, восстанавливая его структуру и функцию [4, 5]. В ряде исследований подчеркивается рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, а также практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов [6, 7].

Одну из групп подобных соединений составляют препараты на основе гликозаминогликана, которые служат основой для регенерации хрящевой и костной ткани [8]. Механизмы действия подобных лекарственных средств многогранны. Так, Николаева Т.И. и соавторы показали, что, поступая в клетку, физиологически активные вещества на основе гликозаминогликанов встраиваются в матрикс, участвуют в образовании коллагена и протеогликанов, восполняют недостающие компоненты, влияют на формирование тканей [9]. К другим механизмам действия относят возможность подобных соединений выступать в качестве инициатора направленной дифференциации стволовых клеток [10].

К наиболее распространенным препаратам, эффективно воздействующим на патогенетические механизмы остеоартрита, относят симптоматические средства замедленного действия, включающие ряд медикаментов, избирательно модифицирующих структуру хряща [11–13]. Наиболее активными представителями данной группы являются хондроитина сульфата [14–16] и глюкозамина сульфата [17, 18].

В литературе по изучению эффективности и безопасности ХС и ГС при проведении терапии остеоартрита указано, что более чем в 40 клинических исследованиях отмечалась

высокая степень доказательной эффективности хондропротекторов, обусловленная снижением интенсивности болей, улучшением функциональной способности пораженных суставов и уменьшением потребности в НПВП [19, 20]. Также показано, что ХС достоверно положительно влияет на клеточный компонент воспаления. Близким по фармакодинамике к ХС является ГС, который стимулирует хондроциты, повышает синтез протеогликанов, оказывая хондропротекторное действие, а также подавляет выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α [21, 22]. Однако в ряде многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировано отсутствие превосходства (с точки зрения уменьшения боли в суставах и функциональных нарушений у пациентов с симптоматическим коленным остеоартритом) комбинированной терапии ХС + ГС над плацебо и применением их в моноварианте [23, 24].

Несмотря на обширную доказательную базу, задача совершенствования схем комплексной терапии с использованием преемственных и взаимодополняющих лекарственных форм, соответствующих способам введения и применения лекарственного препарата и обеспечивающих достижение необходимого терапевтического эффекта, все еще остается актуальной. Лекарственный препарат мукосат применяется в инъекционной, пероральной и топической лекарственных формах. Последовательное применение всех лекарственных форм препарата, как в амбулаторной, так и в клинической практике, позволяет эффективно воздействовать на болевой синдром и снизить темпы прогрессирования заболевания, минимизировав риски нежелательных явлений.

В настоящее время продолжают исследования по выбору оптимального сочетания инъекционных, пероральных и топических форм мукосата. Наше исследование посвящено применению парентеральных и пероральных способов введения и применения лекарственного препарата.

СОКРАЩЕНИЯ:

WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера;

KOOS – Knee and Osteoarthritis Outcome Score, шкала для оценки функции коленного сустава и активности пациента;

EQ-5D – EuroQoL-5D, опросник качества жизни;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ХС – хондроитин сульфат;

ГС – глюкозамин сульфат;

ИЛ-1 – интерлейкин 1;

ИЛ-6 – интерлейкин 6;

ФНО – фактор некроза опухолей;

ФНО α – лимфотоксин α ;

PRP-терапия – терапия с помощью введения обогащенной тромбоцитами плазмы пациента в место на его теле, требующее скорейшего заживления;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

ХИБС – хроническая форма ишемической болезни сердца;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ВАШ – визуально-аналоговая шкала;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность внутримышечного введения мукосата или назначения его в форме капсул при проведении терапии остеоартрита и изучить возможность отказа пациентов от применения НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. нами проведено обследование и лечение 50 пациентов, страдающих остеоартритом коленных суставов.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- рентгенографическая стадия 2 по классификации Келлгрена – Лоуренса, при наличии как одностороннего, так и двустороннего поражения суставов;
- боль при движениях или в покое, не менее 50 мм по ВАШ;
- суммарный алгоритмический индекс Лекена от 5 баллов и выше;
- отсутствие противопоказаний к введению мукосата;
- отсутствие в анамнезе указаний на непереносимость мукосата.

Критерии исключения из исследования:

- применение симптом-модифицирующих препаратов в течение последних трех месяцев;
- внутрисуставное введение глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты в течение предшествующего исследованию месяца;
- проведение PRP-терапии в течение предшествующего исследованию месяца, наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний, травм головного мозга и позвоночника в анамнезе;
- склонность к кровотечениям, тромбозам в анамнезе, применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия;
- беременность и лактация;
- остеоартрит I и IV рентгенологической стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса;
- заполненный план мероприятий по визитам;
- данные МРТ/РКТ.

Диагноз остеоартрита был поставлен на основании классификационных диагностических критериев Американского колледжа ревматологов для коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей.

Для оценки эффективности пероральной и парентеральной форм введения мукосата проведено клиническое исследование, в которое были включены 16 мужчин и 34 женщины, средний возраст которых составлял 59,5 лет, в диапазоне от 42 до 65 лет.

Коморбидные заболевания наблюдались у 45 больных, составляя в среднем 2,02 нозологические единицы у каждого исследуемого.

Сердечно-сосудистые заболевания были выявлены у 17 больных:

- гипертоническая болезнь II–III – 13;
- ХИБС, кардиосклероз, атеросклероз коронарных сосудов и артерии – 4.

Желудочно-кишечные заболевания отмечались у 17 больных:

- хронический гастрит, дуоденит – 15;
- хронический панкреатит – 1;
- хронический гепатит – 1.

Заболевания костно-мышечной системы диагностированы у 34 больных:

- спондилоартроз – 20;
- остеопороз с патологическими переломами – 10;

– остеопороз без переломов – 4.

Ожирение, метаболический синдром – 27.

Сахарный диабет 2-го типа – 4.

Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит – 5.

Гиперурикемический синдром – 5.

ХОБЛ – 1.

ДЭП – 2 ст., последствия ОНМК – 4.

Все пациенты полностью соответствовали критериям включения-исключения и подписали информированное согласие.

Участники исследования были разделены на две равные группы по 25 человек в каждой, сопоставимые по основному и коморбидным заболеваниям, а также демографическим параметрам.

Больным первой группы амбулаторно проводилась курсовая фармакотерапия мукосатом по стандартной схеме: первые три инъекции по 1,0 мл и, далее, по 2,0 мл через день. Пациенты принимали НПВП и миорелаксанты согласно стандартам диагностики и лечения в индивидуально подобранных дозах. При отсутствии гастроинтестинальной патологии и язвенного анамнеза назначался кеторол (кеторолак) – по 60 мг в сутки, при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта – мелоксикам по 15 мг в сутки. Лечение спастических синдромов проводилось в течение 5–10 дней курсом миорелаксантов: 100 или 150 мг мидокалма раз в день внутримышечно.

Пациентам второй группы амбулаторно в течение 20 дней назначался мукосат по две капсулы два раза в день утром и вечером во время еды. На курс выдавались по две упаковки, всего 160 капсул. НПВП и миорелаксанты назначались по показаниям, по тем же принципам, что и у пациентов первой группы.

В исследовании применяли:

- мукосат, раствор для инъекций 100 мг/мл – 2,0;
- мукосат, капсулы.

Оценка общей выраженности болей в суставах определялась по ВАШ. Окружность суставов измерялась в миллиметрах. Проводилась оценка числа болезненных и припухших суставов, а также динамики утренней скованности в минутах. Изучались качественные параметры ограничения движений в суставах (по мнению больного).

Для определения тяжести и функционального состояния суставов использовался индекс Лекена. Оценивались боли, дискомфорт, дистанция ходьбы, повседневная активность с определением суммарного индекса Лекена.

Кроме того, для самостоятельной оценки пациентом боли в покое и при ходьбе (пять вопросов), выраженности и длительности скованности (два вопроса) и затруднений при выполнении повседневной активности (17 вопросов), рассчитывался суммарный индекс WOMAC [25].

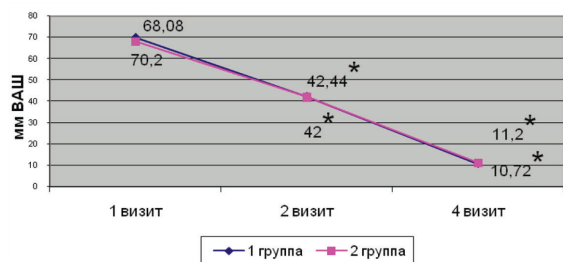
С помощью опросника EQ-5D оценивалась физическая, функциональная активность и параметры качества жизни. Опросник позволил оценить подвижность, уход за собой, привычную повседневную активность, боль/дискомфорт, тревогу/депрессию.

Шкала оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) [26] позволила получить значения субшкал «боль» (P1–P9), «симптомы» (S1–S7), «сложность выполнения повседневных бытовых движений» (A1–A17), «спорт, активность на отдыхе» (SP1–SP5), «качество жизни» (Q1–Q4), а также определить итоговый индекс KOOS.

Изучались возможности пациентов отказаться от приема НПВП на фоне проводимой мукосатом терапии. Оценивалась эффективность и переносимость лечения

различными формами мукосата как по мнению врачей, так и пациентов, констатировались побочные реакции и нежелательные явления лекарственного взаимодействия на протяжении всех 4 визитов больных к врачу.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения статистическим критерием достигнутого уровня значимости принимали нулевую гипотезу. Проверку нормальности распределения данных в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро - Уилка. Для оценки однородности дисперсий применяли критерий Фишера и тест Левена. В качестве мер центральных тенденций для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводили оценку средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Дескриптивные статистики в тексте представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение мер центральных тенденций выполняли методом дисперсионного анализа с использованием апостериорных критериев Тьюки/Даннета, или ранговых меток Вилкоксона, критерия Краскела-Уоллиса.



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в обеих группах

Fig. 1. Trends in pain intensity on the visual analogue scale (VAS) in the groups

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая клинические проявления суставного синдрома в обеих группах на протяжении всех визитов, определяя эффективность проводимой терапии установлено, что пероральный и парентеральный курс достоверно оптимизировали интенсивность боли по ВАШ (табл. 1, рис. 1). Также отмечено уменьшение окружности сустава в миллиметрах, что определялось значительным исходным распространением синовита (выявлялся у 20 пациентов в первой группе и у 17 во второй). В обеих группах достоверно уменьшилось число припухших суставов. Причем к четвертому визиту этот синдром не выявлялся.

Число болезненных суставов в обеих группах наблюдения достоверно уменьшалось ко второму и четвертому визитам, сопровождаясь регрессом энтезопатии (их исходное количество в первой группе составило 16, во второй – 15). Больше число болезненных суставов после проведенной терапии оставалось во второй группе наблюдения. Наиболее оптимальный результат фармакотерапии был достигнут в первой группе.

Оценивая продолжительность утренней скованности, следует подчеркнуть ее изначально высокие значения, так как пациенты имели значительные параметры болей по ВАШ как в покое, так и при движении. Выраженность динамических болей способствовала увеличению продолжительности утренней скованности и болей после вставания, которые удалось купировать в обеих группах к четвертому визиту, с максимальной оптимизацией в первой группе.

По мнению больных в обеих группах ограничение движений в суставах отмечались у всех пациентов. Ко второму визиту в первой группе они остались у 11 (44%), во второй – у 24 (96%) больных. К четвертому визиту в первой группе не наблюдалось ограничения движений, а во второй они оставались у 10 (40%) человек, что свидетельствует о более значимом эффекте парентерального введения мукосата по сравнению с его применением в виде капсул.

Таким образом, не было достигнуто межгрупповых различий по интенсивности болей по ВАШ, окружностей суставов и числу припухших суставов. Тем не менее, были выявлены достоверные различия по числу болезненных суставов, продол-

Сравнительная оценка параметров суставного синдрома в группах наблюдения

Табл. 1.

Comparison of the articular syndrome scores in the study group

Table 1.

Параметры	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	второй визит	четвертый визит	первый визит	второй визит	четвертый визит
Боль по ВАШ (мм)	70,2± 6,86	42,44± 5,54*	10,72± 3,10*	68,08± 7,01	42,0± 5,97*	11,2± 4,28*
Окружность сустава (мм)	42,18± 3,53	40,28± 3,48*	37,76± 3,74*	40,88± 3,83	39,52± 3,48*	37,48± 3,28*
Число болезненных суставов (ед.)	1,92± 0,76	1,0± 0,58*	0,44± 0,51*	1,8± 0,87*	1,48± 0,59*	1,0± 0,29*#
Число припухших суставов (ед.)	1,4± 0,96	0,36± 0,49*	0,0± 0,0*	1,4± 1,08	0,36± 0,57*	0,0± 0,0*
Продолжительность утренней скованности (мин.)	20,2± 8,84	9,6± 6,6*	3,8± 3,62*	26,2± 12,77	14,0± 8,04*	6,0± 4,08*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

жительности утренней скованности и ограничению движений, с приоритетом в первой группе.

К моменту завершения фармакотерапии мукосатом в обеих группах (по данным шкалы Лекена) оптимизировалась повседневная активность (рис. 2). Однако, при парентеральном введении эффективность терапии была достоверно выше по всем сравниваемым субшкалам (табл. 2).

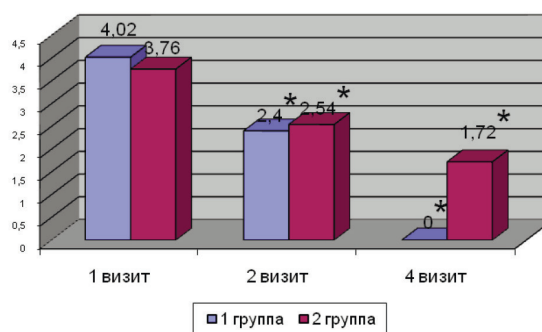
В обеих группах (по данным индекса WOMAC) получены достоверные результаты уменьшения выраженности болевого синдрома (рис. 3).

Однако в первой группе в большей степени была достигнута коррекция скованности, уменьшения затруднений при выполнении повседневной активности, что подтверждается величиной суммарного индекса (табл. 3).

Сравнительная динамика параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D показала высокую эффективность по подвижности, уходу за собой, повседневной деятельности, боли/дискомфорту и тревога/депрессии (табл. 4).

При проведении курсовой парентеральной терапии были достигнуты оптимальные статистически достоверные результаты по всем перечисленным параметрам шкалы EQ-5D (рис. 4).

Во второй группе при назначении капсул также положительно модифицировались все параметры, но по степени



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$

* – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика повседневной активности по шкале Лекена
Fig. 2. Trends in activities of daily living applying the Lequesne index

коррекции они были достоверны ниже, за исключением субшкалы тревога/депрессия, не отличавшаяся в динамике от первой группы.

Многоаспектный опросник KOOS дал возможность достаточно глубокого изучения болевых и клинических синдромов (девять рубрик по болям, семь – по симптомам).

Оценка болей, дискомфорта, дистанции передвижения и повседневной активности по шкале Лекена (баллы)

Табл. 2.

Assessment of pain, discomfort, maximum distance walked and activities of daily living score applying the Lequesne index

Table 2.

Шкала Лекена	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	второй визит	четвертый визит	первый визит	второй визит	четвертый визит
Боль или дискомфорт	4,6± 1,38	2,88± 0,83*	1,64± 0,7*	4,6± 0,87	3,2± 0,65*	2,08± 0,57*#
Дистанция ходьбы	3,44± 0,65	2,2± 0,58*	1,08± 0,28*	3,84± 0,69	2,6± 0,65*	1,48± 0,51*#
Повседневная активность	4,02± 0,87	2,4± 0,76*	1,14± 0,37*	3,76± 0,63	2,54± 0,56*	1,72± 0,43*#
Суммарный индекс Лекена	12,06± 2,62	7,48± 1,77*	3,88± 1,02*	12,2± 1,84	8,34± 1,54*	5,28± 1,16*#
Продолжительность утренней скованности (мин.)	20,2± 8,84	9,6± 6,6*	3,8± 3,62*	26,2± 12,77	14,0± 8,04*	6,0± 4,08*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

Оценка болей, скованности и функции суставов по индексу WOMAC

Табл. 3.

Assessment of pain, stiffness and function on the WOMAC

Table 3.

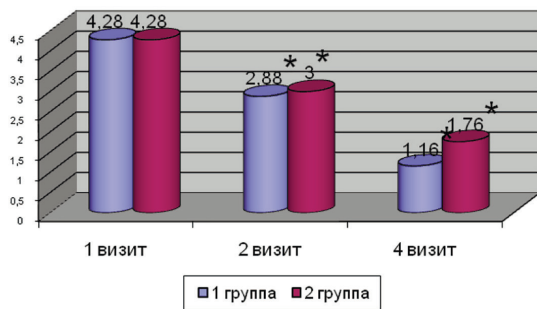
Индекс WOMAC	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	второй визит	четвертый визит	первый визит	второй визит	четвертый визит
Боль	11,12± 1,86	6,6± 1,8*	2,96± 1,14*	6,84± 1,43	4,8± 1,0*	2,48± 0,87*
Скованность	4,28± 1,02	2,88± 0,83*	1,16± 0,62*	4,28± 0,89	3,0± 0,76*	1,76± 0,66*#
Затруднения при выполнении повседневной активности (функция сустава)	33,08± 6,63	21,0± 6,08*	9,8± 2,04*	30,6± 3,21	20,2± 3,76*	9,08± 1,22*#
Суммарный индекс	48,48± 7,74	29,88± 6,12*	13,92± 7,1*	41,72± 4,23	28,04± 4,84*	13,32± 2,14*#
Продолжительность утренней скованности (мин.)	20,2± 8,84	9,6± 6,6*	3,8± 3,62*	26,2± 12,77	14,0± 8,04*	6,0± 4,08*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

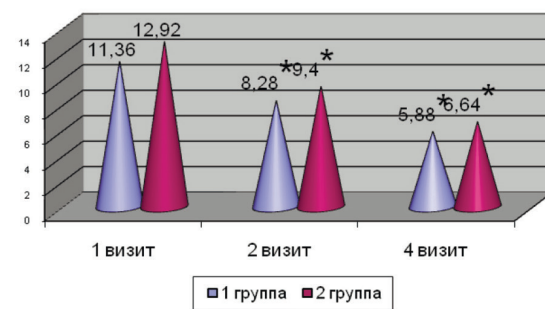
Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC
 Fig. 3. Trends in stiffness on the WOMAC



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 4. Суммарная оценка параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D
 Fig. 4. Functional ability and quality of life total score using the EQ-5D

Динамика параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D
 Trends evaluation in the functional ability and quality of life scores using the EQ-5D

Табл. 4.
 Table 4.

Шкала EQ-5D	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	второй визит	четвертый визит	первый визит	второй визит	четвертый визит
Подвижность	2,6±0,5	2,0± 0,29*	1,24± 0,44*	2,8± 0,41	2,0± 0,29*	1,12± 0,33* #
Уход за собой	2,36± 0,49	1,68± 0,48*	1,08± 0,28*	2,72± 0,46	2,0± 0,29*	1,24± 0,44* #
Повседневная деятельность	2,44± 0,58	1,56± 0,51*	1,04± 0,2*	2,56± 0,51	1,92± 0,4*	1,4± 0,5* #
Боль/ дискомфорт	2,68± 0,56	1,84± 0,37*	1,56± 0,51*	3,0± 0,1	2,4± 0,5*	1,88± 0,33* #
Тревога/ депрессия	1,28± 0,46	1,04± 0,2*	1,0± 0,1*	1,8± 0,41	1,08± 0,28*	1,0± 0,1*
Сумма баллов	11,36± 1,58	8,28± 1,31*	5,88± 0,8*	12,92± 0,81	9,4± 0,96*	6,64± 0,95* #

Примечание:

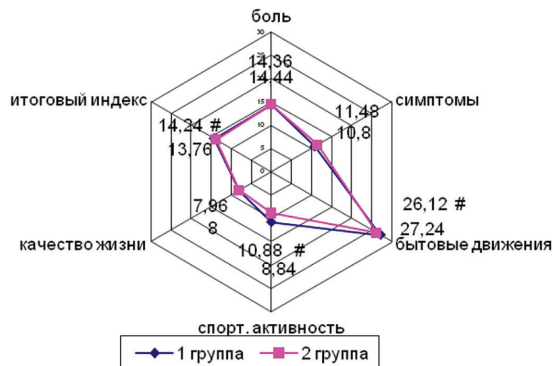
* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

Также детально изучалась сложность выполнения повседневных бытовых движений, так как использовались 17 параметров опроса.

Было выявлено, что в обеих группах достоверно изменились показатели всех исследованных рубрик. Однако



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 5. Сравнительная оценка показателей опросника KOOS после 4-го визита
 Fig. 5. Comparison of the KOOS questionnaire total score

не установлено межгрупповых отличий в динамике болей, клинической симптоматики и качестве жизни. Приоритет первой группы составили достоверное улучшение по коррекции сложности выполнения бытовых повседневных движений и спортивная активность на отдыхе, определившие достоверные преимущества по итоговому индексу шкалы KOOS (табл. 5, рис. 5).

Заметим, что проведенное исследование характеризовалось точностью диагностики с применением современных методик, однородности сравниваемых групп, проспективного дизайна наблюдения. Однако отсутствие рандомизации и маскирования могло привести к переоценке положительного эффекта. Отсутствие группы плацебо-контроля не позволило оценить в полной мере эффективность лекарственного средства.

Отказ от приема НПВП является одним из важных критериев эффективности терапии остеоартроза, свидетельствующий о достижении клинического улучшения и уменьшения болевого синдрома.

В клинических рекомендациях по рациональному применению НПВП в качестве основных положений, связанных с осложнениями, обусловленными назначением этой группы препаратов указано следующее:

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечение и перфорацию верхних

Динамика показателей опросника KOOS

Табл. 5.

Trends in the KOOS questionnaire

Table 5.

Опросник KOOS	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	второй визит	четвертый визит	первый визит	второй визит	четвертый визит
Боль $P_1 - P_9$	29,6± 2,16	22,36± 2,27*	14,44± 1,19*	28,44± 1,8	20,68± 2,17*	14,36± 0,95*
Симптомы $S_1 - S_7$	22,48± 3,63	16,56± 3,04*	10,8± 2,71*	21,36± 2,81	15,12± 2,19*	11,48± 1,29*
Сложность выполнения повседневных бытовых движений	2,44± 0,58	1,56± 0,51*	1,04± 0,2*	2,56± 0,51	1,92± 0,4*	1,4± 0,5* #
$A_1 - A_{17}$	51,08± 6,49	39,68± 6,14*	27,24± 2,54*	47,6± 3,29	37,04± 3,6*	26,12± 1,24* #
Спорт, активность на отдыхе	1,28± 0,46	1,04± 0,2*	1,0± 0,1*	1,8± 0,41	1,08± 0,28*	1,0± 0,1*
$SP_1 - SP_5$	18,84 ± 1,97	14,44± 1,45*	10,88± 1,42*	17,24± 1,88	12,68± 1,73*	8,84± 1,14* #
Качество жизни $Q_1 - Q_4$	15,72 ± 1,51	11,72± 1,4*	7,96± 0,2*	15,92± 0,4	11,28± 1,1*	8,0± 0,1*
Итоговый индекс	28,48± 2,34	20,93± 2,35*	14,24± 1,11*	26,11± 1,47	19,36± 1,61*	13,76± 0,6* #

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

и нижних отделов ЖКТ, поражение тонкой кишки в виде энтеропатии, обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны системы кровообращения: дестабилизацию артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, повышение риска инфаркта миокарда и летальности, связанной с сердечно-сосудистыми осложнениями;

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны функционирования почек и печени; в ряде случаев – серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

Изучая потребность в НПВП на фоне комбинированной терапии, включавшей муколат, нами установлено, что к двадцать третьему дню от приема НПВП отказались все больные.

Динамика отказов была следующей. В первой группе 7 (28%) пациентов принимали НПВП до 10 дней, от 10 до 20 дней – 15 (60%), более 20 дней – 3 (12%). Во второй группе: до 10 дней – 6 (24%) пациентов, от 10 до 20 дней – 16 (64%), более 20 дней – 2 (8%). Исходно от приема НПВП отказался один больной из второй группы. При этом в процессе лечения в первой группе – 6 (24%), во второй – 7 (28%) человек вдвое сократили дозы НПВП.

ВЫВОДЫ

Лекарственный препарат муколат, назначаемый как в форме инъекций, так и в форме капсул, показал высокую эффективность в качестве базисного хондропротектора.

При этом его использование способствовало полной отмене НПВП до завершения терапии.

По нашему мнению, последовательное применение всех лекарственных форм муколата, как в амбулаторной, так и в клинической практике, позволяет эффективно воздействовать на болевой синдром и снизить темпы прогрессирования заболевания, минимизировав риски нежелательных явлений.

Достоверно ($p < 0,05$) доказано превосходство парентеральной формы введения муколата над пероральной, так как ремиссия наступала быстрее. Следовательно, в клинической практике при обострении остеоартроза предпочтительнее использовать именно парентеральную форму.

Несмотря на результаты, подтверждающие высокую эффективность применения парентеральной формы муколата, целесообразно провести дополнительные исследования в области безопасности и характеристики сравниваемых выборок исследуемых препаратов; дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с дальнейшим описанием дизайна в соответствии с актуальными источниками права; расширить сопоставление полученных результатов с данными литературы.

Продолжение исследований в этом направлении позволит получить дополнительные научно обоснованные сведения, которые можно будет обсудить в формате научной дискуссии на страницах научных медицинских изданий и представить в новых научных статьях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазуров, В.И. Хондропротекторы в клинике остеоартроза: лечение и прогноз / В.И. Мазуров, М.С. Шестак, В.В. Рипачев // Фарматека. – 2013. – № 19 (272). – С. 45–50.
2. Пешехонова, Л.К. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Российский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 30. – С. 1500–1503.
3. Шостак, Н.А. Остеоартроз – новые возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко [и др.] // Клинический. – 2013. – № 3–4. – С. 93–97.
4. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; Suppl 1: S28–S31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
5. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (6): 432–63. DOI: 10.1053/j.joca.2002.0801.
6. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 (11): 1270–85. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
7. Кузовкина, Т.Н. Проведение ступенчатой терапии хондропротекторами больным первичным остеоартрозом / Т.Н. Кузовкина, Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Материалы 17-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 156.
8. Венгерович, Н.Г. Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс / Н.Г. Венгерович, Н.В. Ефимов, Н.И. Рогожина, В.И. Степчинков // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 8–15. DOI: 10.17816/phf20390/2713-153x-2020-1-2-08-15.
9. Николаева, Т.И. Разработка комплекса низкомолекулярных пептидов коллагена с гликозаминогликановыми компонентами / Т.И. Николаева, К.С. Лауринавичюс, В.В. Капцов [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2018. – Т. 165. – № 5. – С. 571–576. DOI 10.1007/s10517-018-4229-0.
10. Camarero-Espinosa S, Cooper-White J.J. Combinatorial presentation of cartilage-inspired peptides on nanopatterned surfaces enables directed differentiation of human mesenchymal stem cells towards distinct articular chondrogenic phenotypes. *Biomaterials*. 2019; 210: 105–15. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.003.
11. Пешехонова, Л.К. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, П.А. Красюков // *Медицинский совет*. – 2017. – № 15. – С. 97–102.
12. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97. Rev. 1. London: European Medicines Agency, 2010.
13. Аникин, С.Г. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность, безопасность при терапии остеоартроза / С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева // *Современная ревматология*. – Т. 6. – № 3. – 2012. – С. 78–82.
14. Зоткин, Е.Г. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике / Е.Г. Зоткин, Т.В. Харитоновна, С.Ю. Шкиреева // *Успехи геронтологии*. – 2014. – Т. 27. – № 2. – С. 366–375.
15. Капустина, Н.В. Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов / Н.В. Капустина, Т.Д. Кобракова // *Лечащий врач*. – 2013. – № 7. – С. 112.
16. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357 (9252): 251–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
17. Reginster JY, Neuprez A, Lecart M, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (10): 2959–67. DOI: 10.1007/s00296-012-2416-2.
18. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 15th Edition. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Baltimore, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 2199–2226.
19. Лапшина, С.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости сочетанного применения препаратов глюкозамина сульфата («Артракам») и хондроитина сульфата («Артрадол») у пациентов с остеоартрозом коленных суставов / С.А. Лапшина, М.А. Афанасьева, Е.В. Сухорукова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 45–51.
20. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a metaanalysis. *Rheumatol. Int*. 2010; 30: 357–363. DOI: 10.1007/s00296-009-0969-5.
21. Волошин, В.П. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом / В.П. Волошин, А.В. Еремин, С.А. Санкаранараянан [и др.] // *Трудный пациент*. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 29–33.
22. Kahan A, Uebelhart D, Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60 (2): 524–33. DOI: 10.1002/art.24255.
23. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20975927. DOI: 10.1177/1759720X20975927.

24. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (1): 77–85. DOI: 10.1002/art.39819.

25. WOMAC Osteoarthritis Index. Physiopedia [Internet]. Available from: https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index.

26. Golubev G, Baranenko A. Validation and reliability of Russian version of KOOS. KOOS [Internet]. Available from: <http://www.koos.nu/russian.pdf>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Константиновна Пешехонова, д-р мед. наук, профессор кафедры производственной медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия; заведующая ревматологическим отделением Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; e-mail: dmmad@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Пешехонов, д-р мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия; e-mail: dmmad@yandex.ru

Александр Олегович Пятибрат, д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: a5brat@yandex.ru

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyudmila K. Peshekhonova, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Industrial Medicine, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia; Head of the Rheumatology Department, Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC Russian Railways, Voronezh, Russia; e-mail: dmmad@yandex.ru

Dmitry V. Peshekhonov, Doctor of Medicine (MD), rheumatologist of the rheumatology department, Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC Russian Railways, Voronezh, Russia; N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia; e-mail: dmmad@yandex.ru

Alexander O. Pyatibrat, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: a5brat@yandex.ru

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Comparison of the effectiveness of supplementary prescribing the chondoprotector Mucosat in the oral and parenteral dosage forms during the acute exacerbation of osteoarthritis

©2021. L.K. Peshekhonova^{1,2}, D.V. Peshekhonov^{1,2}, A.O. Pyaibrat³, N.G. Vengerovich^{4,5*}

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

² Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC Russian Railways, Voronezh, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁵ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

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

Received February 11, 2021;

Revised March 27, 2021;

Accepted March 30, 2021

The study aims to compare the methods of Mucosat drug use and administration for achieving the desired therapeutic effect in the treatment of osteoarthritis.

Despite extensive evidence base, improving complex therapy schemes for the use of successive and complementary dosage forms with the appropriate drug administration and use in order to achieve the desired therapeutic effect is still a valid aim.

In the course of the study, 50 knee osteoarthritis patients were examined and treated during the period from November, 2019 to April, 2020.

A clinical trial was carried out to assess Mucosat oral and parental administration effectiveness in the patients comparing their physical activity, functional ability and quality of life. The number of undesired side effects identified the degree of therapeutic tolerance against the comorbid diseases identified. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of Musocat intramuscular and capsule administration, patient compliance, the need to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was drawn.

Statistica 12 and Excel 2016 were used to carry out the statistical analysis of the data obtained. The study was generally marked by diagnostic accuracy with the use of modern methods, group homogeneity, prospective observational design.

By the time of pharmacotherapy completion, physical activity has become optimal in the study groups. However, parental therapy had significantly higher effectiveness than the oral one on all the subscales. As a result, articular syndrome severity has been reduced and the functional state of the joints expanded.

The study has shown that Mucosat demonstrates high efficacy both in injectable solution and capsule dosage forms as a basic chondroprotective drug. Mucosat pharmacotherapy course has contributed to permanent discontinuation of NSAIDs before completion of the therapy. The superiority of Mucosat parenteral administration over the oral one has been proven.

KEYWORDS: Mucosat; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; osteoarthritis; knee joint; non-steroidal anti-inflammatory drugs; therapeutic efficacy; dosage form; RCT

УДК: 616-053.9

Деменция у пациентов пожилого и старческого возраста как следствие артериальной гипертензии (обзор литературы)

©2021. С.С. Михайлов¹, К.Л. Козлов^{1,2}, А.Н. Шишкевич¹, Е.Ю. Бессонов¹,
Н.Г. Лукьянов¹, А.Э. Пухальская²

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

² Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 11.03.2021 г.

Принята к публикации 24.03.2021 г.

Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция являются важными причинами снижения когнитивных функций у лиц пожилого и старческого возраста. Данная проблема приобретает все большую актуальность в связи со всеобщим старением населения и увеличением количества пациентов с сопутствующими деменции патологиями, среди коих немаловажную роль играет артериальная гипертензия. Существует ряд работ, доказывающих связь между артериальной гипертензией в среднем возрасте и деменцией в пожилом. Можно надеяться, что нормализация давления у лиц средней возрастной группы сократит количество случаев возникновения когнитивной дисфункции. Также известно, что поддержание артериального давления на приемлемых уровнях у лиц пожилого и старческого возраста может улучшить работу головного мозга, снизить распространенность деменции. Однако, не совсем ясно: какие цифры артериального давления наиболее оптимальны?

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера; старческая деменция; когнитивная функция; лица пожилого и старческого возраста; артериальная гипертензия; антигипертензивная терапия

DOI: 10.17816/phf49978/2713-153X-2021-1-3-76-83

СОКРАЩЕНИЯ:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ARIC – риск атеросклероза в сообществах;

NHANES III – третья Национальная программа проверки здоровья и питания;

MPT – магнитно-резонансная томография;

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса;

COGNIPRES – когнитивные функции и контроль артериального давления;

SPRINT – исследование вмешательства в отношении систолического артериального давления;

ОШ – отношение шансов;

95% ДИ – 95% доверительный интервал;

АД – артериальное давление;

АГ – артериальная гипертензия;

САД – систолическое артериальное давление;

ДАД – диастолическое артериальное давление.

ВВЕДЕНИЕ

Деменция – это состояние, характеризующееся стойким снижением познавательной деятельности, утратой ранее полученных знаний и навыков, а так же невозможностью либо затруднением приобретения новых. В отличие от олигофрении (умственной отсталости), когда наблюдается недоразвитие психики, деменция – это всегда разрушение, распад психических функций вследствие заболевания или повреждения головного мозга после завершения его созревания.

Наиболее часто деменция наблюдается в старости, в связи с чем в народе она получила название «старческий маразм». По данным эпидемиологического анализа распространенность деменции среди лиц пожилого и старческого возраста составляет около 5%. Известно также, что частота заболевания растет с возрастом. По прогнозам количество людей с деменцией во всем мире увеличится к 2040 году в несколько раз [1].

Примечателен тот факт, что подавляющее большинство новых случаев заболевания ожидается в развивающихся странах. Например, количество больных старческой деменцией в Китае и Индии увеличится за этот период на 300%. В развитых же странах, напротив, прогнозируется снижение числа больных этим недугом. В США, к примеру, в 2000 году деменцией страдали 11,5% населения, а в 2012 году эта цифра составила уже 8,8% [2]. Таким образом, профилактика и лечение деменции является важной проблемой для системы здравоохранения большинства стран [3].

Существуют несколько классификаций деменций.

Так, по анатомической локализации выделяют:

а. Корковая (болезнь Альцгеймера, лобно-височная лобарная дегенерация, алкогольная энцефалопатия).

б. Подкорковая (прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция – поражение белого вещества).

с. Корково-подкорковая (болезнь с тельцами Леви, корково-базальная дегенерация, сосудистая деменция).

д. Мультифокальная (болезнь Крейтцфельда-Якоба).

По стадии заболевания:

а. Ранняя – наблюдается утрата памяти о ближайших по времени событиях, затрудняется обучение и удержание новой информации.

б. Промежуточная – пациенты не способны к обучению и воспроизведению новой информации, становятся раздражительными, безынициативными.

с. Поздняя – пациенты не способны ходить, самостоятельно принимать пищу и выполнять повседневные действия; краткосрочная и долговременная память полностью утрачиваются; больные становятся полностью зависимыми от посторонней помощи.

Среди этиологических факторов, как возможной причины возникновения деменции, выделяют:

а. Болезнь Альцгеймера (примерно 50-60% случаев деменции).

б. Сосудистые катастрофы (мультиинфарктная деменция – 10-20% случаев).

с. Алкоголизм (10-20% случаев).

д. Черепно-мозговые травмы.

е. Болезнь Паркинсона и др. заболевания нервной системы.

ф. Различные инфекционные заболевания (болезнь Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ, вирусные энцефалиты, нейросифилис и др.).

г. Дефицитные состояния (недостаточность тиамина, недостаточность витамина В12, фолиевой кислоты и др.).

h. Метаболические нарушения.

Среди деменции позднего возраста принято выделять следующие типы:

а. Сосудистые деменции (вследствие осложнений церебрального атеросклероза).

б. Атрофические деменции (болезнь Альцгеймера, болезнь Пика).

с. Смешанные.

Как правило, деменция не наступает внезапно, а является заключительным этапом длительного процесса ухудшения когнитивной функции, скорость которого может очень сильно варьироваться [4]. Основными этиологическими факторами развития деменции являются болезнь Альцгеймера (нейродегенеративный тип) и внутримозговые сосудистые проблемы. Однако в последние годы публикуется все больше работ, подтверждающих, что чаще всего мы наблюдаем деменцию смешанного генеза [5].

Среди факторов, влияющих на возникновение деменции, особое место занимает артериальная гипертензия. Высокие цифры артериального давления в молодом и среднем возрасте связаны с риском развития деменции, однако, механизмы этой связи до конца не изучены [6–8].

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

Было проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований взаимосвязи артериальной гипертензии и деменции. Все эти исследования можно разделить на два типа: поперечные, где исследуемых осматривали однократно, и продольные, в которых производилось наблюдение за пациентами в течение длительного времени.

Поперечные исследования

Большое популяционное исследование J. R. Cerah и соавторы, проведенное на подгруппе из 13 913 пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, участвовавших в исследовании ARIC, подтвердило связь между гипертензией и снижением когнитивной функции, но, что интересно, только у женщин.

Полученный результат может быть связан с величиной индекса интима-медиа сонных артерий, также влияющего на когнитивную функцию у исследуемых вне зависимости от пола и возраста. Следует принимать во внимание, что сосудистая стенка артерий является органом-мишенью для высокого АД.

На наш взгляд, недостатками данного исследования является отсутствие демонстрации авторами корреляционных связей между множеством факторов риска. Например, авторы не дают ответ на вопрос: «Есть ли связь между наличием сахарного диабета, курения, возрастом исследуемых и индексом интима-медиа?». Отсутствие регрессионного анализа данных также не дает установить четкую взаимосвязь между исследуемыми факторами риска и конечной точкой исследования [9].

В исследовании NHANES III приняли участие 3385 пациентов в возрасте от 30 до 59 лет без инсульта и фактов употребления наркотических препаратов в анамнезе.

Данное исследование интересно тем, что на его основе построена линейная регрессионная модель, показывающая, что только совокупность АГ и сахарного диабета значительно влияет на когнитивные функции. Наличие АГ или сахарного диабета по отдельности не снижало когнитивных способностей пациентов.

В исследовании не оценивались степень артериальной гипертензии, достижение медикаментозной нормотензии, целевые уровни гликированного гемоглобина у наблюдаемых. Кроме того, коэффициент детерминации для линейных моделей был достаточно низок ($R^2=0,108$ для теста на время реакции и $R^2=0,467$ для теста на скорость обработки данных) [10].

Sierra с соавторами изучили 60 пациентов (38 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 50 до 60 лет с эссенциальной гипертензией, не получавших лечение и без признаков поражения органов-мишеней. Всем пациентам сделали МРТ головного мозга.

У 23 (38%) исследуемых выявлено поражение белого вещества. Данное поражение клинически никак не проявлялось, однако при проведении тестов было отмечено значительное снижение когнитивной функции [11].

Следует отметить, что в группе с поражением белого вещества уровень САД в среднем был на 8,7 мм рт. ст., а уровень ДАД в среднем на 4 мм рт. ст. выше, чем в группе без него, что было статистически значимым ($p=0,014$ и $p=0,021$ соответственно). Следовательно, можно сделать вывод о том, что АГ способствует поражению белого вещества головного мозга. Однако небольшая выборка исследуемых является серьезным ограничением данного исследования.

В большом китайском исследовании приняли участие 1799 человек в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст $55,5 \pm 9,9$ лет). Целью явилось изучение влияния гипертензии на взаимосвязь между возрастом и нарушением когнитивных функций, которые оценивались по шкале MMSE.

Повышенное АД статистически достоверно независимо увеличивало шанс нарушения когнитивных функций у людей среднего возраста: ОШ=1,349 (95% ДИ=1,039–1,753) – у пациентов возрастной группы от 40 до 49 лет и ОШ=1,185 (95% ДИ=1,028–1,366, $p=0,019$) – у пациентов возрастной группы от 50 до 59 лет за каждые 10 мм рт. ст., – но не влияло на мыслительные способности в старших возрастных группах [12].

Cassatore с соавторами исследовали 1139 человек в возрасте от 65 до 90 лет. На основании проведенного регрессионного анализа были получены следующие данные: прогностическими факторами снижения когнитивной функции являются женский пол, возраст, депрессия и высокое ДАД. При этом протективными факторами выступают хорошее образование и проведение антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что уровень диастолического артериального давления, независимо от остальных факторов, являлся предиктором когнитивных нарушений только в группе исследуемых старше 75 лет. Высокое же САД никакого влияния не оказывало [13].

Позднее, в 2009 году, похожие результаты были получены в более крупном исследовании под названием REGARD, в котором участие приняли более 19 тысяч человек со средним возрастом $64,6 \pm 9,5$ лет. Показатели систолического и пульсового АД статистически достоверно были связаны с нарушением когнитивных

функций при однофакторном регрессионном анализе, но теряли прогностическую ценность при включении в логистическую модель возраста, депрессии, уровня образования, физических упражнений и образа жизни. ДАД оставалось связанным с когнитивными нарушениями при учете всех вышеуказанных переменных. При каждом повышении давления на 10 мм рт. ст. шанс когнитивных расстройств возрастал на 7% (95% ДИ=1%–14%, $p=0,0275$).

Следует отметить, что в данном исследовании более значимыми неблагоприятными прогностическими факторами являлись депрессия (ОШ=1,62, 95% ДИ=1,37–1,92, $p<0,0001$) и отсутствие окончательного школьного образования (отношение шансов=1,93, 95% ДИ=1,60–2,34, $p<0,0001$) [14].

Исследование COGNIPRES, включавшее 1579 пациентов старше 60 лет со средним возрастом $71,2 \pm 7$ лет, также показало, что высокие значения АД сопряжены со снижением когнитивной функции.

Исследование интересно тем, что авторы приняли за первичную точку не повышенное АД, а, наоборот, наличие контролируемой нормотензии. Согласно данным этого исследования, нормальное АД (ОШ=0,60, 95% ДИ=0,39–0,94, $p=0,027$) и стабильное проведение антигипертензивной терапии (ОШ=0,53, 95% ДИ=0,37–0,75, $p<0,001$) снижали вероятность когнитивных нарушений практически в два раза. При этом возраст больше 70 лет, симптомы тревожности, инсульт и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор увеличивали ее [15].

Однако есть исследования и с противоположными результатами. Так, согласно результатам исследования East Boston Study, в котором принимали участие 3627 человек старше 65 лет, АГ не была связана с изменением когнитивной функции. При этом оценивались только память и внимание [16].

Продольные исследования

Временную связь между АГ в молодости и возникновением деменции в пожилом возрасте лучше позволяют отследить продольные исследования.

Одно из таких исследований, Honolulu-Asia Aging Study, с участием 3703 американцев японского происхождения, длилось 25 лет и оценивало взаимосвязь АД в среднем возрасте с сосудистой деменцией в пожилом. Также оценивались такие сопутствующие факторы, как наличие вредных привычек, уровень образования, проведение антигипертензивной терапии.

Полученные данные говорят о том, что высокий уровень систолического и диастолического артериального давления в среднем возрасте, независимо от других факторов, повышает вероятность развития деменции у мужчин старшей возрастной категории, никогда не принимавших антигипертензивных препаратов. Так, шансы развития деменции у пациентов с ДАД равным 90–94 мм рт. ст. (ОШ=3,8, 95% ДИ=1,6–8,7) и ДАД выше 95 (ОШ=4,3, 95% ДИ=1,7–10,8) были значительно выше в сравнении с пациентами с диастолической нормотензией. У пациентов с повышенным САД (больше 160 мм рт. ст.) также увеличивались шансы по сравнению с пациентами с нормотензией (ОШ=4,8, 95% ДИ=2,0–11) [17].

Whitmer с соавторами провели анализ связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в среднем возрасте с вероятностью деменции в позднем.

Всего в исследовании приняли участие 8845 человек, которые прошли оценку состояния здоровья в период с 1964 по 1973 годы, когда им было от 40 до 44 лет, и затем – с 1994 по 2003 годы. В конце исследования группа с деменцией составляла 721 (8,2%) человек. При этом была доказана связь между курением, АГ, высоким уровнем холестерина и диабетом в среднем возрасте с учетом в общей логистической модели таких факторов как пол, раса и уровень образования. Шанс развития деменции в пожилом возрасте увеличивался, начиная от ОШ=1,23 (95% ДИ=1,00–1,52) при наличии одного фактора риска до ОШ=2,61 (95% ДИ=1,22–5,60) при наличии всех четырех факторов риска [18].

В исследовании Whitehall II с участием 8313 человек также была продемонстрирована связь деменции в пожилом возрасте с неконтролируемой АГ в возрасте от 45 до 61 года. С поправкой на возраст, пол, вредные привычки, расу, прием медикаментов, наличие сопутствующих заболеваний (таких, как сахарный диабет, инсульт, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность) высокая САД в среднем возрасте (выше 130 мм рт. ст.) достоверно увеличивало вероятность развития деменции в пожилом возрасте (ОШ=1,29, 95% ДИ=1,00–1,66) [19, 20].

В шведском исследовании с участием 999 человек обнаружено влияние высокого суточного диастолического и систолического АД в возрасте 50 лет на развитие деменции в пожилом возрасте при отсутствии терапии. Данное исследование также показало, что высокий уровень образования и интеллектуальная работа в течение жизни снижает вероятность когнитивных нарушений в пожилом возрасте [21].

Схожие результаты получены в Фремингемском исследовании с периодом наблюдения 28 лет. Была продемонстрирована связь АГ в среднем возрасте с последующим развитием деменции при отсутствии приема антигипертензивных препаратов [22, 23]. Получены данные, говорящие о том, что гипертензия среднего возраста была связана с уменьшением объемов головного мозга [24]. Кроме того, выявлена закономерность: у пациентов с гипертонией отмечается снижение уровня АД в позднем возрасте перед манифестированием деменции, которая, в свою очередь, может быть первопричиной изменения профиля АД [22, 23, 25].

Есть также ряд исследований, оценивающих влияние артериальной гипертензии в пожилом возрасте на развитие деменции.

В исследовании Kungsholmen изначально проверялась связь низкого АД с болезнью Альцгеймера у людей пожилого и старческого возраста. Когорту наблюдения составили 1270 человек в возрасте от 75 до 100 лет без признаков деменции. Период наблюдения – шесть лет.

Согласно полученным выводам, низкое ДАД (ниже 65 мм рт. ст. в сравнении с ДАД 66–90 мм рт. ст.) связано с повышенным риском болезни Альцгеймера (ОШ=1,7, 95% ДИ=1,1–2,4) и деменции (ОШ=1,5, 95% ДИ=1,0–2,1) у пожилых людей. В то же время высокое САД (выше 180 мм рт. ст. в сравнении с САД 141–180 мм рт. ст.) достоверно значимо влияет только на риск развития деменции (ОШ=1,6, 95% ДИ=1,1–2,2) [26].

В шведском 15-летнем исследовании с участием 382 пациентов в возрасте 70 лет и старше была также продемонстрирована связь между высоким АД и раз-

витием деменции в последующем. Участники исследования с поражением, по данным МРТ, белого вещества головного мозга в 85 лет, имели более высокое АД в 70 лет, чем пациенты без такового [27].

В восточно-бостонском исследовании, длившемся шесть лет, с участием 3657 человек в возрасте от 62 до 102 лет, была продемонстрирована U-образная зависимость между уровнем АД и нарушением когнитивной функции. Систолическое артериальное давление ниже 130 мм рт. ст. и выше 160 мм рт. ст. было связано с более выраженными отклонениями в когнитивной сфере испытуемых [28].

В исследовании L.E. Hebert и соавторов с участием 4284 человек в возрасте старше 65 лет за шесть лет наблюдения не было выявлено связи с высоким АД и нарушением когнитивной функции при учете сопутствующих факторов (возраста, пола, образования, расы, антигипертензивной терапии) [29].

В исследовании Pate M.P. и соавторов, включавшем в себя 2750 участников Фремингемского исследования, продемонстрировано, что пациенты старшей возрастной группы с хорошими показателями работы сердечно-сосудистой системы (оптимальное артериальное давление, нормальный уровень холестерина и глюкозы крови, оптимальный индекс массы тела, отсутствие курения, регулярная физическая активность, здоровое питание) имели значительно меньший риск развития деменции любой этиологии за 10-летний период [30].

Важен также вопрос лечения АГ для профилактики развития деменции в пожилом возрасте.

Так в исследовании SPRINT с участием 9361 человека в возрасте старше 50 лет производилась сравнительная оценка стандартного (целевые цифры САД ниже 140 мм рт. ст.) и интенсивного (целевые цифры САД ниже 120 мм рт. ст.) лечения АГ. Оценка когнитивной деятельности показала, что за период наблюдения в пять лет пациенты, получавшие интенсивную терапию, имели значительно меньший риск развития легких когнитивных нарушений (ОШ=0,85, 95% ДИ=0,74–0,97) [31–33].

В метаанализе P.J. Tully и соавторов на основе 15 исследований, включавших 52 тысячи человек со средним возрастом 76 лет и средним периодом наблюдения шесть лет, изучалось влияние приема диуретиков, как наиболее часто применяемых антигипертензивных препаратов, на риск развития деменции. Результаты анализа говорят о том, что прием диуретиков для коррекции артериальной гипертензии приводит к снижению риска развития деменции [34].

В метаанализе J. Ding и соавторов исследовалось влияние отдельных классов антигипертензивных препаратов на профилактику снижения когнитивной функции в перспективе. Учитывались шесть проспективных исследований с 31 тыс. участников в возрасте старше 55 лет, со средним сроком наблюдения от 7 до 22 лет.

В течение периода наблюдения не было обнаружено доказательств того, что определенный класс антигипертензивных препаратов был более эффективен, чем другие, для снижения риска деменции. У людей с АГ использование любого препарата, эффективно снижающего АД, может уменьшить риск развития деменции [35].

В метаанализе S. Hussain проводилась оценка эффективности блокаторов кальциевых каналов для про-

филактики развития деменции. В работу вошли десять исследований с 75 тыс. пациентов, средним возрастом 72 года и периодом наблюдения восемь лет. Использование блокаторов кальциевых каналов было связано со значительным снижением риска развития деменции у пожилых пациентов с гипертонией [36].

Метаанализ R. Peters и соавторов на базе 27 исследований с участием 50 тысяч пациентов в возрасте старше 65 лет также показал одинаковую эффективность антигипертензивных препаратов с точки зрения профилактики развития деменции в пожилом возрасте [37].

ВЫВОДЫ

На основании проведенного нами анализа литературы можно сделать вывод, что есть связь между повышенным давлением в среднем возрасте и развитием деменции в старческом. Помимо обнаружения по результатам многочисленных крупных продольных исследований взаимосвязи между АГ и снижением когнитивных функций, в поперечных исследованиях выявлены увеличение индекса интима-медиа сонных артерий и поражение белого вещества головного

мозга, что также является следствием высокого АД и тесно взаимосвязано с когнитивными нарушениями и деменцией. Тем не менее, данные о влиянии вновь возникшей артериальной гипертензии в пожилом возрасте на развитие деменции остаются спорными.

До настоящего времени является актуальным вопрос об оптимальных показателях АД для протекции когнитивной функции [38]. Например, ориентируясь на исследование SPRINT, можно сделать вывод, что снижение систолического артериального давления ниже 120 мм рт. ст. приводит к уменьшению случаев возникновения когнитивных нарушений у пациентов и также эффективно, как поддержание общепринятых целевых значений артериального давления [39]. Однако, из-за преждевременного окончания исследования, не определена ценность такого подхода в долгосрочной перспективе.

Ряд метаанализов показал, что коррекция артериального давления в молодом возрасте при помощи любых медикаментозных препаратов приводит к снижению вероятности развития нарушения когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366: 2112–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
2. Langa MK, Larson EB, Crimmins EM, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine* journal. 2017; 177 (1): 51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6807.
3. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9 (1): 61–70. DOI: 10.31887/DCNS.2007.9.1/ctzourio.
4. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia “age-related” or “ageing-related”? ence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*. 1995; 346: 931–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91556-7.
5. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015; 29: 113–30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6.
6. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 487–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
7. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012; 59: 796–801. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182204.
8. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 788–94. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
9. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. *Gerontology*. 1998; 44: 95–105. DOI: 10.1159/000021991.
10. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30–59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*. 2005; 24: 42–50. DOI: 10.1159/000081049.
11. Sierra C, de la Sierra A, Salameo M. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*. 2004; 17: 529–34. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.02.014.
12. Shang S, Li P, Deng M. The age-dependent relationship between blood pressure and cognitive impairment: a cross-sectional study in a rural area of Xi’an, China. *PLoS ONE*. 2016; 11 (7): e0159485. DOI: 10.1371/journal.pone.0159485.
13. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J. Hypertens*. 1997; 15: 135–42. DOI: 10.1097/00004872-199715020-00003.
14. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*. 2009; 73: 589–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b38969.
15. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in

hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3331–9. DOI: 10.1185/03007990802538724.

16. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, et al. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 1303–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116033.

17. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 49–55. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8.

18. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005; 64: 277–81. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.

19. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin. Epidemiol.* 2005; 58: 1308–15. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.03.016.

20. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3119–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy288.

21. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension.* 1998; 31: 780–6. DOI: 10.1161/01.HYP.31.3.780.

22. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 475–80. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90136-D.

23. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology.* 2017; 89: 2447–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004741.

24. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 942–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30228-5.

25. Walker KA, Sharrett AR, Wu A. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA.* 2019; 322: 535–45. DOI: 10.1001/jama.2019.10575.

26. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2003; 60: 223–8. DOI: 10.1001/archneur.60.2.223.

27. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347: 1141–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90608-X.

28. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA.* 1999; 281: 438–45. DOI: 10.1001/jama.281.5.438.

29. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology.* 2004; 62: 2021–4. DOI: 10.1212/01.WNL.0000129258.93137.4B.

30. Pase MP, Beiser A, Enserro D. Association of ideal cardiovascular health with vascular brain injury and incident dementia. *Stroke.* 2016; 47: 1201–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012608.

31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

32. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321: 553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442.

33. Yaffe K. Prevention of cognitive impairment with intensive systolic blood pressure control. *JAMA.* 2019; 321: 548–9. DOI: 10.1001/jama.2019.0008.

34. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens.* 2016; 34 (6): 1027–35. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868.

35. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (1): 61–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.

36. Hussain S, Singh A, Rahman SO, et al. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett.* 2018; 671: 120–7. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.02.027.

37. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology.* 2020; 94 (3): 267–81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008732.

38. Хубулава, Г.Г. Особенности артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста / Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, С.С. Михайлов. – DOI: 10.26347/1607-2499201807-08040-044 // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24. – № 7-8. – С. 40–44.

39. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press.* 2018; 27: 247–8. DOI: 10.1080/08037051.2018.1507621.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Сергеевич Михайлов, канд. мед. наук, старший ординатор рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) №1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Кирилл Ленарович Козлов, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по учебно-методической работе Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; профессор 1-й кафедры 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 Шишкевич, д-р мед. наук, начальник рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) №1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shishkevich50@mail.ru

Бессонов Евгений Юрьевич, ординатор кафедры хирургии (усовершенствования врачей) №1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Николай Георгиевич Лукьянов, канд. мед. наук, 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 Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nastyapuh96@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey S. Mikhailov, Ph.D. in Medicine, Senior Resident of the X-ray Surgery Department of the Department of Surgery (Advanced Medical Training) No. 1, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

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. Shishkevich, Doctor of Medicine (MD), Head of the X-ray Surgery Department of the Department of Surgery (Advanced Medical Training) No. 1, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shishkevich50@mail.ru

Evgeniy Yu. Bessonov, resident of the Department of Surgery (Advanced Medical Training) №. 1, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Nikolai G. Lukjanov, Ph.D. in Medicine, Lecturer 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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Dementia in elderly patients as a consequence of arterial hypertension: a literature review

©2021. S.S. Mikhailov^{1*}, K.L. Kozlov^{1,2}, A.N. Shishkevich¹, E.Y. Bessonov¹,
N.G. Lukjanov¹, A.E. Pukhalskaya²

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

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

* e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Received November 11, 2020;

Revised March 11, 2020;

Accepted March 24, 2021

Alzheimer's disease and vascular dementia are important causes of cognitive decline in the elderly and senile. This problem is becoming increasingly important in connection with the general aging of the world population and an increase in the number of patients with concomitant pathology, among which arterial hypertension plays an important role. There are a number of studies proving the link between arterial hypertension in middle age and dementia in the elderly. It is hoped that the normalization of blood pressure among middle-aged people will reduce the incidence of cognitive dysfunction. It is also known that maintaining blood pressure at acceptable levels in elderly and old people can improve brain function and reduce the prevalence of dementia, but it is not entirely clear which blood pressure numbers are optimal.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; senile dementia; cognitive function; elderly and senile persons; arterial hypertension; antihypertensive therapy

УДК: 577.353.9: 574.24: 57.084

Сравнительная биоэлектронная диагностика экологического состояния загрязненных акваторий (на примере некоторых протоков дельты Волги)

©2021. С.В. Холодкевич^{1,2*}, М.К. Мотрук¹, В.А. Любимцев², О.Н. Сулопарова^{2,3}

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

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

³ Санкт-Петербургский филиал Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии им. Л.С. Берга, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: kholodkevich@mail.ru

Поступила в редакцию 01.03.2021 г.

После доработки 20.03.2021 г.

Принята к публикации 27.03.2021 г.

Объектами биоиндикации экологического состояния служили три протока дельты Волги, расположенные как непосредственно в Астрахани, так и в Астраханской области. Целью работы являлось проведение сравнительной биоэлектронной диагностики экологического состояния выбранных протоков с различной местной как по виду, так и по величине, антропогенной нагрузкой. В основу оценок положено функциональное состояние (здоровье) обитающих здесь двусторчатых моллюсков *Anodonta anatina*, оцениваемое на основе анализа их кардиоритма, измеряемого с помощью оригинальной волоконно-оптической биоэлектронной системы. Было установлено, что *Anodonta anatina*, отобранные из различных акваторий, после односторонней функциональной нагрузки восстанавливают исходную частоту сердечного ритма за разное, но в пределах от 117 до 166 минут, время. Это характерно для моллюсков, обитающих в значительно загрязненных водоемах одного экологического статуса – «Плохой». Такая характеристика акваторий полностью совпадает с характеристикой экологического состояния протоков дельты реки Волги, указанной в государственном докладе «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2017 году». Авторами предложена и обоснована возможность использования акватории реки Гандурино в качестве условно референтной для региона дельты Волги. В этом случае по величине коэффициента экологического качества EQR состояние акваторий «Рукав Городской» и «Проток Малый» можно отнести к региональному экологическому статусу «Хороший».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка состояния прибрежных акваторий; биомаркерные исследования; функциональное состояние животных; биоиндикация; здоровье водных экосистем; частота сердечных сокращений моллюсков; биомониторинг; дельта реки Волги

DOI: 10.17816/phf63741/2713-153X-2021-1-3-84-91

СОКРАЩЕНИЯ:

EQR – коэффициент экологического качества;

ХПК – химическое потребление кислорода;

БПК₅ – биохимическое потребление кислорода за 5 суток;

ПДК – предельно допустимая концентрация;

НИЦЭБ РАН – Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности Российской академии наук;

КИср – средняя величина кардиоинтервала;

СКО – среднеквадратичное отклонение;

ЧСС (HR) – частота сердечных сокращений;

Твосст. – время восстановления ЧСС;

ЕВРД – Европейская водная рамочная директива.

ВВЕДЕНИЕ

Волга – самая протяженная река Европы (3530 км). Она является объектом интенсивного водопользования и антропогенного загрязнения, так как протекает через субъекты РФ с общей численностью населения более 30 млн. человек и судоходна почти на всем своем протяжении. Вдоль ее берегов расположены многие промышленно развитые города, для которых Волга является не только источником централизованного водоснабжения, но и приемником сточных вод.

Такое интенсивное водопользование обуславливает высокое антропогенное воздействие, которое приводит к нарушению структурно-функциональной организации многих акваторий реки, снижению их рекреационного потенциала, рыбохозяйственного и водохозяйственных показателей. Как пример повышенной антропогенной нагрузки на рис. 1 приведены данные за 2010–2017 годы по среднегодовому содержанию ряда загрязняющих веществ в нижнем течении Волги в районе Астрахани [1]. Вода участка реки ниже и на территории города характеризуется как «грязная» [2]. Перечень наиболее характерных загрязняющих веществ на этом участке реки включает органические вещества (по ХПК и БПК₅), нитритный азот, нефтепродукты, соединения меди, железа, цинка, никеля и молибдена.

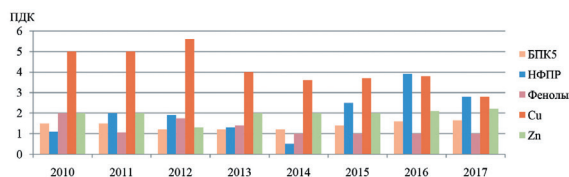


Рис. 1. Динамика среднегодового содержания загрязняющих веществ в р. Волга (г. Астрахань)

Fig. 1. Trends in the average annual concentration of pollutants in the Volga River water (near the city of Astrakhan)

Из диаграммы видно, что в 2015–2017 гг., по сравнению с предыдущими годами, возрос до 3-4 ПДК средний уровень загрязненности воды нефтепродуктами. Среднегодовые концентрации остальных характерных загрязняющих веществ, в основном, колеблются около двух ПДК, а соединения меди достигают трех ПДК.

При этом Волга имеет высокое разнообразие ихтиофауны и важное рыбохозяйственное значение. В ней водится более 70 видов рыб, многие из которых являются промысловыми.

Как указано выше, все протоки в нижнем течении относятся к загрязненным. При этом в дельте реки они подвержены еще и дополнительным факторам местного загрязнения, которые по-разному могут ухудшать их экологическое состояние и состояние местной биоты [3]. Представляло интерес выяснить возможность использования разработанной ранее технологии биоэлектронной диагностики экологического состояния водных экосистем [4, 5] для дифференциации уровня влияния факторов, обусловленных местными загрязнителями этих акваторий, на экологическое состояние протоков дельты Волги.

Цель работы: провести на основе оценок функционального состояния (здоровья) обитающих в реке моллюсков, при использовании биоэлектронных измерительных систем, сравнительный анализ экологического состояния исследуемых протоков с различной антропогенной нагрузкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследований в настоящей работе служили три протока дельты Волги, расположенные как непосредственно в г. Астрахани, так и в Астраханской области. Исследуемые протоки были выбраны в связи с тем, что региональная антропогенная нагрузка на них значительно различается как по источникам, так и по интенсивности. На рис. 2 стрелками указаны станции отбора моллюсков на выбранных протоках.

Наибольшие концентрации тяжелых и переходных металлов в воде дельты Волги приходятся на медь, цинк и барий. Показатели этих элементов достигают 20 мкг/л для меди и цинка (при ПДК – 10 мкг/л) и 50 мкг/л для бария. Остальные элементы присутствуют в меньших количествах:

- мышьяк и хром – менее 6 мкг/л;
- свинец, ванадий, никель – менее 10 мкг/л;
- кадмий – менее 1,5 мкг/л;
- ртуть – менее 0,1 мкг/л [6, 7].

Предметом исследования являлось функциональное состояние обитающих в этих акваториях широко распространённых моллюсков беззубок *Anodonta rossina* (L., 1758). Длина взрослого моллюска колеблется в пределах 8–12 см, высота 42–63 мм, выпуклость 26–46 мм.

Являясь активными фильтраторами, беззубки способствуют биологическому самоочищению водоемов [8]. Их личинки и молодые особи поедаются рыбами, а мясо и раковины самих беззубок идут на корм домашним животным.

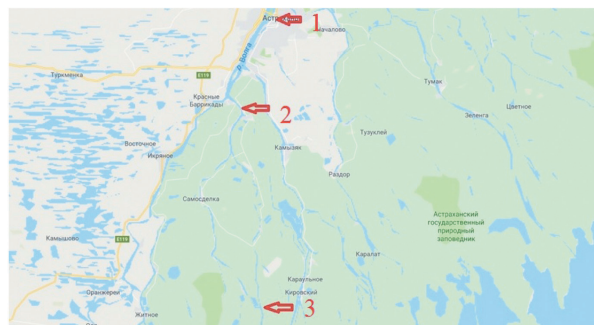


Рис. 2. Станции отбора тест-организмов: 1 – Рукав Городской, 2 – Проток Малый, 3 – река Гандурино

Fig. 2. Stations for the selection of test organisms: 1 – Gorodskaya duct, 2 – Maly duct, 3 – Gandurino River

Координаты станций отбора моллюсков, соответственно:

- станция 1 – 46°22'14.2»N; 48°02'17.1»E;
- станция 2 – 46°11'49.6»N; 47°56'13.3»E;
- станция 3 – 45°51'59.1»N; 47°59'35.8»E.

Рукав Городской (рис. 3) имеет активный водообмен. Берег пологий, максимальная глубина рукава 15 метров. Дно водоема илистое. Течение быстрое, вода не прозрачная, мутная. Уровень антропогенной нагрузки высок в связи с судоходством (здесь расположена организация, занимающаяся перевозкой грузов водным транспортом – «Астрахань Обь-Иртышфлот»). В акватории протока расположен рекреационный объект – городской пляж. В связи с неорганизованным туризмом, во время летнего сезона возможно попадание в проток значительного количества раз-

личного бытового мусора. Чуть выше по течению находится водозабор водопроводной станции города Астрахани.

Сбор моллюсков осуществлялся со стороны острова Городской (на рис. 3 станция отмечена красным кружком).

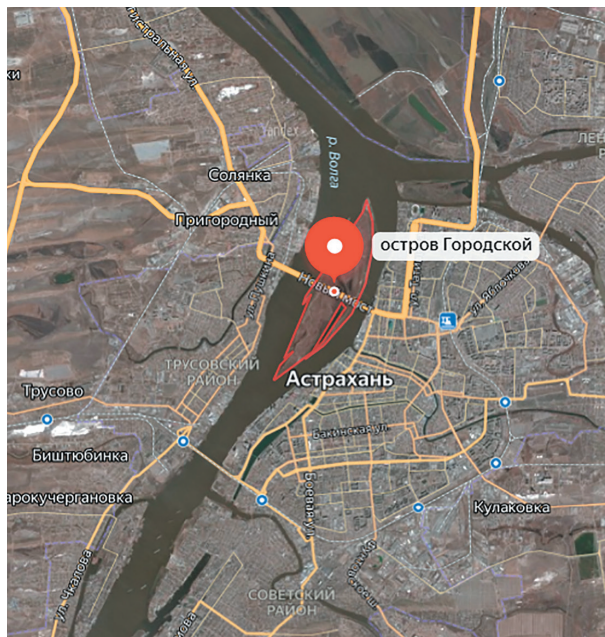


Рис. 3. Рукав Городской, р. Волга
Fig. 3. Gorodskoy duct of the Volga River



Рис. 4. Рукав Городской, Городской остров
Fig. 4. Gorodskoy duct, Gorodskoy Island

Проток Малый (рис. 5) обладает высоким водообменом. Берег протока пологий, максимальная глубина до 9 метров. Дно илистое. Течение быстрое, вода прозрачная.

Уровень антропогенной нагрузки достаточно высок, так как выше по течению работает Волго-Каспийский судоремонтный завод. Основными источниками загрязнения от данного вида производства являются:

- 1) Термическая и механическая обработка металла.
- 2) Гальваническое производство с применением цианистого калия.
- 3) Зачистные работы.
- 4) Окрасочные работы.
- 5) Электродуговая сварка.
- 6) Работы по утилизации отходов.



Рис. 5. Проток Малый
Fig. 5. Maly Duct

Станция сбора моллюсков (отмечена на рис. 5 красным кружком) располагалась со стороны поселка Волго-Каспийский, ниже по течению от судоремонтного завода.

Река Гандурино (рис. 6) имеет активный водообмен. Берег пологий, глубина до 10 метров. Дно водоема илистое. Течение воды быстрое, вода прозрачная.

Поскольку вблизи реки Гандурино отсутствуют какие-либо промышленные объекты и крупные населенные пункты (единственный – пос. Гандурино с населением всего около 300 человек), этот проток может быть отнесен к фоновому, условно референтному участку, так как местная антропогенная нагрузка на него – очень низкая.

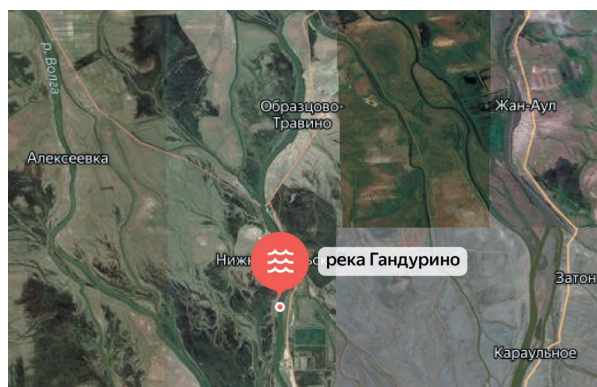


Рис. 6. Река Гандурино (Камызякский район). Станция отбора моллюсков отмечена красным кружком
Fig. 6. Gandurino River (Kamyzyaksky District). Red marker indicates the station for the selection of mussels

Двустворчатые моллюски *Anodonta anatina* отлавливались вручную с глубины 0,5–1 м в прибрежной зоне описанных выше акваторий. В течение часа после отлова они доставлялись в лабораторию в пластиковых изотермических контейнерах объемом 10 литров.

В лаборатории на створки моллюсков в область проекции сердца наклеивались миниатюрные держатели (рис. 7), в которых затем закреплялись волоконно-оптические зонды (рис. 8) для измерения кардиоактивности с помощью разработанной ранее в НИЦЭБ РАН [9–11] оригинальной биоэлектронной системы (рис. 9).



Рис. 7. Моллюск с наклеенным миниатюрным держателем волоконно-оптического зонда
Fig. 7. The mussel with miniature fiber-optic probe holder glued

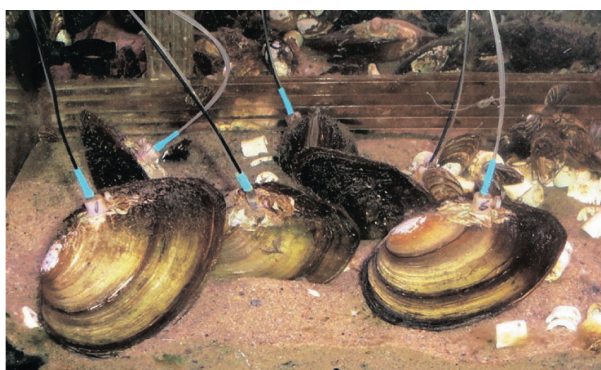


Рис. 8. Моллюски с закрепленными на створках волоконно-оптическими зондами для неинвазивной регистрации их кардиоактивности
Fig. 8. Mussels with fiber-optic probes attached to the valves for non-invasive recording of the cardiac activity

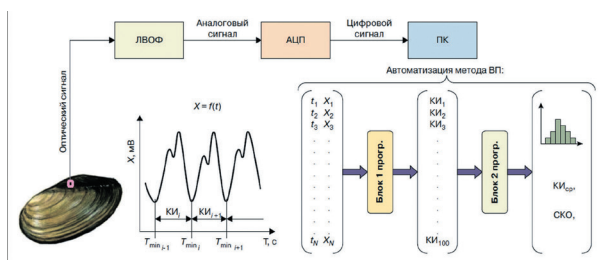


Рис. 9. Блок-схема установки и автоматической обработки хронотропных параметров сердечного ритма моллюска [11]
Fig. 9. Block diagram of setup and automatic processing of chronotropic parameters of the cardiac activity in a mollusc [11]

Примечание: ЛВОФ – лазерный волоконно-оптический фотоплетизмограф; АЦП – аналого-цифровой преобразователь; ПК – персональный компьютер, КИср – средняя величина кардиоинтервалов; СКО – среднее квадратичное отклонение.

Note: LFOP – laser fiber-optic photoplethysmograph; ADC – analog-to-digital converter; PC – personal computer; Clav – average value of cardiac time intervals; CD – standard deviation.

Повышенное внимание к измерению и анализу кардиоактивности моллюсков обусловлено тем, что сердечно-сосудистая система животных является одной из основных функциональных систем организма, отличается быстротой отклика на все стрессоры, воздействующие на животных, отражает работу других систем организма, а также характеризуется наличием ритмичности.

В качестве физиологических биомаркеров с помощью представленной биоэлектронной системы измеряют в реальном времени следующие характеристики кардиоритма животных:

- частоту сердечных сокращений или ее обратную величину – среднюю величину кардиоинтервала;
- стресс-индекс $SI=0,5 \times \text{КИср} \times \text{СКО}$, где СКО – среднее квадратичное отклонение выборки кардиоинтервалов за 100 или 50 сердечных сокращений [10].

В последние несколько лет на основе использования рассмотренной выше биоэлектронной системы БиоАргус-В была предложена и опробована в лабораторных и полевых условиях технология оценки состояния (здоровья) морских и пресноводных экосистем на основе оценки здоровья обитающих в них моллюсков. Показатель скорости восстановления ритма сердца свидетельствует о функциональных резервах организма и, в случае медленного восстановления ритма или отсутствия такого восстановления, является показателем ранних признаков ухудшения здоровья [12, 13].

Это обусловлено тем, что моллюски обладают высокой чувствительностью и относительно быстро реагируют на загрязнение, защищаясь и изолируясь закрытием створок своих раковин от внешних воздействий. В результате значительно изменяется их кардиоритм, что можно использовать при разработке инструментальных систем и алгоритмов диагностики состояния среды их обитания.

После прикрепления волоконно-оптических зондов моллюски помещались в аквариум с постоянно аэрируемой природной водой из места отбора животных. Затем включали систему непрерывного измерения частоты сердечных сокращений в реальном времени. Животных не кормили, хотя некоторое питание они могли получать во время тестирования из природной воды аквариума. Использовали естественное освещение. Температура воды в ходе экспериментов была аналогичной температуре воды в исследуемых аквариумах – 25-26°C.

Тестирование функционального состояния моллюсков проводили после их акклиматизации к лабораторным условиям в течение суток. К этому времени у каждого из моллюсков ЧСС стабилизировалась на своем, индивидуальном, уровне, соответствующем состоянию фильтрации (раскрытые створки) конкретного животного.

Оценка физиологического состояния моллюсков проводилась с помощью метода функциональной нагрузки, подробно описанного в предыдущих работах [4, 5]. В качестве функциональной нагрузки использовалось быстрое повышение солености воды до 6‰ (при повышении концентрации NaCl в воде до 6 г/л) на один час с последующим возвращением тестируемых животных в воду из акватории их отлова. Оценку проводили на основе измерения времени восстановления ЧСС (Твосст.) после смены воды на исходную (природную).

В табл. 1 представлен предложенный в одной из предыдущих работ [5] вариант ранжирования экологического статуса акваторий на основе данных тестирования методом функциональной нагрузки обитающих в них моллюсков.

После тестирования все моллюски оставались живы и возвращались обратно в акватории своего обитания.

Табл. 1.
Ранжирование экологического статуса водоемов по времени восстановления ЧСС ($T_{восст.}$) моллюсков после снятия функциональной нагрузки

Table 1.
Ranking the ecological status of water bodies by the heart rate recovery time (T_{rec}) in mussels after removal of functional loading

Экологический статус	$T_{восст.}$ (мин)
Высокий	Меньше 50
Хороший	50–70
Посредственный	70–100
Плохой	100–200
Очень плохой	Больше 200

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С каждой станции тестировали не менее 16 моллюсков *Anodonta anatina*.

В табл. 2 представлены $T_{восст.}$ моллюсков из популяций, обитающих в экосистемах всех трех выбранных акваторий дельты Волги. Из таблицы видно, что во всех акваториях средние величины $T_{восст.}$ моллюсков заметно превышают величину 100 минут, что, в соответствии с данными табл. 1, характерно для моллюсков, обитающих в водоемах с экологическим статусом «Плохой».

Табл. 2.
Величины $T_{восст.}$ для популяций моллюсков в протоках дельты Волги

Table 2.
 T_{rec} values for mollusc populations in the ducts of the Volga river delta

Наименование протоки	$T_{восст.}$
Река Гандурино	117 ± 4
Проток Малый	166 ± 6
Рукав Городской	141 ± 5
Плохой	100–200
Очень плохой	Больше 200

Следует отметить, что, как указывалось выше, вода реки Волги в нижнем течении, еще до поступления на территорию Астраханской области, уже характеризуется, как «грязная». Поступая в Астраханскую область, протоки Волги имеют дополнительные, местные источники антропогенной нагрузки, разные по уровням и видам загрязнений. Выделение их дополнительных биологических эффектов на фоне эффектов от антропогенного загрязнения воды выше по течению, представляет интерес с точки зрения разграничения трансграничной экологической ответственности за загрязнение Волги между регионами, расположенными в верхнем и нижнем течении реки.

Анализ результатов тестирования моллюсков из реки Гандурино свидетельствует о значительно

более хорошем функциональном состоянии (здоровье) обитающих в ней моллюсков по сравнению с моллюсками Рукава Городской и Протока Малый. Это обусловлено тем, что акватория реки Гандурино является относительно более чистой, чем акватории других двух станций.

К анализу полученных данных можно подойти также на основе использования коэффициента экологического качества EQR, рекомендованного ЕВРД для ранжирования экологического состояния экосистем акваторий [14]. Величина EQR определяется как отношение референтного (фоновое) значения измеряемого биомаркера к наблюдаемому. Значения EQR, близкие к единице, означают высокую степень сходства между наблюдаемыми и референтными (фоновыми) условиями и, как следствие, хорошее экологическое состояние. При этом, в соответствии с ЕВРД, весь диапазон водного объекта можно разделить на пять категорий качества: высокое, хорошее, посредственное, плохое и очень плохое. Для биомаркера $T_{восст.}$ такое количественное разделение по категориям впервые было предложено в работе «Оценка качества пресноводных экосистем по функциональному состоянию двухстворчатых моллюсков» [5].

На наш взгляд, важным преимуществом возможности ранжирования статуса акваторий по EQR является следующее. Далеко не во всех регионах (особенно там, где рядом отсутствуют особо охраняемые природные территории) можно найти условно чистые акватории, в которых заведомо обитают условно здоровые животные. В связи с этим, для дифференциации акваторий в таких регионах, на наш взгляд, в качестве фоновых можно пользоваться условно референтными акваториями. А именно: акваториями с исторически сложившимися условиями отсутствия антропогенного воздействия, обусловленного местными близкорасположенными загрязнителями.

Учитывая минимальное местное антропогенное воздействие на реку Гандурино, ее, на наш взгляд, можно рассматривать в качестве фоновой, условно референтной для данного региона дельты Волги. В таком случае акватории «Рукав Городской» и «Проток Малый» с точки зрения оценки величин местной антропогенной нагрузки можно относить к региональному экологическому статусу «Хороший» (табл. 3).

Табл. 3.
Сравнительный экологический статус протоков дельты Волги, определенный по величине показателя экологического качества EQR

Table 3.
Comparative ecological status of the Volga delta ducts, determined by the value of Ecological Quality Ratio (EQR)

Наименование протоки	Величина показателя экологического качества EQR для дельты Волги	Относительный экологический статус
Река Гандурино	1,0	высокий
Проток Малый	0,70	хороший
Рукав Городской	0,83	хороший

ВЫВОДЫ

В Государственном докладе «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2017 году» [1] вода протоков дельты р. Волги ниже и на территории г. Астрахань характеризуется как «грязная». Настоящее исследование подтвердило это.

Так, было установлено, что пресноводные двустворчатые моллюски вида *Anodonta*, отобранные из различных акваторий, отличающихся по уровню загрязнения местными источниками антропогенного загрязнения, реагируют неодинаково на функциональную нагрузку: кратковременное (одночасовое) воздействие солоноватой воды (6 г/л по NaCl). При этом у особей из более загрязненных мест обитания: «Рукав Городской» (с повышенной местной рекреационной антропогенной нагрузкой) и «Проток Малый» (с повышенной местной антропогенной нагрузкой, обусловленной производственной

деятельностью расположенного в нем судоремонтного завода), – период восстановления ЧСС после смены солоноватой воды на пресную, природную был достоверно продолжительнее, чем у моллюсков из наименее загрязненного из исследованных протоков – реки Гандурино.

Все три исследованных протока соответствовали уровню «Плохой». Однако некоторые моллюски реки Гандурино демонстрировали «посредственное» состояние здоровья.

Вместе с тем, если использовать оценку экологического статуса исследованных акваторий по величине коэффициента экологического качества EQR для дельты Волги, то акватории «Рукав Городской» и «Проток Малый» можно отнести к региональному экологическому статусу «Хороший», а акваторию реки Гандурино – «Высокий». Последнюю можно использовать в качестве условно референтной для региона дельты Волги.

Работа выполнена в рамках Государственного задания № АААА-А19-119020190122-6 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2017 году». Москва: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2018. – 888 с.
2. Дедикова, Т.Н. Экологическое состояние реки Волги / Т.Н. Дедикова, П.И. Бухарин // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 85–87.
3. Косолапов, Д.Б. Экологическое состояние водохранилищ Волги и Дона методом биоиндикации / Д.Б. Косолапов, В.А. Девисилов, Д.А. Новиков [и др.] // Безопасность в техносфере. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 3–9.
4. Холодкевич, С.В. Новый методологический подход к оперативной оценке экологического состояния прибрежных морских акваторий / С.В. Холодкевич, Т.В. Кузнецова, А.С. Куракин [и др.] // Известия ТИНРО. – 2018. – Т. 194. – С. 215–238.
5. Холодкевич, С.В. Оценка качества пресноводных экосистем по функциональному состоянию двустворчатых моллюсков / С.В. Холодкевич, А.Н. Шаров, Г.М. Чуйко [и др.] // Водные ресурсы. – 2019. – Т. 46. – № 2. – С. 209–219.
6. Иванов, В.П. Биологические ресурсы Каспийского моря / В.П. Иванов. – Астрахань: Издательство КаспНИИРХ, 2000. – 100 с.
7. Израэль, Ю.А. Проблемы антропогенной экологии / Ю.А. Израэль // Научные аспекты экологических проблем России: коллективная монография / под общей редакцией акад. Ю.А. Израэля и проф. Н.Г. Рыбальского. – Москва: Наука, 2002. – Т. 1. – С. 9–21.
8. Алимов, А.Ф. Элементы теории функционирования водных экосистем / А.Ф. Алимов. – Санкт-Петербург: Наука, 2000. – 147 с.
9. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kornienko EL, Kurakin AS, inventors. Method of biological environment monitoring (versions) and a system for realization thereof. US Patent No. 8442809, 2013.
10. Kholodkevich SV, Ivanov AV, Kurakin AS, et al. Real time biomonitoring of surface water toxicity level at water supply stations. *Environmental Bioindicators*. 2008; 3 (1): 23–34. DOI: 10.1080/15555270701885747
11. Холодкевич, С.В. Перспективы и проблемы использования биоэлектронных систем в мониторинге экологической безопасности акваторий Финского залива беспозвоночных / С.В. Холодкевич, А.Н. Шаров, Т.В. Кузнецова // Региональная экология. – 2015. – № 2 (37). – С. 16–26.
12. Turja R, Höher N, Snoeijis P, et al. A multibiomarker approach to the assessment of pollution impacts in two Baltic Sea coastal areas in Sweden using caged mussels (*Mytilus trossulus*). *Science of the Total Environment*. 2014; 473–474: 398–409. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.038.
13. Kuznetsova TV, Kholodkevich SV. Comparative assessment of surface water quality through evaluation of physiological state of bioindicator species: searching new biomarkers. *Proceedings of the 4th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO)*; 2015 June 14–18; Budva, Montenegro. IEEE, 2015; 339–44. DOI: 10.1109/MECO.2015.7181938.
14. Семенченко, В.П. Экологическое качество поверхностных вод / В.П. Семенченко, В.И. Разлуцкий. – 2-е изд., испр. – Минск: Беларус. наука, 2011. – 329 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Максим Константинович Мотрук, магистрант Института наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maximotruc@mail.ru

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

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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Kholodkevich, D. Sc. In Engineering, Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Chief Researcher, Head of the Laboratory of Bioelectronic Methods for Geo-Ecological Monitoring of Scientific Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; e-mail: kholodkevich@mail.ru

Maxim K. Motruk, Master Student, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: maximotruc@mail.ru

Vasiliy A. Lyubimcev, Ph.D. in Physics and Mathematics, Senior Researcher of the Laboratory of Bioelectronic Methods for Geo-Ecological Monitoring of Scientific Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; e-mail: lyubimcev55@mail.ru

Olga N. Susloparova, Ph.D. in Biology, Adviser to the Manager, Saint Petersburg branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “All-Russian Research Institute of Fisheries and Oceanography” named after L.S. Berg, Leading Researcher of the Scientific Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; e-mail: olga_susloparova@mail.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Comparative bioelectronic diagnostics of the ecological state of contaminated water areas (on the example of some ducts of the Volga River Delta)

©2021. S.V. Kholodkevich^{1,2*}, M.K. Motruk¹, V.A. Lyubimtsev², O.N. Susloparova^{2,3}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Scientific Research Center for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "All-Russian Research Institute of Fisheries and Oceanography" named after L.S. Berg, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: kholodkevich@mail.ru

Received March 01, 2021;

Revised March 20, 2021;

Accepted March 27, 2021

Three Volga river delta ducts located in the city of Astrakhan and the Astrakhan region were chosen as objects for bioindication of the ecological status. The aim of the study was to carry out comparative bioelectronic diagnostics of the ecological status of the branches with different size and type of antropogenic load. The assessment was based on the physiological state (health) of the inhabitants – bivalve mollusc *Anodonta anatine*. The analysis of heart rate of the molluscs was implemented by the fiber-optic bioelectronic system. It has been found that *Anodonta anatine* collected demonstrate different heart rate recovery time after a 1-hour functional loading within 117–166 minutes. This is the case in mussels inhabiting significantly polluted water areas with the "Bad" ecological status. This characteristic of the water areas fully coincides with the ecological status of the Volga river delta ducts, according to the State report "On the state and protection of the environment in the Russian Federation in 2017". In this report, the authors propose and substantiate the possibility of using the water area of the Gandurino River as a conditional reference duct for the Volga river delta region. In this case, by the value of the Ecological Quality Ratio (EQR), the status of the Gorodskoy and Maly ducts may be considered as "Good" regional ecological status.

KEYWORDS: assessment of the coastal water areas status; biomarker studies; functional state of animals; bioindication; aquatic ecosystem health; heart rate of mussels; biomonitoring; Volga river delta

UDK: 582.284: 616.006

Inonotus rickii (瑞克纤孔菌) 提取物对肌肉收缩强度影响的评估

©2021. K.R. Ranadive¹, N.V. Jagtap², P.N. Jagtap³, I.V. Zmitrovich⁴, V.V. Perelygin⁵

¹ Department of Botany, P.D.E.A.'s Annasaheb Magar Mahavidyalaya, Mahadevnagar, Hadapsar, Pune-411028

² Department of Chemistry, P.D.E.A.'s Waghire College Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, Pune-412301

³ Department of Pharmacology, P.D.E.A.'s SGRS College of Pharmacy, Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, Pune-412301

⁴ Laboratory of Systematics and Geography of Fungi, Komarov Botanical Institute, Saint Petersburg, Russia

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

* e-mail: ranadive.kiran@gmail.com

Received March 05, 2021;

Revised March 12, 2021;

Accepted March 24, 2021

本研究的目的是测试木腐真菌*Inonotus Rickii*子实体的水提取物、酯提取物和醇提取物对动物横切肌和平滑肌收缩引起的运动活性的影响。采用“剂量-反应”曲线法(平滑肌)和口服提取物实验(CNS介导的对横断面肌的影响) *in vitro* 测定了*I. rickii*原料的药理活性。菌类材料水提取物与标准咖啡因相比,平滑肌运动活性呈现增加,这说明菌类提取物具有对突触的刺激作用。研究发现,*I. rickii*提取物具有类似神经递质乙酰胆碱的平滑肌收缩作用。同时,水提取物显示了最大的刺激活性,这可能与乙醚和乙醇对胆碱能受体的抑制作用有关。所描述的效应将活性提取物的分馏和所描述效应的治疗应用的进一步实验都提上了议事日程。该物质可能应用的领域包括心血管重塑,在一系列手术中维持平滑肌张力,以及对恶性肿瘤的姑息治疗。

关键词: 乙酰胆碱;受体激动剂;安定;咖啡因;药用真菌;运动活性刺激;CNS; *Inonotus*

DOI: 10.17816/phf63224/2713-153X-2021-1-3-92-96

前言

Inonotus rickii (Pat.) D.A. Reid (Basidiomycota: Agaricomycetes: Hymenochaetales) 是一种致病性的木腐真菌。在该属中, 已知有几种具有经济意义的树种的病原体。一系列物种, 如 *I. obliquus*, 在药理学上已得到很好的研究 [1, 2]。

这些物种中的主要活性物质是贝塔-葡聚糖、三萜类化合物和激素样小分子, 这些小分子具有能够激活或失活许多类型细胞受体的断片, 包括免疫细胞, 上皮细胞, 内皮细胞, 神经细胞和肌肉细胞。这些真菌的许多作用鲜有研究。因此, 真菌提取物对脑节律和肌肉活动影响的研究已经开始 [3]。

本研究的目的是测试 *I. rickii* 的水、醚和醇提取物对横断面肌和平滑肌运动活性强度的影响。同时研究了口服时和 *in vitro* 实验中回肠收缩活动试验中 CNS 介导的运动活性。

材料和方法

采集真菌原料

从生长在普纳(印度马哈拉施特拉邦)植物园校园内种植的 *Delonix regia* 有生命力的树上采集了厚垣孢子阶段的 *I. rickii* 样本。用 Magnus C × 40 显微镜对干燥箱中干燥的物料进行微观形貌特征诊断。制剂在 5% Kon, Melzer 试剂和 Cotton-Blue 中按标准方法制备 [4]。

中枢神经系统介导的自发运动的研究

采用口服 *I. rickii* 的水、醚和醇提取物, 在实验动物(小鼠)上研究了 CNS 介导的运动活性。对动物进行标记和称重。以光度测定方式记录了 10 分钟内在单独隔离室中的运动活性(运动次数)。测试、标准和待测提取物均于实验开始前 30 分钟给药。实验后 30 分钟, 对每只动物进行十分钟内的二次活动评估试验。观察了测试、标样和待测提取物注射前后的活性差异。实验研究得到了动物伦理委员会的认可 (SGRS/IAEC/05-2017-2018) (表 1)。

平滑肌收缩活动的研究

鸡回肠置入玻璃轴颈箱, 保存组织器官。在研究肠肌组织的反应时, 遵循了五分钟的时间间隔, 即 30 秒基线记录, 90 秒接触时间(对药物的反应)和随

后的三次冲洗, 每次间隔一分钟。以标准方法采用 *Inonotus* 提取物进行了生物分析, 以获得统一记录 [5] (表 2)。

结果和讨论

真菌原料说明

子实体-一年生, 短叶柄, 从扁平到蹄状, 单生到复瓦状, 可达十厘米厚。开始时柔软、肉质, 然后变硬, 最后随着衣原体孢子的发育而变脆, 碎裂成粉末。

最初的顶面毡状, 为金棕色, 然后呈现粗糙具刚毛。孔表面淡褐色, 角状孔, 每毫米 2-3 个。

组织呈深锈棕色, 同心状分区、坚硬, 最后呈粉末状, 厚度可达六厘米。

菌丝系统单生, 具有刚毛状菌丝, 菌丝具有单隔, 直径 3.5-5 微米。在管花束中有明显刚毛状菌丝, 平行于其纵轴延伸, 有时, 向小管分叉, 厚壁, 具一狭窄、弯曲的管腔, 接近末端, 没有隔膜, 渐狭至末端。

常见层担子菌刚毛, 锥形厚壁, KON 深棕色, 在末端很少分叉, 在 4-6 微米上有 15-20 直立刚毛。衣原体孢子--在组织中丰富, 厚壁, 在 KON 中呈深红褐色, 梅尔泽阴性, 形状不规则, 光滑, 球状至椭圆形, 或经常有细长的圆柱状附属物, 最大尺寸为 9~25 微米, 壁厚达 3 微米。

真菌生长在北半球暖带的阔叶树种上(在印度, *Delonix regia*, *Pongamia glabra*, *Tamarindus indica*, *Sapthodia campanulata*) [6]。

平滑肌收缩活动的研究结果

研究鸡回肠肌 (mm) 在天然神经递质(乙酰胆碱)和 *I. rickii* 的醚、乙醇和水提取物作用下收缩范围的主要结果见表 2 和图 1。

如上所见, 全部 *I. rickii* 提取物具有明显效应, 就像自然界中通过乙酰胆碱加强平滑肌收缩。0.1 毫升乙醚、乙醇和水提取物的剂量使收缩活性分别增加 20%, 18% 和 25% (天然乙酰胆碱增加 24%)。分步增加剂量 (0.2, 0.4, 0.8 和 1.6 毫升) 对 *I. rickii* 的乙醚提取物和乙醇提取物的作用没有什么影响, 它们会导致收缩活性增加 19% 至 24%, 但对水提取物的作用却有明显的影响。这种作用在剂量为 0.1, 0.2 和 0.4 毫升时以 1% 的比例更有效, 在剂量为 0.8 时 6% 更有效,

研究 *Inonotus rickii* 提取物对 CNS 的刺激作用药物的剂量 (ml)

表. 1.

Doses (ml) of preparations for studying the stimulating effect on the central nervous system of *Inonotus rickii* extracts

Table 1.

咖啡因	安定	乙醚(提取物)	乙醇(提取物)	水(提取物)
167	88	134	135	179
160	78	140	138	175
155	75	139	130	182
170	90	142	126	172
171	85	136	134	178
155	85	137	122	180

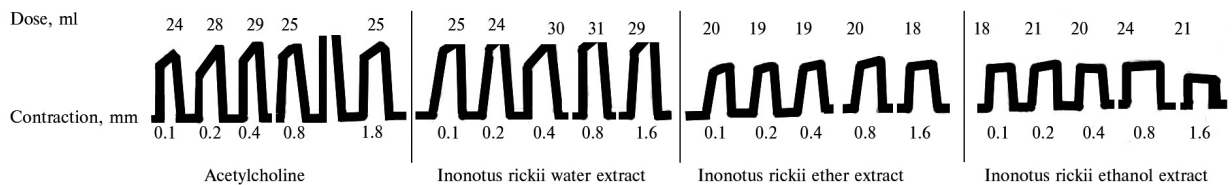


图1.鸡回肠肌(MM)在天然神经递质(乙酰胆碱)和 *Inonotus rickii* 提取物作用下收缩范围的研究纪要

Fig. 1. Protocol for studying the range of contraction of the muscles of the chicken ileum (mm) under the action of a natural neurotransmitter (acetylcholine) and extracts of *Inonotus rickii*

鸡回肠肌(MM)在天然神经递质和 *Inonotus rickii* 提取物作用下收缩范围的研究结果

表. 2.

Doses (ml) of preparations for studying the stimulating effect on the central nervous system of *Inonotus rickii* extracts

Table 2.

剂量(毫升)	乙酰胆碱	二乙醚(提取物)	乙醇(提取物)	水(提取物)
0.1	24	20	18	25
0.2	28	19	21	29
0.4	29	19	20	30
0.8	25	20	24	31
1.6	26	19	21	29

表. 3. *Inonotus rickii* 提取物影响下CNS介导的自发运动的研究结果

Table 3.

Results of studying the CNS-mediated spontaneous locomotor activity under the influence of *Inonotus rickii* extracts

Препарат	Усиление двигательной активности (%)
Кофеин	23
Диазепам	12
Эфирный экстракт	20
Этанольный экстракт	19
Водный экстракт	26

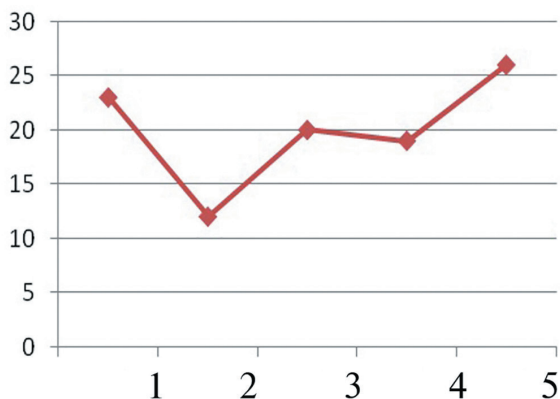


图2.在 *Inonotus rickii* 提取物的作用下,CNS介导的自发运动的研究结果如下:1-咖啡因,2-安定,3-乙醚提取物,4-乙醇提取物,5-水提取物。

Fig. 2. Results of studying the CNS-mediated spontaneous locomotor activity under the influence of *Inonotus rickii* extracts: 1 – caffeine, 2 – diazepam, 3 – ether extract, 4 – ethanol extract, 5 – aqueous extract

在1.6毫升的剂量下-3%。真菌水提取物的功效与解除乙醚和乙醇对胆碱能受体的抑制作用有关。

CNS介导的自发运动的研究结果

研究中枢神经系统介导的实验动物在 *I. rickii* 提取物作用下自发运动活性的主要结果见表3,见图2。

从这些材料中可以看出, *I. rickii* 的水提取物显示,与标准咖啡因相比,运动活性增加了3%,即,显示出CNS刺激活动。*I. rickii*水提取物显示平滑肌收缩,类似于标准乙酰胆碱。安定,以及 *I. rickii* 的乙醚和醇提取物引起自发运动的轻微增强(分别为12%,20%和19%)。

综合我们得到的数据可以得出结论, *I. rickii*的原料表现出肌肉收缩的药理活性。因此,它含有胆碱能受体激动剂的物质。所观察到的部分效应是由中枢神经系统通过内脏功能调节线介导的。

我们将与乙醚和乙醇提取物相比较的大部分水提取物与乙醇和乙醚对中枢神经系统和突触受体的抑制作用相关联。

将 *I. rickii*提取物分馏提上日程,以纯化受体生物活性物质。真菌的衣原体孢子阶段以多数孢子团为代表;众所周知,真菌的孢子比含有更多水分的菌丝体含有更丰富的可提取有机物。

此类物质可能应用的领域包括心血管重塑,在一系列手术中维持平滑肌张力,以及对恶性肿瘤的姑息治疗。

结论

I. rickii 是木属真菌的一个属,有一系列被研究的对象(主要是 *I. obliquus*)。

2. 以孢子丰富的可萃取有机物含量为代表的 *I. rickii* 衣原体孢子周期作为制备萃取物和测试其生物活性的原料而引起人们的兴趣。

3. 木腐真菌 *I. rickii* 子实体的水提取物、乙醚提取物和醇提取物对横切肌和平滑肌收缩所产生的运动活动的影响已得到研究。

4. 对天然神经递质(乙酰胆碱)和 *I. rickii* 的乙醚、乙醇和水提取物作用下鸡回肠肌收缩范围的主要研究结果表

明, *I. rickii* 的所有提取物都表现出明显的作用, 即就像自然界一样通过乙酰胆碱增强平滑肌收缩。

5. 对 *I. rickii* 提取物作用下 CNS 介导的实验动物自发运动的研究表明, 水提取物表现出与标准乙酰胆碱相似的平滑肌收缩。

6. 将 *I. rickii* 提取物分馏提上日程, 以纯化受体生物活性物质。

7. 此类物质可能应用的领域包括心血管重塑, 在一系列手术中维持平滑肌张力, 以及对恶性肿瘤的姑息治疗

感谢

致谢作者 Pandit Selka 博士 (A.M. Makhavidyalaya, Hadapsar), Sushma Bhosala 博士 (Vagir 学院, Saswad), R.U. 帕蒂尔博士 (SGRS 药学院), 感谢他们热情授权为这项研究工作进行实验。首先, 我们要感谢化学系系主任 S.M. 多尔格教授, 感谢他的宝贵建议。同时, 对 Bhagyashri Viapari 女士和 Prachali Chavan 女士对在实验室的工作提供的实际帮助深表感谢。兹米特洛维奇 I.V. 论文在俄罗斯科学院科马罗夫 V.L. 生物学院国家项目 № AAAA-A19-119020890079-6 框架下完成

The authors are thankful to Principal Dr. Pandit Shelke, P.D.E.A.'s A.M. Mahavidyalaya, Hadapsar, Principal Dr. Sushma Bhosale, Waghire College Saswad, Principal Dr. Patil R.V., SGRS College of Pharmacy, for their kind permission to conduct the experiments for this research work. At the outset we would like to thank Prof. Dhorge S.M. Head, Department of Chemistry, for his valuable guidance. The authors also express their deep sense of gratitude towards Miss. Bhagyashree Vyapari and Miss. Prachali Chavan for the actual help in experimentation work in the laboratory. The research was carried out by I.V. Zmitrovich within the BIN RAS State Assignment No AAAA-A19-119020890079-6

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Змитрович, И.В. Чага и ее биоактивные комплексы: история и перспективы / И.В. Змитрович, Н.П. Денисова, М.Э. Баландакин [и др.] // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 2. – С. 84–93. DOI: 10.17816/phf34803/2713-153X-2020-2-2-84-93.

2. Змитрович, И.В. Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы / И.В. Змитрович, В.В. Перельгин, В.А. Власенко [и др.] // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 18–26. DOI: 10.17816/phf55224.

3. Макромицеты: лекарственные свойства и биологические особенности / под редакцией С.П. Вас-

сева. – Киев: Институт ботаники им Н.Г. Холодного, 2012. – 285 с.

4. Змитрович, И.В. Типы гиф полипоридных и плевротоидных грибов: терминологическая ревизия / И.В. Змитрович, В.Ф. Малышева, Е.Ф. Малышева // Украинский ботанический журнал. – 2009. – Т. 66. – № 1. – С. 71–87.

5. Kulkarni SK. Handbook of Experimental Pharmacology. Delhi: Vallabh Prakashan; 2012.

6. Pegler DN. A survey of the genus *Inonotus* (*Polyporaceae*). Transactions of the British Mycological Society. 1964; 47 (2): 175–95.

关于作者的更多信息

Kiran Ramchandra Ranadive, 硕士, 博士, 助理教授, Annasaheb Magar Mahavidyalaya 院, Mahadevnagar, Hadapsar, 印度; e-mail: ranadive.kiran@gmail.com

Neeta Vijayrao Jagtap, 硕士, 助理, Waghira学院化学系, Saswad, Taluka-Purandar, 普纳区, 印度; e-mail: neetuvj7@gmail.com

Pradnya Nilesh Jagtap, 药理学硕士, SGRS P.D.E.A.药学院药理学系副教授, Saswad, Taluka-Purandar, 普纳区, 印度; e-mail: pnj1511@gmail.com

Ivan V. Zmitrovich, 生物学教授, V.L.科马洛夫俄罗斯圣彼得堡科学院植物研究所真菌系统学和地理实验室的首席研究员; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Vladimir V. Perelygin, 医学博士, 俄罗斯圣彼得堡, 俄罗斯联邦卫生部圣彼得堡国立化学制药学院工业环保系系主任; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kiran Ramchandra Ranadive, M.Sc., Ph.D., Associate Professor, P.D.E.A.'s Annasaheb Magar Mahavidyalaya, Mahadevnagar, Hadapsar, India; e-mail: ranadive.kiran@gmail.com

Neeta Vijayrao Jagtap, M. Sci. and M. Phil., Assistant Professor, Department of Chemistry, P.D.E.A.'s Waghire College Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, India; e-mail: neetuvj7@gmail.com

Pradnya Nilesh Jagtap, M. Pharm., Assistant Professor, Department of Pharmacology, P.D.E.A.'s SGRS College of Pharmacy, Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, India; e-mail: pnj1511@gmail.com

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

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

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Investigating the effects of *Inonotus rickii* extracts on the muscle contraction intensity

©2021. K.R. Ranadive¹, N.V. Jagtap², P.N. Jagtap³, I.V. Zmitrovich⁴, V.V. Perelygin⁵

¹ Department of Botany, P.D.E.A.'s Annasaheb Magar Mahavidyalaya, Mahadevnagar, Hadapsar, Pune-411028

² Department of Chemistry, P.D.E.A.'s Waghire College Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, Pune-412301

³ Department of Pharmacology, P.D.E.A.'s SGRS College of Pharmacy, Saswad, Taluka-Purandar, District-Pune, Pune-412301

⁴ Laboratory of Systematics and Geography of Fungi, Komarov Botanical Institute, Saint Petersburg, Russia

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

* e-mail: ranadive.kiran@gmail.com

Received March 05, 2021;

Revised March 12, 2021;

Accepted March 24, 2021

The aim of this study is to test the effect of aqueous, ethereal and alcoholic extracts of the fruit bodies of the wood-destroying fungus *Inonotus rickii* on locomotor activity resulting from contraction of both cross-striated and smooth muscles. The pharmacological activity of *I. rickii* raw materials was determined in vitro using the dose-response curve method (smooth muscles) and in experiments with oral intake of extracts (CNS-mediated effects on cross-lacing muscles). The aqueous extract of fungal material showed an increase in the motor activity of smooth muscles compared to standard caffeine, which indicates the ability of fungal extract to have a stimulating effect on the synapses. It was found that *I. rickii* extracts have an effect on smooth muscle contraction similar to the acetylcholine. It was shown that the greatest stimulating activity demonstrates an aqueous extract that may be a result of inhibitory effect of diethyl ether and ethanol on synapses. The described effects put on the agenda both the fractionation of active extracts and further experiments on the therapeutic applications of their described properties. As a field of possible application of this kind of substances can be considered the cardiovascular remodeling, the maintenance of smooth muscle tone during a number of surgical interventions, and the palliative cure of disseminated cancers.

KEYWORDS: acetylcholine; central nervous system; diazepam; caffeine; medicinal mushrooms; receptor agonists; stimulation of motor activity; *Inonotus*

СИСТЕМА ИОНИЗАЦИИ ВОДЫ


ТУЕНТ
УМНАЯ ВОДА

ЗДОРОВЬЕ
ИММУНИТЕТ

ПРОДЛЕНИЕ
МОЛОДОСТИ

НАСЫЩЕНИЕ
КЛЕТОК
КИСЛОРОДОМ

АКТИВНОСТЬ
ЭНЕРГИЯ

ПОЛЬЗА
БЕЗОПАСНОСТЬ





КАК РАБОТАЕТ ИОНИЗАТОР ВОДЫ:

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

ЧТО ЖЕ ДАЕТ ИОНИЗИРОВАННАЯ ВОДА И ЧЕМ ОНА ПОЛЕЗНА:

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

ЧТО ВЫ ПОЛУЧИТЕ:

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

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

Посетите
наш сайт: www.tyent-cis.ru

8 (800) 505-92-44

(звонок по России бесплатный)

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




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

Системы медицинского газоснабжения в условиях пандемии

©2021. А.Г. Кравченко¹

¹ Компания «НИРЭКС», Москва, Россия

* e-mail: 89267583442@nirexgroup.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.

После доработки 15.03.2021 г.

Принята к публикации 27.03.2021 г.

Медицинские газы давно используются в здравоохранении. После того, как в 50-х годах прошлого столетия вместо тяжелых и неповоротливых систем подачи газов из баллонов под высоким давлением стали повсеместно использоваться трубопроводы, практически повсеместным требованием стало наличие в больницах систем подачи медицинского кислорода, углекислого газа, закиси азота, воздуха и обеспечения медицинского вакуума.

Кислород активно применяется в качестве медицинского газа для поддержания жизни. Кроме того, он используется при управлении аппаратами для наркоза и в аппаратах искусственной вентиляции легких. ИВЛ особенно актуальны и жизненно необходимы в современных условиях при тяжелом протекании коронавируса.

Закись азота в смеси с кислородом и различными анестетиками используется для анестезии при операциях. Двуокись углерода или углекислый газ – для инсуффляции в операциях на открытом сердце и лапароскопии. Медицинский воздух – для респираторных применений и для поддержания избыточного давления в боксах, камерах и т.п.

Медицинские газы напрямую вступают в контакт с пациентами. Понятно, что к ним самим, а также к системам их хранения и доставки, применяются повышенные требования качества и безопасности.

В условиях стремительного распространения коронавирусной инфекции возможность обеспечить полное и бесперебойное снабжение кислородом пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, приобретает особое значение для больничных учреждений. Опыт показал, что в начале пандемии российские больницы оказались неподготовленными к такому наплыву пациентов, которым необходима оксигенотерапия.

В настоящее время ситуация более или менее управляется. Однако становится как никогда понятно, что организация системы снабжения медицинскими газами в больницах есть не что иное, как одна из важнейших систем жизнеобеспечения.

Система медицинского газоснабжения – комплекс инженерного оборудования, состоящий из источников снабжения газами и обеспечения вакуума и отвода наркотических газов, сетей трубопроводов, точек потребления и системы автоматического регулирования подачи газов.

Одним из лидеров по разработке и монтажу систем медицинского газоснабжения и поставке оборудования для него в России является компания «НИРЭКС». Сегодня по объему портфеля заказов она входит в пятерку крупнейших фирм отрасли.

Только за три года системами медицинского газоснабжения было оснащено более 200 объектов здравоохранения России. Среди них медицинские центры федерального значения: Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Федеральный центр cerebroваскулярной патологии и инсульта Министерства здравоохранения Российской Федерации, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

Компания принимает участие в федеральной «Программе развития перинатальных центров в РФ» (заказчики – администрации субъектов РФ и госкорпорация «РОСТЕХ»).

Много объектов оснащено системами медицинского газоснабжения в столице: Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское», Городская клиническая больница №40, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Ряд работ проведен в Московской области: Жуковская городская клиническая больница, Павлово-Посадская центральная районная больница, Подольская детская городская клиническая больница.

Среди клиентов компании – и медицинские учреждения Крыма: Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (г. Симферополь), Республиканская детская клиническая больница (г. Симферополь), Евпаторийский военный детский клинический санаторий имени Е.П. Глинки, Симферопольская городская клиническая больница №7, Евпаторийская городская больница, Феодосийская городская больница.

Проекты компании реализованы также в Якутске, Калуге, Уфе, Пскове, Архангельске, Смоленске, Брянске.



Особенно много работ компании пришлось выполнять в рамках программ борьбы с распространением новой коронавирусной инфекции.

В новой инфекционной больнице в Вороновском, специализирующейся как раз на оказании помощи пациентам с COVID-19, за один месяц было проложено 15 км газовых магистралей, в том числе трубопровод от кислородной станции к 656 койкам. Основные работы по оснащению системами медицинского газоснабжения выполнили специалисты компании «НИРЭКС». В обычном режиме такой объем работ занимает год-полтора.

В Наро-Фоминской областной больнице (отделение в пос. Селятино) были проведены монтаж оборудования, пусконаладочные работы, замена инженерных систем медицинского газоснабжения. При перепрофилировании хирургического корпуса в инфекционный подача кислорода была обеспечена к 100 койкам.

В Московском областном госпитале для ветеранов войн (г. Солнечногорск) выполнен монтаж системы подачи медицинских газов более чем к 500 койкам.

В Подольской городской клинической больнице (отделение в пос. Бородино) – разработка проекта снабжения кислородом и сжатым воздухом, монтаж всей системы, включая поставку оборудования компрессорной станции и КГС.

Специалисты компании «НИРЭКС» осуществили монтаж трубопроводов системы медицинского газоснабжения под ключ в трех корпусах Городской клинической больницы №52 (г. Москва), также перепрофилированной для приема пациентов с коронавирусной инфекцией.

Также, компания привлекалась к оснащению временных госпиталей в ФОК «Люберецкий» и парке «Патриот».

Особую гордость НИРЭКС составляет опыт работы с Государственным специализированным проектным институтом, входящим в госкорпорацию «Росатом». Работа заключалась в поставке и монтаже кислородных газификаторов для Национального медицинского исследовательского

центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Известно, что у атомщиков требования к качеству работ очень высокие. Несмотря на это специалисты компании справились с задачей за два месяца.

Отличительной чертой НИРЭКС является выполнение полного объема работ «под ключ». На основе обращения лечебного учреждения на объект выезжает инженерная группа, которая проводит аудит: оценивает существующую систему медицинского газоснабжения больницы в соответствии с установленными нормативами и готовит заключение, в котором предлагает несколько вариантов решения задачи.

Компания работает как с отечественными, так и с зарубежными производителями оборудования. Благодаря стабильным партнерским отношениям с поставщиками, специалисты могут предложить заказчику комплекс решений под любой бюджет.

После того, как лечебное учреждение определится с объемом проекта, компания осуществляет монтаж систем медицинского и технического газоснабжения, поставку оборудования для медицинского газоснабжения (газификаторы, концентраторы, консоли медицинские, рампы, клапанные системы). Если нужно, специалисты НИРЭКС разрабатывают проектную документацию и осуществляют строительство чистых помещений, а также проводят комплексное оснащение больницы.

НИРЭКС отличают комплексный подход к задаче и строгое выполнение оговоренных сроков. Это политика компании. Достигается она, в том числе, и за счет высокой квалификации персонала. Опыт каждого специалиста НИРЭКС в области систем медицинского газоснабжения составляет более 15 лет. Сотрудники систематически проходят обучение и переобучение.

Компания обладает всеми необходимыми допусками и лицензиями, предусмотренными законодательством РФ (допуск СРО, лицензии Росздравнадзора, Ростехнадзора).

НИРЭКС – это новые инженерные решения и эффективный комплексный сервис!

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андрей Геннадьевич Кравченко, генеральный директор компании «НИРЭКС», Москва, Россия; e-mail: 89267583442@nirexgroup.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Andrey G. Kravchenko, General Director, company "NIREX", Moscow, Russia; e-mail: 89267583442@nirexgroup.ru

Medical gas supply systems in the context of a pandemic

©2021. A.G. Kravchenko¹

¹ Company "NIREX", Moscow, Russia

* e-mail: 89267583442@nirexgroup.ru

Received February 20, 2021;

Revised March 15, 2021;

Accepted March 27, 2021



Петр Иванович Астраханцев: первый послевоенный директор Ленинградского фармацевтического института

©2021. И.А. Наркевич¹, С.В. Степанов¹, А.О. Волгушева¹, Ю.Ю. Звягин²,
С.А. Воробьева¹, В.В. Перелыгин¹

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

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

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

Поступила в редакцию 08.02.2021 г.

После доработки 03.03.2021 г.

Принята к публикации 15.03.2021 г.

В более чем столетней истории Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета было несколько периодов, когда вуз приходилось восстанавливать после тех или иных событий, связанных с судьбами нашей страны. Очередной такой период наступил после Великой Отечественной войны. Во время нее студенты и преподаватели были частично эвакуированы, частично ушли на фронт, частично продолжали жить и работать в блокадном Ленинграде. Часть материально-технической базы также оказалась в других городах. Часть была разрушена и утеряна. Многого приходилось начинать заново.

В статье на основе неопубликованных архивных документов из петербургских архивов реконструирована биография первого послевоенного директора Ленинградского фармацевтического института, выпускника вуза, ученого-химика П.И. Астраханцева (1905–1961). Его жизненный путь связан был не только с алма-матер, но с работой в ведущей химической организации СССР – Государственном институте прикладной химии (ныне Российский научный центр «Прикладная химия»), – а также преподаванием химии в Первом Ленинградском медицинском институте, Молотовском фармацевтическом институте, Всесоюзном заочном лесотехническом институте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: П.И. Астраханцев; Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; Российский научный центр «Прикладная химия»; история химии; фармацевтическое образование

DOI: 10.17816/phf60338/2713-153X-2021-1-3-104-110

СОКРАЩЕНИЯ:

ЛФИ – Ленинградский фармацевтический институт;
 Главпрофобр – Главное управление профессионального образования;
 ВЛКСМ – Всесоюзный Ленинский коммунистический союз молодежи;
 1-й ЛМИ – Первый Ленинградский медицинский институт;
 ГИПХ – Государственный институт прикладной химии;
 ВКП (б) – Всесоюзная коммунистическая партия большевиков;
 Наркомздрава РСФСР – Народный комиссариат здравоохранения РСФСР.

В апреле 1945 г. директором вновь возрожденного Ленинградского фармацевтического института стал 40-летний Петр Иванович Астраханцев (1905–1961).

Признанный специалист в области химии, выпускник химико-фармацевтического факультета Ленинградского медицинского института, он преподавал в ЛФИ с 1937 года. Теперь ему предстояло наладить работу после трехлетнего перерыва, когда вуз находился на консервации, а студенты и преподаватели были в эвакуации в Пятигорске и Перми.

Петр Астраханцев родился 18 октября 1905 года в г. Чебоксары Казанской губернии (ныне это столица Чувашской Республики). У его родителей И.А. и М.П. Астраханцевых было трое детей. Все они в дальнейшем стали специалистами в естественных науках и трудились в Ленинграде и Чебоксарах.

В 1913–1917 гг. Петр учился в начальной школе в г. Чебоксары. В 1918 г. поступил учеником столяра в цех снарядных ящиков Чебоксарского деревообрабатывающего комбината, где работал его отец. Здесь П. Астраханцев трудился до 1921 года.

Рабочая карьера не прельщала юношу, склонного к чтению книг и получению новых знаний. В 1921–1923 гг. он получил среднее образование на рабочем факультете в Чебоксарах, откуда был направлен на учебу в Ленинград. Восемнадцатилетний юноша избирает медицину, но страсть к химии берет свое, и он в 1923 г. поступает на биолого-фармацевтический факультет Петроградского химико-фармацевтического института.

В первые годы его обучения в вузе происходили реорганизации. Так 8 сентября 1924 г., приказом Главпрофобра институт был реорганизован в химико-фармацевтический факультет Ленинградского государственного университета, а в сентябре 1925 года передан в 1-й ЛМИ в качестве отдельного факультета.

В годы учебы Петр вступил в комсомол, где до 1929 г. состоял ответственным секретарем ячейки ВЛКСМ химико-фармацевтического факультета 1-го ЛМИ. В году студенчества изучал немецкий и английский языки. В 1929 г. он получил диплом химика-фармацевта [1].

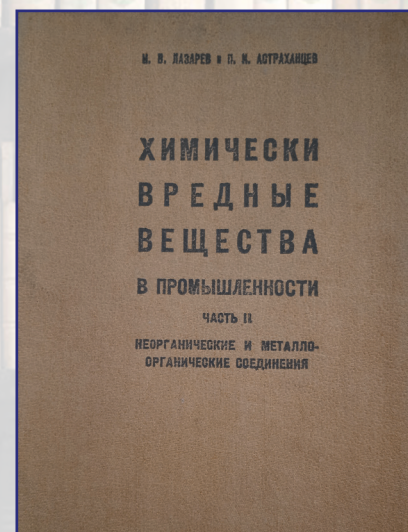
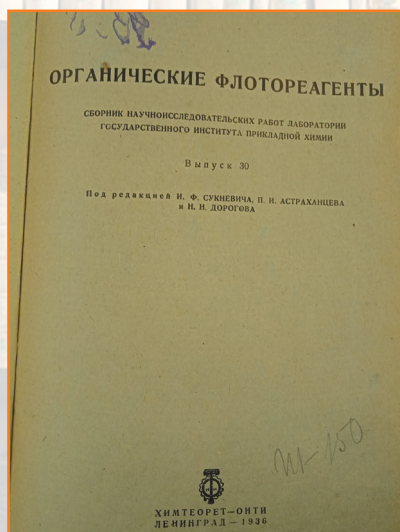
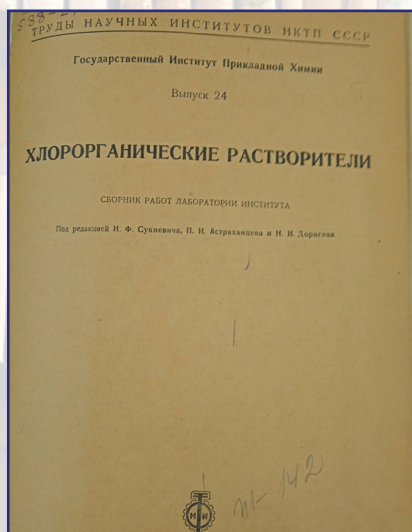
Еще в 1928 г., во время учебы на последнем курсе 1-го ЛМИ, Петр Иванович был откомандирован институтом в аспирантуру Государственного института прикладной химии, которую окончил в 1931 г. с ученой степенью кандидата химических наук.

С 1928 по 1936 гг. работал в ГИПХе. Институт был призван положить начало разработке и созданию в СССР важнейших химических производств, которые отсутствовали в Российской империи. Астраханцев поступил на работу старшим научным сотрудником, затем был назначен заведующим лабораторией органической химии и технологии. С 1932 г. заведовал сектором хлоридных растворителей. Сектор, которым руководил Петр Иванович, занимался проблемами получения и применения основных синтетических органических растворителей. По итогам работы сектора, к Первому Всесоюзному съезду лакокрасочной промышленности СССР, П.И. Астраханцев опубликовал отчет «Методы получения и применения основных синтетических органических растворителей» [2]. В июле 1932 г. он стал членом ВКП(б) [1].

Помимо научной и организационной деятельности Петр Иванович занимался в 1930-х гг. редакционно-издательской подготовкой научных трудов по химии. В 1934–1936 гг. при его участии и под его редакцией выходили научные труды Государственного института прикладной химии. В 1934 г. Астраханцевым совместно с коллегами И.Ф. Сукневичем и Н.Н. Дороговым была подготовлена книга «Хлорорганические растворители: Сборник работ лабораторий» [3], куда вошли статьи по проблемам, исследуемым руководимым им сектором хлоридных растворителей. Через два года под редакцией тех же сотрудников ГИПХа вышел сборник трудов «Органические фотореагенты» [4].

В 1931–1933 гг. П.И. Астраханцев работал в редакции Ленинградского отделения издательства «Госхимтехиздат». Во время работы он подготовил совместно с выдающийся советским токсикологом и фармакологом, основателем ленинградской школы токсикологии Н.В. Лазаревым (1895–

Труды П.А. Астраханцева 30-х годов



1974) справочник «Химически вредные вещества в промышленности: Справочник для инженеров, химиков и врачей» [5]. В 1930–1970-е гг. справочник пользовался заслуженной популярностью среди профессионального сообщества. В 1976 г. вышло его седьмое издание.

Тяга к образованию и повышению квалификации как учено-химика не оставляла П.И. Астраханцева. В 1932–1934 гг. он учился на вечернем отделении химического факультета Ленинградского Ордена Трудового Красного Знамени технологического института имени Ленсовета (ныне – Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)), где получил специальность инженер-химик [1].

В это время Петр Иванович познакомился со своей будущей женой Л.З. Пономаревой. Вскоре у них родилась дочь.

Лариса Захарьевна Пономарева родилась в Петербурге 1910 г. в семье врача. В 1927 г. окончила 217-ю Советскую единую трудовую школу (ныне – СОШ №5 Василеостровского района). Профессия родителей и природные способности привели ее в 1-й ЛМИ, который она окончила в 1934 г. и получила звание врача. С 1931 по 1932 гг. работала государственным санитарным инспектором пищевой промышленности. В 1932–35 гг., параллельно с учебой в вузе, занималась в аспирантуре при Институте гигиены труда и профессиональных заболеваний (ныне СЗНЦ гигиены и общественного здоровья) [6]. В 1939 г. Лариса Захарьевна защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работала на кафедре фармакологии 1-го ЛМИ. Позже, по совместительству, преподавала на кафедре фармакологии Ленинградского фармацевтического института. Решением ученого совета ЛФИ 10 декабря 1946 г. была представлена к ученому званию доцента по медицинским наукам.

В апреле 1934 г. П.И. Астраханцев, по приглашению декана фармацевтического факультета 1-го ЛМИ М.Х. Бергольца, становится доцентом и заместителем заведующего кафедрой

рой органической химии. На факультете он исполнял обязанности ученого секретаря [7].

1 января 1937 г. фармацевтический факультет был выделен в самостоятельный вуз – Ленинградский фармацевтический институт – с четырехлетним курсом обучения, приемом студентов на общих основаниях и присвоением звания провизора [8]. Возрожденный институт возглавил М.Х. Бергольц [9]. П.И. Астраханцев в 1939 г. возглавил в институте кафедру органической химии [7]. В 1938–1940 гг. он работал секретарем парткома ЛФИ [7].

В то время институт включал 17 кафедр, среди которых были кафедры судебной химии, гигиены, социально-экономических наук, органической химии, ботаники, аналитической и неорганической химии, микробиологии, фармакогнозии, физиологии, физической и коллоидной химии и т.д. На них трудились выдающиеся деятели химии и фармации: профессор Б.А. Митропольский, профессор А.А. Лихачев, профессор С.М. Токмачев, профессор В.М. Карасик, профессор А.Ф. Гаммерман, профессор А.С. Гринзберг, доцент Ю.К. Сандер и другие [8].

В январе 1942 г. в нелегких условиях блокадной зимы доцент П.И. Астраханцев вместе с коллегами – исполняющим обязанности директора института профессором Б.А. Митропольским, заместителем директора по учебной и научной части профессором П.Н. Кашкиным, заместителем директора по АХЧ Я.П. Зимовым – организовал при ЛФИ стационар, который функционировал до начала апреля. В нем оказывалась медицинская и фармацевтическая помощь, позволившая спасти десятки жизней преподавателей и студентов [8]. Основные кафедры института: фармацевтической химии, фармакологии, технологии лекарственных форм, аналитической, неорганической, органической химии и микробиологии, – во главе с заведующими вели научно-исследовательскую работу на благо города по изготовлению особо дефицитных препаратов и материалов.

Аспиранты ЛФИ.
Фотография
1940-х гг.



В годы Великой Отечественной войны центром фармацевтического образования в СССР суждено было стать г. Молотову (ныне – Пермь). Здесь существовал Молотовский фармацевтический институт (ныне – Пермская государственная фармацевтическая академия). С началом войны число учащихся увеличилось в нем в два раза. Прибыли эвакуированные студенты из Московского, Ленинградского, частично Днепропетровского и Харьковского фармацевтических институтов. Выпуск провизоров удвоился и составлял 100 человек в год [10]. Преподавательский состав пополнялся за счет эвакуированных научных работников из тех же городов. П.И. Астраханцев тоже трудился здесь. Его жена преподавала на кафедре фармакологии Молотовского медицинского института (сегодня – Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера).

В 1944 г. П.И. Астраханцев работал во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. С. Орджоникидзе в Москве. Здесь он, совместно с инженером В.Е. Гроздинским, подготовил «Указатель новых лекарственных препаратов: (Хим.-технол. раздел)» [11].

С 1 июня 1945 г., на основании приказа Всесоюзного комитета по делам высшей школы и Наркомздрава РСФСР, ЛФИ возобновил работу под руководством Наркомздрава РСФСР (через год переименованного в Министерство здравоохранения РСФСР) [8].

В апреле 1945 г. директором института был назначен П.И. Астраханцев, имевший к этому времени более чем 10-летний опыт преподавания фармацевтических дисциплин и стаж партийной работы.

Здание и оборудование института находились в плачевном состоянии. Из доклада о состоянии ЛФИ 1945 г. известно: «а) система центрального отопления бездействовала; б) полное разрушение водопровода; в) полное разрушение электрохозяйства; г) потолки на значительной площади провалились, штукатурка во многих помещениях отвалилась; д) крыша на 50 % площади пришла в негодность; е) здание и двор были завалены мусором...»

Учебное оборудование и инвентарь частично были эвакуированы в Молотовский фармацевтический институт, возвращены не полностью, из возвращенного инвентаря и оборудования до 50% пришло в негодность (аналитические весы, микроскопы, кварцевая установка и прочее), и их необходимо капитально ремонтировать. Инвентарь хозяйственный за время войны в большинстве был поломан, до 50% инвентаря было вывезено различными организациями, существовавшими лишь во время войны, частично неизвестными организациями» [8].

Проблемы возрождения института легли на плечи директора Астраханцева и многочисленного коллектива, возвратившегося из эвакуации. В тяжелых условиях послевоенного восстановления Ленинграда им пришлось готовить помещения и учебный процесс к сентябрю 1945 г., когда в вуз должны были прийти студенты.

Профессорско-преподавательский состав включал 13 профессоров и 11 доцентов. В числе преподавателей были такие выдающиеся ученые, как профессор А.Ф. Гаммерман, профессор В.П. Ильинский, профессор А.М. Халецкий, профессор П.Н. Кашкин (заведующий кафедрой микробиологии), профессор Ф.А. Сацыперов, профессор Г.Я. Коган (директор института в 1938–1940 гг.), профессор Д.А. Зильбер, профессор А.И. Рапопорт, профессор И.Ф. Сукневич (заведующий кафедрой неорганической химии), профессор И.Е. Стерин (заведующий кафедрой фармакологии), доцент Ю.К. Сандер (заведующий кафедрой галеновых препаратов) [8]. К 1947 г. вели преподавательскую и исследовательскую деятельность 24 кафедры.

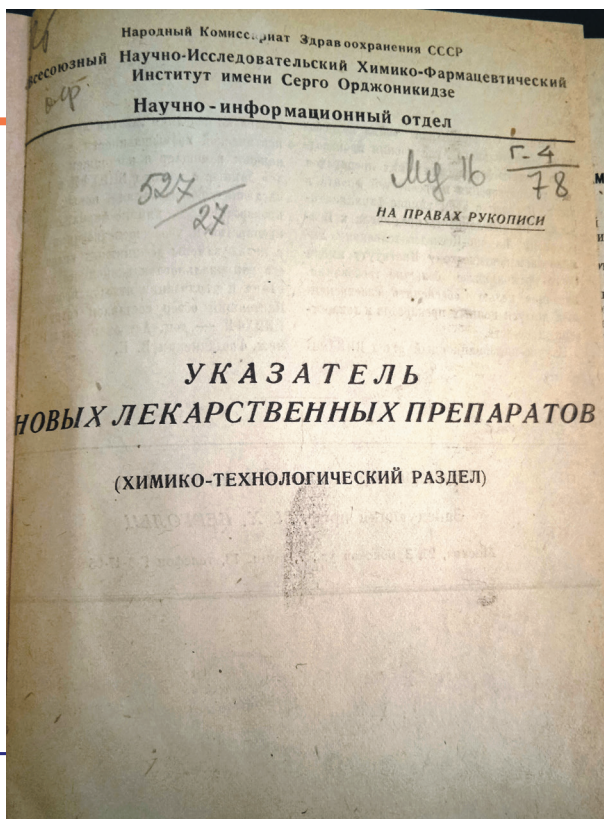
И в этих нелегких условиях в 1945 г. при Ленинградском фармацевтическом институте, усилиями директора и преподавателей, был организован первый в стране химико-технологический факультет по подготовке инженеров-технологов для химико-фармацевтической промышленности с 5-летним сроком обучения [8].

По инициативе профессоров института расширено количество присуждаемых ученых степеней. С 1945 г. вуз имел право присуждать ученую степень не только кандидата фармацевтических наук (это право он получил еще в 1937 г.), но и кандидата химических наук [12]. За период 1946–1950 гг. было защищено пять кандидатских диссертаций.

Несмотря на материально-технические и кадровые проблемы, набор студентов в 1945 г. был проведен сразу на четыре курса фармацевтического и на первый курс химико-технологического факультетов. В конце 1945–1946 учебного года в институте уже обучалось:

- на первом курсе фармацевтического факультета – 181 студент;
- на втором – 107;
- на третьем – 51;
- на четвертом – 87;
- на первом курсе химико-технологического факультета – 86.

Ввиду ограничения числа учащихся, окончивших средние школы в Ленинграде, ЛФИ не мог рассчитывать только на местную молодежь. Из города на Неве было зачислено все-



▲ Этот труд П.И. Астраханцева появился во время Великой Отечественной войны

го около 20 человек, а остальные – из других мест. По этой причине директору института П.И. Астраханцеву пришлось распорядиться начать занятия с 17 сентября, а приемные испытания продлить до 1 октября 1945 г. [13].

В 1946 году уже было выпущено 36 специалистов-провизоров. Выпуск специалистов в 1947 году составил 49 человек, в 1948 году – 103, в 1949-м – 178, в 1950-м – 168 человек [8].

Коллективу института во главе с Петром Ивановичем удалось не только возобновить высшее фармацевтическое образование в Ленинграде, но существенно расширить институт (создать второй факультет), а также увеличить выпуск молодых специалистов для нужд не только города, но и разрушенной войной страны.

Нужно заметить, что особое внимание в этот период придавалось профориентации среди выпускников школ Ленинграда и области. Для этого привлекались, помимо преподавателей, студенты старших курсов, выезжающие на практику и на каникулы. Их снабжали соответствующими печатными материалами. Осуществлялась связь с местными аптекоуправлениями и печатными органами. В институте регулярно проводились дни открытых дверей [8].

Основными научными направлениями ЛФИ стали к 1947 г.:

1. Синтез новых фармацевтических препаратов и изучение их фармацевтического и фармакологического действия.
2. Изучение растительных лекарственных ресурсов СССР.
3. Изучение процессов технологии лекарственных форм и галенового производства.
4. Вопросы анализа фармацевтических препаратов и токсикологического анализа.
5. Биологическая роль антибиотиков [12].

Как видим, эти направления не только развивали наметившиеся в 1930-х годах, но также и отражали насущные проблемы страны в разработке новых препаратов.

В архивном фонде ЦГА СПб сохранились протоколы заседаний ученого совета ЛФИ 1940-х годов, где раскрывается содержание научно-исследовательской деятельности коллектива. На заседаниях обсуждались перспективы дальнейшего развития фармакотерапии, химиотерапии и фармацевтической химии. Отмечалось, что симптоматическая терапия не оправдала себя, в связи с чем есть необходимость двигаться к казуальной и патологической терапии. Проводилась параллель с США, где к 1942 г. уже были достигнуты значительные успехи в исследовании пенициллина, а к 1944 г. его производство достигло больших размеров.

Особое внимание уделялось изучению отечественных растений на предмет содержания в них антибиотиков. Как считали в то время, вирусные инфекции лечению не поддаются, хотя отдельные инфекции почему-то значительно ослабляются сульфаниламидными препаратами.

В области патогенетической фармакотерапии совет обращал внимание на успехи гормональной терапии. Преподаватели поднимали вопросы о влиянии гормонов на процесс старения.

Не обошли стороной и витаминную терапию, имевшую также много положительных отзывов. Так как девизом времени был лозунг «Догнать и превзойти», предлагалось ориентироваться на достижения самой современной медицины [14].

Среди предметов, изучаемых студентами 1940-х годах, следует назвать высшую математику, физику, неорганическую химию, органическую химию, ботанику, физиологию

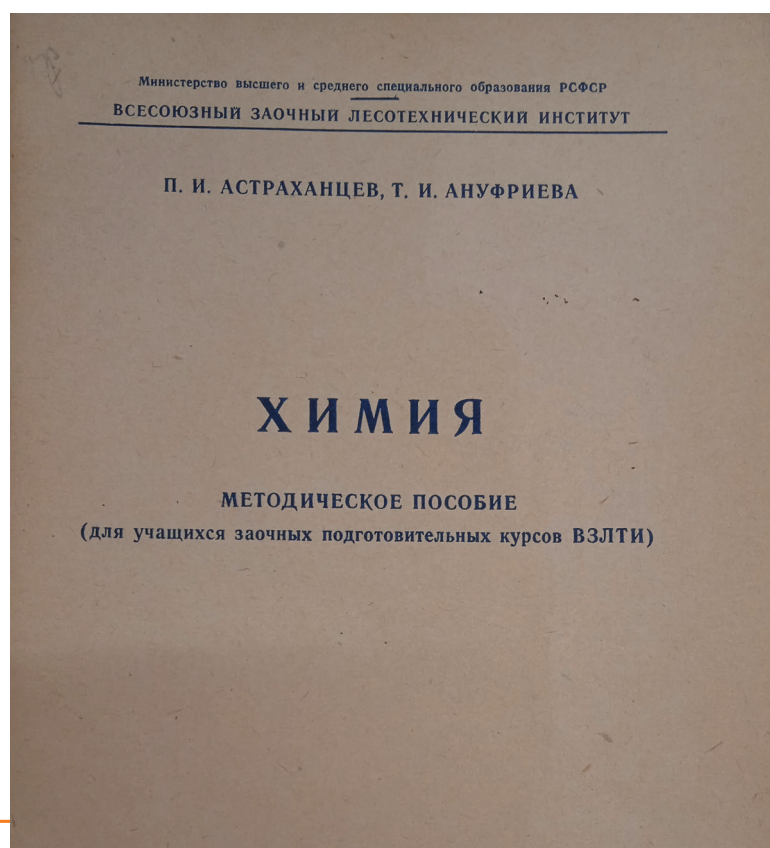
человека, медицинское снабжение, медицинское товароведение, фармацевтическую химию, основы марксизма-ленинизма, иностранный язык, латинский язык и другие.

В 1945–1946 учебном году при непосредственном участии П.И. Астраханцева был существенно обновлен курс «История фармации», который проводился на кафедре организации фармацевтического дела. В архивных документах ЦГА СПб сохранилось описание возобновления чтения этого профессионально-ориентирующего курса: «При педагогической деятельности необходимо отметить ценную помощь, оказанную кафедре доцентом П.И. Астраханцевым, работающим сейчас над темой «Истоки русской фармации». Студенчество проявляет большой интерес к курсу. Лекции по истории фармации слушались с большим интересом и сопровождались постоянными просьбами помочь в углубленном изучении отдельных вопросов. Некоторые из студентов изъявили желание работать над темами по истории фармации в плане подготовки докладов для студенческого научного сообщества» [15].

В 1947 году директором института становится профессор Н.В. Кошкин [8]. Вскоре П.И. Астраханцев покинул родной вуз. До начала 1960-х годов он работал на кафедре общей химии Всесоюзного заочного лесотехнического института (образован в 1948 г., в 1964 г. присоединен к Ленинградской лесотехнической академии им. С.М. Кирова) [16]. В годы работы в этом вузе совместно с Т.И. Ануфриевой написал методическое пособие «Химия для подготовительных курсов в институте, которое выдержало три издания [16].

Скончался П.И. Астраханцев в Ленинграде в 1961 году.

▼ Учебное пособие П.И. Астраханцева



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астраханцев Петр Иванович // ЦГАИПД. – Ф. Р-1728. – Оп. 1. – Д. 176256. – Л. 1–8.
2. Астраханцев, П.И. Методы получения и применения основных синтетических органических растворителей (Сводный отчет работы Лаборатории органич. химии и технологии Гос. ин-та прикл. химии) / П.И. Астраханцев. – Ленинград: Ленхимсектор, 1932. – 22 с.
3. Сукневич, И.Ф. Хлорорганические растворители. Сборник работ лабораторий института / И.Ф. Сукневич, П.И. Астраханцев, Н.Н. Дорогов // ГИПХ. – Вып. 24. – Ленинград: ОНТИ – Химтеорет, 1935. – 146 с.
4. Сукневич, И.Ф. Органические флотореагенты. Сборник работ лабораторий института / И.Ф. Сукневич, П.И. Астраханцев, Н.Н. Дорогов // ГИПХ. – Вып. 30. – Ленинград: ОНТИ – Химтеорет, 1936. – 114 с.
5. Лазарев, Н.В. Химически вредные вещества в промышленности: Справочник для инж-ров, химиков и врачей / Н.В. Лазарев, П.И. Астраханцев. – Ленинград: Госхимтехиздат, 1933.
6. Астраханцева Лариса Захаровна – «Доцент» // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 82. – Л. 4.
7. Астраханцев Петр Иванович // ЦГАИПД. – Ф. Р-1928. – Оп. 1. – Д. 791112а. – Л. 106.–21.
8. Под знаком столетия: [сборник документов по истории СПХФУ] / И.А. Наркевич, С.А. Воробьева, Ю.А. Васягина, А.Ю. Комарков. – Санкт-Петербург: Петербургский модный базар, 2019. – С. 31–46.
9. Наркевич, И.А. Моисей Хаимович Бергольц: первый ректор возрожденного института / И.А. Наркевич, С.В. Степанов, Ю.Ю. Звягин, С.А. Воробьева, В.В. Перелыгин, Д.О. Добрава // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 92–97.
10. Ворожцова, Е.С. Вклад Молотовского фармацевтического института в Великую Победу: Биографический сборник / Е.С. Ворожцова. – Пермь: Пермская государственная фармацевтическая академия, 2020. – С. 21–23.
11. Астраханцев, П.И. Указатель новых лекарственных препаратов: (Химико-технологический раздел) / П.И. Астраханцев, В.Е. Гроздинский. – Москва: Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени Серго Орджоникидзе, 1944. – 12 с.
12. Из истории первого в Советском Союзе фармацевтического института // Сборник научных трудов Института / под ред. Н.В. Кошкина и др.; Отв. ред. А.И. Рапопорт. – Ленинград: Ленинградский фармацевтический институт, 1947. – Т. 1. – С. 3–6.
13. Переписка с Наркомздравами СССР и РСФСР о послевоенном возобновлении работы института, 1945 // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 57. – Л. 1.
14. Протоколы заседаний Совета и Ученого Совета института и материалы к ним, 1946 // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 66. – Л. 1–3.
15. Переписка с Министерством Здравоохранения РСФСР и другими организациями по учебной и научно-исследовательской работе института, 1946 // ЦГА СПб. – Ф. 3133. – Оп. 2. – Д. 63. – Л. 5.
16. Астраханцев, П.И. Химия: Методическое пособие (для учащихся заочных подготовительных курсов ВЗЛТИ) / П.И. Астраханцев, Т.И. Ануфриева. – Ленинград: Всесоюзный заочный лесотехнический институт, 1961. – С. 4.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Алла Олеговна Волгушева, канд. ист. наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alla.volgusheva@pharminnotech.com

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

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

Владимир Вениаминович 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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Stanislav V. Stepanov, Ph.D. in Philology, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: stanislav.stepanov@pharminnotech.com

Alla O. Volgusheva, Ph.D. in Historical Sciences, Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: alla.volgusheva@pharminnotech.com

Yuri Yu. Zvyagin, Issuing Editor, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail: zwjagin@yandex.ru

Svetlana A. Vorobeva, D.Sc. in Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of Social and Humanitarian Disciplines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Pyotr Ivanovich Astrakhantsev: the first post-war director of the Leningrad Institute of Pharmacy

©2021. I.A. Narkevich¹, S.V. Stepanov¹, A.O. Volgusheva¹, Yu.Yu. Zvyagin², S.A. Vorobeva¹, V.V. Perelygin¹

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

² North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia

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

Received February 08, 2021;

Revised March 03, 2021;

Accepted March 15, 2021

There were several periods in the history connected with the rebuilding of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, which is over a century old, due to certain events related to the fate of Russia. One of these periods came after the Great Patriotic War. Some students and teachers were evacuated, some joined front line troops, others stayed in besieged Leningrad to live and work. Part of the facilities was evacuated. Another part was destroyed and lost. It was necessary to start all over again.

Based on unpublished documents from Saint Petersburg archives, this paper reconstructs the biography of P.I. Astrakhantsev (1905–1961), a university graduate, chemist, the first post-war director of the Leningrad Institute of Pharmacy. His life path was connected with Alma Mater, as well as with the work in the leading chemical institution of the USSR – the State Institute of Applied Chemistry (at present the Russian Scientific Center of Applied Chemistry) – he also taught chemistry in the 1st Leningrad Medical Institute, Molotov Pharmaceutical Institute, All-Union Correspondence Forest Engineering Institute.

KEYWORDS: P.I. Astrakhantsev; Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University; Russian Scientific Center of Applied Chemistry; history of chemistry; pharmaceutical education

СПХФУ

с 1919 года на службе
науке и здоровью нации



Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический университет

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-organizacijah-farmaceuticeskoj-otrasli>

Руководитель магистерской программы

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

industrialecology.dept@pharminnotech.com

Роль ученых кафедры психиатрии Военно-медицинской академии в становлении отечественной наркологии и фармакологических методах лечения этой патологии

©2021. А.Г. Чудиновских¹, Ю.Ю. Звягин²

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

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

*e-mail: chag@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.02.2021 г.

После доработки 03.03.2021 г.

Принята к публикации 15.03.2021 г.

В статье рассматривается история становления и развития наркологии в Российской Империи и СССР. Отмечается роль руководителей и психиатров кафедры и клиники душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии в борьбе с алкоголизмом в стране, организации наркологической помощи. Особое внимание уделяется деятельности Владимира Михайловича Бехтерева, выдающегося русского и советского психиатра, невропатолога, физиолога, психолога, основоположника рефлексологии и патопсихологического направления в России. Именно В.М. Бехтерев сделал все, чтобы переломить общественное сознание и перевести алкоголизм из разряда проявлений нравственной распущенности в статус болезни, и организовать его изучение и лечение страдающих этим недугом.

Также затрагиваются вопросы научной разработки сотрудниками и руководителями кафедры вопросов, касающихся наркологии. Показан приоритет отечественных психиатров в теоретическом обосновании и практическом применении условнорефлекторной терапии алкоголизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наркология; душевные болезни; нервные болезни; условнорефлекторная терапия; апоморфин; В.М. Бехтерев; дипсомания; «сухой закон»; Военно-медицинская академия

DOI: 10.17816/phf60392/2713-153X-2021-1-3-112-119

СОКРАЩЕНИЯ:

МХА – Медико-хирургическая академия;

ВМА – Военно-медицинская академия.

Проблема алкоголизма и наркоманий всегда была актуальна для России. Многие виднейшие психиатры уделяли ей большое внимание задолго до того, как наркология выделилась в отдельную специальность.

ВВЕДЕНИЕ

Еще до организации кафедры душевных болезней в Медико-хирургической, как она называлась тогда, академии П.А. Бутковский в 1834 г. одним из первых привел дифференциально-диагностические критерии отграничения душевной болезни от делириозных расстройств, обусловленных приемом алкоголя и наркотических средств [1].

Вопросами наркологии интересовался И.М. Балинский, создатель первой в России кафедры и первой в Европе кафедральной клиники нервных и душевных болезней при МХА. Запойное пьянство (дипсоманию) он рассматривал вне рамок алкоголизма [2].

Позднее В.П. Осипов в работе «Место запойного пьянства (дипсомания) в классификации психозов» показал, что в значительном числе случаев дипсомания является следствием циклотимии [3].

Насколько значима была проблема алкоголизма для И.П. Мержеевского, руководившего кафедрой психиатрии с 1877 г., можно судить по тому, что в первом же номере его журнала «Вестник клинической и судебной психиатрии и неврологии» он поместил свою статью «К вопросу об алкоголизме» [4].

В конце XIX века появляются работы ученика И.П. Мержеевского С.Н. Данило «К физиологической патологии коры мозга при отравлении большими приемами спирта и абсента» (1882), его доклад к Седьмому санитарному съезду земских врачей в Петербурге в 1896 г. «К вопросу о борьбе с алкоголизмом» и речь на 25-летнем юбилее Санкт-Петербургского медицинского общества в 1897 г. «О роли врачей в деле борьбы с алкоголизмом». В 1883 г.

В.Ф. Чиж опубликовал работу «Об изменениях спинного мозга при отравлении морфием, атропином, азотнокислым серебром и бромистым калием», в которой рассматривал актуальные для того времени вопросы наркологии и токсикологии. А.Ф. Эрлицкий в 1889 г. выпустил работу «Об алкогольном параличе».

Борьба за признание алкоголизма болезнью

В конце XIX века в России чрезвычайно оживился общественный интерес к проблеме алкоголизма. Эта проблема приобрела не только медицинский, но и экономический, социальный и даже национальный характер.

Самое пристальное внимание борьбе с пьянством и алкоголизмом уделял И.А. Сикорский. В 1896 г. он основал Юго-Западное общество трезвости – обширную сеть обществ трезвости на Украине и юге России, – и был его председателем. Обусловлено это было тем, что на юге России алкоголь наиболее активно производили и продавали евреи, которых и обвиняли в «спаивании русских и украинцев» [5]. При этом мнения «борцов за трезвость» разделились. Одни обвиняли в спаивании населения государство, озабоченное получением дохода от продажи алкоголя. Другие, в их числе и И.А. Сикорский, вину в этом «шинкарей-кабатчиков евреев, которые после введения казенной винной монополии превратились в ростовщиков-закладчиков» [6]. Наиболее радикальные борцы с алкоголем настойчиво требовали введения «сухого закона», который, в конце концов, был принят в 1914 году. Работы И.А. Сикорского по проблеме алкоголизма: «Алкоголизм и питейное дело», «Надвигающийся великий кризис от вина», «Основы алкогольной политики в России», – имели большой общественный резонанс и носили больше общественно-политический, нежели медицинский, характер.

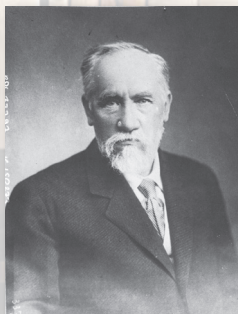
В.М. Бехтерев, возглавивший кафедру и клинику душевных болезней МХА в 1893 г., смотрел на вопрос о необходимости «сухого закона» по-другому. Он признавал, что «при сознании вреда алкоголизма необходимо было бы думать прежде всего и с самого начала о полном его изъятии из свободной продажи населению». Однако считал, что опыт применения запретительных мер в некото-



- А.Ф. Эрлицкий
- И. А. Сикорский



- И.М. Балинский
- И.П. Мержеевский
- В.Ф. Чиж





В.М. Бехтерев

рых штатах Северной Америки показал: сами по себе эти меры, «без предшествующих мероприятий, ослабляющих потребление алкоголя в стране», не приводят к желаемым результатам. В то же время «скандинавские государства и без запретительной системы достигли благотворительных результатов в отношении распространения алкоголя и тем самым подготовили страну к проведению запретительных мер, которые в этом случае могут сказаться благотворительными последствиями» [7].

Владимир Михайлович говорил: «Развитие предупредительных мер борьбы с алкоголизмом должно идти вперед под напором непреложной логики, не допускающей примирения с тем, чтобы бюджетное благополучие государства устраивалось за счет здоровья народа. Однако, чтобы предупредительные мероприятия были целесообразны и осуществимы, необходимо внимательно изучать как экономические и социальные, так и психологические условия алкоголизма, в противном случае реформы будут сводиться к сомнительным паллиативам» [8].

Раньше неумеренное потребление спиртного считалось пороком, нравственной распущенностью. Было естественным полагать, что бороться с ним можно административными мерами.

В клинике душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии (такое учреждение стало называться с 1881г.) алкоголизм полагали душевным заболеванием, которое нужно изучать, а людей, страдающих им, лечить. Еще в 1893г. в Казани В.М. Бехтерев предложил комбинированный метод лечения алкоголизма: сочетание лекарственного лечения с физиотерапевтическим (особенно водолечением), а также применением гипноза и внушения. В 1900 г. он, первым в клинической практике, описал синдром острой мозжечковой атаксии при алкоголизме. В период руководства В.М. Бехтеревым клиникой душевных и нервных болезней ВМА начинались активные научные исследования алкоголизма. На кафедре защищаются серия диссертаций, посвященных данной проблеме: «К вопросу об алкоголизме в Санкт-Петербурге и о мерах общественной борьбы с ним в связи с устройством специальных лечебниц для алкоголиков» (М.Н. Колпаков), «Об изменениях мозгового кровообращения при остром алкогольном отравлении» (К.А. Бейнар), «Влияние алкоголя на развивающийся организм» (И.В. Сажин), «Патологическая анатомия нервной системы при хроническом алкоголизме» (Е.А. Нильсен), «К вопросу о влиянии алкоголизма на частоту поступления с алкогольными психозами в психиатрические заведения в России» (А.Д. Суздальский), «Внимание, психическая работоспособность и ассоциации у страдающих хроническим алкоголизмом» (В.С. Светлов).

При активном участии В.М. Бехтерева были созданы соответствующие общественные организации – комитет Санкт-Петербургского городского попечительства о народной трезвости, общество лечения и призрения алкоголиков. Ученый убедился, что массовые сеансы гипноза оказывают лучший эффект, и обосновал коллективный метод психотерапии алкоголизма. Впоследствии метод стал известен, как «триада В.М. Бехтерева», которую он сам определил как способ, который «состоит в совмещении в одном сеансе... трех рефлексотерапевтических методов: метода убеждения, гипнотического внушения и самовнушения или самоутверждения» [9]. В клинике душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии была открыта амбулатория для первичного приема и лечения больных алкоголизмом. Заведовал ею В.В. Ольдерогге. Стационарное лечение проводилось в противоалкогольной лечебнице на острове Куасари в Финляндии, которая была открыта в 1899 году. Заведовал ей тоже Виктор Васильевич Ольдерогге.

В 1912 г. в структуре Психоневрологического института в Санкт-Петербурге появляется Экспериментально-клинический институт по изучению алкоголизма. Иначе его еще называли Противоалкогольный институт, а с начала 1914 г. в документах встречается название Наркоманический институт. В стационаре Противоалкогольного института, рассчитанном на 50 кроватей, использовались самые современные методы лечения. С 1912 г. в институте, впервые в России (В.М. Бехтерев писал впоследствии: «...а может быть и в мире»), С.Д. Владычко начал читать курс «научно обоснованного лечения алкоголизма». В 1913 г. вышел первый выпуск «Вопросов алкоголизма» – сборника Противоалкогольного института, содержащего оригинальные работы В.М. Бехтерева и его сотрудников.

При этом уже в 1911 г. на международной выставке в Турине проект института получил почетный диплом, а в 1913 г. на Международном противоалкогольном съезде в Париже мировая научная общественность единогласно приняла резолюцию об обращении к правительству России с предложением сделать Противоалкогольный институт в Санкт-Петербурге международным научным центром [10].

В задачи Экспериментально-клинического института по изучению алкоголизма входили:

- выработка концепции комплексного лечения «индивидуального алкоголизма»;
- создание научно обоснованной системы наркологической помощи в России;
- подготовка специалистов-наркологов;
- разработка мер для ограничения развития алкоголизма в стране» [7].

С 1913 г. в воинских частях российской армии, среди солдат и офицеров, были введены курсы противоалкогольного образования [11].

Однако идеи В.М. Бехтерева и его сотрудников подвергались критике со стороны сторонников «сухого закона». Так, в частности, выходящий в Москве журнал «Вопросы психиатрии и неврологии» в отделе «Хроника» сообщал: «... по законопроекту Министерства финансов на содержание алкогольного института в Петербурге испрашивается ежегодно 122435 рублей. Интересно распределение этой суммы. На содержание директора института, его помощника, 4-х врачей, 2-х ассистентов и 6 лаборантов испрашивается 78200 рублей, на содержание же больных, ради которых создается новое учреждение, только 20075 рублей. В институте предполагается всего 50 больных» [12].

Подобные дискуссии со стороны ведущих ученых носили весьма острый и, зачастую, нелицеприятный характер. В числе активных противников создания Экспериментально-клинического института по изучению алкоголизма был И.П. Павлов. Он неоднократно писал в Академию наук, что вред алкоголя давно известен, и изучать его не следует: «Для чего при изучении влияния алкоголя на живой организм требуется учреждение целого естественного факультета? Что значат слова “беспристрастное изучение”? Может ли оно быть беспристрастным, если ведется на деньги казенной палаты питей?». При этом ряд ученых (Сажин, Мендельсон) высказались даже, что организаторы Экспериментально-клинического института «намерены обосновать спаивание населения России» [13].

На утверждение учеников В.М. Бехтерева А. Горелова и С. Михайлова, что небольшое количество алкогольных напитков естественного брожения (не подвергнутых дистилляции) безвредно для организма, И.П. Павлов писал: «Так как объяснение, даваемое г.г. А. Гореловым и С. Михайловым месту о безвредной дозе алкоголя для человека в знаменитой теперь записке об алкогольном экспериментальном институте и принимаемое всерьез г.г. акад. Бехтеревым и проф. Гервером, есть недобросовестность, очевидная для всякого, кто умеет читать по-русски и не отказывается от собственного смысла, то, естественно, с этим прекращается моя дальнейшая переписка со всеми указанными господами. Прибавлю только одно: упаси, господа, отечество от науки и экспериментальных институтов таких академиков, профессоров и врачей» [14]. Называя новое учреждение «Экспериментальным институтом для укрепления вящего господства алкоголя над русской землей», И.П. Павлов писал: «Институт, ставящий себе непременною целью открыть безвредное употребление значительных количеств алкоголя, по всей справедливости, не имеет права именоваться или считаться научным институтом. Институт с такой задачей, очевидно, представлял бы собой своеобразную, постоянную рекламу Казенной Продажи Питей, или в лучшем случае, коммерческую лабораторию при Казенной Продаже Питей. А потому мне кажется, что все те, кому дороги государственные средства, здоровье населения и достоинство русской науки, имеют

обязанность подать свой голос против учреждения института такого названия» [14].

Идеи В.М. Бехтерева в области наркологии остались не реализованными. Экспериментально-клинический институт по изучению алкоголизма просуществовал всего два года. В 1914 г., после вступления России в Первую мировую войну и принятия «сухого закона», его деятельность лишилась смысла. С началом войны в здании института был развернут военный госпиталь.

Возрождение изучения проблемы в СССР

Эксперимент по «радикальному» решению проблемы пьянства в России продолжался и при Советской власти. Но в 1920-е годы «борьба с самогонварением» была признана безуспешной, и в стране вновь была введена государственная монополия на спиртные напитки.

С конца 30-х годов проблему наркоманий начинают исследовать более активно. В.А. Горовой-Шалтан в 1939 г. опубликовал работу «Абстинентный шок и корсаковский психоз при героинизме», а в 1942 г. защитил докторскую диссертацию «О патогенезе морфинной абстиненции».

Подробнее следует сказать о лечении алкоголизма с помощью условнорефлекторной терапии, поскольку данному вопросу на кафедре психиатрии Военно-медицинской академии уделяли особое внимание. Как отмечал С.Г. Жислин: «Первая попытка условнорефлекторного лечения алкоголизма принадлежит Н.В. Канторовичу, который создавал оборонительный рефлекс на алкоголь и связанные с последним раздражители (словесные, зрительные, вкусовые и обонятельные) при помощи установления временной связи с сильным электрокожным воздействием» [15]. Предложенная им в 1929 г. методика условнорефлекторной терапии алкоголизма сочетанием электрокожного болевого раздражения с запахом спирта и видом водочной бутылки до сих пор используется в медицинской практике как в нашей стране, так и за рубежом. Сам Н.В. Канторович считается основателем аверсионной терапии [16].

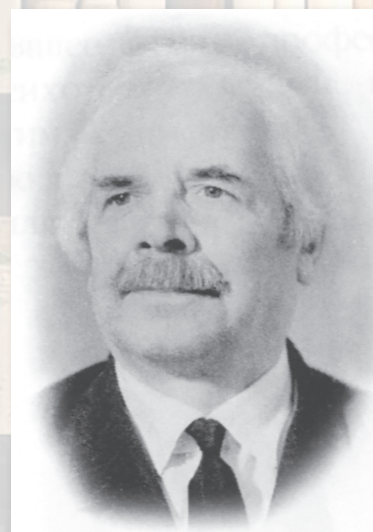
В 1933 г. И.Ф. Случевский и А.А. Фрикен применили в качестве безусловного раздражителя вещество, вызывающее отвращение к алкоголю – апоморфин. Авторы придавали особое значение тому обстоятельству, что апоморфин является прекрасным отвязывающим, успокаивающим и



В.А. Горовой-Шалтан



Н.В. Канторович



И.Ф. Случевский

снотворным средством в случаях острого алкогольного опьянения. В этих целях он с успехом применялся еще в начале текущего столетия.

Интересно, что решающую роль в выборе апоморфина сыграло ознакомление авторов с физиологическими опытами ученика И.П. Павлова Н.А. Подкопаева, которому удалось выработать у собак условный рвотный рефлекс на звук определенного тона путем установления временной связи с инъекциями апоморфина в качестве безусловного раздражителя. Эти данные привели исследователей к идее использовать сходный физиологический механизм для того, чтобы вызывать отвращение к алкоголю путем сочетания приемов последнего с инъекциями апоморфина. Методика И.Ф. Случевского и А.А. Фрикена положила начало новому этапу в терапии алкоголизма, связанному с физиологическим учением И.П. Павлова. Парадокс истории: продолжатели дела В.М. Бехтерева использовали в своей работе открытия ученика Павлова, активно противостоявшего Бехтереву в вопросе об изучении алкоголизма!

В литературе не всегда четко обозначается приоритет отечественных психиатров в теоретическом обосновании и практическом применении условнорефлекторной терапии алкоголизма. Так, во Французской медико-хирургической энциклопедии можно встретить утверждение, что лечение алкоголизма с помощью апоморфина применялось «одновременно и независимо русскими и англичанами» [15]. Подобное утверждение неверно в хронологическом отношении, так как первое сообщение ирландского врача Дента (J.Y. Dent) о лечении алкоголизма с помощью апоморфина было опубликовано в 1940 году. Не менее существенным является то обстоятельство, что так называемая английская методика лечения апоморфином – многократные повторные приемы препарата на протяжении 1–3 суток в сочетании с употреблением алкоголя – существенно отличается от методики, предложенной И.Ф. Случевским и А.А. Фрикеном. Иным является и обоснование выбора лекарства. Сам Дент в работе, опубликованной в 1947 г., обосновывая целесообразность применения апоморфина, придает решающее значение его седативному действию [15].

Со времени опубликования упомянутой статьи И.Ф. Случевского и А.А. Фрикена предложенный ими метод получил дальнейшее развитие в виде целого ряда модификаций, успешно применяемых в практике лечения алкоголизма. Широко распространены и многообразные сочетания апоморфина с целым рядом других фармакологических средств и с психотерапией.

Руководители кафедры психиатрии (а в 1913 г., после увольнения В.М. Бехтерева, кафедра и клиника была разделена на кафедру (клинику) психиатрии и кафедру (клинику) нервных болезней) Военно-медицинской академии советского времени также занимались вопросами наркологии. Н.И. Бондарев (руководитель кафедры с 1947 по 1954 гг.) продолжил исследования В.П. Осипова (возглавившего кафедру психиатрии после ее выделения) о роли аффективных нарушений в генезе запойного алкоголизма и показал роль питуитрина и адреналина в крови больных при этих расстройствах. Н.Н. Тимофеев в 1955 г. опубликовал монографию «Нервно-психические нарушения при алкогольной интоксикации».

Компании по борьбе с пьянством

Интерес к проблемам наркологии в советское время, в отличие от дореволюционного, стимулировался не общественностью, а руководством страны, и носил характер кампаний. Одна из кампаний по борьбе с пьянством и алкоголизмом проходила в 1960-х годах. Постановления



▲ В.П. Осипов



▲ Н.Н. Тимофеев

ЦК КПСС, Совета Министров СССР, приказ МЗ РСФСР № 151 от 25 апреля 1962 г. «О мерах по борьбе с алкоголизмом и наркоманиями» совпали с приходом на кафедру психиатрии Военно-медицинской академии А.А. Портнова. Направление научных исследований кафедры резко поменялось. Кафедра стала курировать союзные разработки по проблеме экзогенно-органических психических расстройств, в том числе и алкоголизма. Были защищены диссертации «Особенности высшей нервной деятельности при зрительных галлюцинациях в состоянии алкогольного делирия» (Е.С. Иванов), «К синдрому логии и патогенезу белой горячки» (Б.С. Фролов).

Как отмечает И.Н. Пятницкая: «А.А. Портнов является основоположником современной наркологии в нашей стране. Опыт изучения химических отравлений позволил ему рассматривать хроническую алкогольную интоксикацию с принципиально новых позиций, выявить новые симптомы алкоголизма. Достаточно сравнить научные исследования в области наркологии до и после 1959-1960 гг., когда появились публикации А.А. Портнова и его учеников. А.А. Портнов вводит понятие синдрома измененной реактивности и описывает входящие в него симптомы (изменение толерантности, исчезновение защитных реакций). Он впервые анализирует влечение к спиртному, выделяет варианты этого влечения, определяет его место в развитии привыкания. Если раньше различие в клиническом состоянии алкоголиков определялось по степени тяжести (И.В. Стрельчук), то А.А. Портнов показал динамичность, стадийность, движение процесса. До А.А. Портнова диагноз алкоголизм ставился только при наличии абстинентного синдрома («не тот пьяница, кто пьет, а тот, кто похмеляется»); А.А. Портнов показал многообразие ранних симптомов болезни, им описана сложная синдромальная структура заболевания, проявляющаяся динамическим взаимодей-

ствием синдромов измененной реактивности, психической и физической зависимости. На основании осевого симптома – изменяющейся толерантности, ее роста, стабилизации и падения – А.А. Портновым выделены три стадии алкоголизма. Универсальность этих критериев была подтверждена впоследствии на примере других форм наркомании. Синдром измененной реактивности, особый характер патологического влечения позволял не только определять этапы болезни, но, главное, выявлять ее на ранней стадии, прежде появления абстинентного синдрома» [17].

Новый подход к проблеме алкоголизма был изложен в монографиях А.А. Портнова «Алкоголизм, особенности развития и течения», опубликованной в 1962 г., и «Клиника алкоголизма», которую он написал в 1971 г. совместно с И.Н. Пятницкой.

Очередная кампания по борьбе с пьянством и алкоголизмом началась во второй половине 1980-х годов. Она была связана с «перестройкой» в стране. Последовавший за ней период социально-экономических потрясений отразился и на наркологии. До противоалкогольной кампании, начавшейся в 1985 г., наркология была, как и во всем мире, частью психиатрии. Теперь в борьбу с алкоголем включилась вся страна. Регионы соревновались: кто больше создал обществ трезвости, закрыл водочных заводов, вырубил виноградников? Министерству здравоохранения нельзя было оставаться в стороне, и в нем приняли решение о создании новой службы – наркологической.

С этого времени наркология появилась как отдельная специальность. Новую службу нужно было срочно комплектовать медицинскими кадрами. Основная масса пришла не из психиатрии, а из других, самых разных медицинских специальностей. Это были люди, которые по каким-либо причинам не смогли или не захотели работать на старом месте. После непродолжительного прохождения курсов усовершенствования они получали сертификат нарколога. Естественно, фундаментальными знаниями психопатологии эти специалисты, в большинстве своем, не обладали.

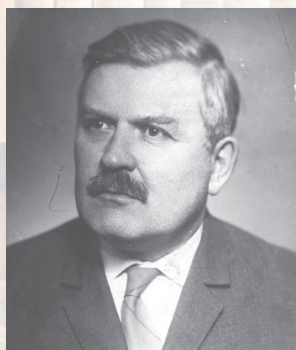
Между тем, после введения анонимного лечения и платных услуг, появилось множество негосударственных коммерческих организаций, которые занимались лечением алкоголизма и наркоманий. Изменились подходы к лечению алкоголизма. Если раньше самыми распространенными были условнорефлекторная (с апоморфином) и сенсibilизационная (с тетурамом) терапия, то в новых условиях их вытеснили разнообразные методы «кодирования». Они не требовали специальных знаний, занимали меньше времени. Важно было лишь произвести на пациента наиболее сильное эмоциональное воздействие.

Проблемам наркологии в этот период была посвящена основная часть научных исследований профессора Л.С. Шпилени, в частности применение методов эфферентной терапии в наркологической практике. Проблемам опитных наркоманий посвящено большинство научных работ профессора А.Г. Софронова. Организацией наркологической помощи в вооруженных силах активно занимались руководители кафедры – В.К. Смирнов, В.В. Нечипоренко и С.В. Литвинцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, руководители и сотрудники кафедры психологии Военно-медицинской академии внесли огромный вклад в становление и развитие отечественной наркологии. Можно сказать, что они стояли, во многом, у ее истоков, и в последующем оставались на передовых рубежах борьбы с нашим национальным бедствием. Добились того, что алкогольную зависимость признали болезнью. Создавали систему лечения больных алкоголизмом. Разрабатывали и внедряли передовые для своего времени методы лечения, многие из которых используются и по сей день. Некоторых из них современники называли основоположниками наркологии своего времени. При этом открытия и разработки сотрудников ВМА широко применяются (и сегодня применяются) не только в армии, но и в гражданской сфере.

- А.А. Портнов
- Л.С. Шпилени
- А.Г. Софронов



- В.К. Смирнов
- В.В. Нечипоренко
- С.В. Литвинцев

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Двирский, А.Е. П.А. Бутковский – основоположник психиатрии славянских стран и его «Душевные болезни» / А.Е. Двирский, С.С. Яновский. – Симферополь: Таврия, 2001. – С. 91.
2. Тимофеев, Н.Н. Иван Михайлович Балинский / Н.Н. Тимофеев // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1977. – Т. 77. – Вып. 12. – С. 1873–1875.
3. Полякова, М.Я. Жизнь и деятельность В.П. Осипова. Из истории отечественной психиатрии / М.Я. Полякова. – Ленинград: ВМА, 1967. – С. 31.
4. Мержеевский, И.П. Алкогольная политика или алкогольное оздоровление. К вопросу об алкоголизме / И.П. Мержеевский // Вестник клинической и судебной психиатрии и неврологии. – 1883. – № 1-2. – С. 25.
5. Солженицын, А.И. Двести лет вместе: в 2 ч. / А.И. Солженицын. – Москва: Русский путь, 2001. – Ч. 1. – 312 с.
6. Сикорский, И.А. Алкоголизм и питейное дело / И.А. Сикорский // Вопросы нервно-психической медицины. – 1897. – Т. 2. – С. 327–361.
7. Бехтерев, В.М. Вопросы алкоголизма и меры борьбы с его развитием. Речь, сказанная при открытии Экспериментально-клинического института по изучению алкоголизма при Психоневрологическом институте 6 мая 1912 г. / В.М. Бехтерев. – Санкт-Петербург, 1912. – 28 с.
8. Бехтерев, В.М. Алкогольная политика или алкогольное оздоровление / В.М. Бехтерев. – Санкт-Петербург: Психоневрологический институт, 1912. – 11 с.
9. Бехтерев, В.М. Новый метод лечения больных хроническим алкоголизмом / В.М. Бехтерев // Сборник научных трудов, посвященных 30-летию деятельности профессора С.А. Бруштейна. – Москва: Ленинград: Главнаука, 1928. – С. 268–270.
10. Акименко, М.А. Вклад Института им. В.М. Бехтерева в развитие наркологии в XX веке / М.А. Акименко, О.Ф. Ерышев // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2004. – № 3. – С. 19–22.
11. Иваникова, М.В. Государственные и медицинские противоалкогольные мероприятия в России в XIX-начале XX века / М.В. Иваникова // Психоневрология в современном мире: материалы к юбилейной научной сессии к 100-летию со дня основания Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – Санкт-Петербург: Человек и здоровье, 2007. – С. 68.
12. Хроника // Вопросы психиатрии и неврологии. – 1912. – № 3. – С. 333.
13. Кузнецов, Ю.М. О полемике В.М. Бехтерева и И.П. Павлова по проблеме борьбы с алкоголизмом в России / Ю.М. Кузнецов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 1996. – № 2. – С. 89–90.
14. Павлов, И.П. Экспериментальный институт для укрепления вящего господства алкоголя над русской землей / И.П. Павлов // Русский врач. – 1912. – Т. 11. – № 20. – С. 700–702.
15. Жислин, С.Г. 30 лет условнорефлекторной терапии алкоголизма / С.Г. Жислин, И.И. Лукомский // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1963. – Т. 63. – Вып. 12. – С. 1884.
16. Канторович, Н.В. Опыт сочетательно-рефлекторной терапии алкоголизма / Н.В. Канторович // Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы. – Москва: Ленинград: Госиздат, 1929. – С. 436–446.
17. Пятницкая, И.Н. К 90-летию со дня рождения А.А. Портнова / И.Н. Пятницкая // Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург: Человек и здоровье, 2005. – С. 165–166.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анатолий Геннадьевич Чудиновских, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: chag@yandex.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

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anatoly G. Tchudinovskih, Doctor of Medicine (MD), Associate Professor of the Department of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; e-mail: chag@yandex.ru

Yuri Yu. Zvyagin, Issuing Editor, North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia; e-mail: zwjagin@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

The role of scientists in the Department of Psychiatry at the S.M. Kirov Military Medical Academy in the development of domestic narcology and pharmacological methods of treating this pathology

©2021. A.G. Tchudinovskih¹, Yu.Yu. Zvyagin²

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

²North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: chag@yandex.ru

Received February 09, 2021;

Revised March 03, 2021;

Accepted March 15, 2021

The study covers the history of the formation and development of narcology in the Russian Empire and the USSR. The role of the heads and psychiatrists in the Department of Psychiatry and the Clinic of Mental and Nervous Diseases at the S.M. Kirov Military Medical Academy in the fight against alcoholism in the country and the organization of drug treatment was identified. Particular emphasis was laid on the work of Vladimir M. Bekhterev, a prominent Russian and Soviet psychiatrist, neuropathologist, physiologist and psychologist, the founder of reflexology and pathopsychological direction in Russia. It was V.M. Bekhterev who did everything to reverse public views on alcoholism and transfer it from the category of moral turpitude to the status of the disease; he organized the research and treatment for alcoholic patients. This paper considers the aspects of scientific development of narcological issues by the staff and heads of the departments. The priority of domestic psychiatrists in the theoretical justification and practical application of conditioned reflex therapy for alcoholism has been shown.

KEYWORDS: narcology; mental disorders; nervous diseases; apomorphine; V.M. Bekhterev; dipsomania; No Alcohol Law; S.M. Kirov Military Medical Academy

Глубокоуважаемые авторы!

В данном разделе печатного издания журнала «Формулы Фармации» мы приводим основные аспекты, касающиеся правил приема статей. Подробная информация об отправке статей, правилах для авторов, авторских правах и конфиденциальности изложена на страницах нашего сайта в рубрике «О журнале».

Для обеспечения большей прозрачности индивидуального вклада авторов (автора) предлагаем воспользоваться одним из вариантов токсономической таблицы, принятой рядом зарубежных издательств, которую авторы используют

в ходе подготовки материалов научной статьи. В результате такого подхода автором могут быть выбраны те или иные направления работы, которые соответствуют вкладу автора в подготовку статьи и международному стандарту авторства.

Токсономическая таблица

Вклад автора	Содержание направления работы
Разработка концепции	Идеи; формулирование или разработка общих исследовательских целей и задач.
Обработка данных	Управленческая деятельность по аннотированию (созданию метаданных), исправлению и ведению исследовательских данных (включая создание системных программ, где это необходимо для интерпретации самих данных) для предварительного и повторного использования.
Аналитика	Применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа или синтеза данных исследования.
Поиск источников финансирования	Получение финансовой поддержки для проекта, ставшего результатом этой публикации.
Исследование	Экспериментальное исследование или сбор данных/доказательств.
Методология	Разработка методов исследования или проектирование моделей.
Руководство проектом	Управление и распределение обязанностей во время планирования и выполнения научно-исследовательской деятельности.
Материальное обеспечение	Предоставление исследовательских материалов, реактивов, веществ, пациентов, лабораторных образцов, животных, контрольно-измерительных приборов, вычислительных ресурсов или других средств анализа.
Программное обеспечение	Программирование, разработка программного обеспечения; проектирование компьютерных программ; разработка компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода.
Сопровождение проекта	Контроль и ответственность руководства за планирование и выполнение научно-исследовательской деятельности, включая наставничество по отношению к основной группе исследователей.
Проверка достоверности результатов исследования	Проверка, в рамках деятельности или отдельно, общей репликации/воспроизводимости результатов/экспериментов и других результатов исследований.
Визуализация данных	Разработка презентаций опубликованной работы или материалов исследования; отдельных таблиц, графиков, рисунков и фотографий.
Первоначальный проект	Подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы, в частности написание первоначального проекта (включая перевод по существу).
Переработка первоначального текста на основе рецензий и редактирования	Подготовка, создание и/или презентация доработанной работы представителями первоначальной исследовательской группы. Ответы на вопросы рецензентов, в том числе до и после публикации.

Авторские права

Авторское соглашение (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «Формулы Фармации» (Извлечение)

Издательство (далее — Издатель), с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц (далее — Автор), с другой стороны, заключить настоящее соглашение (далее — Соглашение) о публикации научных материалов (далее — Статья) в научном журнале «Формулы Фармации» (далее — Журнал) на нижеуказанных условиях.

1. Общие положения

1.1. Настоящее Соглашение в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса РФ является публичной офертой (далее — Оферта), полным и безоговорочным принятием (акцептом) которой в соответствии со ст. 438 Гражданского кодекса РФ считается отправка Автором своих материалов путем загрузки в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее — Интернет) или на электронную почту редакции.

1.2. В соответствии с действующим законодательством РФ в части соблюдения авторского права на электронные информационные ресурсы, материалы сайта, электронного журнала или проекта не могут быть воспроизведены полностью или частично в любой форме (электронной или печатной) без предварительного согласия авторов и редакции журнала, которое может быть выражено путем размещения соответствующего разрешения (открытой лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY) в соответствующем разделе сайта Журнала (по месту размещения публикуемых материалов) в сети Интернет. При использовании опубликованных материалов в контексте других документов необходима ссылка на первоисточник.

1.3. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

[...]

4. Общие условия оказания услуг

4.1. Издатель оказывает услуги Автору только при выполнении следующих условий:

- Автор предоставил путем загрузки статьи все материалы, соответствующие требованиям Оферты;
- Автор осуществил Акцепт Оферты.

4.2. Услуги предоставляются Автору на безвозмездной основе.

4.3. В случае если материалы предоставлены Автором с нарушением правил и требований настоящей Оферты, Издатель вправе отказать в их размещении.

4.4. Издатель в течение срока действия Договора не несет ответственность за несанкционированное использование третьими лицами данных, предоставленных Автором.

5. Права и обязанности Сторон

5.1. Автор гарантирует:

- что он является действительным правообладателем исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации Статьи Издателем в Журнале;

- что Статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);

- что Автором получены все необходимые разрешения на используемые в Статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Автор не является;

- что Статья не содержит материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати в соответствии с действующими законодательными актами РФ, и ее опубликование и распространение не приведет к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

- что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

- представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.

- не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;

- в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и приняты Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;

- читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;

- вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

- передавать третьим лицам электронную копию опубликованной Статьи, предоставленную ему Издателем согласно п. 5.4 настоящего Соглашения, целиком или частично для включения Статьи в базы данных и репозитории научной информации с целью продвижения академических или научных исследований или для информационных и образовательных целей при условии обеспечения ссылок на Автора, Журнал и Издателя.

5.4. Издатель обязуется:

- опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;

- по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

- предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;

– соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

– осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);

– проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;

– при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;

– размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;

– устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегия Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлекцией Журнала не вступает;

– временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;

– вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[...]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Автора, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

– по соглашению Сторон в любое время;

– по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы компьютерной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[...]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

– фамилия, имя, отчество;
– индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);
– дата и место рождения;
– сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;
– адреса места регистрации и фактического места жительства;
– адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;
– номера контактных телефонов; номера факсов;
– сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77 - 76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10. 2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation foreign countries
Языки	русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«Eco-Vector» LLC «North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House»
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of Medical and Biological Problems and Environmental Protection Publishing House»
Главный редактор	Владимир Перелыгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Vladimir Perelygin
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Nikolai Efimov
Заместитель главного редактора – выпускающий редактор	Юрий Звягин Тел.: + 7(911) 938-36-79 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Yuriy Zvyagin
Управляющий редактор	Михаил Жариков	Mikhail Zharikov
Литературный редактор	Наталья Шевкун	Natalya Shevkun
Технический редактор	Людмила Склярова	Lyudmila Sklyarova
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Корректор	Олеся Макарова	Olesya Makarova
Администратор сайта	Иван Перелыгин	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 31.03.2021 Заказ 3

Мнение редакции может не совпадать с мнениями авторов публикуемых материалов.

BIOCAD

Biotechnology Company

BIOCAD — международная инновационная биотехнологическая компания, объединяющая научно-исследовательский центр мирового уровня, современное фармацевтическое производство, доклинические и клинические исследования.

Компания производит препараты предназначенные для лечения самых сложных заболеваний, таких как рак, ВИЧ, рассеянный склероз и т. д. Наш приоритет — непрерывная работа над инновационными проектами в области разработки препаратов для новых биологических мишеней.

Главная ценность компании — её команда. Каждый сотрудник BIOCAD сочетает в себе уникальный опыт и знания!



60 препаратов в портфеле, **из них 20** биологические



2500 сотрудников, **из них 30%** научные сотрудники



Более 40 лабораторий



32 года — средний возраст сотрудников



Более 40 препаратов в разработке



4 зарубежных офиса
9 производственных площадок

Свяжитесь с нами:


+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru, biocad.ru




@biocad



СПХФУ

Россия, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А 

8 (812) 499-39-00 

spcu.ru 